Чихрийн шижин хэвшинж 2-той хүмүүст *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмыг бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй 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: 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, триглицерид, ИНЛП-ын хэмжээ тохиолдол болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. ЧШХШ-2-той хүмүүст *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын Т аллель болон ТТ генотипийн давтамж илүү өндөр мөн С аллелийн доминант загварын хувьд СС генотипийн давтамж статистик ач холбогдол бүхий бага байв ($p<0.05$). ТТ генотип болон СС генотипийн бүлэгт холестерины хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$). СС генотипийн тохиолдын бүлэгт БЖИ, глюкоз, HbA1c, триглицерид, СТ генотипийн тохиолдлын бүлэгт глюкоз, HbA1c, ТТ генотипийн тохиолдлын бүлэгт БЖИ, глюкоз, HbA1c, ИНЛП тус бүр статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан ($p<0.05$).

Үндэслэл: Цөөнгүй судалгаанд *ABCC8* генийн зарим полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинж үүсэхэд нөлөөлдөг гэж дурдсан байна[1-3]. ABCC8 ген нь нойр булчирхайн бета эсийн инсулин ялгаруулахад оролцдог АТФ хамааралт 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 цитопламзд орсон кальци нь инсулины гранул (granule) үүсэхэд нөлөөлснөөр инсулин эсээс ялгардаг. Үүний үр дүнд инсулин нь цусанд дахь глюкозын хэмжээг бууруулна. АТФ хамааралат калийн суваг нь Kir6.2, Sur1 гэсэн 2 уургуудаас тогтдог бөгөөд энэхүү 2 уургийн генийн мутацитай холбоотойгоор чихрийн шижин үүсдэг хэмээн олон судалгаануудад тэмдэглэсэн байна[4,5].

Нигери, Орос, Энэтхэг, Хятад зэрэг орнуудад хийгдсэн судалгаануудаас харахад *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизм нь чихрийн шижингийн 2-р хэв шинжийг үүсгэхэд нөлөөлдөг байж болзошгүй хэмээн үзжээ[6-10].

Зорилго: Чихрийн шижин хэв шинж 2-той хүмүүст *ABCC8* генийн *rs179985* 4полиморфизмыг нүүрс ус болон өөх тосны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судлах.

Материал арга зүй: Энэхүү судалгааг 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, их нягттай липопротейн (ИНЛП), бага нягттай липопротейн (БНЛП) 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 дарааллыг 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, биохимийн үзүүлэлтүүдээс холестерины болон БНЛП-ын хэмжээ 2 бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв. Харин биеийн жингийн индекс, глюкоз, глюкозжсон гемоглобин, триглицеридийн хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа. ($p<0.05$)

ABCC8 генийн *rs1799854* полиморфизмын СС генотипийн давтамж нь хяналтын бүлгийг (28%) тохиолдлын бүлэгтэй (11%) харьцуулахад мөн СТ генотипийн давтамжыг СС генотипийн давтамжтай харьцуулахад (OR=0.576, p=0.39) статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан бол ТТ генотипийн давтамжыг СС генотипийн давтамжтай харьцуулахад илүү өндөр (OR=3.715 p=0.016) байлаа.

Энэхүү судалгаагаар рецессив загварын хувьд холестерины хэмжээ ТТ генотип бүхий бүлэгт 4.836±1.210 ммоль/л, СС+СТ генотип бүхий бүлэгт 5.431±1.258 ммоль/л байсан нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа (p=0.025). Доминант загварын хувьд СС генотип болон СС+ТТ генотип бүлгүүдийн холестерины хэмжээ (5.685±1.191 ммоль/л болон 4.817±1.202 ммоль/л) мөн адил статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (p=0.0024). Харин рецессив загварын ТТ генотип, СС+СТ генотип бүлэг мөн доминант загварын СС генотип, СТ+ТТ генотип хооронд биохимийн үзүүлэлтүүдийг харьцуулж үзэхэд БЖИ, глюкоз, HbA1c, триглицерид, ИНЛП, БНЛП-ий түвшин статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа (p>0.05) (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Рецессив, доминант загварын генотип хоорондын биеийн болон биохимийн ерөнхий үзүүлэлтүүдийг харьцуулсан дүн

