

بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* (rs5219) با استعداد

ابتلاء به دیابت بارداری: یک مرور متاآنالیز

سید سبحان بحرینی^۱، اکرم آهنگرپور^۲، خجسته حسینی نژاد^۳، سعید بیطرف^۴، محمدرضا دباغ^{۵*}،
محدثه عقلی مقدم^۶، امیرحسین مهدی زاده^۷، مجتبی آقایی^۸

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی خلیج فارس، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴. دکتری تخصصی اپیدمیولوژی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۵. کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
۶. دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران.
۷. کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۸. کارشناس ارشد هماتولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۰۷

خلاصه

مقدمه: تغییر در فعالیت ژن کانال پتاسیم یک‌سو کننده داخلی زیرخانواده J عضو ۱۱ *KCNJ11* به دلیل وجود برخی از پلی مورفیسم‌های این ژن، اثرات گسترده‌ای بر روی فرآیندهای متابولیک افراد مبتلا به دیابت بارداری (GDM) دارد. مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز حاضر با هدف ارزیابی دقیق‌تر ارتباط بین پلی مورفیسم *KCNJ11* (rs5219) و GDM انجام شد.

روش کار: در این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز، جستجوی ادبیات برای شناسایی مقالات مرتبط در پایگاه‌های الکترونیکی مانند PubMed، Web of Science، Scopus، Cochrane، EMBASE و برخی پایگاه‌های فارسی زبان انجام شد. از نسبت شانس OR و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسم‌های *KCNJ11* (rs5219) و استعداد ابتلاء به GDM در چهار مدل ژنتیکی استفاده شد.

یافته‌ها: در مجموع تعداد ۵۵۷۸ شرکت‌کننده از ۶ مقاله وارد متاآنالیز شدند. ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* (rs5219) و GDM در جمعیت مورد مطالعه از طریق مدل ژنتیک جمعی ($p=0/049$ ؛ $OR=1/00$ ؛ $CI: 1/30-1/00$)؛ $OR=1/14$ و مدل ژنتیکی مغلوب ($p=0/033$ ؛ $OR=0/75$ ؛ $CI: 0/75-0/98$)؛ $OR=0/86$ ؛ $CI: 0/95$ ؛ $OR=1/15$ و مدل ژنتیکی آللی ($p=0/136$ ؛ $OR=0/93$ ؛ $CI: 1/69$)؛ $OR=1/25$ ؛ $CI: 0/95$ ؛ $OR=1/15$ و مدل ژنتیکی غالب ($p=0/157$ ؛ $OR=1/41$ ؛ $CI: 0/94$ ؛ $OR=1/15$) وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* با استعداد ابتلاء به GDM در زنان مرتبط است. با این حال، مطالعات بیشتری بر اساس نژادهای مختلف برای تأیید نتایج مطالعه حاضر مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم *KCNJ11* (rs5219)، دیابت بارداری، متاآنالیز، *KCNJ11*

* نویسنده مسئول مکاتبات: محمدرضا دباغ؛ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱-۳۳۱۱۲۵۱۷؛ پست الکترونیک: dabbagh200@gmail.com

مقدمه

دیابت دوران بارداری (GDM)^۱ را به‌عنوان هر درجه‌ای از عدم تحمل گلوکز در هنگام شروع و یا اولین تشخیص در دوران بارداری گزارش می‌کنند. این بیماری شایع‌ترین عارضه متابولیک در دوران بارداری است که در حدود ۱۸-۱۲٪ از تمام بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱، ۲). عوامل خطر شناخته شده برای استعداد ابتلاء به GDM شامل: سن مادر، نژاد و وجود سابقه خانوادگی ابتلاء به دیابت نوع ۲ (T2D)^۲ می‌باشد. چاقی مادر نیز به‌طور مستقل می‌تواند احتمال بروز GDM را افزایش دهد. GDM می‌تواند باعث ایجاد خطراتی برای سلامت مادر، جنین در حال رشد و فرزندان در کوتاه‌مدت و بلندمدت شود (۳، ۴). در حدود ۵۰-۲۰٪ از زنان مبتلا به GDM، در آینده در معرض خطر ابتلاء به T2D قرار می‌گیرند و همچنین استعداد ابتلاء به سندرم‌های متابولیک و بیماری‌های قلبی - عروقی در این زنان بیشتر به‌نظر می‌رسد. علاوه بر این فرزندان بیماران GDM نیز بیشتر در معرض ابتلاء به T2D و چاقی در سنین پایین هستند (۷-۵).

به‌طور کلی GDM زمانی ایجاد می‌شود که انسولین ترشح شده از سلول‌های بتاپانکراس قادر به جبران مقاومت به انسولین ناشی از بارداری نباشد و یا در عملکرد سلول‌های بتاپانکراس اختلال ایجاد شده باشد، که در این حالت گیرنده‌های انسولینی به درستی عمل نمی‌کنند و منجر به افزایش سطح گلوکز خون در دوران بارداری می‌شود (۸، ۹). با این‌که فرآیند بیماری‌زایی GDM هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این بیماری می‌تواند حاصل تعامل پیچیده میان عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی باشد (۱۰).

بر اساس مطالعات صورت گرفته، چندین کاندید ژنی برای GDM در زنان مبتلا به این بیماری گزارش شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به ژن کانال پتاسیم یک‌سو کننده داخلی زیرخانواده J عضو ۱۱

(*KCNJ11*)^۳ اشاره کرد که در موقعیت کروموزومی 11p15.1 قرار دارد و دارای یک اگزون ۳۹۰ آمینواسیدی است که پروتئین kir6.2 را کد می‌کند (۱۱، ۱۲). چهار پروتئین kri6.2 به همراه چهار رسپتور تنظیم‌کننده سولفونیل اوره (*SUR*)^۴ با تشکیل یک کمپلکس اکتامری، کانال پتاسیمی حساس به ATP (*KATP*)^۵ را تشکیل می‌دهند. این کانال نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی را در تنظیم متابولیسم گلوکز به‌ویژه در سلول‌های بتاپانکراس ایفاء می‌کند (۱۵-۱۳). فعالیت کانال *KATP* توسط نسبت ATP به ADP تنظیم می‌شود. با افزایش یافتن نسبت ATP به ADP کانال‌ها مهار می‌شوند که در نتیجه ترشح انسولین در گردش خون را در پی دارد و با کاهش نسبت ATP به ADP، این کانال‌ها در حضور یون‌های منیزیم باز می‌شوند و در نهایت با ورود یون‌های پتاسیم به درون سلول، ترشح انسولین سرکوب می‌شود (۱۳، ۱۶، ۱۷). بنابراین می‌توان گفت کانال‌های پتاسیمی در ترشح انسولین به‌ویژه در سلول‌های بتاپانکراس نقش مهمی ایفا می‌کنند و هرگونه نقص در ترشح و عملکرد این کانال‌ها می‌تواند در مکانیسم بیماری‌زایی GDM نقش ویژه‌ای داشته باشد (۲۰-۱۸).

ژن *KCNJ11* دارای چندین پلی‌مورفیسم شناخته شده می‌باشد که در بسیاری از انواع دیابت‌ها مورد مطالعه قرار گرفته شده است و می‌توانند در بیان mRNA ژن *KCNJ11* و پروتئین آن (kir6.2) اثرگذار باشد و آن‌ها را تنظیم کند. از جمله این پلی‌مورفیسم‌ها (*KCNJ11* rs5219) است. مطالعات مختلفی به نقش این پلی‌مورفیسم در استعداد ابتلاء به دیابت‌های مختلف به‌خصوص GDM گزارش کرده‌اند. شواهدی وجود دارد مبنی بر این‌که پلی‌مورفیسم rs5219 ممکن است بار ناحیه اتصال ATP کانال‌های پتاسیمی را تغییر دهد و باعث کاهش حساسیت این کانال‌ها به ATP شود و این کاهش حساسیت، سبب افزایش فعالیت کانال‌ها و سرکوب ترشح انسولین می‌شود. این رو به‌نظر می‌رسد

³ Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11

⁴ Sulfonyleurea receptor

⁵ The ATP-sensitive K⁺-channels

¹ Gestational diabetes mellitus

² Type 2 diabetes

گرفتند. جستجوی دستی نیز با بررسی منابع تمامی مقالات مرتبط با موضوع انجام شد.

