

Таргалалтын үед FTO генийн rs9939609, rs17817449 полиморфизмын илрэлийг судалсан дүн

Ц.Юмчинсүрэн^{1,2}, Д.Долгион², Э.Есүхэй², Т.Балжинням³, Д.Энхмэнд², Д.Ганчимэг²,
Д.Гантогтох², Н.Отгонгэрэл², Б.Батболд^{1,2}, А.Шийрэвнямба¹, Л.Тулгаа²

¹АШУУИС, Эрдмийн сургууль, Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхим

²Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн

³АШУУИС, Био-Анагаахын сургууль, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим
Цахим шуудан: yumchinsuren.ims@mnums.edu.mn, Утас: 99472908

Түлхүүр үг:

Илүүдэл жин
Нэг нуклеотидын
полиморфизм
Генотип
Аллель
Генетик

Товч утга:

Үндэслэл: 2022 оны байдлаар дэлхийн хэмжээнд 18 ба түүнээс дээш насны 2.5 тэрбум (43%) хүн илүүдэл жинтэй, үүнээс 890 сая (16%) нь таргалалттай байна. Эрдэмтэд таргалалттай холбоотой хэд хэдэн генийг судалж тогтоосон бөгөөд хамгийн их хамааралтай гений нэг FTO ген юм. FTO уураг нь хоол хүнсний хэрэглээ, хоолны дуршил, энергийн тэнцвэрт байдал, зарцуулалтыг хянахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. **Зорилго:** Таргалалтыг нөхцөлдүүлэгч FTO генийн rs9939609, rs17817449 нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлж, бие махбодын хэмжилт, лабораторийн шинжилгээний зарим үзүүлэлттэй хамааруулан судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд оролцогчдыг хамруулах болон хасах шалгуурын дагуу тохиолдлын бүлэгт таргалалттай 50 (БЖИ >30кг/м²), хяналтын бүлэгт харьцангуй эрүүл, хэвийн жинтэй (БЖИ 18.5-24.9кг/м²) 50, нийт 100 хүнийг нас, хүйс ижилсүүлэн (1:1) хамруулсан. Оролцогч тус бүрээс таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авсны дараа асуумжийн хуудсаар мэдээлэл авч, бие махбодын хэмжилт хийж, захын цуснаас сорьц цуглуулав. Лабораторийн шинжилгээгээр өөх тос, нүүр усны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдийг тус тус хэмжсэн. FTO rs9939609, rs17817449 генийн нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлоход RFLP-PCR (restriction fragment length polymorphism polymerase chain reaction)-ын арга ашиглан бай дарааллыг олшруулж, үүссэн бүтээгдэхүүнийг тус тус *Scal*, *AlwNI* рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, гель электрофорезд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан 23-75 насны нийт 100 хүний 40% нь эрэгтэй, 60% нь эмэгтэй, дундаж нас нь 46.81±11.54 жил байв. Бие махбодын хэмжилтээс биеийн жингийн индекс, бүсэлхийн тойрог, артерын даралт нь тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгээс ач холбогдол бүхий өндөр байлаа ($p<0.001$). Лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдээс өлөн үеийн глюкоз цусан дахь холестерин, БНЛП-ны дундаж түвшин тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий өндөр, ИНЛП хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт бага байв. FTO генийн rs9939609 нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлоход судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн 62% ТТ, 35% АТ, 3% АА генотип байв. FTO генийн rs17817449 нэг нуклеотидын полиморфизмын давтамж судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн 62% ТТ, 33% АТ, 5% АА тодорхойлогдлоо. **Дүгнэлт:** FTO генийн rs9939609 АТ/АА генотип нь таргалалтын эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгаа ба биеийн жин, бүсэлхийн тойрог, БЖИ нэмэгдэхтэй хамааралтай байна.

