

Association of *ABO* genetic Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility in the Korean Population

Yu-Na Kim^{§,*}, Sung Won Lee^{§,**} and Sangwook Park^{†,**}

Department of Biomedical Laboratory Science, College of Health and Biomedical Services,
Sangji University, Wonju 26339, Korea

The national diabetes and prediabetes prevalence rate has risen among Korean adolescents and adults. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is commonly interrelated with genetic, metabolic, and environmental risk factors in clinical practice. In this study, we analyzed the association between genetic polymorphisms of the *ABO* gene with T2DM in the Korean population, we conducted an analysis of gene-phenotype correlation, based on an additive genetic model. A total of 8,840 subjects from the Korea Association REsource (KARE) were selected for this study. Using the genetic and epidemiologic data of 754 T2DM cases and 5721 normal controls from the KARE, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *ABO* gene were analyzed for their genetic correlation. As a result, 8 SNPs out of the *ABO* gene demonstrated statistically significant association with T2DM. Among them, rs657152 in the *ABO* gene statistically showed the most significant correlation with T2DM (P -value=0.0084, OR=1.15, CI=1.04~1.28). The minor allele of A polymorphism within the intron genetic region of *ABO* directed increased risk of T2DM. This work reveals a significant association between genetic polymorphism in the *ABO* gene and T2DM. This finding suggested that *ABO* SNPs markers might be a genetic correlation to the etiology of T2DM.

Key Words: *ABO* gene, Association, KARE, T2DM

서 론

2022년 대한당뇨병학회 발간 사실자료(Fact sheet)에 따르면 당뇨병 유병률은 30세 성인기준으로 570만여명 (16.7%)으로 추정된다(Bae et al., 2022). 국제 당뇨병 아틀라스(International Diabetes Federation Atlas, 2021)에서도 성인 537백만명(20~79세)이 당뇨병을 가지고 있으며 2045년에는 783백만명으로 증가할 것이라 전망했다(Sun et al., 2022). 당뇨병은 췌장의 인슐린 분비 기전에 따라 제1형(인슐린 분비불능)과 제2형(인슐린 저항성) 당뇨병으로 널

리 구분하여 연구하고 있다(Shaw et al., 2000). 당뇨병은 합병증을 동반한 만성 진행성 질병으로 환자 개인과 사회 모두에 부담을 증가시킨다. 당뇨병의 원인은 혈당증가 이외에 혈압, 비만, 건강에 해로운 식단 및 유전적, 후성유전학적 소인 및 신체활동부족 등도 발병원인이다(Zheng et al., 2017). 생활습관과 유전적 요인은 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)의 중요한 발병요인이 된다(Schellenberg et al., 2013). T2DM은 우리나라 당뇨환자의 주요원인이고 가족성 유전경향이 있어 운동과 식사조절법으로 질환이 호전되는 경우가 많다.

칼 란트슈타이너(Karl Landsteiner)가 발견한 ABO 시스

Received: March 29, 2024 / Revised: May 10, 2024 / Accepted: May 16, 2024

*Ungraduate student, **Professor.

§These authors contributed equally to this work.

†Corresponding author: Sangwook Park. Department of Biomedical Laboratory Science, Sangji University, Rm403 Injae-Gwan, 83 Sangjidae-gil, Wonju-si, Gangwon-do 26339, Korea.

Tel: +82-33-738-7682, Fax: +82-33-738-7652, e-mail: spark367@sangji.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