معیارهای ورود و خروج مطالعات در این پژوهش توسط دو محقق به طور مستقل ارزیابی شد و هرگونه اختلاف بین دو داور ارزیابی کننده، از طریق بحث و گفتگو و در صورت لزوم با مشورت با داور سوم برطرف شد. شرایط ورود مستندات به متآنالیز حاضر به شرح زیر بود: ۱- مطالعاتی که به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به بیماری *GDM* پرداخته بودند، ۲- طراحی مطالعات از نوع مطالعات مشاهده ای (مورد-شاهدی) بود، ۳- فراوانی ژنوتیپی و آلی برای هر کدام از پلی مورفیسم ها در گروه های کنترل و *GDM* گزارش شده بود، ۴- تشخیص بیماران مبتلا به *GDM* بر اساس معیارهای طبقه بندی شده بود (۲۲، ۲۳) و ۵- مستندات دارای داده های قابل استخراج، برای محاسبه نسبت شانس (OR^2) با فاصله اطمینان ۹۵٪ بودند. همچنین مطالعات مروری، مطالعات حیوانی، گزارش های موردی و مطالعاتی که اطلاعات کافی و قابل استخراجی نداشتند، از بررسی متآنالیز حذف شدند.

ارزیابی کیفیت و استخراج داده ها

در این مطالعه متآنالیز، محققان کیفیت مقالات را بر اساس مقیاس اصلاح شده نیوکاسل اتاوا (NOS)^۲ که شامل ۸ بخش در ۴ دسته است، ارزیابی کردند که این مقیاس ها شامل: انتخاب، مقایسه، مواجهه و نتیجه می باشند (۲۴). بر اساس امتیازات اکتسابی، مطالعات از لحاظ کیفیت، به ترتیب به صورت کیفیت پایین ۰-۳، متوسط ۳-۶ و یا کیفیت بالا ۶-۹ طبقه بندی شدند. مطالعات با کیفیت پایین از روند ارزیابی خارج شدند.

در ادامه با استفاده از یک چک لیست از پیش تنظیم شده، مقالات نهایی توسط پژوهشگران آماده فرآیند استخراج شدند (۲۵، ۲۶). این چک لیست شامل نام نویسندگان، سال انتشار پژوهش، نوع طراحی مطالعه، مکان انجام مطالعه، نژاد افراد شرکت کننده، میانگین و دامنه سنی افراد، حجم نمونه، نوع تکنیک تشخیصی و مقدار فراوانی آلی و ژنوتیپی در شرکت کنندگان بود.

این پلی مورفیسم می تواند در استعداد ابتلاء به انواع مختلف دیابت به ویژه *GDM* تأثیرگذار باشد (۱۱، ۱۲). با توجه به نتایج متناقض و بحث برانگیز مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، هنوز به طور مشخصی ارتباط میان پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به *GDM* به دلایلی همچون حجم نمونه کمتر و برخی از محدودیت های نژادی، نشان داده نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط میان پلی مورفیسم rs5129 ژن *KCNJ11* با استعداد ابتلاء به *GDM* به روش مروری نظام مند و متآنالیز انجام شد.

روش کار

پژوهش حاضر، بر اساس دستورالعمل های گزارش نویسی منتخب برای مطالعات مروری سیستماتیک و متآنالیز (PRISMA) انجام شد (۲۱). پروتکل این مرور سیستماتیک و متآنالیز در سامانه ثبت بین المللی آینده نگر بررسی های سیستماتیک (¹PROSPERO) ثبت شد (CRD42022360497). تمامی فرآیندهای جستجو، انتخاب مطالعات، ارزیابی کیفیت و استخراج داده ها توسط دو محقق مستقل جهت کاهش سوگیری های احتمالی انجام شد.

استراتژی جستجو

با هدف دستیابی به مستندات مرتبط با پژوهش، پایگاه های اطلاعاتی الکترونیکی فارسی زبان مانند MagIran، IranMedex، SID و همچنین پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Web of Science، Scopus، Cochrane و EMBASE برای یافتن تمام مقالات چاپ شده و منتشر شده به زبان انگلیسی، جستجو شدند. این جستجو با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی *KCNJ11* به همراه کلمات *polymorphism*، *variations*، *variant* و نیز ترکیب آن با *GDM*، *gestational diabetes mellitus*، از طریق عملگرهای جستجو "OR" و "AND" در قسمت عنوان، چکیده و کلید واژه های مقالات انجام شد. تمام مقالات تا تاریخ ۱ سپتامبر ۲۰۲۲ مورد بررسی قرار

² Odds ratio

³ Newcastle-Ottawa Scale

¹ Prospective Register of Systematic Reviews and meta-analyses

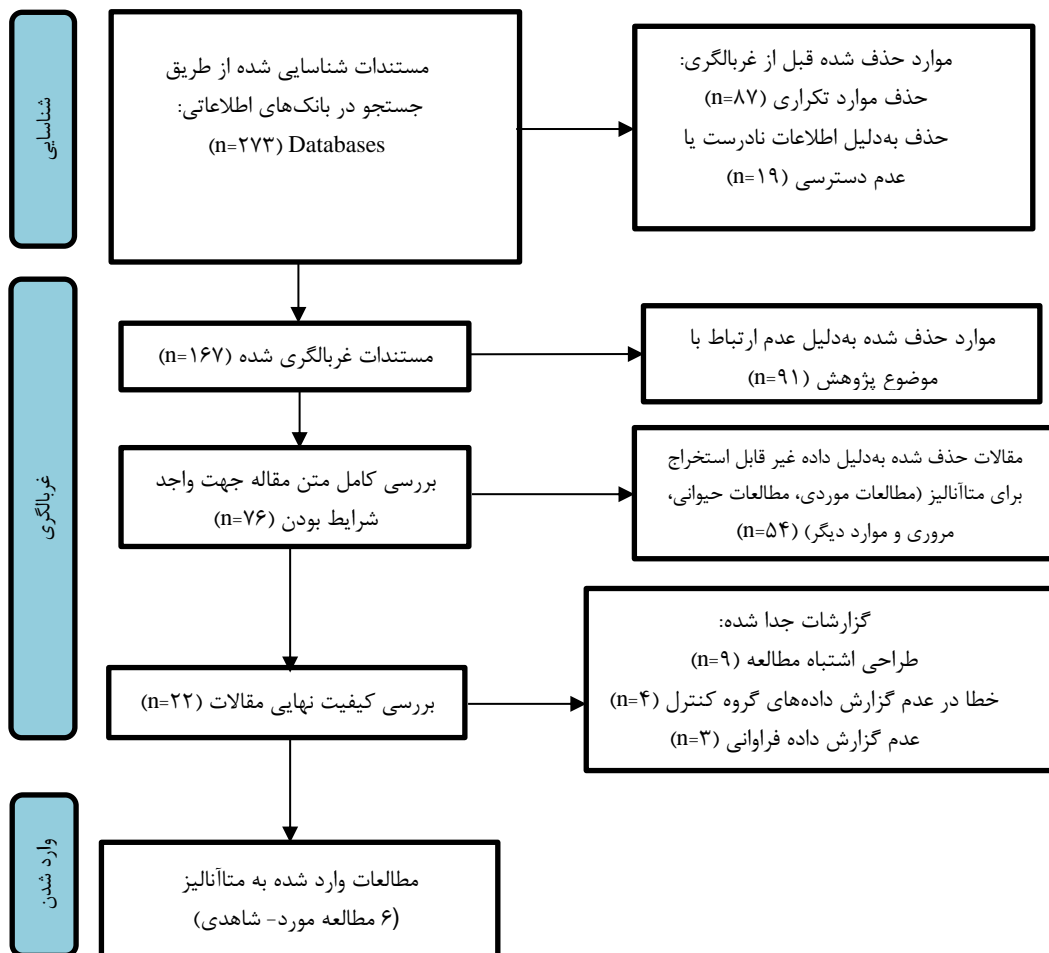
هرگونه اختلاف بین دو محقق اصلی با بحث یا مشورت با محقق ناظر سوم برطرف شد.

تجزیه و تحلیل آماری

از OR و فاصله اطمینان $CI: 95\%$ به منظور ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11(rs5219)* و خطر ابتلاء به GDM استفاده شد. همچنین برای سنجش ناهمگنی بین مطالعات از آزمون Q و شاخص I^2 استفاده شد (۲۷). مطالعات با ناهمگنی I^2 بیش از 50% در دسته ناهمگنی بالا و کمتر از 50% جزء ناهمگنی درجه پایین قرار گرفتند. با توجه به شاخص I^2 و مقدار

ناهمگنی بین مطالعات، از مدل اثرات ثابت و در برخی موارد مدل اثرات تصادفی برای انجام متاآنالیز استفاده شد (۲۸، ۲۹)، همچنین اهمیت OR با استفاده از آزمون Z ارزیابی شد.