Үндэслэл: Илүүдэл жин, таргалалт нь нийгмийн эрүүл мэндийн салбарт тулгамдаж буй томоохон асуудлын нэг бөгөөд дэлхийн хэмжээнд нас баралтанд хүргэх эрсдэлт хүчин зүйлсийн тавдугаарт жагсаж байна.¹ Тухайлбал жил бүр ойролцоогоор 2.8 сая хүн таргалалтын шалтгаант өвчний улмаас нас бардаг гэсэн тооцоолол гарчээ.² Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-ын тодорхойлсноор таргалалт гэдэг нь эрүүл мэндэд эрсдэл учруулах хэмжээний хэвийн бус буюу хэт их өөхөн хуримтлалыг хэлнэ.^{3,4} 2022 оны байдлаар дэлхий даяар 18 ба түүнээс дээш насны 2.5 тэрбум (43%) хүн илүүдэл жинтэй, үүнээс 890 сая (16%) нь таргалалттай байна⁵. Монгол улсад халдварт бус өвчин, осол гэмтлийн шалтгаан, эрсдэлт хүчин зүйлсийн тархалтын үндэсний IV судалгааны үр дүнгээр нийт хүн амын 30.9% илүүдэл жинтэй, 18.5% таргалалттай болохыг тогтоосон байна. Энэхүү эмгэгийг амьдралын буруу хэв маяг, хүрээлэн буй орчин, эмийн хэрэглээ, даавар, удамшил генетик гэх мэт олон эрсдэлт хүчин зүйлүүд үүсгэдэг.^{1,6} Ихэнх судалгаагаар амьдралын буруу хэв маяг, ялангуяа дасгал хөдөлгөөний хомсдол, буруу хооллолттой байх нь таргалалтын гол шалтгаан болдог гэжээ.⁷ Мөн түүнчлэн судлаачид сүүлийн жилүүдэд таргалалтыг үүсгэх бусад шалтгаан тэр дундаа генетикийн нөлөөллийг ихээр судлах болсон. Эрдэмтэд таргалалттай холбоотой хэд хэдэн генийг судалж тогтоосон бөгөөд хамгийн их хамааралтай гений нэг нь FTO ген юм. Энэхүү ген нь хүний 16 хромосомын q мөрний 12.2 локуст байрладаг, 9 экзон агуулсан 505 амин хүчлийн дараалал бүхий өөхний масс ба таргалалттай холбоотой уураг (Fat mass and obesity associated- FTO)-ийг кодолдог.⁸ FTO уураг хүний биеийн олон эд эсэд нийлэгждэг боловч тархи болон гипоталамуст хамгийн их хэмжээгээр илэрнэ⁹. FTO уураг нь хоол хүнсний хэрэглээ, хоолны дуршил, энергийн тэнцвэрт байдал, зарцуулалтыг хянахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.^{10,11} Манай оронд таргалалтыг нөхцөлдүүлэгч генийн цөөнгүй судалгаа хийгдсэн боловч FTO генийн оролцоог судалсан молекул генетикийн судалгаа хомс байна.

Зорилго: Таргалалтыг нөхцөлдүүлэгч FTO генийн rs9939609, rs17817449 нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлж, бие махбодын хэмжилт, лабораторийн шинжилгээний зарим үзүүлэлттэй хамааруулан судлах

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг тохиолдол-хяналтын загвараар 2023-2024 онд хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаанд оролцогчдыг хамруулах болон хасах шалгуурын дагуу тохиолдлын бүлэгт таргалалттай 50 (БЖИ >30кг/м²), хяналтын бүлэгт харьцангуй эрүүл, хэвийн жинтэй (БЖИ 18.5-24.9кг/м²) 50, нийт 100 хүнийг нас, хүйс ижилсүүлэн (1:1) хамруулсан. Оролцогч тус бүрээс таниулсан зөвшөөрлийн хуудсаар зөвшөөрөл авсны дараа асуумжийн хуудсаар мэдээлэл