템은 인체장기이식과 수혈의학 발전에 매우 중요한 공헌을 하였다(Landsteiner, 1900). ABO 시스템은 두 개의 탄수화물 항원인 A 항원 및 B 항원과 이 항원에 대한 항체인 anti-A 항체와 anti-B 항체로 구성되어 있다. ABO 시스템은 3가지 주요 대립유전자인 A, B, O에서 비롯된 4개의 주요그룹인 A, B, AB, O 혈액형 그룹을 형성한다. ABO 유전자좌에 위치한 A 및 B 유전자형은 α -1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase, α -1-3-N-galactosaminyltransferase의 glycosyltransferase 2개를 암호화하고 글리코실전이효소(glycosyltransferase)에 의해 일련의 반응으로 A, B 항원이 촉매된다. 반면, O 유전자형에는 α -1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase의 활성이 파괴되어 없다(Yamamoto et al., 1990). ABO는 조직유형별로 다양하게 발현하는 데 특히, 소장과 대장에서 높게 발현된다(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/28>). 야마모토(Yamamoto et al., 1990)는 혈액형 A 유전자(A transferase)의 cDNA 최초로 클론하였고 1995년에는 ABO 유전자좌(locus)에 위치한 30 kb 게놈 DNA를 분리하였는데, 사람의 엑손은 최소 7개로 구성되어 있고 대부분의 코딩서열은 엑손 7번에 위치한다. 흥미롭게도 혈액형과 질병의 감수성에 관한 연구가 보고가 있으며(Glass et al., 1985; Rowe et al., 2007), 종양발생에 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) 변이가 관여하였다는 보고도 다수 있다(Amundadottir et al., 2009; Qi et al., 2010). 실제로 ABO 유전자 SNPs는 당뇨병 및 고혈압 등의 성인병 발생과 밀접하게 연관되어 있다는 보고가 있다(Qi et al., 2010; Gasso et al., 2012). 본 연구에서는 전장유전체 분석을 통하여 ABO 유전자 영역에 위치한 SNPs들과 다양한 표현형 중 T2DM과의 연관성을 분석하여 한국인에게 ABO 유전자 주변의 SNPs 마커들이 T2DM 발병에 어떤 영향을 주는지 확인하고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상자

본 연구는 한국인을 대상으로 조사한 유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES) 중 한국인 유전체분석자료(Korean Association Resource, KARE)를 이용하여 연구대상자를 선별하였다(Cho et al., 2009). 연구에 사용한 유전자 및 역학정보 자료는 질병관리청 산하 국립중앙인체자원은행(National Biobank of Korea, NBK)에서 분양을 받아 사용하였다(KBN-2022-089). 본 정보는 질병관리청(Korean Disease Control and Prevention Agency,

KDCA)에서 2001년 5월에 시작한 코호트 연구로서 한국인의 국민보건증진을 위한 연구일환으로 40세 이상의 주민들을 대상으로 하였고, 경기도 안산시와 안성시의 한국인 역학조사 및 유전체 연구를 수행한 연구자료이다. 이 중에서 유전형 판독 정확도가 98% 이하이거나 누락된 유전자형 호출률(missing genotype call rate)이 4% 이상 또는 30% 초과인 이형접합성(heterozygosity)을 가지거나, 성별이 불분명한 대상자들을 제외한, 40~69세 성인 8,840명(남성: 4,182명, 여성: 4,658명)을 최종 연구대상자로 사용하였다. 본 연구를 위해 제2형 당뇨병(T2DM)에 대한 환자-대조군은 결측 값(무응답 또는 결과가 존재하지 않음)에 해당하거나 약물을 복용 중이거나 당뇨병을 치료하는 사람 2,365명을 제외한 총 6,475명(남성: 3,078명, 여성: 3,397명)을 최종 분석 연구대상자로 선별하였다(Table 1). 모든 연구참여자의 혈액 검체는 국립중앙인체자원은행 업무 메뉴얼의 검체 채취기준에 따라 최소 9시간 금식한 공복상태에서 채취한 혈액을 자동분석기(ADVIA 1650, Siemens, PA, USA)를 사용하여 혈당검사를 측정하였다. 본 연구는 상지대학교와 국립중앙인체자원은행으로부터 실험연구윤리 승인(Institutional Review Board, IRB)을 받은 후 ABO 유전자의 유전변이와 제2형 당뇨병사이의 상관분석을 수행하였다(1040782-220815-HR-10-103).