آزمون تحلیل حساسیت مطالعات، با حذف هر مطالعه به صورت منفرد از متاآنالیز انجام شد. برای ارزیابی سوگیری انتشار از آزمون‌های Egger و Begg استفاده شد و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار CMA^1 (نسخه ۳/۷) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از 0.05 به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد (۳۰، ۳۱).



شکل ۱- فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

¹ Comprehensive Meta-Analysis

یافته‌ها

ویژگی‌های مطالعات وارد شده

در مجموع تعداد ۲۷۳ مطالعه یافت شد که به دلیل عدم دسترسی، اطلاعات نادرست و داده‌های تکراری، ۱۰۶ مقاله از پژوهش حذف شدند. مرحله غربالگری با خواندن عنوان و چکیده ۱۶۷ منبع باقی‌مانده آغاز شد که از این تعداد، ۹۱ مقاله به دلیل بی‌ارتباط بودن با موضوع پژوهش حذف شدند. در ادامه، غربالگری مستندات با خواندن کامل تمامی منابع انجام شد و ۷۰ مقاله به علت داده نامناسب و غیرقابل استخراج و همچنین طراحی

اشتباه از تحقیق حذف شدند. در نهایت ۶ مطالعه منتخب از نوع مورد-شاهدی وارد فرآیند متآنالیز شدند. در بررسی متآنالیز حاضر از ۶ مطالعه‌ای که در مورد بیماری GDM بحث کرده بودند، حجم نمونه‌ای به اندازه ۵۵۷۸ نفر در بازه سنی ۶۸-۱۸ سال به دست آمد. حجم نمونه مطالعات برگرفته از ۵ کشور لهستان، کره، روسیه، هند، سوئد و همچنین از ۳ نژاد متفاوت بود. طراحی مقالات واجد شرایط نیز شامل مطالعات مشاهده‌ای از نوع مورد-شاهدی بود (جدول ۱).

جدول ۱- ویژگی‌های مطالعات موجود در مرور سیستماتیک و متآنالیز

نمره کیفیت مطالعات Newcastl e-ottawa	یافته‌ها	تکنیک تشخیصی	حجم نمونه	سن	معیار تشخیص GDM	نژاد	کشور	نوع مطالعه	نویسنده/ سال/ رفرنس
۷	نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های ژن <i>KCNJ11</i> و <i>KCNQ1</i> rs5219 و rs151290 و rs2237892 عوامل خطر مهم مرتبط با توسعه GDM در جمعیت مورد مطالعه نیستند.	PCR, TaqMan	GDM: ۲۰۴ کنترل: ۲۰۷	-	IADPSG (۲۳)	Caucasian	لهستان	مورد-شاهدی	مچپر و همکاران (۲۰۲۲) (۱۱)
۸	این مطالعه نشان داد که تنها دو نوع ژن <i>MTNR1B</i> (rs1387153) و <i>rs10830963</i> به طور قابل توجهی با افزایش خطر ابتلاء به GDM در زنان روسی مرتبط است. این ارتباط حتی پس از تعدیل عوامل مختلف مانند سن، BMI قبل از بارداری و سابقه پزشکی قابل توجه بود.	PCR, TaqMan	GDM: ۶۸۸ کنترل: ۴۵۴	GDM: ۳۱/۹ ± ۴/۵ کنترل: ۲۹/۵ ± ۴/۷	IADPSG (۲۳)	Caucasian	روسیه	مورد-شاهدی	پوپوا و همکاران (۲۰۲۱) (۳۲)
۷	نتایج نشان داد زنان باردار با ژنوتیپ TT ژن <i>KCNJ11</i> (RS5219) در معرض خطر بالای ابتلاء به GDM هستند و ارتباط قابل توجهی با وضعیت قند خون و مقاومت به انسولین نشان می‌دهند.	PCR	GDM: ۲۳۰ کنترل: ۲۴۰	GDM: (۱۸-۳۸) کنترل: (۱۸-۳۸)	DIPSI (۳۴)	Mixed	هند	مورد-شاهدی	لنین و همکاران (۲۰۱۸) (۳۳)
۸	زنایی که ترکیبی از آلل‌ها را دارند و از مدل هتروزیگوت پیروی می‌کنند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به GDM هستند. علاوه بر این، زنایی که فعالیت بدنی کمتری دارند، بیشتر مستعد ابتلاء به GDM هستند. با این حال، هیچ تفاوت معنی‌داری در سایر پارامترهای سبک زندگی یا سطوح لیپید بین زنان با و بدون آلل‌های جزئی SNP یافت نشد.	PCR	GDM: ۲۷۸ کنترل: ۱۷۹	GDM: ۳۱/۸ ± ۴/۸ کنترل: ۲۹/۴ ± ۴/۸	Russian national consensus (۳۶)	Caucasian	روسیه	مورد-شاهدی	پوپوا و همکاران (۲۰۱۷) (۳۵)

چو و همکاران (۲۰۰۹) (۳۷)	مورد-شاهدی	کره جنوبی	Asian	Third International Workshop-Conference on GDM (۳۸)	GDM: کنترل: ۳۲/۰ ± ۳/۹	GDM: کنترل: ۶۴/۷ ± ۳/۶	۸۶۹	این مطالعه نشان داد که GDM و T2D ممکن است یک زمینه ژنتیکی مشترک داشته باشند، زیرا انواع ژنتیکی تعیین کننده خطر T2D نیز با GDM مرتبط هستند.
شات و همکاران (۲۰۰۵) (۳۹) <td>مورد-شاهدی</td> <td>سوئد</td> <td>Caucasian</td> <td>European Diabetic Pregnancy Study Group (۴۰)</td> <td>GDM: کنترل: ۳۲/۲ ± ۰/۲</td> <td>GDM: کنترل: ۳۰/۵ ± ۰/۱</td> <td>۵۸۸</td> <td>تفاوت معنی داری را در فراوانی ژنوتیپ بین زنان مبتلا به GDM و گروه شاهد غیر دیابتی نشان داد. فراوانی آلل K نیز در زنان مبتلا به GDM افزایش یافته بود که نشان دهنده استعداد ابتلاء به GDM بود.</td>	مورد-شاهدی	سوئد	Caucasian	European Diabetic Pregnancy Study Group (۴۰)	GDM: کنترل: ۳۲/۲ ± ۰/۲	GDM: کنترل: ۳۰/۵ ± ۰/۱	۵۸۸	تفاوت معنی داری را در فراوانی ژنوتیپ بین زنان مبتلا به GDM و گروه شاهد غیر دیابتی نشان داد. فراوانی آلل K نیز در زنان مبتلا به GDM افزایش یافته بود که نشان دهنده استعداد ابتلاء به GDM بود.

در این متآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* (rs5219) و خطر ابتلاء به بیماری GDM، با استفاده از مدل آللی (T vs C) Allelic، مدل جمعی Additive (TT vs CC)، مدل مغلوب و مدل غالب Recessive (TT vs CT+ CC) و مدل غالب

در این متآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* (rs5219) و خطر ابتلاء به بیماری GDM، با استفاده از مدل آللی (T vs C) Allelic، مدل جمعی Additive (TT vs CC)، مدل مغلوب و مدل غالب Recessive (TT vs CT+ CC) و مدل غالب انجام شد (جدول ۲) (۴۱، ۴۲).

جدول ۲- فراوانی ژنوتیپها و آللها در پلی مورفیسم *KCNJ11* (rs5219) بین گروه GDM و گروه کنترل

شماره	نویسنده /سال/ رفرنس	گروه GDM		گروه کنترل		فراوانی آللها				
		T	C	T	C	گروه کنترل	گروه GDM	فراوانی ژنوتیپها		
		TT	CT	CC	TT	CT	CC	TT	CT	CC
۱	مچگر و همکاران (۲۰۲۲) (۱۱)	۱۴۹	۲۵۹	۲۵۹	۱۵۵	۲۵۹	۱۵۵	۳۱	۹۳	۸۳
۲	پوپوا و همکاران (۲۰۲۱) (۳۲)	-	-	-	-	-	-	۱۵۹	۲۱۷	۷۴
۳	لنین و همکاران (۲۰۱۸) (۳۳)	۱۳۳	۳۲۷	۳۲۷	۸۸	۳۹۲	۱۴۳	۲۹	۳۰	۱۸۱
۴	پوپوا و همکاران (۲۰۱۷) (۳۵)	-	-	-	-	-	-	۵۶	۹۲	۳۱
۵	چو و همکاران (۲۰۰۹) (۳۷)	-	-	-	-	-	-	۱۰۲	۲۷۳	۲۵۴
۶	شات و همکاران (۲۰۰۵) (۳۹)	-	۴۹۶	-	۹۰۴	-	-	۱۶۴	۵۷۶	۴۴۰

مطالعات از مدل اثرات تصادفی استفاده شد ($p=0/009$ ، $I^2=78/58$).

