

Gestasyonel Diyabette “Pre-mir-27a Varyantı rs895819” Gen Polimorfizminin Rolü

Selen SEYHAN BAYDAĞ¹  , Sevim KARAKAŞ ÇELİK² , Görker SEL³ , Mehmet HARMA³ ,
Müge HARMA³ 

¹Zonguldak Gökçebeş İlçe Devlet Hastanesi, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Seyhan Baydağ S ve ark. Gestasyonel Diyabette “Pre-mir-27a varyantı rs895819” gen polimorfizminin rolü. *Turk J Diab Obes* 2023;1: 60-65.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma “Pre-miR-27a varyantı rs895819” gen polimorfizminin Gestasyonel Diyabette (GDM) rolünü araştırma amacı ile yapılmıştır. İlgili literatür tarandığında bu gen ile gestasyonel diyabetin ilişkisini araştıran bir çalışma bulunamamış olup, ilgili gen ile Tip 2 Diyabet (T2DM) arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışmaya rastlanmıştır. Bu nedenle, Pre-miR-27a varyantı rs895819 geninin polimorfizmi ile GDM arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışma, konu ile ilgili yapılmış ilk çalışma olması yönünden önemlidir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma GDM tanısı alan aralarında kan bağı bulunmayan 106 hastadan oluşan çalışma grubu ve kronik hastalık tanısı olmayan 100 sağlıklı gebe hastadan oluşan kontrol grubu ile dizayn edilmiştir. Bilgilendirme ve onam sürecinden sonra, her bireyin rutin kontrolü için verdiği numuneden 2 ml ayrılarak ilgili tek gen polimorfizminin araştırılması amacıyla kit yöntemi ile DNA izolasyonu yapılmıştır. Elde edilen Genomik DNA 280nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmüş, böylece DNA kalitesinin çalışmaya uygunluğu saptanmıştır. Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizmleri PCR-RFLP yöntemi kullanılarak uygun primerler ile yapılmıştır. Analiz için SPSS 19.0 for Windows paket programı (Chicago, IL) kullanılmıştır. Shapiro Wilk testi kullanılarak sürekli değişken grubundaki verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı değerlendirilmiş, Mann Whitney U testi kullanılarak ise normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları değerlendirilmiştir. Yates düzeltmesi ve Pearson ki-kare testleri, nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında kullanılmıştır. Araştırmadaki istatistiksel karşılaştırmaların tamamında 0,05’in altında olan p değerleri istatistiksel anlamlı sayılmıştır.

Bulgular: 106 hasta grubu ve 100 kontrol grubu üzerinde yapılan istatistiksel analizde TT, TC ve CC genotipleri bakımından iki grup arasında analiz yapıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p = 0,94). C alelinin dominant olduğu modele göre; fenotipler arasında analiz yapılmış, aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (p = 0,552) C alelinin resesif olduğu modele göre; fenotipler arasında analiz yapılmış, anlamlı bir fark izlenmemiştir. (p = 0,475)

Sonuç: Literatürdeki bazı çalışmalarda Pre-mir-27a varyantı rs895819 polimorfizmi ve T2DM arasında ilişki saptanmış olmasına karşın ilgili genin GDM üstünde etkili olmadığı saptandı. Mir-27a varyant rs895819 polimorfizminin, GDM’nin doğum sonrası devam etmesi ile ilişkisi, postpartum diyabeti olan hastalarda prospektif olarak araştırılabilir.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diyabet, Pre-mir-27a varyantı rs895819, Mikrozomal RNA

The Role of the “Pre-mir-27a Variant rs895819” Gene Polymorphism in Gestational Diabetes

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to analyse the role of “Pre-miR-27a variant rs895819” gene polymorphism in Gestational Diabetes (GDM). When the relevant literature was searched, no study analysing the relationship between this gene and gestational diabetes was

ORCID: Selen Seyhan Baydağ / 0000-0003-1478-4355, Sevim Karakaş Çelik / 0000-0003-0505-7850, Görker Sel / 0000-0001-8653-5687, Mehmet Harma / 0000-0002-9734-5253, Müge Harma / 0000-0002-4327-674X