авч, бие махбодын хэмжилт хийж, захын цуснаас сорьц цуглуулав. Лабораторийн шинжилгээгээр өөх тос, нүүр усны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдийг тус тус хэмжсэн. Бид цуглуулсан сорьц бүрээс БНСУ-ын BIONEER компанийн AccuPrep Genomic DNA Extraction Kit ашиглан, протоколын дагуу ДНХ ялгасан бөгөөд гарц, цэвэршилтийг Termofisher Scientific компанийн Nanodrop 1.0 спектрофотометр ашиглан тодорхойлсон. FTO генийн rs9939609 нэг нуклеотидын полиморфизмын өвөрмөц праймер F: 5'-AACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTTCAGA-3', R: 5'-AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3', rs17817449 F: 5'-AGGACCTCCTATTTGGGACA-3', R: 5'-AGCTTCCATGGCTAGCATTA-3' тус тус ашиглан огтлогдсон хэрчмийн уртын дараалал-ОХУД-ПГУ (RFLP-restriction fragment length polymorphism)-ын аргаар *Scal*, *AlwNI* рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, 2-3%-ийн агарозын гелд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. Судалгааны үр дүнг тооцохдоо категорин үзүүлэлтүүдийг хи-квадрат тестээр, бүлэг хоорондын ялгааг t тестээр үнэлж, дундаж утга±стандарт хазайлтаар илэрхийлсэн. Регрессийн шинжилгээгээр эрсдэлийг тооцож OR болон 95% ИИ-аар илэрхийлсэн. Бүх статистик анализыг 2 талт байдлаар хийж p утга <0.05 тохиолдолд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай хэмээн дүгнэлээ. Судалгааны статистик боловсруулалтыг SPSS-23.0 программ ашиглан гүйцэтгэлээ.

Судалгааны ажлын ёс зүй: Судалгааны ажлын арга аргачлалыг АШУҮИС-ийн Эрдмийн сургуулийн Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхимийн эрдэмтдийн өргөтгөсөн хурлаар 2023 оны 06 сарын 12-ны (№23/10) хэлэлцүүлэн батлуулсан. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2023 оны 06 сарын 16-ны өдрийн (№2023/3-07) тоот шийдвэрээр судалгаа хийх зөвшөөрөл авсан.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан 23-75 насны нийт 100 хүний 40% нь эрэгтэй, 60% нь эмэгтэй, дундаж нас нь 46.81±11.54 жил байв. Насны бүлгээр авч үзвэл 40-49 насны хүмүүс судалгаанд түлхүү хамрагдсан бөгөөд бүлэг хооронд ялгаагүй (p=0.994) байна. Биеийн жингийн индекс, бүсэлхийн тойрог, артерийн даралт нь тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлгээс ач холбогдол бүхий өндөр байлаа (Хүснэгт 1). Лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдээс өлөн үеийн глюкоз тохиолдлын бүлэгт 5.62±1.69 ммоль/л байгаа нь хяналтын бүлгийн оролцогчдоос (4.85±0.74 ммоль/л)-ээс харьцангуй өндөр байв (p=0.004). Өөх тосны үзүүлэлтүүдийг авч үзвэл, цусан дахь холестерин, БНЛП-ны дундаж түвшин хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт их, ИНЛП хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт бага байна. Харин цусан дахь триглицеридын дундаж түвшин бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа (Хүснэгт 1).

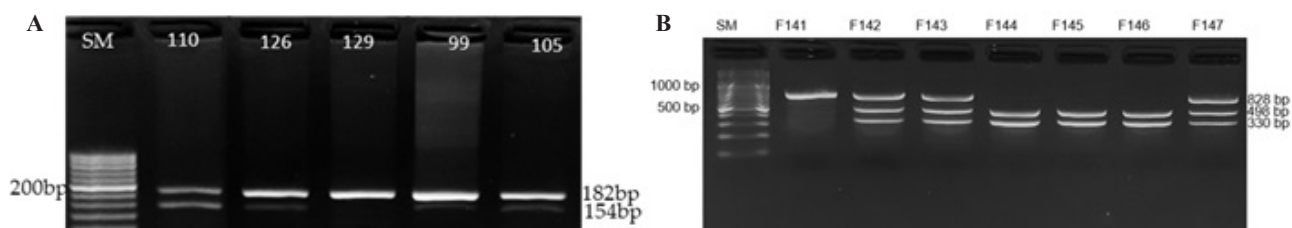
Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл

Үзүүлэлтүүд	Нийт n=100 (%)	Тохиолдол n=50 (%)	Хяналт n=50 (%)	p утга
Ерөнхий үзүүлэлт:				
Хүйс, эмэгтэй %	60	30	30	1
Нас, жил*	46.81±11.54	47.04±11.93	46.58±11.25	0.973
Насны ангилал, n (%):				
20-29	5 (5)	2 (4)	3 (6)	0.994
30-39	25 (25)	14 (28)	11 (22)	
40-49	32 (32)	15 (30)	17 (34)	
50-59	22 (22)	11 (22)	11 (22)	
60-69	12 (12)	5 (10)	7 (14)	
70-79	4 (4)	3 (6)	1 (2)	
Бие махбодийн хэмжилт:				
БЖИ (кг/м²)*	28.06±6.36	33.68±3.71	22.45±1.94	<0.001
Бүсэлхийн тойрог (см)*	90.80±21.53	107.61±16.20	73.60±9.06	<0.001
Систолийн даралт (мм.муб)*	126.04±18.29	132.30±17.66	119.79±16.89	0.001
Диастолийн даралт (мм.муб)*	83.72±13.69	88.47±13.70	78.87±11.98	0.001
Лабораторийн шинжилгээ				
Триглицерид (ммоль/л)*	1.62±1.03	1.78±1.01	1.45±1.04	0.106
Холестерин (ммоль/л)*	5.57±1.58	6.02±1.87	5.11±1.06	0.004
БНЛП (ммоль/л)*	3.44±0.76	3.68±0.77	3.20±0.69	0.002
ИНЛП (ммоль/л)*	1.47±0.32	1.36±0.26	1.58±0.34	0.001
Өлөн үеийн глюкоз (ммоль/л)*	5.24±1.35	5.62±1.69	4.85±0.74	0.004

Тайлбар: *дундаж±стандарт хазайлт, БНЛП-бага нягтралтай липопротеин, ИНЛП-их нягтралтай липопротеин

FTO генийн rs9939609 нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлоход судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн 62% ТТ, 35% АТ, 3% АА тодорхойлогдсон. ТТ генотипийн давтамж нь хяналтын бүлэгт тохиолдлын бүлэгтэй харьцуулахад ач холбогдол бүхий өндөр байна (76%, 48%, $p=0.007$). АТ/

АА генотип нь тохиолдлын бүлэгт 26% (52), хяналтын бүлэг 24% (12) илэрсэн ($OR=3.4$, $p=0.005$). А эмгэг аллель тохиолдлын бүлэгт 29%, хяналтын бүлэгт 12% буюу тохиолдлын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий өндөр тодорхойлогдлоо ($OR=2.9$ $p=0.004$), (Хүснэгт 2), (Зураг 1a).



Зураг 1. FTO генийн нэг нуклеотидын полиморфизм:

А. rs9939609 полиморфизмыг тодорхойлсон байдал. Тайлбар: SM-хэмжээ тогтоогуур, ТТ генотип-129, АТ генотип- 99, 105, 110, 126; В. rs17817449 полиморфизмыг тодорхойлсон байдал. Тайлбар: SM-хэмжээ тогтоогуур, ТТ генотип- 144, 145, 146, GT генотип- 142, 143, GG генотип- 141

FTO генийн rs17817449 нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлоход судалгаанд хамрагдсан нийт хүмүүсийн 62% ТТ, 33% АТ, 5% АА

тодорхойлогдлоо. ТТ, TG, GG генотипийн давтамж бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв (Хүснэгт 2), (Зураг 1b).

**Хүснэгт 2. FTO генийн rs9939609, rs17817449
полимофизмын илрэлийг судалсан дүн**

Ген	Нийт n=100 (%)	Тохиолдол n=50 (%)	Хяналт n=50 (%)	X ²	p утга	OR (95% CI)	p утга
FTO rs9939609 генотип							
TT	62 (62)	24 (48)	38 (76)	8.319	0.007	0.291 (0.124-0.678)	0.005
AT	35 (35)	23 (46)	12 (24)	5.319	0.035	2.698 (1.148-6.341)	0.023
AA	3 (3)	3 (6)	0	-	-	-	-
AT+AA	38 (38)	26 (52)	12 (24)	8.319	0.007	3.431 (1.461-8.057)	0.005
Аллелийн давтамж							
T	159 (79.5)	71 (71)	88 (88)	8.866	0.005	0.334 (0.159-0.701)	0.004
A	41 (20.5)	29 (29)	12 (12)			2.995 (1.426-6.290)	
FTO rs17817449 генотип							
TT	62 (62)	27 (54)	35 (70)	2.716	0.074	0.503 (0.221-1.144)	0.101
TG	33 (33)	18 (36)	15 (30)	0.407	0.671	0.762 (0.330-1.758)	0.602
GG	5 (5)	5 (5)	0 (0)	-	-	-	-
TG+GG	38 (38)	23 (46)	15 (30)	2.716	0.149	1.988 (0.874-4.521)	0.101
Аллелийн давтамж							
T	158 (79)	80 (80)	78 (78)	0.121	0.862	0.886 (0.449-1.752)	0.729
G	42 (21)	22 (22)	20 (20)			1.128 (0.571-2.229)	