Генетик загвар	Рецессив загвар n=93			Доминант загвар n=93		
	ТТ n=58	СС+СТ n=35	P утга	СС n=26	СТ+ТТ n=67	P утга
БЖИ (кг/м^2)	29.88 ±5.04	29.38±5.22	0.644	29.78±5.62	29.66±4.91	0.918
Глюкоз (ммоль/л)	12.78±4.85	11.91±3.36	0.353	11.59±2.866	12.79±4.785	0.234
HbA1c (%)	9.246±2.136	9.062±2.161	0.689	9.084±1.978	9.213±2.207	0.796
Холестерин (ммоль/л)	4.836±1.210	5.431±1.258	**0.025**	5.685±1.191	4.817±1.202	**0.0024**
Триглицерид (ммоль/л)	2.385±1.932	2.792±2.275	0.360	2.905±2.195	2.396±2.012	0.288
ИНЛП (ммоль/л)	1.221±0.266	1.267±0.324	0.464	1.294±0.307	1.217±0.280	0.248
БНЛП (ммоль/л)	2.835±0.594	3.049±0.632	0.104	3.083±0.667	2.851±0.584	0.101

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

ABCC8 генийн *rs1799854* полиморфизмын генотип тус бүр дэх тохиолдол хяналтын бүлгийг биохимийн үзүүлэлтүүдээр харьцуульж үзэхэд СС генотипийн тохиолдын бүлэгт БЖИ 29.78±5.628 кг/м^2 хяналтын бүлэгт 25.31±3.785 кг/м^2, глюкоз тохиолдын бүлэгт 11.59±2.866 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 5.244±0.795 ммоль/л, HbA1c тохиолдын бүлэгт 9.084±1.978%, хяналтын бүлэгт 5.317±0.82%, триглицерид тохиолдлын бүлэгт 2.905±2.195 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 1.370±0.942 ммоль/л байсан нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.05$) байсан бол холестерин, ИНЛП, БНЛП-ийн түвшинд тохиолдол болон хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй ($p>0.05$). СТ генотипийн тохиолдлын бүлэгт глюкоз 12.84±4.602 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 5.502±0.774 ммоль/л, HbA1c тохиолдын бүлэгт 8.998±2.759%, хяналтын бүлэгт 5.188±0.584% байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$). Харин СТ генотипийн тохиолдол болон хяналтын бүлгийн хооронд харьцуулахад БЖИ, холестерин, триглицерид, ИНЛП, БНЛП-ийн түвшин статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна. ТТ генотипийн тохиолдлын бүлэгт БЖИ 9.246±2.136 кг/м^2, хяналтын бүлэгт 27.07±5.866 кг/м^2, глюкоз тохиолдлын бүлэгт 12.78±4.852 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 5.345±0.773 ммоль/л, HbA1c тохиолдын бүлэгт 9.246±2.136%, хяналтын бүлэгт 5.379±0.822%, триглицерид тохиолдлын бүлэгт 2.385±1.932 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 1.701±2.099 ммоль/л, ИНЛП тохиолдлын бүлэгт 1.221±0.266 ммоль/л, хяналтын бүлэгт 1.355±0.307 ммоль/л байгаа нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан ($p<0.05$) бол холестерин, БНЛП-ийн түвшин ялгаагүй байна ($p>0.05$) (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. *ABCC8 генийн rs1799854* полиморфизмын генотип тус бүр дэх тохиолдол хяналтын бүлгийг биохимийн үзүүлэлтүүдээр харьцуулсан дүн

