Чихрийн шижин хэв шинж 2-той хүмүүст *ABCC8* генийн rs1801261 полиморфизмыг бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судалсан нь

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

[1]АШУҮИС, БиоАС, Биохимийн тэнхим
Цахим шуудан: bnyamjav0909@gmail.com, Утас: 99164093

Түлхүүр үг:

Чихрийн шижин хэвшинж 2
ABCC8 ген
rs1801261 полиморфизм
Sur1

Товч утга:

Үндэслэл: Чихрийн шижин хэв шинж 2 (ЧШХШ2) болон үүнээс үүдэлтэй хүндрэлүүд нь эрүүл мэндийн салбарт тулгарж буй томоохон асуудал болоод байна. Нойр булчирхайн β-эсийн АТФ хамааралт калийн суваг нь Kir6.2 болон SUR1 гэсэн уургуудаас тогтдог бөгөөд калийн суваг нь инсулины ялгаралтад нөлөөлдөг. Сульфанилмочевин суваг уургийг (SUR1) *ABCC8* ген кодлодог бөгөөд энэ генийн зарим полиморфизмууд нь чихрийн шижин хэвшинж 2-ийг үүсэхэд нөлөөлдөг байна. Судлаачдын үзэж буйгаар *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизм нь ЧШХШ2 үүсэхэд нөлөөлдөг байх магадлалтай хэмээн үзэж байна. **Арга, аргачлал:** Энэхүү судалгааг тохиолдол хяналтын загвараар, тохиолдлын бүлэгт 89 өвчтөн, хяналтын бүлэгт 89 хүнийг сонгон авч глюкозжсон гемоглобин, өлөн үеийн цусны глюкоз, нийт холестерин, триглицерид, их нягтралтай липопротейд (ИНЛП), бага нягтралтай липопротейд (БНЛП) тодорхойлж үзэв. Цуснаас ДНХ-ийг ялган авж *ABCC8* генийн *rs1802161* полиморфизмыг ОХУ-ПГУ-ын аргаар тодорхойлов. **Үр дүн:** Судалгаанд оролцогчдын насны давтамж 2 бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан бол хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт биеийн жингийн индекс (БЖИ), глюкоз, глюкозжсон гемоглобин нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Гомозигот СС генотипийн хувьд тохиолдол болон хяналтын бүлэгт БЖИ, глюкоз, глюкозжсон гемоглобин статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан бол гетерозигот СТ генотип бүхий ЧШХШ2-оор өвдсөн болон харьцангуй эрүүл хүмүүст глюкоз, глюкозжсон гемоглобин статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p<0.05$). **Дүгнэлт:** Бидний судалгаанаас харахад БЖИ, глюкоз, глюкозжсон гемоглобин, триглицерид, ИНЛП хэмжээг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдолын бүлэгт статистик хамаарал бүхий өндөр байна($p<0.05$). *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизмын гомозигот гетерозигот генотипийн аль алиных нь үед глюкоз ба глюкозжсон гемоглобин хэмжээ ЧШХШ 2-той бүлэгт өндөр мөн Т аллель болон ТТ генотипийн давтамж тохиолдолын бүлэгт өндөр байгаа нь ЧШХШ 2-т өртөмхий байж болохыг харуулж байна.

Үндэслэл: Чихрийн шижин нь инсулиний шүүрэл багасах болон инсулин дааварын үйлдэл алдагдсанаас цусны глюкозын хэмжээ ихэсч улмаар их уух, их шээх хам шинжээр илэрдэг бодисын солилцооны эмгэг юм.[1] Чихрийн шижингийн нийт тохиолдолын 90 хувийг чихрийн шижин хэвшинж 2 эзэлдэг. Чихрийн шижингийн урьдал байдал (предиабет) болон БСХШ-тэй хүмүүст ч зүрх судасны эмгэгээр өвчлөх эрсдэл өндөр байдаг[1,2]. Олон улсын чихрийн шижингийн холбооны 2021 оны мэдээнд дэлхийн хэмжээнд 537 сая хүн чихрийн шижин өвчтэй байсан бол 2045 онд 783 сая хүрнэ хэмээн тооцоолсон байна[3]. Монгол Улсад