FTO генийн rs9939609 нэг нуклеотидын полиморфизмын хувьд бие махбодын хэмжилтээс биеийн жин, биеийн жингийн индекс, бүсэлхийн тойрог нь AT+AA генотиптэй хүмүүст ач холбогдол бүхий өндөр байлаа ($p < 0.001$). Тухайлбал, AT+AA генотиптэй хүмүүст биеийн жингийн индексийн дундаж 31.54 ± 6.61 кг/м², TT генотиптэй хүмүүст

25.93 ± 5.20 кг/м² байсан. Лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдээс ИНЛП-ий дундаж түвшин AT/AA генотиптэй хүмүүст (1.37 ± 0.30 ммоль/л), TT генотип илэрсэн хүмүүстэй (1.52 ± 0.32 ммоль/л) харьцуулахад бага байв ($p = 0.023$). Харин глюкоз, триглицерид, БНЛП, холестерин дундаж түвшин статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв (Хүснэгт 3).

**Хүснэгт 3. FTO rs9939609, rs17817449 генотип болон бие махбодын
үзүүлэлт, лабораторийн шинжилгээний хамаарлыг харьцуулан судалсан дүн**

Үзүүлэлтүүд	rs9939609			rs17817449		
	TT n=62	AT+AA n=38	P утга	TT n=62	TG+GG n=38	P утга
Хүйс, эмэгтэй (%)	36 (60)	24 (40)	0.677	37 (61.7)	23 (38.3)	1
Нас (жил)*	47.10 ± 11.66	46.34 ± 11.48	0.753	45.69 ± 10.88	48.19 ± 11.06	0.219
Биеийн өндөр (см)*	164.50 ± 7.91	165.93 ± 8.71	0.400	164.54 ± 8.48	165.85 ± 7.79	0.433
Биеийн жин (кг)*	70.52 ± 16.77	87.15 ± 20.19	< 0.001	73.59 ± 17.77	82.14 ± 21.91	0.035
БЖИ (кг/м ²)*	25.93 ± 5.20	31.54 ± 6.61	< 0.001	27.11 ± 5.96	29.61 ± 6.77	0.056
Бүсэлхийн тойрог (см)*	84.91 ± 19.63	101.45 ± 21.00	< 0.001	89.40 ± 20.05	93.22 ± 24.01	0.428
Систоллын даралт (мм.муб)*	124.55 ± 18.16	128.68 ± 18.50	0.296	126.60 ± 18.35	125.06 ± 18.42	0.697
Диастоллын даралт (мм.муб)*	82.68 ± 13.83	85.53 ± 13.45	0.336	83.93 ± 14.70	83.33 ± 11.82	0.841
Глюкоз (ммоль/л)*	5.25 ± 1.61	5.21 ± 0.81	0.900	5.11 ± 1.52	5.43 ± 1.02	0.261
Триглицерид (ммоль/л)*	1.63 ± 1.14	1.59 ± 0.84	0.868	1.56 ± 1.07	1.70 ± 0.97	0.514
Холестрин (ммоль/л)*	5.45 ± 1.66	5.75 ± 1.44	0.819	5.53 ± 1.75	5.62 ± 1.27	0.783
БНЛП (ммоль/л)*	3.34 ± 0.77	3.60 ± 0.73	0.113	3.31 ± 0.68	3.66 ± 0.84	0.025
ИНЛП (ммоль/л)*	1.52 ± 0.32	1.37 ± 0.30	0.023	1.50 ± 0.34	1.41 ± 0.29	0.089

