



## بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی E23K ژن KCNJ11 و احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونری قلب

مهدی فصیحی رامندی<sup>۱\*</sup>، سمیه حق پرست<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی دکتری تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله  
۲- کارشناس ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، بیمارستان شهید فقیهی، آزمایشگاه تشخیص طبی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۲/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۸/۲۶

### چکیده

**مقدمه:** جهش G به A در ژن KCNJ11، زیرواحد سازنده منفذ کانال پتاسیمی حساس به ATP، باعث تبدیل اسید آمینه گلوتامات (E) به لیزین در کدون شماره ۲۳ می شود. این جاننشینی موجب افزایش خطر ابتلا به دیابت می شود، اما نقش آن در بیماری های قلبی عروقی همچنان ناشناخته است. در این مطالعه فرضیه تاثیر این پلی مورفیسم در ابتلا به بیماری های قلبی عروقی مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش بررسی:** در این مطالعه پلی مورفیسم E23K KCNJ11 با روش PCR-RFLP بر روی جامعه مورد پژوهش، شامل ۷۳ بیمار و ۵۵ شاهد سالم مورد بررسی قرار گرفت و پروفایل لیپیدی سرم و قند خون ناشتای این افراد اندازه گیری شد.

**نتایج:** در بین بیماران، فراوانی آلل A بیشتر (۳۴/۹٪ در مقابل ۲۶/۴٪) و فراوانی آلل G کمتر (۶۵/۱٪ در برابر ۷۳/۶٪) از گروه شاهد بود. هیچ اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر فراوانی آلل ها وجود نداشت ( $P > 0/05$ )، همچنین هیچ گونه اختلاف معنی داری بین دو گروه، از لحاظ فراوانی ژنوتیپ های GG (۴۲/۵٪ در مقابل ۵۶/۴٪) و GA+AA (۵۷/۵٪ در برابر ۴۳/۶٪) یافت نشد ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** پلی مورفیسم E23K در ژن KCNJ11 هیچ ارتباط معنی داری با خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی ندارد.

**واژه های کلیدی:** KCNJ11- بیماری قلبی عروقی - پلی مورفیسم - کانال پتاسیم

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۳۵۲۵۶۱۲۰۵، پست الکترونیکی: fasihim@gmail.com

## مقدمه

بیماری ایسکمی قلبی یکی از عوامل مهم مرگ و میر افراد در جوامع مختلف می‌باشد. به همین دلیل مطالعات فراوانی به منظور شناسایی فاکتورهای موثر در ابتلا به این بیماری صورت پذیرفته است. کانال پتاسیمی وابسته به ATP، نقش فیزیولوژیک مهمی را در تطابق و سازش سلول‌های عضله قلبی در برابر ایسکمی بازی می‌کند (۱) تعادل بین نقش مهار ATP و تحریک ناشی از MgADP، باز یا بسته بودن کانال را تعیین می‌کند. به عبارت دیگر، در سلول‌هایی که از لحاظ متابولیسمی فعال هستند، این کانال بسته باقی می‌ماند و در صورتی که متابولیسم سلول کاهش یابد، کانال باز شده و یون  $K^+$  به درون سلول وارد می‌شود (۲). این جریان یونی موجب هایپرپلاریزه شدن غشای سلول، کاهش دوره پتانسیل عمل و کاهش ورود کلسیم به داخل سلول می‌شود. نتیجه نهایی این فرایندها، کوتاه شدن زمان انقباض عضله و کاهش مصرف انرژی سلول می‌باشد (۳،۴). بنابراین نقش کانال KATP افزایش سازگاری کاردیومیوسیت‌ها نسبت به استرس و هیپوکسی می‌باشد. همچنین مشخص شده است که این کانال از آپاپتوز سلول‌های عضله قلب جلوگیری می‌کند (۵).

کانال KATP از دو زیرواحد تنظیمی و ساختاری تشکیل شده است. قسمت ساختاری این کانال که حفره کانال را به وجود می‌آورد، در کاردیومیوسیت‌ها Kir6.2 می‌باشد. پروتئین Kir6.2 توسط ژن KCNJ11 کد می‌شود. یکی از پلی مورفیسم‌های شایع این ژن، جانشینی نوکلئوتیدی G به جای A در جایگاه +۶۷ در تک اگرئون این ژن هست. نتیجه این جانشینی، تغییر اسید آمینه گلوتامات (E) به لیزین (K) در کدون ۲۳ می‌باشد. وجود لیزین در این جایگاه باز شدن خود به خودی کانال را افزایش داده و حساسیت کانال را نسبت به خاصیت مهارکنندگی ATP کم می‌کند (۶،۷). فراوانی این آلل در نژادهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در نژاد قفقازی این فراوانی در حدود  $G=0/65$  و  $A=0/35$  (۸،۹) و در جمعیت چینی  $G=0/63$  و  $A=0/37$  تعیین شده است (۱۰).