2019 оны байдлаар 20-79 насны 1000 хүн амд 99.3 буюу тухайн насны нийт хүн амыг 5% нь чихрийн шижингээр өвчлөх, чихрийн шижинтэй хүмүүсээс жилд 1330 хүн жилд нас барсан байх магадлалтайг тогтоосон байна.[4] Нийт чихрийн шижингийн тохиолдлын 90 орчим хувь нь чихрийн шижин хэм шинж 2 (ЧШХШ 2) эзэлдэг бөгөөд ЧШХШ 2 нь орчны нөлөө, таргалалт, удамшлын хүчин зүйлсээс болж үүсдэг байна. Нойр булчирхайн β эсийн АТФ хамралт калийн сувгийн хэвийн бус үйл ажиллагаатай холбоотой инсулин ялгаралт доголддог. ABCC8 ген нь энэ калийн сувгийн Sur1 уургийн кодлодог ген юм. Цусанд глюкоз ихсэх үед глюкозын исэлдэлтийн дүнд эсийн цитоплазмд АТФ ихсэнэ. АТФ нь калийн сувагтай холбогдож калийн суваг хаагдаж, эсийн мембран деполиризаци болж улмаар кальцийн суваг нээгдэхэд эсэд орох кальцийн хэмжээ нэмэгдэнэ. Эсийн цитоплазмд орсон кальци нь инсулины гранул үүсэхэд нөлөөлсөнөөр инсулин эсээс ялгардаг. Үүний үр дүнд инсулин ялгарч цусан дахь глюкозын хэмжээ буурна[5]. Калийн сувгийн Sur1 уургийг кодолдог ABCC8 генийн зарим полиморфизм нь чихрийн шижин үүсдэг хэмээн олон судалгаа үзэж байна[6].

Зорилго: Чихрийн шижин хэв шинж 2-той хүмүүст *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизмыг нүүрс ус болон өөх тосны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судлах

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг аналитик судалгааны тохиолдол хяналтын загварыг ашиглан хийж гүйцэтгэв. Тохиолдлын бүлэгт чихрийн шижин хэв шинж 2-той 89 өвчтөнг, хяналтын бүлэгт харьцангуй эрүүл гэж үзсэн 89 хүнийг сонгон, нийт оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авсаны дараа асуумжийн аргаар мэдээлэл цуглуулж, өлөн үеийн цус цуглуулав. Биохимийн хагас автомат анализатор ашиглан цусанд глюкоз, нийт холестерин, триглицерид, ИНЛП, БНЛП-ыг, бүхэл цуснаас глюкозжсон гемоглобиныг БНСУ-ын "SD A1cCare" хагас автомат анализатораар тодорхойлов. Судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн захын цусанд Tsingke багц (Tsingke DNA Blood Mini Kit) ашиглан цуснаас ДНХ ялгах протоколын дагуу ДНХ-ийг ялгав. *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизмыг ОХУ-ПГУ-ын арга ашиглан бай дараалалыг олшруулаад бүтээгдэхүүнийг *BsiE1* рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, гель электрофорезэд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. Судалгааны ажлын үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийг боловсруулахад SPSS 23.0 программ ашиглав.

Үр дүн: Бидний судалгаанд хамрагдсан нийт 178 хүний 46% (82) нь эрэгтэй, 54% (96) нь эмэгтэй байсан. Биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийн дундаж утгыг тохиолдол болон хяналтын бүлэгт харьцуулж үзэхэд БЖИ, глюкоз, глюкозжсон гемоглобин, триглицерид, ИНЛП хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв ($p<0.05$). Харин насны давтамж болон холестерин, БНЛП-ын хувьд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй ($p>0.05$) (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийг тохиолдол хяналтын бүлэгт харьцуулсан дүн