در ادامه تجزیه و تحلیل دادهها، تعداد ۶ مطالعه، اطلاعات کافی را در سه مدل جمعی، مغلوب و غالب گزارش کردند. ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم *KCNJ11* (rs5219) و استعداد ابتلاء به بیماری GDM در زنان بر اساس مدل ژنتیکی جمعی (TT vs CC)، یافت شد ($p=0/049$ ؛ $CI: 1/00-1/30$ ؛ $OR=1/14$) (شکل ۳). با بررسی میزان پراکندگی دادهها در این مدل، ناهمگنی معنی داری تشخیص داده نشد. در نتیجه از مدل اثرات ثابت برای محاسبه نتایج استفاده شد ($p=0/349$ ، $I^2=10/42$).

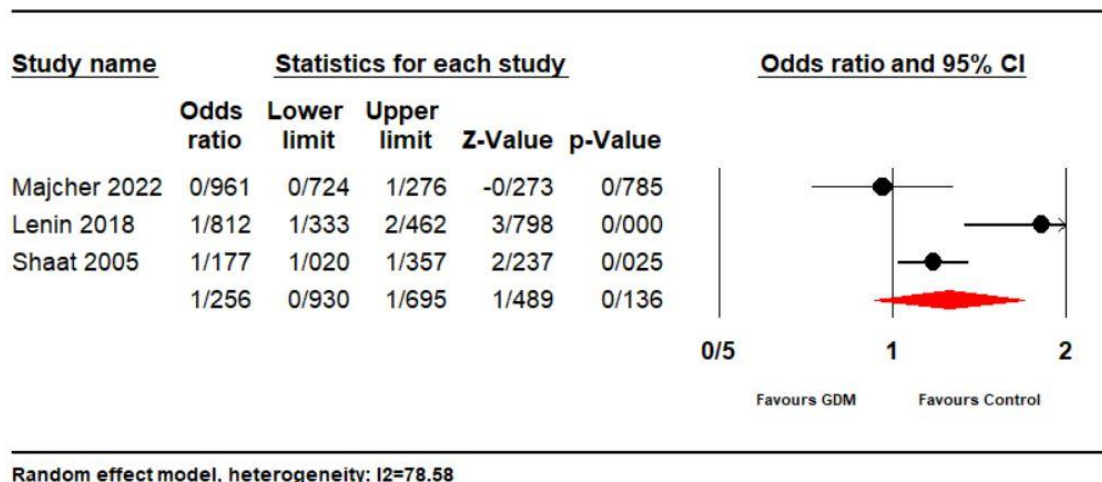
متآنالیز ارتباط بین پلی مورفیسم ژن (*rs5219*) *KCNJ11* و خطر ابتلاء به بیماری GDM

از مقالات واجد شرایط، ۳ مطالعه اطلاعات کافی را برای انجام متآنالیز ارتباط پلی مورفیسم (*rs5219*) *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به بیماری GDM، بر اساس مدل آللی (T vs C) دارا بودند. نتایج متآنالیز بر اساس مدل آللی (T vs C)، ارتباط معنی داری را بین آلل T و خطر ابتلاء به GDM در کل جمعیت مورد مطالعه نشان نداد ($p=0/136$ ؛ $CI: 0/93-1/69$ ؛ $OR=1/25$) (شکل ۲). همچنین ناهمگنی زیادی در بین مطالعات بر پایه مدل آللی تشخیص داده شد که بر همین اساس، برای ترکیب و کاهش ناهمگنی بین

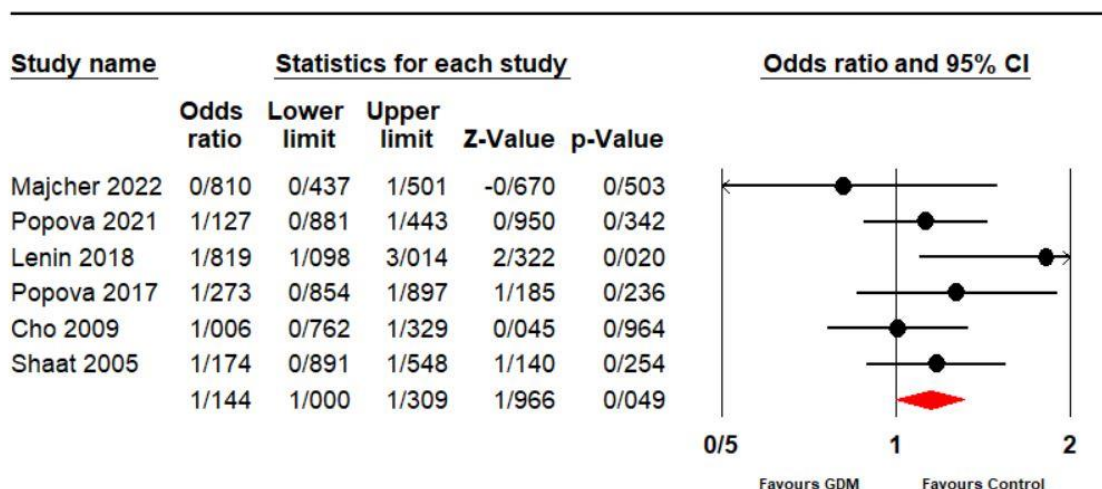
همچنین در متآنالیز ژنوتیپها بر اساس مدل غالب (TT+ CT vs CC)، هیچ رابطه معنی‌داری بین مدل غالب پلی‌مورفیسم (rs5219) *KCNJ11* بر پایه حامل ژنوتیپی TT+ CT و استعداد ابتلاء به GDM وجود نداشت ($p=0/157$; CI $0/94-1/41$; $I^2=0/95$ ؛ $OR=1/15$) (شکل ۵). همچنین میزان ناهمگنی در این مطالعه $60/56\%$ بود که ضمن معنی‌دار بودن، در رده مطالعات با ناهمگنی بالا قرار گرفت. از این رو از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات و تعدیل ناهمگنی استفاده شد ($I^2=60/56$ ، $p=0/027$).

شکل ۴ ارتباط بین پلی‌مورفیسم (*KCNJ11* rs5219) و استعداد ابتلاء به GDM را در مدل مغلوب (TT vs CC+ CT) نشان می‌دهد که بر این اساس، ارتباط معنی‌داری بر پایه مدل مغلوب به‌واسطه حامل ژنوتیپ‌های CC+ CT و استعداد ابتلاء GDM یافت شد ($p=0/033$ ؛ CI $0/75-0/98$ ؛ $OR=0/86$).

در این بررسی متآنالیز، مقدار پراکندگی و ناهمگنی داده‌های گزارش شده معنی‌دار نبود و از مدل اثرات ثابت برای گزارش نتایج استفاده شد ($I^2=11/30$ ، $p=0/343$).

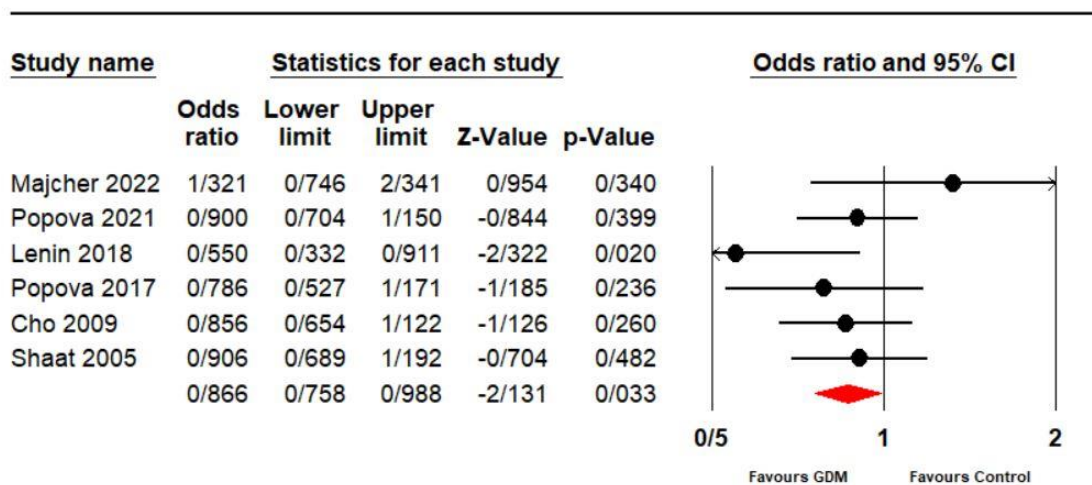


شکل ۲- نمودار انباشت (Forest plot)، ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل آلی (T vs C)