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Selen SEYHAN BAYDAĞ

Zonguldak Gökçebeş İlçe Devlet Hastanesi, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0 (372) 512 27 50 • E-posta: selenseyhanbaydag@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1211099

Geliş tarihi / Received : 22.11.2022

Revizyon tarihi / Revision : 27.03.2023

Kabul tarihi / Accepted : 03.04.2023

found, and few studies analysing the relationship between the related gene and Type 2 diabetes (T2DM) were found. Therefore, this study analysing the relationship between the polymorphism of the Pre-miR-27a variant rs895819 gene and GDM is the first study on this subject.

Material and Methods: This study was designed with 106 unrelated patients (study group) diagnosed with GDM and 100 healthy pregnant women without chronic disease (control group). After the information and consent process, 2 ml of the sample given by each individual for routine control was separated and DNA isolation was performed with the kit method in order to investigate the relevant single gene polymorphism. The obtained genomic DNA was measured in a spectrophotometer at a wavelength of 280nm, thus the suitability of the DNA quality for the study was determined. Rs895819 variant polymorphisms of the Pre-miR-27a gene were constructed with appropriate primers using the PCR-RFLP method. For analysis, SPSS 19.0 for Windows packaged software (Chicago, IL) was used. The conformity of continuous variables to the normal distribution was examined using the Shapiro Wilk test. Mann-Whitney U test was used in the comparison of two groups of non-normally distributed variables. Yates and Pearson chi-square tests were used for intergroup comparisons of qualitative variables. In all statistical analysis in the study, results with a p value below 0.05 were considered statistically significant.

Results: In the statistical analysis done on 106 patient groups and 100 control groups, no meaningful difference was found between the two groups in terms of TT, TC and CC genotypes ($p=0.94$). According to the model in which the C allele is dominant; In the analysis performed between phenotypes, no significant distinction was found. ($p=0.552$) According to the model in which the C allele is recessive; In the analysis performed between phenotypes, no significant distinction was found ($p=0.475$).

Conclusion: Rs895819 variant polymorphisms of the Pre-miR-27a gene was found to have no effect on GDM, and in some of the investigates in the literature, it was discovered to be associated with T2DM. Rs895819 polymorphism may be investigated in patients with lingering diabetes postpartum and prospectively in patients with GDM.

Keywords: Gestational diabetes, 'Premir27a variant rs895819', Microsomal RNA

GİRİŞ

Gebelikte sık görülen ek hastalıklardan biri olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM); insülin direnci ya da eksikliği sonucu organların (özellikle böbrekler, göz, dolaşım sistemi, sinir sistemi) uzun süreli hiperglisemiyle karşılaştığı tıbbi bir durumdur. Tüm gebeliklerin %1-14'ünde GDM görülmektedir (1).

Gestasyonel diabetes mellitusun, plasentadan salgılanan hormonların; annedeki glikoz metabolizmasına etkileri sonucunda genellikle 24'üncü haftadan sonra ortaya çıktığı görülmektedir. Bu hastalığın tanı ve tedavisindeki gecikmeler; makrozomi, omuz distozisi, neonatal komplikasyonlar gibi fetal ve maternal morbidite ve mortalite artışına sebep olur (2). Çalışmalar, GDM'nin anne ve fetus sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini (makrozomi, intrauterin eksitus ve yenidoğanın metabolizma bozuklukları vs.) kanıtlamıştır.

MiRNA'ların, neredeyse bütün biyolojik yollarda transkripsiyon sonrası düzenleyiciler olarak oynadıkları rol oldukça önemlidir (3,4). MiRNA'ların; metabolizma ve glukoz homeostazisinin birçok noktasında etkili olduğunu ve buna bağlı olarak Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) gibi metabolik hastalıkların etyopatogenezinde rol aldığını düşündüren veriler mevcuttur (5). MiRNA'ların hedef moleküllerde (yağ dokusunda miR-27a, miR-222, miR-195 ve miR-125a) insülin üretimi ve salınmasında (miR-124a, miR-30d, miR-375), pankreastaki adacık hücrelerinin gelişmesinde (miR-146, miR-375) ve insülin direncinin oluşmasında kritik rolü olduğunu kanıtlayan veriler artmaktadır (6).