*Тайлбар: *дундаж±стандарт хазайлт, БЖИ- биеийн жингийн индекс, БНЛП-бага нягтралтай липопротеин, ИНЛП-их нягтралтай липопротеин*

FTO генийн rs17817449 нэг нуклеотидын полиморфизмын хувьд бие махбодын хэмжилтээс биеийн жин TG+GG генотиптэй хүмүүст TT генотиптэй хүмүүстэй харьцуулахад хүмүүст ач холбогдол бүхий өндөр байлаа ($p = 0.035$). Гэсэн хэдий ч биеийн өндөр,

биеийн жингийн индекс, бүсэлхийн тойрог статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв. Лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдээс БНЛП-ний дундаж түвшин TG/GG генотиптэй хүмүүст 3.66 ± 0.84 ммоль/л буюу, TT генотип илэрсэн хүмүүстэй (3.31 ± 0.68

ммоль/л) харьцуулахад өндөр байв ($p=0.025$). Харин глюкоз, триглицерид, ИНЛП, холестерин дундаж түвшин статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв (Хүснэгт 3).

Хэлцэмж: Таргалалт нь генетик болон хүрээлэн буй орчны хүчин зүйлс тухайлбал эрүүл бус хооллолт, хөдөлгөөний хомсдол зэрэг олон шалтгааны улмаас үүсдэг. Таргалалтад генетикийн нөлөөлөл нь генийн үйл ажиллагаанаас хамаардаг. Genome-wide association studies (GWAS) судалгаагаар таргалалт болон FTO генийн хооронд хамгийн их хамааралтай болохыг нотолсон^{12,13}. FTO ген нь N6 метилладенозин (m6A) деметилазаг кодлодог бөгөөд Fe (II) ба 2-оксоглутаратаас хамааралтай диоксигеназуудын супер бүлэгт хамаардаг. FTO-ийн гол үүрэг нь mRNA, snRNA гэх мэт өөр өөр төрлийн РНХ-ийн m6A-г деметилиаци хийх, улмаар РНХ-ийн тогтвортой байдал, молекулын үйл ажиллагааг зохицуулдаг. Анх 2007 онд энэхүү генийн эхний интрон дахь нэг нуклеотидын полиморфизмууд нь хүйс харгалзахгүйгээр хүүхэд болон насанд хүрэгчдэд биеийн жингийн индекс нэмэгдэхтэй хамааралтай болохыг тогтоожээ¹⁴. Үүнээс хойш таргалалт болон FTO генийн хамаарлыг олон судалгаагаар баталсан боловч үндэстэн бүрт ялгаатай байдаг. Тухайлбал, Европ гаралтай хүн амын дунд таргалалттай хамааралтай байхад Ази хүн амын үр дүн тодорхойгүй байна. Зүүн Ази болон Өмнөд Азийн хүн амд хийсэн судалгаагаар FTO rs9939609 генийн полиморфизм болон таргалалт хооронд мэдэгдэхүйц хамаарал ажиглагдсан^{15,16}.

Үүний эсрэгээр, зарим судалгаагаар Пакистан, Солонгос, Хятадын хүн амын дунд FTO rs9939609 полиморфизм болон таргалалтын эрсдэлийн хооронд хамааралгүй байжээ¹⁷⁻¹⁹. Бидний судалгаагаар rs9939609 полиморфизмын А эмгэг аллель тохиолдлын бүлэгт 29%, хяналтын бүлэгт 12% буюу тохиолдлын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий өндөр тодорхойлогдсон ($OR=2.5$ $p=0.015$). Судалгаагаар rs9939609 (А) аллелитай хүмүүс илүүдэл жинтэй, таргалалттай байх магадлал 2.48 дахин их байжээ. Мөн судалгаагаар rs9939609 полиморфизмын А аллелийн тээврэлэгчид илчлэг ихтэй хоол хүнс, ялангуяа өөх тос ихтэй хоолыг түлхүү хэрэглэдэг бөгөөд энэ нь гипоталамус дахь FTO илэрхийлэл өөрчилж биеийн жин нэмэгдэхэд хүргэдэг ажээ.