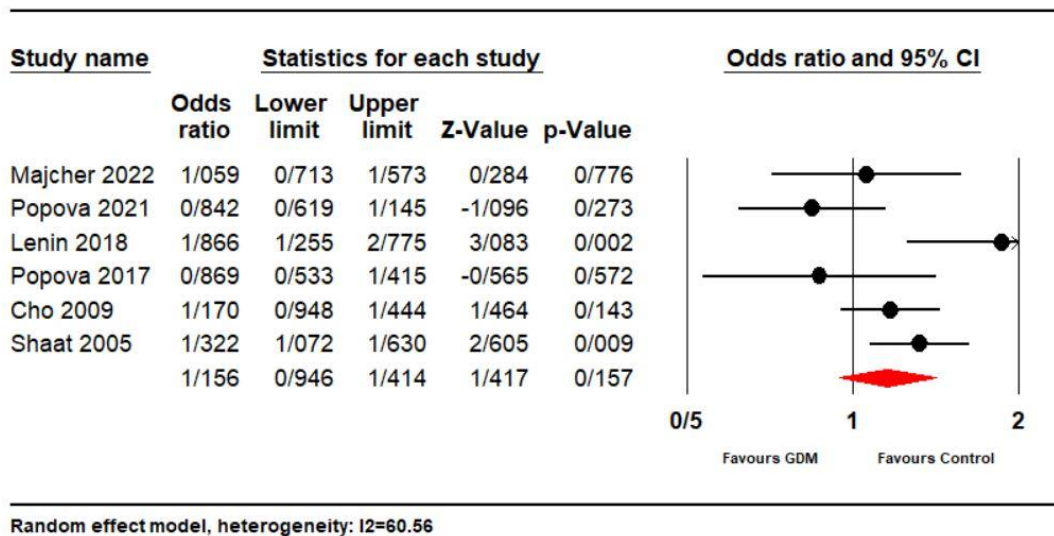
Fixed effect model, heterogeneity: I²=10.42

شکل ۳- نمودار انباشت (Forest plot)، ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل جمعی (TT vs CC)



Fixed effect model, heterogeneity: I²=11.30

شکل ۴- نمودار انباشت (Forest plot)، ارتباط بین پلی مورفیسیم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل مغلوب (TT vs CT+ CC)



شکل ۵- نمودار انباشت (Forest plot)، ارتباط بین پلی مورفیزم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل غالب (TT+ CT vs CC)

سوگیری انتشارات

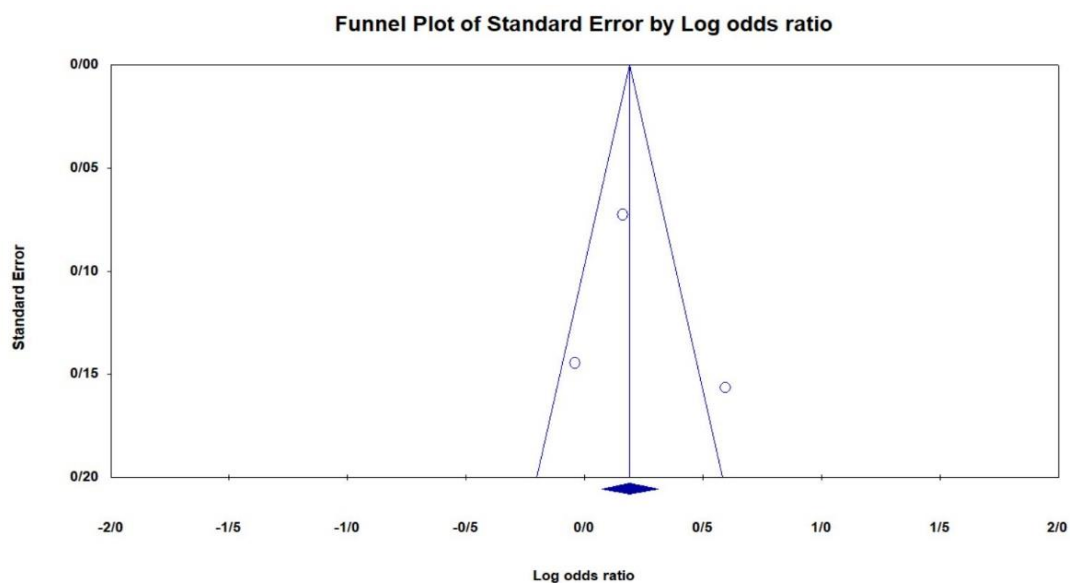
برای شناسایی سوگیری‌های انتشار از تست‌های Begg و Eggers و همچنین نمودار کیفی (Funnel plot) استفاده شد. بر اساس نتایج به دست آمده از متاآنالیز چهار مدل آلی، جمعی، مغلوب و غالب، سوگیری انتشار قابل توجهی در هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی شناسایی نشد ($p > 0.05$). مقادیر p برای تست‌های Begg و Eggers در جدول ۳ و نمودارهای کیفی در شکل ۹-۶ نشان داده شده است.

تحلیل حساسیت

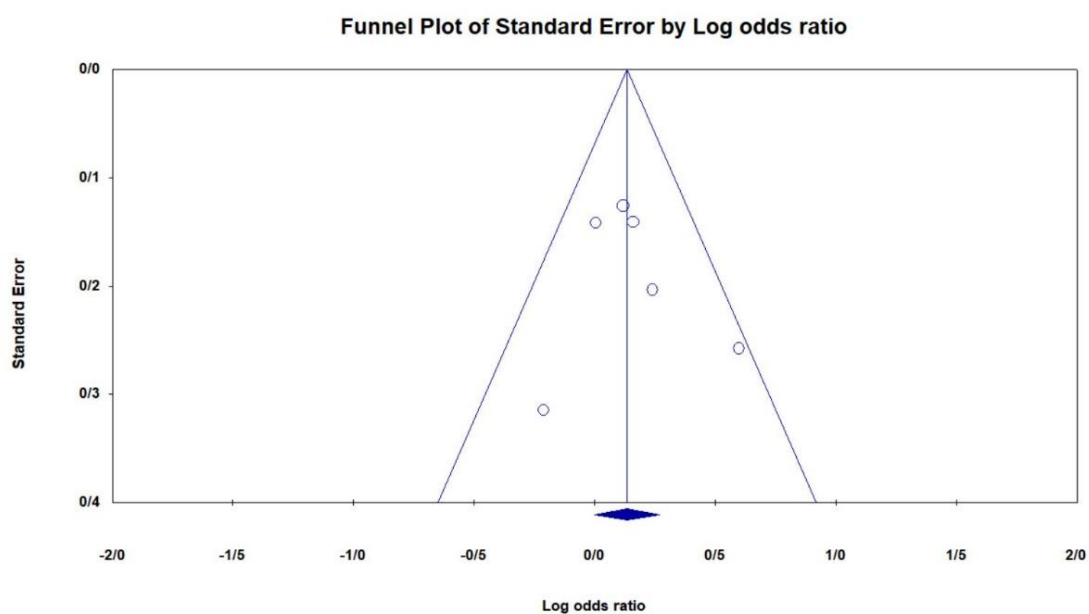
آنالیز تحلیل حساسیت از طریق حذف منفرد و متوالی هر یک از مطالعات انجام شد. OR پس از حذف هر کدام از مطالعات، از نظر آماری انحراف معنی‌داری نشان نداد که می‌توان نتیجه گرفت هیچ کدام از مطالعات به تنهایی تأثیر قابل توجهی بر نتیجه نهایی مطالعات نداشتند.