PPAR γ genini hedefleyen MiR-27a, adipogenez yolağının ve adipositlere farklılaşmanın üzerinde negatif düzenleyici olarak görev yapar (6). MiR-27a; adipogenez aşamalarında, preadipositlerden adipositlere geçiş aşamasında rol alır. Bu yolağın; hipertansiyon, ateroskleroz, insülin direnci, ve T2DM ile ilgili olduğu düşünülmektedir (7,8). Ayrıca kanser ile de ilişkisi çeşitli araştırmalarda ortaya atılmıştır.

Bugüne kadar sadece birkaç çalışma, rs895819 ile T2DM gelişimine duyarlılık arasındaki ilişki üzerinde çalışmıştır(9). Çalışmaların bir bölümünde T2DM ile rs895819 polimorfizmi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İran'da yapılan büyük örneklemli kohort çalışma, rs895819 polimorfizmi ve T2DM duyarlılığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Ancak etiopatogenezini çok da farklı olmayan GDM ile ilişkisini araştıran hiçbir çalışma literatürde bulunmamıştır. Bu çalışma Pre-miR-27a variant rs895819 Geninin Polimorfizmi ile GDM arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, prospektif kontrollü bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışma, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEU) Tıp Fakültesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum (KHD) Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmanın yapıldığı Fakültenin Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018-24-17/01 protokol nolu onayı alındıktan sonra çalışma başlatılmıştır. Etki 0,2 büyüklüğü, $\alpha=0,05$ ve %80 güç ile ki-kare testi için çalışmaya alınması gereken minimum denek sayısı 225'tir. Bu örneklem genişliği, çalışmada kullanılacak diğer

tüm analiz yöntemleri için gereken örneklem büyüklüklerini de kapsamaktadır. Hesaplama G-Power 3.1.9.7 paket programında yapılmıştır. Bu araştırmaya, 2018 Mart ile 2019 Mart tarihleri arasında araştırmanın yapıldığı kliniğe başvurmuş, kan bağı olmayan 112 GDM tanılı gebeden oluşan çalışma grubu ile 101 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir.

Bilgilendirme ve onam alınmasını takiben gönüllü bireylerin rutin tetkik için verdikleri kandan 2ml, EDTA'lı tüplere ayrılmıştır. Periferik dolaşımda bulunan lökositlerden PureLink® Genomic DNA Mini Kit kullanılarak DNA izolasyonu yapılmış, analiz zamanına kadar, elde edilen DNA'lar -20°C'de, çalışmanın yapıldığı üniversitenin Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda muhafaza edilmiştir. MiR-27a geninin polimorfizm genotiplendirmesi için uygun primerler ile PCR çalışılarak ilgili diziler sentezlenmiştir.

PCR, 100 ng DNA, 100 µm dNTP'ler, 1.5 mM MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, 2 U Taq DNA polimeraz ve her primerden 20 pmol (F CTT AGC CAC TGTGAA CAC CAC TTG G R GTA GCC TCC TTG TCC CGC AT) olacak şekilde 25 uL'lik hacimde gerçekleştirilmiştir.

Amplifikasyon koşulları, 95 °C'de 3 dakika başlangıç denatürasyonuydu; daha sonra 35 siklus olacak şekilde 60 sn 95 °C'de denatürasyon, 90 sn 55 °C'de polimerizasyon ve 60 sn 72 °C'de uzama'yı takiben 72 °C'de 7 dakikalık en son uzama şeklinde uygulanmıştır. Elde edilen 472 baz çiftlik (bp) PCR ürünlerinin, 37°C'de DraIII restriksiyon enzimi kullanılarak kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiş sonrasında agaroz jel elektroforezi yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. T alleli 448 ve 24 bp'lik iki parçaya kesilirken C alleli kesilmeden kalmıştır (472 bp) (Şekil 1).