임상적 특성

연구에 사용한 모든 피실험자의 환자-대조군의 선별기준은 대한당뇨병학회에서 발간한 최신 당뇨병 진료지침(Bae et al., 2022)인 한국인의 제2형 당뇨병을 기준으로 분류하였다. 공복혈당 100 mg/dL 미만 및 경구 당부하 검사(Oral glucose tolerance test, OGTT) 120분 후 혈당이 140 mg/dL 미만 모두에 해당하는 대상자들을 정상대조군(5,721명)으로 선정했으며, 공복혈당 126 mg/dL 이상 또는 경구 당부하 검사 120분 후 혈당 200 mg/dL 이상 또는 당화혈색소(HbA1c) 6.5% 이상 중 하나라도 기준에 해당하는 사람을 환자군(754명)으로 선정하였다. 연구대상자에 대한 수, 분류기준인 혈중포도당(Blood glucose)과 혈중인슐린(Blood insulin)에 대한 각각의 평균은 Table 1에 나타내었다.

유전형 분석 및 단일염기다형성(SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) 선별

본 연구수행을 위해 한국인 유전체분석 역학조사 자료인 KARE 유전형 데이터에서 해당 ABO 유전자의 단일염기다형성(SNPs)을 확인, 선별하였다. 연구 참여대상자들의

말초혈액 백혈구로부터 획득한 DNA 시료를 분리 추출하였고, Affymetrix Genome-Wide Human SNP array 5.0 chip (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 사용하여 유전형 판독을 하였다. 본 연구의 유전자 영역은 *ABO* 유전자의

염기서열 양쪽 끝 말단에서 ± 5 kb씩 확장한 범위에 해당하는 11개의 SNPs (rs8176720, rs8176681, rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, rs8176707, rs641959)들을 선택하였다(Table 2). 이 SNPs의 염색체 위

Table 1. Basic distinctive of Normal and T2DM of the Korean Association REsource (KARE) cohort

| Characteristics | Quantitative trait analysis* | Case-control analysis | | |
|---|------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| | | Normal | T2DM | <i>P</i> value* |
| Number of subjects | 6,475 | 5,721 | 754 | |
| Sex (male [%]/female [%]) | 3078(47.5)/ 3397(52.5) | 2687(47.0)/ 3034(53.0) | 391(51.9)/ 363(48.1) | 0.137 |
| Age (M \pm SD years) | 51.60 \pm 8.80 | 51.16 \pm 8.68 | 54.95 \pm 9.00 | 0.104 |
| Body mass index (BMI) (M \pm SD kg/m ²) | 24.44 \pm 3.08 | 24.27 \pm 2.99 | 25.70 \pm 3.44 | <0.001 |
| Blood glucose (M \pm SD mg/dL) | | | | |
| Fasting plasma glucose | 85.38 \pm 18.90 | 81.22 \pm 6.94 | 116.92 \pm 39.71 | <0.001 |
| Plasma glucose after 60 min of OGTT | 144.52 \pm 53.75 | 131.60 \pm 35.19 | 242.55 \pm 67.37 | <0.001 |
| Plasma glucose after 120 min of OGTT | 117.48 \pm 51.04 | 103.17 \pm 20.62 | 226.05 \pm 46.21 | <0.001 |
| Blood insulin (M \pm SD IU/mL) | | | | |
| Fasting plasma insulin | 7.55 \pm 86 | 7.40 \pm 4.70 | 8.72 \pm 5.81 | <0.001 |
| Plasma insulin after 60 min of OGTT | 31.98 \pm 31.68 | 32.52 \pm 31.77 | 27.88 \pm 30.69 | 0.027 |
| Plasma insulin after 120 min of OGTT | 25.83 \pm 24.53 | 25.08 \pm 22.72 | 31.47 \pm 34.87 | <0.001 |
| HbA1c (%) | 5.67 \pm 0.73 | 5.50 \pm 0.33 | 6.97 \pm 1.35 | <0.001 |