Хувьсагчид	Тохиолдолын бүлэг (n=89)	Хяналтын бүлэг (n=89)	P утга
Нас (жил)	51.10 ± 1.151	47.92 ± 1.46	0.0896
HbA1c (%)	9.284 ± 0.21	5.348 ± 0.08	**0.0001**
Глюкоз (ммоль/л)	12.61 ± 0.45	5.360 ± 0.08	**0.0001**
Холестерин (ммоль/л)	5.046 ± 0.13	4.884 ± 0.12	0.3787
Триглицерид (ммоль/л)	2.480 ± 0.20	1.675 ± 0.20	**0.0072**
ИНЛП (ммоль/л)	1.241 ± 0.03	1.373 ± 0.03	**0.0049**
БНЛП (ммоль/л)	2.918 ± 0.06	2.888 ± 0.05	0.7307
БЖИ (кг/м^2)	29.76 ± 0.51	27.35 ± 0.71	**0.0070**

С аллель нь хяналтын бүлэгт 61.8%(110), тохиолдлын бүлэгт 59.2%(103) байсан бол мутант Т аллель нь тохиолдлын буюу ЧХШХ-2 бүхий бүлэгт 40.8%(71), хяналтын буюу харьцангуй эрүүл бүлэгт 38.2%(68) байсан. С болон Т аллелийг тохиолдол болон хяналтын бүлэгт харьцуулахад тохиолдлын бүлэг болох ЧШХШ2-той хүмүүст Т аллелийн эрсдэл 1.1 дахин илүү байв (OR=1.115 95% CI (0.7271-1.710) p=0.6631). Гомозигот СС генотиптэй хүмүүстэй харьцуулахад гетерозигот СТ генотиптэй хүмүүс ЧШХШ-2 үүсэх эрсдэл 1.1 дахин их байна (OR=1.155, p=0.7201). Гомозигот СС генотиптэй харьцуулахахад мутант гомозигот ТТ генотип бүхий хүмүүс ЧШХШ2-ыг үүсгэх эрсдэл 10.4 дахин их байна (OR=10.46, $p<0.04$).

Хүснэгт 2. *ABCC8* генийн *rs1801261* полиморфизмын генотип ба аллелийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

	Тохиолдол n (%)	Хяналт n (%)	OR (95% CI)	P утга
Генотип				
СС	18 (20.2%)	21 (23.6%)	Reference	
СТ	67 (75.3%)	68 (76.4%)	1.15	0.72
ТТ	4 (4.5%)	0	10.46	0.004
Аллель				
С	103 (59.2%)	110 (61.8%)	Reference	
Т	71 (40.8%)	68 (38.2%)	1.15	0.663

Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийг генотип тус бүрээр нь тохиолдол ба хяналтын бүлэгт ялгаа байгаа эсэхийг харьцуулж үзэв (Хүснэгт 2). Үүнээс харахад глюкозжсон гемоглобины дундаж утга СС генотип агуулсан ЧШХШ-2 бүхий хүмүүст 8.849±0.38%, харьцангуй эрүүл СС генотип агуулсан хүмүүст 5.248±0.13%, СТ генотип агуулсан ЧШХШ-