Glukoz 50 gr tarama tetkiki için kabul edilen eşik 140 mg/dl olarak belirlenmiştir. Tarama testi 200 mg/dl değerinin üzerinde gelen bireylere 100 gr oral glukoz tolerans tetkiki (OGTT) yapılmaksızın GDM tanısı konulmuştur. Glukoz 50 gr tarama tetkiki 140-200 mg/dl arasında gelenlere kesin tanı amacı ile OGTT 100gr uygulanmıştır. OGTT 100gr için NDDG (National Diabetes Data Group) kriterleri kullanılmıştır (10).

Kronik karaciğer, Tip 1 - Tip 2 DM ve böbrek hastalığı olanlar, sigara ve/veya alkol kullananlar ve çoğul gebeliği (ikiz hariç) olan kadınlar çalışma dışında tutulmuştur. İki gruptaki olgular; demografik özellikler, ailede DM öyküsü, gravida/parite öyküsü, Polikistik over sendromu (PCOS) öyküsü parametreleri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 19.0 programı kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel

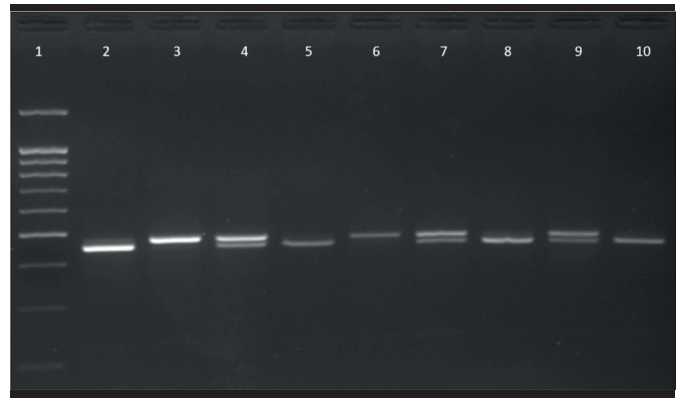
değerleri ortalama, medyan, standart sapma, maksimum (max.) ve minimum (min.) değerler; nitel değişkenler ise yüzde (%) ve frekans ile gösterilmiştir. Shapiro Wilk testi ile sürekli değişken grubundaki verilerin normal dağılım düzeyine uygunluğu değerlendirilmiş, Mann Whitney U testiyle ise normal dağılım düzenine uymayan değişkenlerin 2 grup arası karşılaştırmaları değerlendirilmiştir. Yates ile Pearson ki-kare testleri kullanılarak, nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları incelenmiştir. Araştırmadaki istatistiksel karşılaştırmaların tamamında p değeri 0,05'in altındaki analiz sonuçları istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 112 çalışma grubundan 6 birey, 101 kontrol grubundan 1 birey ise kan numunelerinin temin edilmesi, saklanması ya da çalışılması aşamalarında karşılaşılan aksaklıklardan dolayı çalışma dışı bırakılmıştır. İstatistiksel analiz; 106 kişi çalışma, 100 kişi kontrol grubu ile yapılmıştır (Tablo 1).

İki grup arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı bakımından bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2'de belirtildiği gibi; yapılan genotip analizinde çalışma grubundaki gebelerin %50,09'unda TT genotipi saptanırken, %38,7'sinde TC, %10,4'ünde CC genotipi saptanmıştır. Kontrol grubunun genotip dağılımı ise TT %51, TC %40, CC %9 genotipi olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında genotip bakımından anlam ifade eden bir ayrım izlenmemiştir. (p = 0.940).



Şekil 1. DraIII enzimi kullanılarak kesilen PCR ürünlerinin %3,5'lük agaroz jel görünümü. 1. Kuyucukta 100 baz çifti (bp) DNA marker mevcuttur. PCR'dan elde edilen ürün 472 bp'dir ve kesim işleminden sonra polimorfik C bütünlüğünü korurken, T alleli 448bp ve 24bp olma üzere iki parçaya ayrılmıştır. Fakat 24 bp'lik bant jelde izlenmemektedir. Genotipleme, görülen bantlar baz alınarak yapıldığında, 2. kuyucuk TT, 3. kuyucuk CC ve 4. kuyucuk TC genotipi içermektedir.