کانال KATP در دیگر سلول‌ها نیز شناسایی شده است که از آن میان، سلول‌های  $\beta$  پانکراس از اهمیت خاصی برخوردار

می‌باشند. همانند کاردیومیوسیت‌ها، در سلول‌های  $\beta$  پانکراس نیز Kir6.2 به عنوان واحد سازنده منفذ کانال عمل می‌کند. مشخص شده است که پلی مورفیسم E23K در این ژن موجب کاهش ترشح انسولین از سلول‌های  $\beta$  و ابتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۱۱). در مطالعه اخیر در چین (۱۲) نشان داده شد که ژنوتیپ GG در نوکلئوتید +۶۷ ژن KCNJ11، در بین بیماران قلبی عروقی (CHD) به طور معناداری بیشتر از ژنوتیپ‌های AA و AG می‌باشد. این یافته، بالقوه می‌تواند افراد در معرض خطر ایسکمی را به صورت زود هنگام شناسایی نماید.

در این مطالعه، ارتباط و همراهی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) جایگاه +۶۷ در ژن KCNJ11 را با بیماری قلبی عروقی مورد مطالعه قرار داده شده است.

## روش بررسی

**جامعه مورد پژوهش:** این مطالعه به صورت مقطعی - تحلیلی صورت گرفته و تعداد نمونه‌ها به کمک روش‌های آماری تعیین گردید. گروه شاهد و بیمار با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. ۷۳ بیمار و ۵۵ فرد سالم که همگی بیش از ۵۰ سال داشتند، وارد مطالعه شدند. بیماران از بین افراد مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی ایران انتخاب شدند. این افراد گرفتگی بیش از ۵۰٪ در حداقل یکی از عروق کرونری را دارا بودند که این امر در طی آنژیوگرافی مشخص شده بود.

گروه شاهد شامل افرادی بود که هیچ گونه سابقه بیماری قلبی و علائم بالینی این بیماری قبیل درد قفسه سینه و تاکی کاردی را نداشته و از لحاظ سلامت قلبی به تایید پزشک متخصص مربوطه رسیده بودند. افراد مبتلا به دیابت، هیپرلیپیدمی، فشار خون، بیماری‌های کبدی و کلیوی و همچنین خانم‌های باردار از این گروه حذف گردیدند. برای هر یک از افراد مورد مطالعه پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، وضعیت پزشکی و تاریخچه خود و خانواده آن‌ها تکمیل شد. افراد مبتلا به دیابت بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا که در سال ۲۰۰۶ منتشر شد، از هر دو گروه شاهد و بیمار حذف شدند (۱۳). این پروژه از لحاظ اخلاقی در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی ایران مورد تایید قرار گرفت. از تمام افراد تحت مطالعه، رضایت نامه کتبی دریافت شد.

**آزمایشات بیوشیمیایی:** پروفایل لیپیدی (تری گلیسرید، کلسترول HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ApoA-I, ApoB, Lp(a)) افراد، به وسیله دستگاه اتوآنالیزر Cobas Mira به صورت آنزیماتیک و با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. غلظت LDL با استفاده از فرمول Friedewald محاسبه شد:

$$[Total\ cholesterol] - [Total\ HDL] - 20\% \text{ of the triglyceride value} = \text{Estimated LDL.}$$

**تعیین ژنوتیپ:** از هر یک از افراد مورد مطالعه پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، ۱۰ میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته شد. نیمی از این نمونه خون برای آزمایشات بیوشیمیایی و نیمه دیگر برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت.

DNA با استفاده از روش Salting out، از سلول‌های هسته‌دار خون استخراج شد (۱۴). قسمتی از ژن KCNJ11 که حاوی محل پلی مورفیسم مورد بررسی بود، با استفاده از تکنیک PCR تکثیر شد. پرایمرهای مورد استفاده شامل پرایمر مستقیم 5'-GACTCTGCAGTGAGGCCCTA-3' و پرایمر معکوس 5'-AGAAAAGGAAGGCAGACGAGAAG-3' می‌باشد.