جدول ۳- مقادیر p تست‌های Begg و Eggers در متاآنالیز مدل‌های ژنتیکی

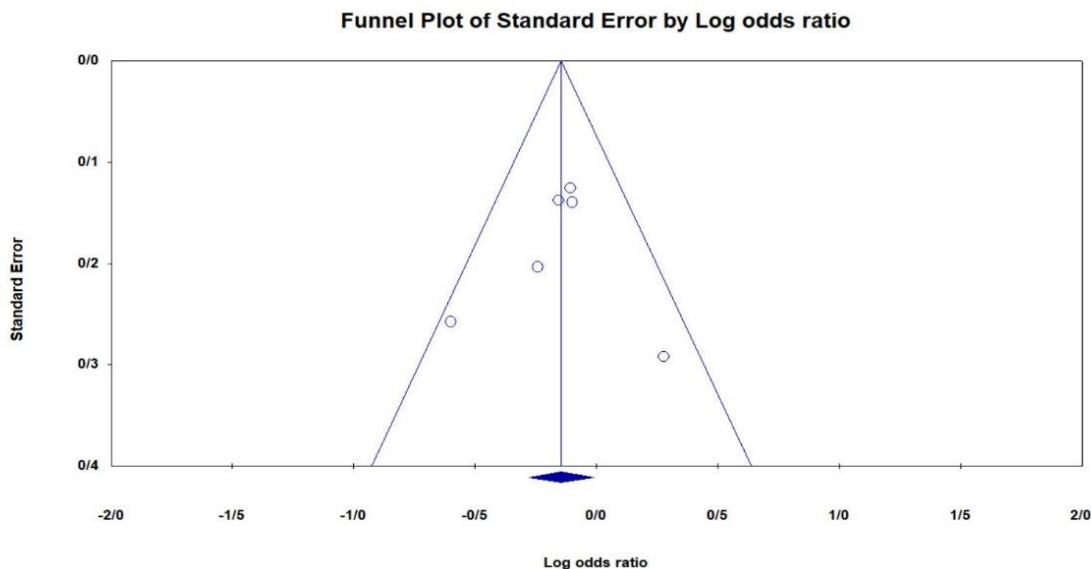
مدل ژنتیکی	Begg's Test (P)	Egger's test (P)
T vs. C	۰/۶۰۱	۰/۷۹۴
TT vs. CC	۰/۸۵۰	۰/۶۷۹
TT vs. CC + CT	۰/۸۵۹	۰/۷۹۴
TT +CT vs. CC	۰/۵۷۳	۰/۷۰۵



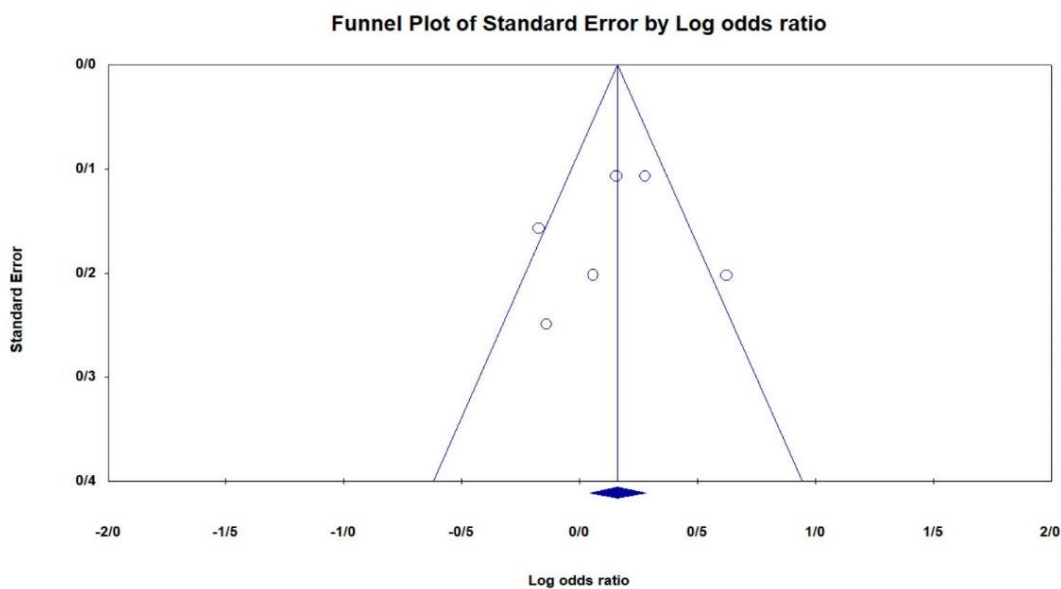
شکل ۶- نمودار کیفی (FUNELPLOT)، ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل آلی (T vs C)



شکل ۷- نمودار کیفی (FUNELPLOT)، ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل جمعی (TT vs CC)



شکل ۸- نمودار کیفی (FUNNELPLOT)، ارتباط بین پلی مورفیسزم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل مغلوب (vs CT+ CC TT)



شکل ۹- نمودار کیفی (FUNNELPLOT)، ارتباط بین پلی مورفیسزم ژن *KCNJ11* و استعداد ابتلاء به GDM در مدل غالب (TT+ CT vs CC)

محیطی افزایش می‌یابد. در ایجاد و بروز این بیماری، ژن‌های زیادی نقش دارند. ژن‌هایی مانند *TCF7L2*، *IRIS1*، *MTNR1B* و *KCNQ1* از جمله ژن‌هایی هستند که مورد توجه تحقیقات جامع ژنتیکی قرار گرفته‌اند. نقش این ژن‌ها در تنظیم ترشح انسولین، مقاومت به انسولین و متابولیسم گلوکز گزارش شده است و در ابتلاء به انواع مدل‌های دیابت همراهی

بحث

GDM به‌عنوان شایع‌ترین عارضه دوران بارداری شناخته می‌شود. این اختلال با پیامدهای نامطلوب در طی دوران بارداری و همچنین عوارض طولانی‌مدت در مادر و فرزند همراه است (۴۳، ۴۴). مطالعات مختلفی گزارش می‌کنند که استعداد ابتلاء به GDM به‌عنوان یک بیماری چندعاملی، با تأثیرات ژنتیکی و عوامل

نشان می‌دهند (۲۵، ۴۵، ۴۶).

در گذشته مطالعات متعددی پلی‌مورفیسم‌های ژن *KCNJ11* را به‌عنوان عوامل خطر برای بیماری‌های T2D و دیابت نوع ۲ پس از پیوند^۱ PTDM بررسی کرده‌اند (۴۹-۴۷)؛ اما تاکنون هیچ بررسی متآنالیز در زمینه ارتباط بین پلی‌مورفیسم (*KCNJ11*(rs5219) و استعداد ابتلاء به GDM، بر اساس مدل‌های ژنتیکی انجام نشده است. این پژوهش اولین مطالعه مروری برای بررسی ارتباط خاص میان این پلی‌مورفیسم و GDM می‌باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بر اساس مدل‌های جمعی و مغلوب، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم (*KCNJ11*(rs5219) و استعداد ابتلاء به بیماری GDM در زنان وجود دارد. همچنین تحلیل حساسیت بیانگر این بود که هیچ‌کدام از مطالعات به‌تنهایی تأثیر قابل‌توجهی بر نتیجه نهایی مطالعات نداشتند.

مکانیسم

اگرچه بارداری با افزایش مقاومت با انسولین در زنان باردار همراه است، اما شمار زنان بارداری که مبتلا به GDM می‌شوند، زیاد نیست. این مقاومت به انسولین که در دوران بارداری ایجاد می‌شود، ممکن است ناشی از ترکیب افزایش چاقی مادر و اثرات حساسیت‌زدایی به انسولین به‌خاطر محصولات جفت باشد (۵۰).

به‌طور معمول، افزایش مقاومت به انسولین در دوران بارداری با افزایش ترشح انسولین توسط پانکراس جبران می‌شود؛ اما زمانی که یک ژن معیوب باعث کاهش ترشح انسولین شود، GDM بروز پیدا می‌کند (۱۸). ژن *KCNJ11* بر اساس موقعیت و عملکردش به‌عنوان یک عامل کلیدی در تنظیم ترشح انسولین، توجه محققین را به‌عنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده برای T2D به خود جلب کرده است (۵۱).

مطالعات نشان داده‌اند که برخی ژنوتیپ‌ها ممکن است باعث مهار آزادسازی انسولین از پانکراس شوند. به‌نظر می‌رسد عملکرد پلی‌مورفیسم rs5129 ژن *KCNJ11* در تنظیم پروتئین‌های کانال پتاسیمی یک‌سو کننده داخلی، می‌تواند در استعداد ابتلاء به GDM و بروز

مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که واریانت rs5219 با تأثیر بر کانال پتاسیمی ATP از طریق افزایش آستانه غلظت ATP برای ترشح انسولین، تأثیر دارد (۱۱، ۵۲، ۵۳).