	CC n=36			CT n=15			TT n=135		
	Тохиолдол n=26	Хяналт n=10	P утга	Тохиолдол n=9	Хяналт n=6	P утга	Тохиолдол n=58	Хяналт n=77	P утга
БЖИ (кг/м^2)	29.78±5.628	25.31±3.785	**0.027**	28.21±1.285	34.73±3.85	0.225	9.246±2.136	27.07±5.866	**<0.0001**
Глюкоз (ммоль/л)	11.59±2.866	5.244±0.795	**<0.0001**	12.84±4.602	5.502±0.774	**0.0021**	12.78±4.852	5.345±0.773	**<0.0001**
HbA1c (%)	9.084±1.978	5.317±0.824	**<0.0001**	8.998±2.759	5.188±0.584	**0.0005**	9.246±2.136	5.379±0.822	**<0.0001**
Холестерин (ммоль/л)	5.685±1.191	5.140±1.296	0.238	4.7±1.216	4.450±0.989	0.682	4.836±1.210	4.965±1.043	0.507
Триглицерид (ммоль/л)	2.905±2.195	1.370±0.942	**0.041**	2.464±2.606	1.245±0.743	0.289	2.385±1.932	1.701±2.099	**0.054**
ИНЛП (ммоль/л)	1.294±0.307	1.499±0.395	0.107	1.188±0.377	1.397±0.399	0.323	1.221±0.266	1.355±0.307	**0.008**
БНЛП (ммоль/л)	3.083±0.667	2.898±0.661	0.459	2.950±0.543	2.798±0.518	0.598	2.835±0.594	2.902±0.518	0.489

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

Хэлцэмж: Venkatesan.R (2013) нарын Өмнөд Энэтхэгт хийсэн судалгаагаар ABCC8 генийн rs1799854 полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той хамааралгүй гарсан бөгөөд бидний судалгааны үр дүнтэй дүйхгүй байна[11]. Мөн Wang.F (2019) нарын Хятадын Хан үндэстэнд хийсэн судалгаагаар уг полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той холбоогүй хэмээн гарсан байна[12]. Rodriguez-Rivera. N (2017) нарын Мексик улсад хийгдсэн судалгаагаар уг полиморфизм нь ЧШХШ 2-той хамааралгүй гарсан нь мөн бидний судалгааны үр дүнтэй дүйхгүй байна[13]. Yokoi.N (2006) 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]. Судлаач Feng.Y (2008) нарын Хятадад хийгдсэн судалгаагаар ABCC8 генийн rs1799854 полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той үүсэхэд нөлөөлдөг байх магадлалтай хэмээн үзжээ[16].

Дүгнэлт:

1. *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.
2. *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын гомозигот болон гетерозигот генотипийн аль алиных нь үед глюкоз болон глюкозжсон гемоглобины хэмжээ ЧШХШ 2-той бүлэгт илүү өндөр байна. CC болон TT генотипийн аль алиных нь үед триглицерид, TT генотипийн үед ИНЛП-ийн хэмжээ ЧШХШ 2-той бүлэгт илүү өндөр байна.
3. *ABCC8* генийн *rs1799854* полиморфизмын рецессив болон доминант гомозигот генотиптэй ЧШХШ 2 бүхий бүлгийн хүмүүст холестерины түвшин өндөр 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 hy-*

perglycaemia 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 between *ABCC8* gene *rs1799854* polymorphism and several metabolic characteristics in people with type 2 diabetes mellitus

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

Introduction: 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 associated with the development of type 2 diabetes.
Methods: 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.
Results: 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($p<0.05$). BMI, glucose, HbA1c, triglycerides in the CC genotype group, glucose, HbA1c in the CT genotype group, and BMI, glucose, HbA1c, and HDL in the TT genotype case group were statistically significant ($p <0.05$).

Keywords: Diabetes type 2, GWAS, ABCC8 gene, polymorphism