واکنش در حجم ۵۰ μL، حاوی DNA الگو ۲۰۰ ng، پرایمرها هر کدام ۲۰ pmole، کلرید منیزم ۳ mM، dNTP هر کدام ۴۰ μM و آنزیم پلیمرز Taq به میزان ۲ واحد انجام شد. واکنش PCR با استفاده از دستگاه (Eppendorf, Mastercycler 5330 Hamburg, Germany) صورت گرفت. برنامه زمانی واکنش عبارت است از: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، سپس ۳۵ چرخه شامل: ۹۴ درجه سانتی‌گراد (۶۰ ثانیه) جهت واسرشت‌سازی دو رشته DNA، ۶۰ درجه سانتی‌گراد (۳۰ ثانیه) جهت اتصال پرایمر به DNA و ۷۲ درجه (۶۰ ثانیه) برای طولیل شدن. پس از اتمام ۳۵ چرخه، مخلوط واکنش به مدت ۶ دقیقه در دمای ۷۲ درجه باقی ماند تا عمل طولیل شدن نهایی انجام شود. اگر در موقعیت +۶۷ ژن، G قرار داشته باشد، قطعه‌ی حاصل از PCR، سه جایگاه شناسایی برای آنزیم BanII دارد و اگر در این

جایگاه نوکلئوتید A باشد، آنزیم محدود کننده BanII، دو ناحیه را بر روی این قطعه شناسایی می‌کند. ۵ میکرولیتر از محصول PCR توسط آنزیم BanII در دمای ۳۷ سانتی‌گراد و به مدت ۱۶ ساعت هضم شد. محصول هضم بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ الکتروفورز و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی و مشاهده شد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** فراوانی آلل با شمارش آلل‌ها و محاسبه نسبت آنها تعیین شد. با آزمون کای مربع، قرار داشتن جامعه در تعادل هاردی واینبرگ تایید شد. به منظور اطمینان از این صحت و قابلیت مقایسه فراوانی آلل‌های حاصل از این مطالعه، فراوانی این آلل‌ها با فراوانی آللی به دست آمده در دیگر مطالعات انجام شده بر روی نژاد قفقازی، با استفاده از آزمون کای مربع مورد مقایسه قرار گرفت (۱۷-۱۵). داده‌های مربوط به آنالیز پروفایل لیپیدی ژنوتیپ‌های مختلف با آزمون t با یکدیگر مقایسه شدند. در نهایت با کمک آزمون کای مربع توزیع ژنوتیپ و آلل‌های مختلف در دو گروه بیمار و شاهد با هم مورد مقایسه قرار گرفتند.

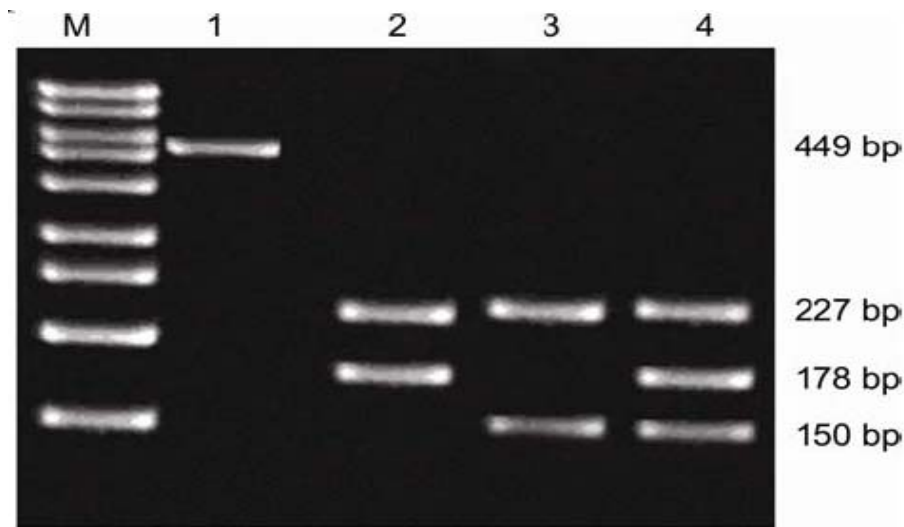
### نتایج

۷۳ بیمار CHD تایید شده و ۵۵ فرد سالم وارد این مطالعه شدند. جداول ۱ و ۲ اطلاعات دموگرافیک و نتایج آزمایشات بیوشیمیایی این افراد را نشان می‌دهند. هر دو گروه از لحاظ سن، جنس، قند خون ناشتا، نمایه توده بدنی و سیگار هم‌تا سازی شدند. اما فشار خون و کلسترول تام و تری گلیسرید در گروه بیمار بالاتر بود. هیچ اختلاف معنی‌دار دیگری در پارامترهای بیوشیمیایی دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

