ABCC8 генийн *RS1799854* полиморфизмыг чихрийн шижин хэвшинж 2-той холбон судлах нь

Ш.Эрхэмбаяр[1], Э.Пүрэвдулам[1], Э.Солонго[1], Ж.Мөнхцэцэг[1], Т.Буянхүү[1]

[1]АШУҮИС, БАС, Биохимийн тэнхим
Цахим хаяг: erkhembayar@mnums.edu.mn, Утас: 99243934

Түлхүүр үг:
Чихрийн шижин хэв шинж 2
GWAS
ABCC8 ген
Полиморфизм.

Товч утга: Дэлхийн хэмжээнд чихрийн шижинтэй хүмүүсийн тоо 463 сая байгаа бөгөөд 2045 онд 700 сая хүрнэ хэмжээх тооцоог олон услын чихрийн шижингийн холбоо мэдээлсэн байна. Нийт чихрийн шижингийн тохиолдлын 90 хувийг 2-р хэв шинжийн чихрийн шижин эзлэх ба нойр булчирхайн бета эсийн инсулин ялгаруулахад оролцдог калийн сувгийн Sur1 уургийг кодолдог *ABCC8* генийн зарим полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж үүсэхэд нөлөөлдөг байна. Олон улсад хийгдсэн судалгаагаар *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинжийг үүсгэхэд нөлөөлдөг байж болзошгүй хэмээн үзжээ. Бид энэхүү судалгааг аналитик судалгааны тохиолдол хяналтын загвараар, тохиолдлын бүлэгт 93 өвчтөн, хяналтын бүлэгт 93 хүнийг сонгон өлөн үеийн цусанд глюкоз, нийт холестерин, ИНЛП, БНЛП болон триглицерид, глюкозжсон гемоглобин тодорхойлсон. Цуснаас ДНХ-ийг ялган *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмыг тодорхойллоо. Судалгааны үр дүнгээр биеийн жингийн индекс тохиолдлын болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан бол биохимийн үзүүлэлтүүдээс глюкоз, глюкозжсон гемоглобин, триглицеридын хэмжээ тохиолдол болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.05$). ЧШХШ-2-той хүмүүст *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын Т аллель болон ТТ генотипийн давтамж илүү өндөр байв ($p<0.05$). *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын Т аллель болон ТТ генотипийн давтамж тохиолдлын бүлэгт өндөр байгаа нь чихрийн шижин хэв шинж 2-т илүү өртөмхий байж болохыг харуулж байна.

Үндэслэл: Олон улсын чихрийн шижингийн холбооны мэдээлснээр 2019 онд дэлхийн хэмжээнд чихрийн шижингээр өвчлөгсдийн тоо 463 сая байгаа бол энэ тоо 2045 онд 700 сая хүрнэ хэмээн тооцоолсон байна[1]. Чихрийн шижингийн нийт тохиолдолын 90 хувийг чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж эзэлдэг[2]. Чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж нь олон хүчин зүйлийн нөлөөний улмаас бий болдог. Эдгээр хүчин зүйлүүдийн нэг нь ген юм. Геномтой холбоотой хийгдэж буй (Genome-wide association studies (GWAS)) судалгаануудаас харахад *ABCC8* генийн зарим полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж үүсэхэд нөлөөлдөг байна[3]. *ABCC8* ген нь нойр булчирхайн бета эсийн инсулин ялгаруулахад оролцдог калийн сувгийн Sur1 уургийг кодолдог ген юм. Цусан дахь глюкозын хэмжээ ихсэх үед бета эсэд глюкозын исэлдэлтийн үр дүнд эсийн цитаплазмд АТФ ихсэнэ. АТФ нь калийн сувагтай холбогдож калийн суваг хаагдаж эсийн мембраны деполиризаци (membrane depolarized) болж улмаар кальцийн суваг нээгдэж эсэд орох кальцийн хэмжээ ихсэнэ. Эсийн цитоплазмд орсон кальци нь инсулины гранул (granule) үүсэхэд нөлөөлснөөр инсулин эсээс ялгардаг. Үүний үр дүнд инсулин нь цусанд дахь глюкозын хэмжээг бууруулна. Калийн суваг нь Kir6.2, Sur1 гэсэн 2 уургуудаас тогтдог бөгөөд энэхүү 2 уургийн генийн мутацитай холбоотойгоор чихрийн шижин үүсдэг хэмээн олон судалгаанууд үзэж байна[4,5]. Нигери, Орос, Энэтхэг, Хятад гэх мэт нэлээдгүй