rs17817449 G аллель нь нуклейн хүчлийн деметилиаци хийх замаар теломерыг богиносгодог²⁰. Теломер богиносох нь таргалалт болон түүнтэй холбоотой өвчин үүсэхэд нөлөөдөг²¹. rs17817449 полиморфизмын G эмгэг аллель нь Европ, Мексик эмэгтэйчүүд, Солонгос, Тайланд улсад хийсэн зарим судалгаагаар таргалалттай хамааралтай, эрсдэлийг нэмэгдүүлж байжээ²²⁻²⁵. Гэсэн хэдий ч Египет хүүхдүүд, Африк гаралтай Америкчуудад хийсэн судалгаагаар таргалалттай огт хамааралгүй байжээ. Бидний судалгаагаар rs17817449 полиморфизмын G эмгэг аллель тохиолдлын бүлэгт 22%, хяналтын бүлэгт 20% буюу бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа. Эдгээр үр дүнгээс энэхүү полиморфизмын давтамж угсаатан болон газарзүйн

байрлалаар ялгаатай болохыг харуулж байна.

Таргалалтын үед глюкоз, нийт холестерин, триглицерид, БНЛП ихсэх, ИНЛП багасах зэрэгтэй ихээхэн холбоотой болохыг хэд хэдэн судалгаагаар баталсан^{26,27}. Энэ нь бидний судалгааны зарим үр дүнтэй нийцэж байна. Тухайлбал өлөн үеийн глюкоз цусан дахь холестерин, БНЛП-ны дундаж түвшин тохиолдлын бүлэгт хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий өндөр, ИНЛП-ний дундаж түвшин тохиолдлын бүлэгт бага байв.

Дүгнэлт: Таргалалтыг нөхцөлдүүлэгч FTO генийн нэг нуклеотидын полиморфизмыг тодорхойлж үзэхэд rs9939609 АТ/АА генотип нь таргалалтын эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгаа ба биеийн жин, бүсэлхийн тойрог, БЖИ нэмэгдэхтэй хамааралтай байна.

Ном зүй:

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in biology and medicine*. 2021;136:104754.
2. Ahirwar R, Mondal PR. Prevalence of obesity in India: A systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019;13(1):318-321.
3. Camacho S, Ruppel A. Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic? *Global health action*. 2017;10(1):1289650.
4. Ibrahim S, Akram Z, Noreen A, et al. Overweight and obesity prevalence and predictors in people living in Karachi. *J Pharm Res Int*. 2021;33:194-202.
5. Islam AS, Sultana H, Refat MNH, Farhana Z, Kamil AA, Rahman MM. The global burden of overweight-obesity and its association with economic status, benefiting from STEPs survey of WHO member states: A meta-analysis. *Preventive Medicine Reports*. 2024;102882.
6. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):342-362.
7. Adegboye ARA, Linne YM. Diet or exercise, or both, for weight reduction in women after childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
8. Loos RJ, Yeo GS. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*. 2022;23(2):120-133.
9. Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science (New York, NY)*. 2007;318(5855):1469-1472.
10. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in genetics*. 2010;26(6):266-274.
11. Gholamalizadeh M, Doaei S, Akbari ME, Rezaei S, Jarrahi AM. Influence of Fat Mass- and Obesity-Associated Genotype, Body Mass Index, and Dietary Intake on Effects of Iroquois-related Homeobox 3 Gene on Body Weight. *Chinese medical journal*. 2018;131(17):2112-2113.
12. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS genetics*. 2007;3(7):e115.
13. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science (New York, NY)*. 2007;316(5826):889-894.
14. van der Hoeven F, Schimmang T, Volkman A, Mattei MG, Kyewski B, Rüther U. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft). *Development (Cambridge, England)*. 1994;120(9):2601-2607.
15. Rees SD, Islam M, Hydrie MZ, et al. An FTO variant is associated with Type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(6):673-680.