**تعیین ژنوتیپ:** محصول PCR، قطعه‌ای حاوی ۴۴۹ جفت باز می‌باشد. بعد از هضم با آنزیم محدود کننده BanII ژنوتیپ هموزیگوت AA با داشتن باندهای ۱۷۸، ۲۲۷، ۴۴ جفت بازی، هموزیگوت GG با باندهای ۲۲۷، ۱۵۰، ۴۴، ۲۸ جفت بازی و افراد هتروزیگوت GA با باندهای ۲۲۷، ۱۷۸، ۱۵۰، ۴۴، ۲۸ جفت بازی مشخص می‌شوند (شکل ۱)؛ باندهای مربوط به قطعات ۴۴ و ۲۸ جفت باز از ژل خارج شده و در تصویر مشاهده نمی‌شوند. همراهی و ارتباط بین پلی مورفیسم E23K و بیماری CHD مورد بررسی قرار گرفته و نتایج آن در جدول ۳ نمایش داده شده است.

بین آنها دیده نشد ( $P > 0.05$ ). جدول ۴ فراوانی آلل A و G را در دیگر گزارش‌های مربوط به نژاد قفقازی نشان می‌دهد. همانگونه که مشاهده می‌شود تفاوت و اختلافی در فراوانی آلل‌های حاصل از این مطالعه با دیگر مطالعات وجود ندارد.

فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف این ژن در تعادل هاردی-واینبرگ قرار دارند. هیچ ارتباطی بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های A و G با بیماری CHD دیده نشد ( $P > 0.05$ ). سپس ارتباط ترکیب ژنوتیپی AA+AG در مقابل ژنوتیپ GG و همچنین ترکیب GG+AG در مقابل AA با پارامترهای بیوشیمیایی در دو گروه بیمار و شاهد مورد ارزیابی قرار گرفت. اما هیچ ارتباط معنی‌داری



شکل ۱- الکتروفورز محصول هضم شده PCR با آنزیم BanII بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪. چاهک شماره ۱: محصول هضم نشده PCR. چاهک شماره ۲: ژنوتیپ هموزیگوت AA. چاهک شماره ۳: ژنوتیپ هموزیگوت GG. چاهک شماره ۴: ژنوتیپ هتروزیگوت GA

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک گروه مورد و شاهد

گروه بیمار (تعداد=۷۳)	گروه کنترل (تعداد=۵۵)	
۶۱/۲±۸/۲	۹۶۰/۰±۷/۹	سن
۱۹/۵۴	۱۶/۳۹	جنسیت (مرد/زن)
۱۸ (۰/۲۴/۶)	۶ (۰/۱۰/۹)	مصرف سیگار
۲۵/۸±۱/۸	۲۵±۱/۸	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)
۱۳۰/۵±۳/۲	۱۲۶/۳±۲/۷*	فشار خون سیستولی (mmHg)
۸۴/۱±۴/۱	*۸۱/۸±۴/۴	فشار خون دیاستولی (mmHg)

اختلاف معنی دار\*  
( $P < 0.05$ , t test)

جدول ۲- نتایج آنالیز بیوشیمیایی سرم گروه مورد و شاهد

گروه بیمار (تعداد= ۷۳)	گروه کنترل (تعداد= ۵۵)	
۹۴/۱±۱۴	۹۶/۴±۱۴	قند خون ناشتا (mg/dl)
۱۹۸/۶±۱۰۸/۸	۱۴۷/۳±۹۱/۹*	تری گلیسرید (mg/dl)
۲۰۷/۹±۵۳/۵	۱۸۰/۸±۴۶/۴*	کلسترول تام (mg/dl)
۳۹/۳±۸/۵	۴۹/۵±۱۲/۱	HDL-C (mg/dl)
۱۲۴/۷±۴۵/۵	۱۱۳/۶±۴۴	LDL-C (mg/dl)
		Apolipoproteins
۱۱۶/۶±۲۱/۰	۱۱۷/۷±۲۵/۰	آپولیپروتئین A-I (mg/dl)
۱۰۵/۲±۲۵/۶	۹۷/۸±۲۶/۶	آپولیپروتئین B (mg/dl)
۴/۹±۳/۷	۵/۸±۵/۶	لیپوپروتئین a (mg/dl)