علاوه بر این، در مطالعه پوپوا و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی افرادی از قومیت قفقازی انجام گرفت؛ واریانت (*KCNJ11*(rs5219) با عدم تحمل گلوکز و تبدیل اختلال تحمل گلوکز به T2D در قومیت قفقازی مرتبط بود (۳۵).

مقایسه‌ها:

در مطالعات قبلی، ارتباط پلی‌مورفیسم مورد مطالعه و T2D اثبات شده است. زنانی که به GDM مبتلا می‌شوند، ۷ برابر سایرین در خطر ابتلاء به T2D هستند (۵۵). مانند آنچه در مطالعه حاضر مشاهده شد، در مطالعه ژانگ و همکاران (۲۰۱۳) ارتباط معنی‌داری بین GDM و واریانت rs5219 ژن *KCNJ11* مشاهده شد. همچنین در این مطالعه مدل‌های مختلف ژنی آزمون نشده بود، اما نتایج بیانگر این بود که T allele واریانت rs5219 است که با GDM ارتباط دارد (۱۸). در متآنالیز کایو و همکاران (۲۰۱۴)، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم و T2D با استفاده از مدل‌های مختلف ژنتیک انجام شد. نتایج این مطالعه در همه مدل‌های ژنتیکی یعنی هموزیگوت، هتروزیگوت، غالب و مغلوب برآورد شد و این در حالی است مدل غالب، نتایج متفاوتی نسبت به مطالعه حاضر داشت (۵۱).

بر اساس تجزیه و تحلیل آماری نتایج، ناقلین ژنوتایپ TT پلی‌مورفیسم (*KCNJ11*(rs5219) در مدل جمعی (Additive) یک رابطه حاشیه‌ای معنی‌دار با خطر ابتلاء به GDM نشان دادند که تنها با نتایج مطالعه لنین و همکاران (۲۰۱۸) هم‌سو بود و در سایر مطالعات ارتباط معناداری یافت نشد (۳۳).

همچنین نتایج متآنالیز لنین و همکاران نشان داد که ژنوتایپ CT + CC به‌صورت معنی‌داری در حاملین گروه کنترل بیشتر از گروه بیمار بود که نشان‌دهنده پایین بودن احتمال ارتباط ژنوتایپ CT + CC در پلی‌مورفیسم (*KCNJ11*(rs5219) و استعداد ابتلاء به GDM است. با این حال نتایج مطالعه مچچر و همکاران

¹ Post-transplant diabetes mellitus

ژنتیکی خود برای بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم $KCNJ11(rs5219)$ و T2D نیاز به حجم نمونه‌ای در حد چند هزار نفر دارد، که ممکن است حجم نمونه این متآنالیز برای تشخیص ارتباط GDM و پلی‌مورفیسم را به چالش بکشد. مطالعه نجفی و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که BMI یک ریسک فاکتور بسیار مؤثر در بروز GDM می‌باشد (۵۶)، اما داده‌های لازم برای کنترل BMI به‌عنوان یک مخدوشگر در مطالعات اولیه متآنالیز موجود نبود. تعریف GDM در مطالعات مختلف متفاوت بود و این می‌تواند تا حدی نتایج این مطالعه را مخدوش نماید. در نهایت با توجه به در نظر گرفته نشدن خطاهای طبقه‌بندی مبتنی بر جمعیت و برخی متغیرهای بالقوه مخدوشگر، نیاز به مطالعات جامع می‌باشد. توصیه می‌شود در مطالعات آینده علاوه بر موارد مذکور، میانگین بین ژنی و ژن و محیط در نظر گرفته شود. در نظر گرفتن قومیت‌های مختلف در مطالعات آینده می‌تواند نتایج با قابلیت اعتماد بیشتر را تولید نماید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام پژوهشگران و نویسندگانی که مطالعات آنان در این مرور سیستماتیک و متآنالیز استفاده شد، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

در این مطالعه، نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را گزارش نکردند.

(۲۰۲۲) حاکی از آن بود که ناقلین این دو ژنوتایپ در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل است که با نتایج این بررسی متآنالیز متفاوت بود (۱۱).

مهم‌ترین هدف پژوهش متآنالیز حاضر را می‌توان افزایش توان آماری برای تعیین ارتباط دقیق بین پلی‌مورفیسم $KCNJ11(rs5219)$ و بیماری GDM دانست. در این مطالعه ارتباط GDM و پلی‌مورفیسم rs5219 با استفاده از مدل‌های مختلف ژنتیکی بررسی شد. همچنین بررسی سوگیری انتشار و تلاش برای یافتن منابع مختلف هتروژنیته انجام شد و نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که میان پلی‌مورفیسم $KCNJ11(rs5219)$ و بیماری GDM ارتباط وجود دارد.

با این حال برخی از محدودیت‌ها در این متآنالیز وجود داشت که باید در هنگام تفسیر نتایج در نظر گرفته شود. از جمله این که به دلیل محدود بودن تعداد مطالعات انجام شده، انجام تحلیل‌های زیرگروهی و متارگرسیون امکان‌پذیر نبود. همچنین در این مطالعه صرفاً به بررسی داده‌های ژنتیکی اشاره شد و به نقش عوامل محیطی مؤثر و دیگر عوامل تعدیل‌گر در ابتلاء به GDM پرداخته نشده بود.

از آنجایی که توزیع پلی‌مورفیسم $KCNJ11(rs5219)$ در مناطق مختلف دنیا متفاوت می‌باشد. بر این اساس، احتمال خطا در طبقه‌بندی توزیع این پلی‌مورفیسم $KCNJ11(rs5219)$ مبتنی بر جمعیت‌های مختلف وجود دارد. به همین علت قدرت آماری در مطالعات وارد شده در این بررسی متآنالیز، در برخی از مدل‌های

منابع

1. Pasand M, Eslamian G, Noura P, Akbarzadeh N, Sadatinejad M. The effects of low carbohydrate diet on the outcomes of gestational diabetes: A systematic review. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2023; 26(4):101-17.
2. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vecovo GG, Lapolla A. Genetics and epigenetics: new insight on gestational diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology* 2020; 11:602477.
3. Pu J, Zhao B, Wang EJ, Nimbal V, Osmundson S, Kunz L, et al. Racial/ethnic differences in gestational diabetes prevalence and contribution of common risk factors. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2015; 29(5):436-43.
4. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *American journal of public health* 2010; 100(6):1047-52.
5. Saei GN, Ramezani TF. Gestational diabetes and neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2022; 25(9):126-138.
6. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzanski M, Talbot O, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *Jama* 2018; 320(10):1005-16.

7. Bahreiny SS, Bastani MN, Aghaei M, Dabbagh MR, Mahdizade AH. Circulating Galectin-3 levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2024; 63(1):37-45.
8. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1988; 67(2):341-7.
9. Prudente S, Dallapiccola B, Pellegrini F, Doria A, Trischitta V. Genetic prediction of common diseases. Still no help for the clinical diabetologist!. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases* 2012; 22(11):929-36.
10. Mahdizade AH, Bahreiny SS, Bastani MN, Dabbagh MR, Aghaei M, Ali Malayeri F, et al. The influence of CDKAL1 (rs7754840) gene polymorphism on susceptibility to gestational diabetes mellitus in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2023; 1-10.
11. Majcher S, Ustianowski P, Malinowski D, Czerewaty M, Tarnowski M, Safranow K, et al. KCNJ11 and KCNQ1 Gene Polymorphisms and Placental Expression in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Genes* 2022; 13(8):1315.
12. Haghvirzizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirzizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11: genetic polymorphisms and risk of diabetes mellitus. *Journal of diabetes research* 2015; 2015.
13. Craig TJ, Ashcroft FM, Proks P. How ATP inhibits the open KATP channel. *The Journal of general physiology* 2008; 132(1):131-44.
14. Flechtner I, De Lonlay P, Polak M. Diabetes and hypoglycaemia in young children and mutations in the Kir6. 2 subunit of the potassium channel: therapeutic consequences. *Diabetes & metabolism* 2006; 32(6):569-80.
15. Bahreiny SS, Ahangarpour A, Saki N, Dabbagh MR, Ebrahimi R, Mahdizade AH, et al. Association of Free Radical Product and Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Sciences* 2024; 1-10.
16. Flagg TP, Enkvetchakul D, Koster JC, Nichols CG. Muscle KATP channels: recent insights to energy sensing and myoprotection. *Physiological reviews* 2010; 90(3):799-829.
17. Stanley CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101(3):815-26.
18. Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human reproduction update* 2013; 19(4):376-90.
19. Ling C. Epigenetic regulation of insulin action and secretion—role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Journal of internal medicine* 2020; 288(2):158-67.
20. Bowman P, McDonald TJ, Knight BA, Flanagan SE, Leveridge M, Spaul SR, et al. Patterns of postmeal insulin secretion in individuals with sulfonyleurea-treated KCNJ11 neonatal diabetes show predominance of non-KATP-channel pathways. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2019; 7(1):e000721.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021; 372.
22. Rani PR, Begum J. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10(4):QE01.
23. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Oats JJ, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: response to Weinert. *Diabetes care* 2010; 33(7):e98-.
24. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology* 2010; 25:603-5.
25. Bahreiny SS, Bastani MN, Dabbagh MR, Ghorbani H, Aghaei M, Zahedian M, et al. Association between ambient particulate matter and semen quality parameters: a systematic review and meta-analysis. *Middle East Fertility Society Journal* 2024; 29(1):2.
26. Bahreiny SS, Aghaei M, Dabbagh MR, Ghorbani H, Javidan M, Fard RM. Exploring the relationship between ambient sulfur dioxide and semen quality parameters: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2024; 13(1):12-21.
27. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. . Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003; 327(7414):557-60.
29. Ades AE, Lu G, Higgins JP. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Medical Decision Making* 2005; 25(6):646-54.
30. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997; 315(7109):629-34.
31. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 1088-101.
32. Popova PV, Klyushina AA, Vasilyeva LB, Tkachuk AS, Vasukova EA, Anopova AD, et al. Association of common genetic risk variants with gestational diabetes mellitus and their role in GDM prediction. *Frontiers in endocrinology* 2021; 12:628582.