*Abbreviations: M, mean value; SD, standard deviation; T2DM, type 2 diabetes mellitus; OGTT, oral glucose tolerance test, **Control (normal), Fasting plasma glucose<100 mg/dL and Plasma glucose after 120 min of OGTT<140 mg/dL; Case (T2DM), Fasting plasma glucose \geq 126 mg/dL or Plasma glucose after 120 min of OGTT \geq 200 mg/dL or HbA1c \geq 6.5%. ***Significant differences in characteristics between the normal and T2DM case subjects were determined by the two-tailed Student's *t*-test

Table 2. The association analysis of SNPs in the *ABO* gene with the T2DM in the Korean population

| No. | SNP | A1 | A2 | Function | MAF | | T2DM (Controls 5,721 : Cases 754) | |
|-----|-----------|----|----|----------|----------|-----------|--------------------------------------|----------------|
| | | | | | Controls | Cases | OR (95% CI) | Add <i>P</i> |
| | | | | | 1 | rs8176720 | C | T |
| 2 | rs8176681 | C | T | Intron | 0.3066 | 0.2984 | 0.96 (0.86~1.08) | 0.5152 |
| 3 | rs514708 | T | C | Intron | 0.2243 | 0.1996 | 0.86 (0.75~0.99) | 0.0300* |
| 4 | rs651007 | A | G | Upstream | 0.2560 | 0.2871 | 1.17 (1.04~1.32) | 0.0098* |
| 5 | rs672316 | C | A | Intron | 0.2247 | 0.1989 | 0.86 (0.75~0.98) | 0.0236* |
| 6 | rs552148 | A | G | Upstream | 0.2169 | 0.1902 | 0.85 (0.74~0.97) | 0.0185* |
| 7 | rs474279 | T | C | Intron | 0.2201 | 0.1930 | 0.85 (0.74~0.97) | 0.0161* |
| 8 | rs657152 | A | C | Intron | 0.4648 | 0.4987 | 1.15 (1.04~1.28) | 0.0084* |
| 9 | rs641943 | G | A | Intron | 0.2243 | 0.1996 | 0.86 (0.75~0.99) | 0.0300* |
| 10 | rs8176707 | T | G | Intron | 0.0801 | 0.0699 | 0.86 (0.69~1.06) | 0.1646 |
| 11 | rs641959 | C | A | Intron | 0.2323 | 0.2080 | 0.87 (0.76~0.99) | 0.0356* |

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; T2DM, type 2 diabetes mellitus; A1, minor allele; A2, major allele; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; CI, confidence interval; Add *P*, additive genetic model *P* value

*Statistically significant values (*P*<0.05) are indicated in bold

치는 UCSC Genome Browser [Mar. 2006 (NCBI 36/hg18)]를 기준으로 SNPs를 표기하였다.

상관성 분석 및 통계 분석

염색체 9번에 위치한 *ABO*와 제2형 당뇨병의 상관성 통계 분석을 위해 PLINK v1.9 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>)와 통계 프로그램 SPSS v27 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM®)을 사용하였다. 선택된 11개 SNPs은 로지스틱 회귀분석을 사용하여 제2형 당뇨병 환자군과 건강대조군에 대해 유전자형의 빈도차이를 조우성(additive) 유전모형을 기반으로 한, 유전적 변이의 상관성 분석을 수행하여 분석하였다. 또한 혈당 수치, 인슐린 수치, 당화혈색소 수치들에 대해서는 *ABO*의 유전적 변이들과 선형회귀 분석을 사용하였으며 조우성(additive) 유전모형을 기반으로 하였다. 모든 분석에 성별, 나이, 지역은 공변량(covariant)으로 처리하였으며 분석 값의 통계적 유의수준(*P* 값) 기준은 0.05 이하를 적용하였다.