\* (P &lt; 0.05, t test) سطح اختلاف معنی دار

علائم اختصاری:

لیپوپروتئین با چگالی بالا: HDL

لیپوپروتئین با چگالی پائین: LDL

جدول ۳- ژنوتیپ و فراوانی آللی پلی مورفیسم Kir6.2-E23K در دو گروه بیمار و کنترل

آل (%)		ژنوتیپ (%)					تعداد	
A	G	GG+AG	AG+AA	AA	AG	GG		
۵۱(۳۴/۹)	۹۵(۶۵/۱)	۶۴(۸۷/۷)	۴۲(۵۷/۵)	۹(۱۲/۳)	۳۳(۴۵/۲)	۳۱(۴۲/۵)	بیمار ۷۳	
۲۹(۲۶/۴)	۸۱(۷۳/۶)	۵۰(۹۱)	۲۴(۴۳/۶)	(۹/۱)	۱۹(۳۴/۵)	۳۱(۵۶/۴)	کنترل ۵۵	
	> ۰/۰۵	‡ > ۰/۰۵	‡ > ۰/۰۵			> ۰/۰۵	P value*	
	۱/۴۹۹						Odd ratio	

\*  $\chi^2$  test

† ژنوتیپ AG+AA در مقایسه با ژنوتیپ GG

‡ ژنوتیپ GG+AG در مقایسه با ژنوتیپ AA

\*جدول ۴- مقایسه فراوانی آللی در جمعیت های مختلف

فراوانی آلل A	فراوانی آلل G	مرجع مطالعه
.۱۵۲	۰/۸۴۸	مطالعه حاضر
.۳۵۵	.۶۴۵	۲۰
.۳۴۵	.۶۵۵	۹
.۳۷	.۶۳	۸

\*عدم وجود اختلاف معنی دار ( $\chi^2$  test)

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، نشان داده شد که پلی مورفیسم E23K در ژن KCNJ11 بیماران ایران، همراهی و ارتباطی با بیماری قلبی عروقی ندارد. تاکنون چندین پلی مورفیسم در ژن KCNJ11 گزارش شده و مطالعاتی در زمینه ارتباط آن‌ها با بیماری‌های از قبیل دیابت، چاقی و اختلالات قلبی عروقی انجام شده است. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) E23K بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. زیرا ارتباط این پلی مورفیسم با بیماری دیابت نوع II در چندین مطالعه و در بین جمعیت‌های مختلف نشان داده شده است (۲۰-۱۸). همچنین این پلی مورفیسم خطر ابتلا به دیابت نوزادان را افزایش می‌دهد (۲۱). همچنین، این پلی مورفیسم با مکانیسم سازگاری بافت در برابر استرس و ایسکمی (۲۲) و آپاپتوز سلول‌های بافت قلب (۵)، ارتباط دارد. نقش اصلی این پلی مورفیسم، تغییر در باز و بسته کردن کانال KATP می‌باشد که این تغییر، بر پتانسیل غشای سلول اثر می‌گذارد (۶،۷).

بر اساس نقش پاتوفیزیولوژیک این کانال که در بالا به آن اشاره شد، گروه‌های مختلفی ارتباط بین پلی مورفیسم E23K با بیماری‌های قلبی عروقی را مورد مطالعه قرار دادند. به عنوان مثال در بین بیماران ژاپنی (۲۳،۲۴) و کره‌ای (۲۵)، ارتباط این پلی مورفیسم با پرفشاری خون نشان داده شد. در بین بیماران آمریکایی که از پرفشاری خون رنج می‌بردند، ارتباط این SNP با افزایش اندازه‌ی بطن چپ و هایپرتروفی نشان داده شد (۲۶). در ژاپن طی مطالعه‌ای، چندین ژن بیماران سندرم QT طولانی، از لحاظ وجود جهش مورد بررسی قرار گرفت. یکی از تغییرات نوکلئوتیدی که با این سندرم ارتباط داشت، پلی مورفیسم E23K بود (۲۷). مدت زمان مدیدی است که ثابت شده که توانایی افراد در تمرینات ورزشی متفاوت است. در یک مطالعه جالب، ارتباط بین پلی مورفیسم E23K و سازگاری فیزیولوژیک سلول‌های قلبی در زمان تمرینات ورزشی مورد بررسی قرار گرفت؛ اما هیچ ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۲۵). مرگ‌های ناگهانی (SCD) پس از سکته قلبی حاد (AMI) نیز از دیگر مواردی است که ارتباط آن با پلی مورفیسم E23K مورد بررسی قرار گرفته است.