Yapılan ileri analizler ile; C allelinin dominant gen ve C allelinin resesif gen, olarak varsayılarak ve gruplar fenotip dağılımına göre yeniden düzenlenmiş, ek analizler yapılmıştır.

C allelinin dominant varsayıldığı modelde baskın gen C alleli olacağından; CC ve TC genotipleri C fenotipinde, TT genotipi ise T fenotipinde görüleceği yeni bir modelleme yapılmış; hasta ve kontrol grupları, C ve T fenotipleri açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 3'te gösterildiği gibi; çalışma grubunda TT genotipinde (T fenotipi) 54 gebe (%50,9), TC + CC genotipinde (C fenotipi) 52 gebe (%49,1) olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda TT genotipinde (T fenotipi) 51 birey (%51), TC + CC genotipinde (C fenotipi) 49 birey (%49) olduğu izlenmiştir. C gen allelinin dominant olarak kabul edildiği modelde; gruplar arasında T fenotipi ve C fenotipi yönünden anlamlı bir fark görülmemiştir (p= 0.552).

C allelinin resesif varsayıldığı modelde baskın gen T alleli olacağından; CC genotipi C fenotipinde, TT ve TC genotiplerini T fenotipinde olarak görüleceği bir modelleme yapıla-

rak; çalışma ve kontrol grupları, T ve C fenotipleri açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 4'te gösterildiği gibi; çalışma grubunda TT + TC genotiplerinde (T fenotipi) 95 gebe (%89,6), CC genotipinde (C fenotipi) 11 gebe (%10,4) olduğu izlenmiştir. Benzer şekilde kontrol grubunda TT + TC genotiplerinde (T fenotipi) 91 birey (%91), CC genotipinde (C fenotipi) 9 birey (%9) olduğu saptanmıştır. C gen allelinin resesif, T gen allelinin dominant olarak kabul edildiği modelde; gruplar arasında T fenotipi ve C fenotipi yönünden anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.475).

Tablo 5'te izlendiği gibi; çalışma grubunda; önceki gebeliğinde GDM öyküsü olmayan gebelerin, kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda TT, CC ve TC genotiplerinin dağılımında istatistiksel yönden anlamlı bir fark izlenmemiştir (p= 0.830).

TARTIŞMA

GDM; gebelikte başlayan veya gebelikte ilk defa fark edilen glukoz intoleransı durumudur. Bu durumun yaygın olarak

Tablo 1: İki grubun değişkenler açısından karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grubu (n=112)	Kontrol Grubu (n=101)	p*
Yaş (yıl ±ss)	32,87±0,56	29,42±0,62	0,061
Gravida (sayı ±ss)	2,49±0,14	2,27±0,15	0,108
Parite (sayı ±ss)	0,97±0,09	0,77±0,09	0,071
Yaşayan (sayı ±ss)	0,93±0,09	0,72±0,08	0,085
Sistolik Kan Basıncı (mmHg±ss)	120,69±1,31	120,97±1,33	0,831
Diastolik Kan Basıncı (mmHg±ss)	79,55±0,85	76,73±1,16	0,063

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 2: Genotiplerin gruplar arası dağılımı

Genotip	Çalışma Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=100)	P
TT*	54 (50,9)	51 (51,0)	0,940
TC*	41 (38,7)	40 (40,0)	
CC*	11 (10,4)	9 (9,0)	

*Veriler n(%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 4: C_resesif modelinin fenotip dağılımı

Fenotip	Çalışma Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=100)	P
TT+TC (T fenotipi)*	95 (89,6)	91 (91,0)	0,475
CC (C fenotipi)*	11 (10,4)	9 (9,0)	

*Veriler n(%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 3: C_dominant modelinin fenotip dağılımı

Fenotip	Çalışma Grubu (n=106)	Kontrol Grubu (n=100)	P
TT (T fenotipi)*	54 (50,9)	51 (51,0)	0,552
TC + CC (C fenotipi)*	52 (49,1)	49 (49,0)	