орнуудад хийсэн судалгаагаар *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинжийг үүсгэхэд нөлөөлдөг байж болзошгүй хэмээн үзжээ6-10. Манай орны хувьд чихрийн шижингийн 2-р хэв шинжийн тохиолдол жил ирэх тусам ихсэж байгаа бөгөөд чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж нь *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизмтой холбоотой талаарх хийгдсэн судалгаа хараахан хийгдээгүй байгаа байгаа нь бидний энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж болон *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын хамаарлыг холбон судлах

Материал арга зүй: Энэхүү судалгааг аналитик судалгааны тохиолдол хяналтын загвараар хийв. Судалгааны тохиолдлын бүлэгт чихрийн шижин хэвшинж 2-той 93 өвчтөн, хяналтын бүлэгт тодорхой шалгууруар эрүүл гэж үзсэн 93 хүнийг сонгон, нийт оролцогчдоос тайлбарлан таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авсны дараа асуумжийн аргаар мэдээллийг цуглуулж, өлөн үеийн цус цуглуулав. Биохимийн хагас автомат анализатор ашиглан цусанд глюкоз, нийт холестерин, ИНЛП (HDL), БНЛП (LDL) болон триглицеридийг хэмжсэн. Цусанд глюкозжсон гемоглобин буюу HbA1C хэмжээг ФХУ-ын аргаар тодорхойлсон. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн захын цусанд Tsingke багцыг (Tsingke DNA Blood Mini Kit) ашиглан цуснаас ДНХ ялгах протоколын дагуу ДНХ-ийг ялгав.

ABCC8 генийн *rs1799854* полиморфизмыг ОХУД-ПГУ-ын арга ашиглан бай дараалыг олшруулаад бүтээгдэхүүнийг *PstI* рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, гель электрофорезд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. Цуглуулсан мэдээллийг боловсруулахад SPSS 23,0 программ ашиглав.

Үр дүн: Бидний судалгаанд тохиолдол болон хяналтын бүлгийн насны давтамж статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан (p>0.05) бол харин биеийн жингийн индексийн хувьд ЧШХШ2-той бүлэгт 29.69 ± 0.52 кг/м², хяналтын бүлэгт 27.38 ± 0.7 кг/м² байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан (p=0.0091). Биохимийн үзүүлэлтүүдээс глюкозын хэмжээ ЧШХШ2-той бүлэгт 12.45±0.45 ммол/л, хяналтын бүлэгт 5.3±0.079 ммол/л, глюкозжсон гемоглобины хэмжээ т ЧШХШ2-той бүлэгт 9.2±2.2, хяналтын бүлэгт 5.2±0.2, триглицеридын хэмжээ ЧШХШ2-той бүлэгт 2.5±0.21 ммол/л, хяналтын бүлэгт 1.6±0.2 ммол/л байсан нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (p<0.05). Харин холестерины хэмжээ ЧШХШ2-той бүлэгт 5.06±0.13 ммол/л, хяналтын бүлэгт 4.878±0.12 ммол/л, ИНЛП-ын хэмжээ ЧШХШ2-той бүлэгт 1.238±0.02 ммол/л хяналтын бүлэгт 1.374±0.03 ммол/л, БНЛП-ын хэмжээ ЧШХШ2-той бүлэгт 2.916±0.06, хяналтын бүлэгт 2.895±0.05 байсан ба статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Тохиолдол хяналтын бүлгийн биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүд

Үзүүлэлтүүд	Хяналтын бүлэг n=93	ЧШХШ2-той бүлэг n=93	P утга
Нас (жил)	47.81 ± 1.431	51.11 ± 1.133	0.0721
Глюкоз (ммоль/л)	5.344 ± 0.0797	12.45 ± 0.4514	< 0.0001
HbA1c	9.2±2.2	5.2±0.2	<0.0001
БЖИ (кг/м^2)	27.38 ± 0.7032	29.69 ± 0.5280	0.0091
Холестерин (ммоль/л)	4.878 ± 0.1211	5.060 ± 0.1302	0.3090
Триглицерид (ммоль/л)	1.636 ± 0.2016	2.538 ± 0.2142	0.0025
ИНЛП (ммоль/л)	1.374 ± 0.0334	1.238 ± 0.0299	0.0030
БНЛП (ммоль/л)	2.895 ± 0.0548	2.916 ± 0.0637	0.8023

Тайлбар: Хувьсагчууд бодит тоогоор (n) илэрхийлэгдсэн.
p утга 0.05-аас бага үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзнэ.