ارتباط این SNP با CSD پس از AMI طی مطالعه‌ای در آلمان (۱۱) و همچنین در خانواده‌های چینی با سابقه فامیلی SCD (۲۳) مورد بررسی قرار گرفته است، اما ارتباطی مشاهده نشد.

طبق اطلاعات موجود از فعالیت کانال KATP، ارتباط بین پلی مورفیسم E23K و بیماری قلبی عروقی (CHD)، محتمل می‌باشد. این احتمال در بین بیماران چینی بررسی و نشان داده شد که این پلی مورفیسم مستعد کننده ابتلا به CHD می‌باشد (۱۲). اما در مطالعه حاضر، این ارتباط در بین جمعیت ایرانی مشاهده نشد. یکی از دلایلی که می‌توان برای این نتایج متفاوت عنوان نمود این است که ارتباط و همراهی ژنتیکی، وابسته به جمعیت (Population dependent) بوده و در جوامع مختلف نتایج متفاوتی را می‌تواند نشان دهد. علت احتمالی دیگر این امر، شرایط ورود و خروج افراد به مطالعه می‌باشد. در اکثر مطالعات ارتباط قوی این پلی مورفیسم با دیابت نشان داده شده است. ما در این مطالعه افراد مبتلا به دیابت را از هر دو گروه بیمار و شاهد حذف نموده و گروه‌ها را از لحاظ میزان قند خون ناشتا هم‌تا سازی کردیم. اما در مطالعه Xiong و همکاران (۱۲) بیماران دیابتی فقط از گروه شاهد حذف شده بودند و در گروه بیماران ۴/۲٪ افراد دیابتی بودند. این امر به عنوان یک فاکتور مداخله‌ای در مطالعه محسوب شده و نتایج تحقیق را تحت تاثیر قرار می‌دهد. زیرا بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل دیابت مستعد کننده ابتلا به بیماری‌های قلبی می‌باشند. همچنین هنگامی که فراوانی آلل‌های A و G این مطالعه را با دیگر مطالعات انجام شده بر روی نژاد قفقازی مقایسه کردیم، اختلافی مشاهده نشد و فراوانی آلل‌های حاصل از این مطالعه در حد دیگر مطالعات صورت گرفته بر روی نژاد قفقازی بود (جدول ۴).

## نتیجه گیری

در این پروژه ارتباط بین پلی مورفیسم E23K در ژن KCNJ11 با احتمال خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی مورد بررسی و مطالعه قرار داده شد. نتیجه این مطالعه، عدم ارتباط معنی‌دار این SNP را با بیماری قلبی عروقی نشان داد. همچنین این پلی مورفیسم ارتباط

## سپاسگزاری

در این جا بر خود فرض می دانیم از زحمات جناب آقای دکتر محمد جعفر هاشمی به خاطر کمک در تشخیص بیماران تشکر و قدردانی نماییم.

معنی داری با پروفایل لیپیدی ندارد. همچنین پیشنهاد می گردد که این مطالعه بر روی افراد بیشتری صورت پذیرد تا مشخص شود که آیا مطالعات قبلی که ارتباط مثبتی را گزارش کرده اند، ناشی از تفاوت های قومی بوده یا به علت فاکتورهای مداخله ای می باشد.