*Veriler n(%) olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Önceki gebeliğinde GDM öyküsü olmayanlar ile kontrol grubu karşılaştırılması

Genotip	Çalışma Grubu (n=77)	Kontrol Grubu (n=100)	P
TT*	42 (54,5)	51 (51,0)	0,83
TC*	27 (35,1)	40 (40)	
CC*	8 (10,4)	9 (9)	

*Veriler n(%) olarak gösterilmiştir.

metabolik faktörlerle ilişkili olduğu varsayılmasına rağmen, yeni çalışmalar GDM'ye yatkınlıkta çeşitli çevresel-genetik risk faktörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. T2DM etiolojisinde, Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizminin rolü çeşitli çalışmalar ile araştırılmış; sonuçların büyük bir bölümünde rs895819 varyant polimorfizminin T2DM etiolojisinde etkisiz olduğu saptanmıştır. Birkaç küçük çaplı çalışmada ise bu gen polimorfizminin T2DM etiolojisinde etkili olduğu ortaya koyulmuştur. GDM ile, rs895819 varyant polimorfizminin ilişkisini araştıran başka bir çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır. Bu yönü ile araştırmamız bir ilk olma özelliğindedir.

GDM ve MiRNA'ların ilişkili olduğu literatürdeki az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Örneğin, MiR-29a ile miR-222 genlerinin GDM'li gebelerde benzer gestasyonel haftadaki kontrollere göre azaldığı saptanmıştır (9). Bir diğer çalışmada ise periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMCs) GDM ile, MiR-1268 geninin indüklendiği ve miR-181a geninin baskılandığı ortaya konulmuştur. Yağ (adipoz) dokusunun disfonksiyonu ve GDM'nin de içinde olduğu obezite ile ilişkili bozuklukların gelişiminde MiR-181a'nın etkili olduğu yazarlar tarafından ortaya atılmıştır (11).

Adipoz doku ve insülin direncinin MiRNA'lar ile ilişkisi, GDM patofizyolojisinde MiRNA'ların rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Anne kanında bulunan miRNA'ların göreceli kararlı ve hedef dokuya spesifik olmaları nedeni ile, biyolojik belirteç olarak kullanılmaya uygun olduğu düşünülmektedir. Anne kanı plazmasında plasentada elde edilen miRNA'ların tespit edilmesinin, non invaziv (girişimsel olmayan) doğum öncesi teşhiste kullanımları ile ileri dönem terapötik yöntemlerin dayanağını oluşturacağı öngörülmektedir (12,13).

Chen ile ark.nın Eylül 2019'da yaptığı bir meta analizde (14) bahsedildiği gibi, literatürdeki çalışmaların büyük bir çoğunluğunda T2DM etiolojisinde, Pre-mir-27a, rs895819 polimorfizminin etkisiz olduğu saptanmıştır. Bununla beraber çalışmaların küçük bir kısmında C ve T allelleri birim olarak kıyaslandığında, C allelinin kontrol grubunda, T2DM grubuna göre daha yüksek miktarda olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte; CC allelindeki bireylerin, TC ve TT allelindeki bireyler ile karşılaştırıldığında T2DM'li hastalardaki sıklığının daha az olduğu ortaya konmuştur.

Ghaedi ile ark.nın, İran'da 413 kişinin katılımıyla gerçekleştirildiği bir kohort araştırmasında, C allelinin, T2DM'li hastalarda, kontrol grubuna göre az bulunduğu istatistiksel olarak saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda GDM'li gebeler ve kontrol grubunda C alleli sıklığı yönünden anlamlı fark görülmemiştir.

Bu çalışmadan farklı olarak, MicroRNA enzim çalışmalarına örnek olarak literatürde, Wang ile ark.nın 3960 kişi dahil ederek yaptıkları çalışma sonucunda, Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizmi açısından GDM'li gebeler ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında, belirtilen gen polimorfizmi yönünden bir fark tespit edilmemiştir.