ABCC8 генийн *rs1799854* полиморфизмын ТТ генотипийн давтамж нь ЧШХШ2-той бүлгийг (29%) хяналтын бүлэгтэй (10.7%) харьцуулахад илүү өндөр байсан (p<0.05) бол СС генотипийн давтамж нь хяналтын бүлгийг (82.7%) ЧШХШ2-той бүлэгтэй (62.3%) харьцуулахад илүү өндөр байсан (p<0.05). СТ генотипийн давтамж нь ЧШХШ2-той бүлэгт 8.6% хяналтын бүлэгт 6.4% байсан (p<0.05). Т аллелийн давтамж ЧШХШ2-той бүлэгт 32.9%, хяналтын бүлэгт 13.8% байсан. С аллелийн давтамж ЧШХШ2-той бүлэгт 67%, хяналтын бүлэгт 86.1% байсан. Т аллель чихрийн шижин хэв шинж 2-т илүү их эрсдэлтэй байна (p<0.05) (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын генотип болон аллелийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

	Хяналтын бүлэг	ЧШХШ2-той бүлэг	Нийт (%)	P утга
Аллель				
Т	26	62	88(23%)	< 0.0001
С	162	126	288(77%)	
Генотип				
ТТ	10	27	37(20%)	
СТ	6	8	14(8%)	0.0046
СС	77	58	135(72%)	

Тайлбар: *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын генотип болон аллелийн давтамж. p утга 0.05-аас бага үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзнэ.

Хэлцэмж: Радха нарын хийсэн судалгаагаар Өмнөд Энэтхэгт *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той хамааралгүй гарсан бөгөөд бидний судалгааны үр дүнтэй дүйхгүй байна[11]. Мөн Ванг нарын Хятадын Хан үндэстэнд хийсэн судалгаагаар уг полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той холбоогүй хэмээн гарсэн байна[12]. Мексис улсад хийсэн Нидиа нарын судалгаагаар уг полиморфизм нь ЧШХШ 2-той хамааралгүй гарсан нь мөн бидний судалгааны үр дүнтэй дүйхгүй байна[13]. Норихида нарын хийсэн судалгаагаар Японд *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той хүчтэй хамааралтай байсан (p=0.0073) бөгөөд энэхүү судалгаагаар *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын TT генотип нь чихрийн шижин хэв шинж 2-т илүү өртөмхий болгож байна хэмээн үзсэн OR1.27 (95% CI 1.07–1.50; C/C C/T vs. T/T)[14] бөгөөд энэ нь бидний судалгаагаар TT генотипийн давтамж тохиолдлын бүлэгт өндөр байгаа нь уг судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Марзана нарын хийсэн судалгаагаар уг полиморфизм нь 2-р хэлбэрийн чихрийн шижин өвчний үед цочмог гипергликеми-зүрх судасны эрсдэлт хүчин зүйлийг хэсэгчлэн тодорхойлдог болохыг харуулж байна[15]. Хятадад Ян нарын хийсэн судалгаагаар *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той үүсэхэд нөлөөлдөг байх магадлалтай хэмээн үзжээ[16].