## منابع:

- 1- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. *Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24(۲): 37-140.
- 2- Dedoussis GV, Kaliora AC, Panagiotakos DB. *Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review*. Rev Diabet Stud. 2007; 4(۱): 13-24.
- 3- American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus* Diabetes Care. 2006; 29 Suppl 1: S43-S48.
- 4- Doi Y, Kubo M, Ninomiya T, Yonemoto K, Iwase M, Arima H, et al. *Impact of Kir6.2 E23K polymorphism on the development of type 2 diabetes in a general Japanese population: The Hisayama Study*. Diabetes. 2007; 56(11): 2829-33.
- 5- Fischer A, Fisher E, Mohlig M, Schulze M, Hoffmann K, Weickert MO. *KCNJ11 E23K affects diabetes risk and is associated with the disposition index: results of two independent German cohorts*. Diabetes Care. 2008; 31(1): 87-9.
- 6- Flagg TP, Nichols CG. *Sarcolemmal K(ATP) channels: what do we really know?* J Mol Cell Cardiol. 2005; 39(1): 61-70.
- 7- Garlid KD, Dos SP, Xie ZJ, Costa AD, Paucek P. *Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection*. Biochim Biophys Acta. 2003; 1606(1-3): 1-21.
- 8- Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, 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(12): 1511-15.
- 9- Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, Zhang Y, Millns H, Turner RC, et al. *Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying K+ channel Kir6.2 (Bir) gene: identification and lack of role in Caucasian patients with NIDDM*. Diabetes. 1997; 46(3): 502-7.
- 10- Iwasa H, Kurabayashi M, Nagai R, Nakamura Y, Tanaka T. *Multiple single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the Japanese population in six candidate genes for long QT syndrome*. J Hum Genet. 2001; 46(3): 58-62.

- 11- Jeron A, Hengstenberg C, Holmer S, Wollnik B, Riegger GA, Schunkert H. *KCNJ11 polymorphisms and sudden cardiac death in patients with acute myocardial infarction*. J Mol Cell Cardiol. 2004; 36(2): 287-93.
- 12- Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoto N, et al. *Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension*. Hypertens Res. 2006; 29(8): 611-19.
- 13- Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. *Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population*. Diabet. 2007; 24(2): 178-86.
- 14- Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, et al. *KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes*. Hum Mutat. 2005; 25(1): 22-7.
- 15- Nichols CG. *KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism*. Nature. 2006; 440(7083): 470-6.
- 16- Noguera NI, Tallano CE, Bragos IM, Milani AC. *Modified salting-out method for DNA isolation from newborn cord blood nucleated cells*. J Clin Lab. Anal. 2000; 14(6): 280-3.
- 17- Reyes S, Terzic A, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Olson TM. *K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a large-scale community-based study*. Hum Genet. 2008; 123(6): 665-7.
- 18- Saito T, Sato T, Miki T, Seino S, Nakaya H. *Role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in electrophysiological alterations during myocardial ischemia: a study using Kir6.2-null mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288(1): H352-H357.
- 19- Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, et al. *SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population*. J Hum Genet. 2007; 52(10) : 781-93.
- 20- Sakura H, Wat N, Horton V, Millns H, Turner RC, Ashcroft FM. *Sequence variations in the human Kir6.2 gene, a subunit of the beta-cell ATP-sensitive K-channel: no association with NIDDM in white Caucasian subjects or evidence of abnormal function when expressed in vitro*. Diabetologia 1996;39(10) 1233-6.
- 21- Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. *K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels*. Diabetes 2002; 51(Suppl 3) 875-9.
- 22- Schwanstecher C, Neugebauer B, Schulz M, Schwanstecher M. *The common single nucleotide polymorphism E23K in K(IR)6.2 sensitizes pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels toward activation through nucleoside diphosphates*. 2002; Diabetes 51 Suppl 3: S363-S367.
- 23- Wan J, Xiong C, Zheng F, Zhou X, Huang C, Jiang H. *Study of Kir6.2/KCNJ11 gene in a sudden cardiac death pedigree*. Mol Biol Rep. 2008; 35(2): 119-23.



- 24- Xiong C, Zheng F, Wan J, Zhou X, Yin Z, Sun X. *The E23K polymorphism in Kir6.2 gene and coronary heart disease*. Clin Chim. 2006; 367(1-2): 93-7.
- 25- Yi Y, Dongmei L, Phares DA, Weiss EP, Brandauer J, Hagberg JM. *Association between KCNJ11 E23K genotype and cardiovascular and glucose metabolism phenotypes in older men and women*. Exp Physiol. 2008; 93(1): 95-103.
- 26- Zhuo ML, Huang Y, Liu DP, Liang CC. *KATP channel: relation with cell metabolism and role in the cardiovascular system*. Int J Biochem Cell Biol. 2005; 37(4): 751-64.
- 27- Zingman LV, Alekseev AE, Hodgson-Zingman DM, Terzic A. *ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection*. J Appl Physiol. 2007; 103(5): 1888-93.