2 бүхий хүмүүст 9.495±0.26%, харьцангуй эрүүл СТ генотип агуулсан хүмүүст 5.380±0.09%, байгаа нь генотип тус бүрт судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$). Мутант гомозигот ТТ генотипын агуулсан ЧШХШ-2 бүхий хүмүүст 8.41±0.022% харьцангуй эрүүл бүлэгт ТТ генотип агуулсан хүн байхгүй байна. Глюкозын дундаж утга СС генотип агуулсан ЧШХШ-2 бүхий хүмүүст 11.21±0.88 ммол/л, харьцангуй эрүүл СС генотип агуулсан хүмүүст 5.248±0.17 ммоль/л, СТ генотип агуулсан ЧШХШ-2 бүхий хүмүүст 13.19±0.53 ммоль/л, харьцангуй эрүүл СТ генотип агуулсан хүмүүст 5.395±0.09 ммоль/л байна. Энэ нь мөн генотип тус бүрт судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа ($p<0.05$). Гомозигот ТТ генотипын агуулсан ЧШХШ-2 бүхий хүмүүст 9.667±4.72 ммоль/л байсан бол харьцангуй эрүүл бүлэгт ТТ генотип агуулсан хүн байхгүй байна. Харин БЖИ гомозигот СС генотип агуулсан ЧШХШ 2-той хүмүүст 31.42±1.25 кг/м^2, тухайн генотип агуулсан харьцангуй эрүүл хүмүүст 25.18±1.03 кг/м^2 байгаа нь статистикийн хувьд үнэн магадлалтай ялгаатай байна. БЖИ нь гетерозигот СТ генотип агуулсан 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй байна ($p>0.05$). Холестрин, триглицерид, ИНЛП болон БНЛП-уудын дундаж утга СС болон СТ генотиптэй хяналтын болон тохиолдлын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа байсангүй ээ. Хяналтын бүлэгт ТТ генотип илрээгүй болно (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийг генотип тус бүрээр нь тохиолдол хяналтын бүлэгт харьцуулсан дүн

	CC (n=38)			CT (n=135)			TT (n=4)
	Тохиолдол (n=18)	**Хяналт (n=21)**	**P утга**	**Тохиолдол (n=67)**	**Хяналт (n=68)**	**P утга**	**Тохиолдол (n=4)**
HbA1c (%)	8.849 ± 0.38	5.248 ± 0.13	**0.0001**	9.495 ± 0.26	5.380 ± 0.09	**0.0001**	8.41±0.022
Глюкоз (ммоль/л)	11.21 ± 0.881	**5.248 ± 0.17**	**0.0001**	13.19 ± 0.537	5.395 ± 0.09	**0.0001**	9.667±4.72
Холестерин (ммоль/л)	4.80 ± 0.369	5.0 ± 0.24	0.6477	5.071 ± 0.144	4.849 ± 0.14	0.2831	5.57±1.35
Триглицерид (ммоль/л)	2.17 ± 0.401	1.33 ± 0.15	0.0461	2.515 ± 0.23	1.779 ± 0.26	0.0427	3.57±3.08
ИНЛП (ммоль/л)	1.244 ± 0.060	1.415 ± 0.09	0.1550	1.230 ± 0.03	1.360 ± 0.034	0.0105	1.45±0.41
БНЛП (ммоль/л)	2.973 ± 0.2	2.77 ± 0.126	0.3881	2.885 ± 0.06	2.924 ± 0.06	0.6703	3.16±1.00
БЖИ (кг/м^2)	31.42 ± 1.25	25.18 ± 1.03	**0.0004**	29.10 ± 0.55	28.01 ± 0.87	0.2983	31.2±0.73

Хэлцэмж: Radha (2014 он) нарын хийсэн судалгаагаар Өмнөд Энэтхэгт *ABCC8* генийн rs1801261 полиморфизм нь ЧШХШ2-той хамааралгүй гарсан бөгөөд бидний судалгааны үр дүнтэй тохирохгүй байна[7]. Мөн Wang нарын Хятадын Хан үндэстэнд хийсэн судалгаагаар уг полиморфизм нь ЧШХШ2-той холбоогүй хэмээн гарсан байна[8]. Hansen (1998 он) нарын хийсэн судалгаагаар АНУ-д *ABCC8* генийн rs1801261 полиморфизм нь чихрийн шижин хэв шинж 2-той хамааралтай байсан ($p=0.03$) бөгөөд энэхүү судалгаагаар *ABCC8* генийн rs1801261 полиморфизмын ТТ генотип нь чихрийн шижин хэв шинж 2-т илүү өртөмхий болгож байна хэмээн үзсэн ($p<0.03$)[9] бөгөөд энэ нь бидний судалгаагаар ТТ генотипийн давтамж тохиолдлын бүлэгт өндөр байгаа нь уг судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.