33. Lenin M, Ramasamy R, Kulkarani S, Ghose S, Srinivasan AR. Association of KCNJ11 (RS5219) gene polymorphism with biochemical markers of glycemic status and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Meta Gene* 2018; 16:134-8.
34. Khan S, Bal H, Khan ID, Paul D. Evaluation of the diabetes in pregnancy study group of India criteria and Carpenter-Coustan criteria in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Turkish journal of obstetrics and gynecology* 2018; 15(2):75-9.
35. Popova PV, Klyushina AA, Vasilyeva LB, Tkachuk AS, Bolotko YA, Gerasimov AS, et al. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget* 2017; 8(67):112024-35.
36. Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sukhikh GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus* 2012; 15(4):4-10.
37. Cho YM, Kim TH, Lim S, Choi SH, Shin HD, Lee HK, 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. Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40(Supplement_2):197-201.
39. Shaat N, Ekelund M, Lernmark Å, Ivarsson S, Almgren P, Berntorp K, et al. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48:2544-51.
40. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1991; 40(Supplement_2):8-13.
41. Li Y, Zhu J, Chen L, Hu W, Wang M, Li S, et al. Genetic predisposition to ischaemic stroke by RAGE and HMGB1 gene variants in Chinese Han population. *Oncotarget* 2017; 8(59):100150-64.
42. Ma ZJ, Chen R, Ren HZ, Guo X, Guo J, Chen LM. Association between eNOS 4b/a polymorphism and the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Journal of Diabetes Research* 2014; 2014.
43. Moon JH, Jang HC. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications. *Diabetes & Metabolism Journal* 2022; 46(1):3-14.
44. Bahreiny SS, Ahangarpour A, Amraei M, Mansouri Z, Pirsadeghi A, Kazemzadeh R, et al. Autoimmune Thyroid Disorders and Polycystic Ovary Syndrome: Tracing Links through Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Reproductive Immunology* 2024; 104215.
45. Shin HD, Park BL, Shin HJ, Kim JY, Park S, Kim B, et al. Association of KCNQ1 polymorphisms with the gestational diabetes mellitus in Korean women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(1):445-9.
46. Vejrazkova D, Lukasova P, Vankova M, Vcelak J, Bradnova O, Cirmanova V, et al. MTNR1B genetic variability is associated with gestational diabetes in Czech women. *International journal of endocrinology* 2014; 2014.
47. Yang L, Zhou X, Luo Y, Sun X, Tang Y, Guo W, et al. Association between KCNJ11 gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in East Asian populations: a meta-analysis in 42,573 individuals. *Molecular biology reports* 2012; 39:645-59.
48. Xu S, Jiang Z, Hu N. Association between Genetic Polymorphisms and Risk of Kidney Posttransplant Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice* 2022; 2022.
49. Phani NM, Guddattu V, Bellampalli R, Seenappa V, Adhikari P, Nagri SK, et al. Population specific impact of genetic variants in KCNJ11 gene to type 2 diabetes: a case-control and meta-analysis study. *PLoS One* 2014; 9(9):e107021.
50. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2003; 19(4):259-70.
51. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS one* 2014; 9(4):e93961.
52. Lapik IA, Ranjit R, Galchenko AV. Impact of KCNJ11 rs5219, UCP2 rs659366, and MTHFR rs1801133 Polymorphisms on Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Review of Diabetic Studies* 2021; 17(1):21-9.
53. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. KIR6. 2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic β -cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Diabetes* 2002; 51(3):875-9.
54. Van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, De Bruin TW, Feskens EJ. Common variants in the ATP-sensitive K⁺ channel genes KCNJ11 (Kir6. 2) and ABCC8 (SUR1) in relation to glucose intolerance: population-based studies and meta-analyses 1. *Diabetic Medicine* 2005; 22(5):590-8.
55. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2011; 343.
56. Najafi F, Hasani J, Izadi N, Hashemi-Nazari SS, Namvar Z, Shamsi H, et al. Risk of gestational diabetes mellitus by pre-pregnancy body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021; 15(4):102181.



Association of *KCNJ11* (rs5219) gene polymorphism with susceptibility to gestational diabetes mellitus: a review and meta-analysis

Seyed Sobhan Bahreiny¹, Akram Ahangarpour², Khojasteh Hoseinynejad³, Saeid Bitaraf⁴, Mohammad Reza Dabbagh^{5*}, Mohadeseh Aghli Moghadam⁶, Amir Hossein Mahdizade⁷, Mojtaba Aghaei⁸

1. M.Sc. in Medical physiology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Ph.D. in Medical physiology, Medicinal Plants Research Center, School of Pharmacology, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Ph.D. in Medical physiology, Persian Gulf Physiology Research Center, Medical Basic Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4. PhD in Epidemiology, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
5. M.Sc. in Genetics, Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
6. Ph.D. in Molecular Genetics, Department of Biology, School of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
7. M.Sc. in Medical Genetics, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Science, Ahvaz, Iran.
8. M.Sc. in Hematology, Student Research Committee, Faculty of paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Science, Ahvaz, Iran.

Received: Dec 26, 2023 Accepted: Mar 26, 2024

Abstract

Introduction: Changes in the activity of the gene encoding internal rectifier potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11 (*KCNJ11*), due to some polymorphisms of this gene have far-reaching effects on the metabolic processes of people with gestational diabetes mellitus (GDM). This systematic review and meta-analysis were conducted with aim to further evaluate the association between the *KCNJ11* (rs5219) polymorphism and GDM.

Methods: In this systematic review and meta-analysis, a literature search was performed to identify the relevant articles in electronic databases such as PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, EMBASE, and some Persian-language databases. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to evaluate the association between *KCNJ11* (rs5219) polymorphisms and susceptibility to GDM in four genetic models.

Results: A total of 5578 participants from six articles were included in the meta-analysis. A significant relationship was identified between the *KCNJ11* (rs5219) gene polymorphism and GDM in the study population through an additive genetic model (OR = 1.14; 95%CI: 1.00–1.30; P = 0.049) and a recessive genetic model (OR = 0.86; 95% CI: 0.75–0.98; P = 0.033). On the contrary, there was no significant association between the *KCNJ11* (rs5219) gene polymorphism and GDM in an allelic genetic

► Please cite this article as:

Bahreiny SS, Ahangarpour A, Hoseinynejad Kh, Bitaraf S, Dabbagh MR, Aghli Moghadam M, Mahdizade AH, Aghaei M. Association of *KCNJ11* (rs5219) gene polymorphism with susceptibility to gestational diabetes mellitus: a review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(1):63-79. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.70879.5639



model (OR = 1.25; 95%CI: 0.93–1.69; P = 0.136) and the dominant genetic model (OR = 1.15; 95% CI: 0.94–1.41; P = 0.157).

Conclusion: The *KCNJ11* gene polymorphism (rs5219) is associated with susceptibility to GDM in women. However, more studies on different ethnicities are required to confirm our results.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, KCNJ11, Meta-analysis, Polymorphism
KCNJ11 (rs5219)