결 과

ABO 유전자 영역의 SNPs 선별

UCSC Genome Browser (NCBI36/hg18)를 바탕으로 염색체 9번(9q34.2)에 위치한 *ABO* 유전자들의 영역을 설정하고 KARE 유전정보 자료에 있는 대상 전사체(transcripts)를 양 방향으로 ±5 kb 범위를 확장하여 질병유전체 연관

성 분석에 사용할 SNPs를 선별하였다. 그 결과 해당 전사체 범위 내에서 11개 SNPs를 확인하였다. 본 연구에서는 유전체 연관성을 확인하기 위해 이들 11개의 SNPs를 유전자변이 분석 대상으로 정하였다(Table 2).

ABO 유전자 SNPs과 T2DM과의 상관분석

연구대상자의 성별, 나이, BMI 지수, 혈당, 인슐린 및 당화혈색소(HbA1c) 등 기본적인 특징은 Table 1에 나타내었다. 정상인 건강대조군(Normal)의 평균연령(*n*=5,721)은 51세이고 제2형 당뇨병(T2DM) 환자군(T2DM)의 평균연령(*n*=754)은 55세였다. BMI 지수, 혈당(Blood glucose)인 공복혈당, 60분, 120분 후 경구포도당부하검사(OGTT), 혈중인슐린(Blood insulin)인 공복혈장인슐린, 60분, 120분 후 경구포도당부하검사(OGTT), 그리고 당화혈색소(HbA1c) 수치는 건강대조군과 T2DM 환자군간 통계적인 차이를 보였다(Student's *t*-test) (Table 1).

ABO 유전자 분석범위에 포함된 11개 SNPs들은 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 건강대조군(Normal)의 소대립유전자형빈도(minor allele frequency, MAF)와 T2DM의 MAF 차이를 확인할 수 있었다(Table 2). T2DM과의 상관 분석 결과를 살펴보면, 전체 분석 대상 11개의 SNPs들 중에서 조우성(additive) 유전모형 분석에서 모두 8개의 SNPs (rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, rs641959)들이 통계적인 유의수준(*P* ≤ 0.05)을 보여주었고 이들 대부분은 인트론(intron) 부위에

Table 3. Association analysis between the significant four SNPs in the *ABO* and T2DM-related traits in the Korean population

| Traits | rs514708 | | rs651007 | | rs672316 | | rs552148 | |
|---------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | Effect size (β ± s.e) | <i>P</i> -value | Effect size (β ± s.e) | <i>P</i> -value | Effect size (β ± s.e) | <i>P</i> -value | Effect size (β ± s.e) | <i>P</i> -value |
| Blood glucose | | | | | | | | |
| Glu0 | -1.25±0.40 | 0.0021 | 1.03±0.38 | 0.0068 | -1.28±0.40 | 0.0016 | -1.44±0.41 | 0.0004 |
| Glu60 | -2.59±1.00 | 0.0098 | 1.90±0.94 | 0.0442 | -2.74±1.00 | 0.0061 | -3.14±1.02 | 0.0021 |
| Glu120 | -2.04±0.95 | 0.0321 | 2.29±0.90 | 0.0106 | -2.16±0.95 | 0.0234 | -2.62±0.97 | 0.0068 |
| HbA1C | -0.02±0.02 | 0.1500 | 0.06±0.02 | 0.0006 | -0.03±0.02 | 0.1202 | -0.04±0.02 | 0.0420 |
| Blood insulin | | | | | | | | |
| Ins0 | -0.06±0.09 | 0.5100 | 0.02±0.08 | 0.8216 | -0.06±0.09 | 0.5097 | -0.09±0.09 | 0.3157 |
| Ins60 | 0.31±0.59 | 0.6057 | -2.07±0.56 | 0.0002 | 0.24±0.59 | 0.6868 | 0.32±0.60 | 0.5941 |
| Ins120 | 0.09±0.53 | 0.8694 | -0.63±0.50 | 0.2034 | 0.02±0.53 | 0.9702 | -0.32±0.53 | 0.5524 |