Literatür incelemeleri sonucunda, çalışmaların bir kısmında bahsedilen gen polimorfizminin T2DM ile ilişkili olduğunu ortaya konmuş, fakat büyük bir bölümünde herhangi bir bağlantı saptanmamıştır.

Bu çalışma; GDM ile Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran ilk araştırma olma özelliğine sahip olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmanın bulgularında da, T2DM ile yapılan çalışmaların geneli ile benzer şekilde GDM ile Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlam arz eden bir bağlantı saptanmamıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında çalışma ve kontrol grupları genotipler (TT, TC, CC) açısından karşılaştırılmış olup, T2DM üzerinde yapılan araştırmaların geneline yakın şekilde istatistiksel olarak anlam arz eden bir fark tespit edilmemiştir. İleri analiz olarak C allelinin dominant olduğu model üzerinde yapılan analizde; çalışma ve kontrol grupları arasında T ve C fenotiplerinin dağılımı açısından anlam arz eden bir fark tespit edilmemiştir. C allelinin resesif olduğu model üzerinden yapılan analizde; gruplar arasında T ve C fenotiplerinin dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Pre-mir-27a variant rs895819 polimorfizminin GDM üzerinde etkisi olmadığı bu çalışma ile ortaya konmuş olup, literatür taranırken karşılaşılan birkaç çalışmada T2DM ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. GDM'li çalışma grubu üzerinde gebelik sonrasında diyabeti devam etmekte olan bireyler üzerinde prospektif olarak, Pre-mir-27a geninin rs895819 varyant polimorfizmi araştırılabilir. GDM'li hastalarda diyabetik kan değerlerinin gebelik sonrası da sürmesinde rs895819 varyant polimorfizminin etkisi alanında yapılacak araştırmalar noktasında literatürde açık vardır.

Teşekkür

Yok

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Yazarlar çalışmanın her aşamasına eşit katkı sağlamışlardır.

Çıkar Çatışması

Yazarların bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

ZBEU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimi tarafından TÜBİTAK 2209/A projesi olarak desteklenmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, ZBEU Tıp Fakültesi’nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2018-24-17/01 protokol nolu onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S103-105.
- Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1975;79(4):709-719.
- Ghaedi H, Tabasinezhad M, Alipoor B, Shokri F, Movafagh A, Mirfakhraie R, Omrani MD, Masotti A. The pre-mir-27a variant rs895819 may contribute to type 2 diabetes mellitus susceptibility in an Iranian cohort. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(10):1187-93.
- Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-297.
- Rottiers V, Naar AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):239-250.
- Chen H, Lan HY, Roukos DH, Cho WC. Application of microRNAs in diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2014;222(1):R1-R10.
- Kim SY, Kim AY, Lee HW, Son YH, Lee GY, Lee JW, Lee YS, Kim JB. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;392(3):323-328.
- Tan CK, Chong HC, Tan EH, Tan NS. Getting ‘Smad’ about obesity and diabetes. *Nutr Diabetes*. 2012;2(3):e29.
- Wang TT, Chen YJ, Sun LL, Zhang SJ, Zhou ZY, Qiao H. Affection of single-nucleotide polymorphisms in miR-27a, miR-124a, and miR-146a on susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese Han people. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(4):533-539.
- Santos-Ayazagoitia M, Salinas-Martínez AM, Villarreal-Pérez JZ. Gestational diabetes: Validity of ADA and WHO diagnostic criteria using NDDG as the reference test. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(3):322-328.
- Collares CV, Evangelista AF, Xavier DJ, Rassi DM, Arns T, Foss-Freitas MC, Foss MC, Puthier D, Sakamoto-Hojo ET, Passos GA, Donadi EA. Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients. *BMC Res Notes*. 2013;6:491.
- Pillar N, Yoffe L, Hod M, Shomron N. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):176-182.
- Çelik SK, Yamak AS. Gestasyonel diyabette genetik ve epigenetik değişimler. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2018 ;2(1):9-15.
- Chen X, Wang W, Li R, Yu J, Gao L. Association between polymorphisms in microRNAs and susceptibility to diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(44):e17519.