Дүгнэлт: Бидний судалгаанаас харахад БЖИ, глюкоз, глюкозжсон гемоглобин, триглицерид, ИНЛП хэмжээг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдолын бүлэгт статистик хамаарал бүхий өндөр байна($p<0.05$).

ABCC8 генийн rs1801261 полиморфизмын гомозигот гетерозигот генотипийн аль алиных нь үед глюкоз ба глюкозжсон гемоглобин хэмжээ ЧШХШ 2-той бүлэгт өндөр мөн Т аллель болон ТТ генотипийн давтамж тохиолдолын бүлэгт өндөр байгаа нь ЧШХШ 2-т өртөмхий байж болохыг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *Эрүүл мэндийн яам. ЧИХРИЙН ШИЖИН ХЭВШИНЖ 2-ЫН ЭМНЭЛЗҮЙН УДИРДАМЖ. 2019.*
2. *IDF. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. 2021.*
3. *Shima KR, Usuda R, Futatani T, et al. Heterogeneous nature of diabetes in a family with a gain-of-function mutation in the ATP-binding cassette subfamily C member 8 (ABCC8) gene. Endocrine journal. Oct 29 2018;65(10):1055-1059.*
4. *Эрүүл мэндийн яам. ЧШХШ2 өвчний эмнэлзүйн заавар. 2021.*
5. *Babenko AP. A novel ABCC8 (SUR1)-dependent mechanism of metabolism-excitation uncoupling. The Journal of biological chemistry. Apr 4 2008;283(14):8778-8782.*
6. *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.*
7. *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.*
8. *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.*
9. *Torben Hansen SME, Lars Hansen, Ann M. Møller, Katrine Almind, Jesper O. Clausen,, Søren A. Urhammer HI, Jorge Ferrer, Joseph Bryan, Lydia Aguilar-Bryan, M. Alan Permutt,, Pedersen aO. Decreased Tolbutamide-Stimulated Insulin Secretion in Healthy Subjects With Sequence Variants in the High-Affinity Sulfonylurea Receptor Gene. Diabetes care. 1998;47.*

Association between *ABCC8* gene rs1801261 polymorphism and several metabolic characteristics in people with type 2 diabetes mellitus

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

[1]Department of Biochemistry, School of Bio-Medicine, MNUMS
E-mail: bnyamjav0909@gmail.com, Tel: 99164093

Background: Diabetes mellitus type 2 and its associated complications are major health problems. The ATP-dependent potassium channel of pancreatic β-cells consists of the proteins Kir6.2 and SUR1, and the potassium channel is adapted to insulin secretion. Sulfonylureas (SUR1) are encoded by the ABCC8 gene, some polymorphisms of this gene have been developed in type 2 diabetes. According to the researchers, the rs1801261 polymorphism of ABCC8 is somehow visible in T2DM.

Materials and Methods: This study was designed as a case –control study. In case group 89 individual with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected, and in the control group8 52 individuals were considered healthy according to certain criteria. DNA was isolated from the blood and the rs1802161 polymorphism of the ABCC8 gene was assisted by the RELP-PCR method.

Results: The result of study showed the age level was not statistic signification in the case and control group, while the level of BMI, glucose, glycated hemoglobin was statistic different in the type 2 diabetes mellitus group. BMI, glucose, glycated hemoglobin in the CC genotype group, glucose, glycated hemoglobin in the CT genotype case group were statistically significant. The frequency of the TT group and T allele of the rs1801261 polymorphism of the ABCC8 gene was higher in the T2DM group.

Conclusions: BMI, glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, and HDLP in our study were statistically high ($p < 0.05$). In both homozygous heterozygous genotypes of the rs1801261 polymorphism of the ABCC8 gene, elevated glucose and glycated hemoglobin are high in the DNA group 2 and may be due to the T allele and TT genotype. Conclusions: BMI, glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, and INLP in our study were statistically high ($p < 0.05$).

Keywords: Diabetes type 2, ABCC8 gene, rs1801261 polymorphism, Sur1