Дүгнэлт: *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын T аллель болон TT генотипийн давтамж тохиолдлын бүлэгт өндөр байгаа нь чихрийн шижин хэв шинж 2-т илүү өртөмхий байж болохыг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019.*
2. *Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. Apr 2018;138:271-281.*
3. *Ali O. Genetics of type 2 diabetes. World journal of diabetes. Aug 15 2013;4(4):114-123.*
4. *Babenko AP. A novel ABCC8 (SUR1)-dependent mechanism of metabolism-excitation uncoupling. The Journal of biological chemistry. Apr 4 2008;283(14):8778-8782.*
5. *Bonfanti DH, Alcazar LP, Arakaki PA, et al. ATP-dependent potassium channels and type 2 diabetes mellitus. Clinical biochemistry. May 2015;48(7-8):476-482.*
6. *Engwa GA, Nwalo FN, Chikezie CC, et al. Possible association between ABCC8 C49620T polymorphism and type 2 diabetes in a Nigerian population. BMC medical genetics. May 12 2018;19(1):78.*
7. *Klen J, Dolzan V, Janez A. CYP2C9, KCNJ11 and ABCC8 polymorphisms and the response to sulphonylurea treatment in type 2 diabetes patients. European journal of clinical pharmacology. Apr 2014;70(4):421-428.*
8. *Sokolova EA, Bondar IA, Shabelnikova OY, Pyankova OV, Filipenko ML. Replication of KCNJ11 (p.E23K) and ABCC8 (p.S1369A) Association in Russian Diabetes Mellitus 2 Type Cohort and Meta-Analysis. PloS one. 2015;10(5):e0124662.*
9. *Matharoo K, Arora P, Bhanwer AJ. Association of adiponectin (AdipoQ) and sulphonylurea receptor (ABCC8) gene polymorphisms with Type 2 Diabetes in North Indian population of Punjab. Gene. Sep 15 2013;527(1):228-234.*
10. *Zhou X, Chen C, Yin D, et al. A Variation in the ABCC8 Gene Is Associated with Type 2 Diabetes Mellitus and Repaglinide Efficacy in Chinese Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Internal medicine (Tokyo, Japan). Aug 15 2019;58(16):2341-2347.*
11. *Venkatesan R, Bodhini D, Narayani N, Mohan V. Association study of the ABCC8 gene variants with type 2 diabetes in south Indians. Indian journal of human genetics. Jan 2014;20(1):37-42.*
12. *Wang F, Han XY, Ren Q, et al. Effect of genetic variants in KCNJ11, ABCC8, PPARG and HNF4A loci on the susceptibility of type 2 diabetes in Chinese Han population. Chinese medical journal. Oct 20 2009;122(20):2477-2482.*
13. *Rodriguez-Rivera NS, Cuautle-Rodriguez P, Castillo-Najera F, Molina-Guarneros JA. Identification of genetic variants in pharmacogenetic genes associated with type 2 diabetes in a Mexican-Mestizo population. Biomedical reports. Jul 2017;7(1):21-28.*
14. *Yokoi N, Kanamori M, Horikawa Y, et al. Association studies of variants in the genes involved in pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes in Japanese subjects. Diabetes. Aug 2006;55(8):2379-2386.*
15. *Dworacka M, Winiarska H, Jagodziński PP. Impact of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) exon 16-3c/t polymorphism on acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. Diabetes research and clinical practice. Aug 2007;77(2):258-262.*
16. *Feng Y, Mao G, Ren X, et al. Ser1369Ala variant in sulfonylurea receptor gene ABCC8 is associated with antidiabetic efficacy of gliclazide in Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes care. Oct 2008;31(10):1939-1944.*

Association of *ABCC8* gene *rs1799854* polymorphism in people with type 2 diabetes

Erkhembayar Sh[1], Purevdulam E[1], Solongo E[1], Munkhtsetseg J[1], Buyankhuu T[1]

[1]MNUMS, School of Biomedicine, Department of Biochemistry
Email: erkhembayar@mnums.edu.mn, Tel: 99243934

According to the Multi-Diabetes Association the number of people with diabetes worldwide is estimated at 463 million and will reach 700 million by 2045. Type 2 diabetes accounts for 90 percent of all types of diabetes, and some polymorphisms in the *ABCC8* gene, which encodes the ATP-sensitive potassium channel Sur1 protein involved in pancreatic beta cell insulin secretion, contribute to type 2 diabetes. Recently studies show that the *rs1799854* polymorphism of the *ABCC8* gene may be associate for the development of type 2 diabetes.

We selected the study using a case-control model, 93 patients in the control group, and 93 people in the control group to determine the rs1799854 polymorphism of the *ABCC8* gene by isolating DNA from blood and to analyze total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides, glucose hemoglobin, and fasting blood glucose.

The results of the study showed that the body mass index was statistically significant in the case and control groups, while the levels of glucose, glycated hemoglobin and triglycerides were statistically different in type 2 diabetes group ($p<0.05$). The frequency of the TT genotype and T allele of the *rs1799854* polymorphism of the *ABCC8* gene was higher in the type 2 diabetes group ($p<0.05$). The higher the frequency of the mutant T allele and TT genotype in the case group, suggesting that they may be more susceptible to type 2 diabetes.

Keyword: Type 2 diabetes mellitus, GWAS, *ABCC8* gene, polymorphism.