16. Liu Y, Liu Z, Song Y, et al. Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2010;18(8):1619-1624.
17. Fawwad A, Siddiqui IA, Basit A, et al. Common variant within the FTO gene, rs9939609, obesity and type 2 diabetes in population of Karachi, Pakistan. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2016;10(1):43-47.
18. Sull JW, Lee M, Jee SH. Replication of genetic effects of MC4R polymorphisms on body mass index in a Korean population. *Endocrine*. 2013;44(3):675-679.
19. Li H, Wu Y, Loos RJ, et al. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*. 2008;57(1):264-268.
20. Dlouha D, Pitha J, Lanska V, Hubacek J. Association between FTO 1st intron tagging variant and telomere length in middle aged females. 3PMFs study. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(15-16):1222-1225.
21. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging cell*. 2006;5(4):325-330.
22. Duicu C, Marginean CO, Voidazan S, Tripon F, Banescu C. FTO rs 9939609 SNP is associated with adiponectin and leptin levels and the risk of obesity in a cohort of romanian children population. *Medicine*. 2016;95(20):e3709.
23. Zermeno-Rivera J, Astocondor-Pérez J, Valle Y, et al. Association of the FTO gene SNP rs17817449 with body fat distribution in Mexican women. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8561-8567.
24. Cha SW, Choi SM, Kim KS, et al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity*. 2008;16(9):2187-2189.
25. Chuenta W, Phonrat B, Tungtrongchitr A, et al. Common variations in the FTO gene and obesity in Thais: a family-based study. *Gene*. 2015;558(1):75-81.
26. Tsai HS, Tseng WK, Yin WH, et al. The Correlation between Waist-Hip Ratio and Achieving Therapeutic Lipid Goals in Taiwan. *Acta Cardiologica Sinica*. 2019;35(6):605-614.
27. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(10):781-790.

Correlation between FTO gene rs9939609, rs17817449 polymorphisms and, obesity

Yumchinsuren Ts^{1,2}, Dolgion D², Yesukhei E², Baljinnyam T³, Enkhmend Kh², Ganchimeg D², Gantogtokh D², Otgongerel N², Batbold B^{1,2}, Shiirevnyamba A¹, Tulgaa L²

¹Department of Health Research, Graduate School, MNUMS

²Institute of Medical Sciences, Ministry of Economy and Development

³Department of Molecular biology and Genetics School of Biomedicine, MNUMS

E-mail: yumchinsuren.ims@mnumns.edu.mn, Tel: +976-99472908

Background: In 2022, the World Health Organization (WHO) reported that globally, 2.5 billion (43%) of adults aged 18 and older were overweight, with 890 million (16%) of these individuals classified as living with obesity. Some genes such as the FTO gene are strongly associated with obesity and overweight. The FTO protein is crucial in regulating food consumption, appetite, energy equilibrium, and expenditure.

Aim: The identify single nucleotide polymorphisms rs9939609 and rs17817449 of the FTO gene, which are associated with obesity, and to study their correlation with anthropometric measurements and some laboratory test parameters.

Materials and Methods: According to the inclusion and exclusion criteria, 50 obese (BMI >30 kg/m²) were included in the case group, and 50 relatively healthy and normal weight (BMI 18.5-24.9 kg/m²) were enrolled in the control group, for a total of 100 people matched for age and gender (1:1). We took physical measurements and collected peripheral blood samples after obtaining informed consent from each participant. Laboratory analyses assessed some parameters of lipid and glucose metabolism. We used the PCR-RFLP technique on two genotype SNPs. A p-value below 0.05 was considered a statistically significant result.

Results: In this study, including 100 people aged 23 to 75, the mean age was 46.81±11.54 years, with 60% being female. In terms of anthropometric measurements, body mass index, waist circumference, and arterial pressure were markedly elevated in the case group compared to the control group (p<0.001). In laboratory measures, fasting blood glucose, cholesterol, and mean LDL mean levels were statistically significantly higher in the case group compared to the control group. On the other hand, HDL cholesterol levels were lower in the case group compared to the control group. The FTO gene rs9939609 single nucleotide polymorphism was identified in 62% of the total study individuals as TT, 35% as AT, and 3% as AA genotypes. Also, FTO gene rs17817449 single nucleotide polymorphism was identified in 62% of the total study individuals as TT, 33% as AT, and 5% as AA genotypes.

Conclusion: The rs9939609 AT/AA genotype of the FTO gene elevates the risk of obesity and is associated with increased body weight, waist circumference, and BMI.

Keywords: Overweight, Single nucleotide polymorphism, Genotype, Allele, Genetics