Abbreviations: Glu0, fasting plasma glucose; Glu60, plasma glucose at 60 min; Glu120, plasma glucose at 120 min; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; Ins0, fasting plasma insulin; Ins60, plasma insulin at 60 min; Ins120, plasma insulin at 120 min; T2DM, type 2 diabetes mellitus

*Statistically significant values (*P*<0.05) are indicated in bold. Age, sex, body mass index (BMI), and residential area were included as covariates in the additive genetic model

위치하였으나(Table 2), rs8176720은 동의돌연변이(synonymous mutation)이었고, rs651007과 rs552148은 *ABO* 유전자의 5' upstream에 위치하고 있었음을 dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)에서 확인하였다.

조우성(additive) 유전모델 분석 결과 rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, 그리고 rs641959 등이 통계적으로 유의한 수준($P \leq 0.05$)을 보여주

었는데, 이 중 5' 인트론(intron)에 위치한 rs657152의 신뢰구간(95% CI, Confidence interval)은 1.04~1.28이고 오즈비(OR, Odds Ratio)는 1.15로써 가장 높은 통계적 유의성($P = 0.0084$)을 나타내었다(Table 2). 따라서, 만일 rs657152를 지닌 개인이 소대립유전자(minor allele) A 염기를 가지고 있다면 T2DM의 상대적 위험도(오즈비)가 유의하게 높아짐을 알 수 있었다. 이와 같이 비례 역학관계를 지니는

Table 4. Association analysis between the significant four SNPs in the *ABO* and T2DM-related traits in the Korean population

| Traits | rs474279 | | rs657152 | | rs641943 | | rs641959 | |
|----------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| | Effect size ($\beta \pm$ s.e) | <i>P</i> -value | Effect size ($\beta \pm$ s.e) | <i>P</i> -value | Effect size ($\beta \pm$ s.e) | <i>P</i> -value | Effect size ($\beta \pm$ s.e) | <i>P</i> -value |
| Blood glucose | | | | | | | | |
| Glu0 | -1.37±0.41 | 0.0007 | 1.32±0.33 | 7.27E-05 | -1.25±0.40 | 0.0021 | -1.18±0.41 | 0.0040 |
| Glu60 | -2.94±1.01 | 0.0036 | 1.91±0.82 | 0.0204 | -2.59±1.00 | 0.0098 | -2.31±1.01 | 0.0225 |
| Glu120 | -2.44±0.96 | 0.0109 | 1.53±0.79 | 0.0510 | -2.04±0.95 | 0.0321 | -2.13±0.96 | 0.0271 |
| HbA1C | -0.03±0.02 | 0.0525 | 0.04±0.01 | 0.0068 | -0.02±0.02 | 0.1500 | -0.03±0.02 | 0.1226 |
| Blood insulin | | | | | | | | |
| Ins0 | -0.08±0.09 | 0.3529 | -0.03±0.07 | 0.6780 | -0.06±0.09 | 0.5100 | -0.08±0.09 | 0.3953 |
| Ins60 | 0.26±0.60 | 0.6587 | -1.23±0.49 | 0.0120 | 0.31±0.59 | 0.6057 | 0.41±0.53 | 0.4957 |
| Ins120 | -0.14±0.53 | 0.7973 | -0.94±0.43 | 0.0299 | 0.09±0.53 | 0.8694 | 0.00±0.53 | 0.9968 |

Abbreviations: Glu0, fasting plasma glucose; Glu60, plasma glucose at 60 min; Glu120, plasma glucose at 120 min; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; Ins0, fasting plasma insulin; Ins60, plasma insulin at 60 min; Ins120, plasma insulin at 120 min; T2DM, type 2 diabetes mellitus

*Statistically significant values ($P < 0.05$) are indicated in bold. Age, sex, body mass index (BMI), and residential area were included as covariates in the additive genetic model

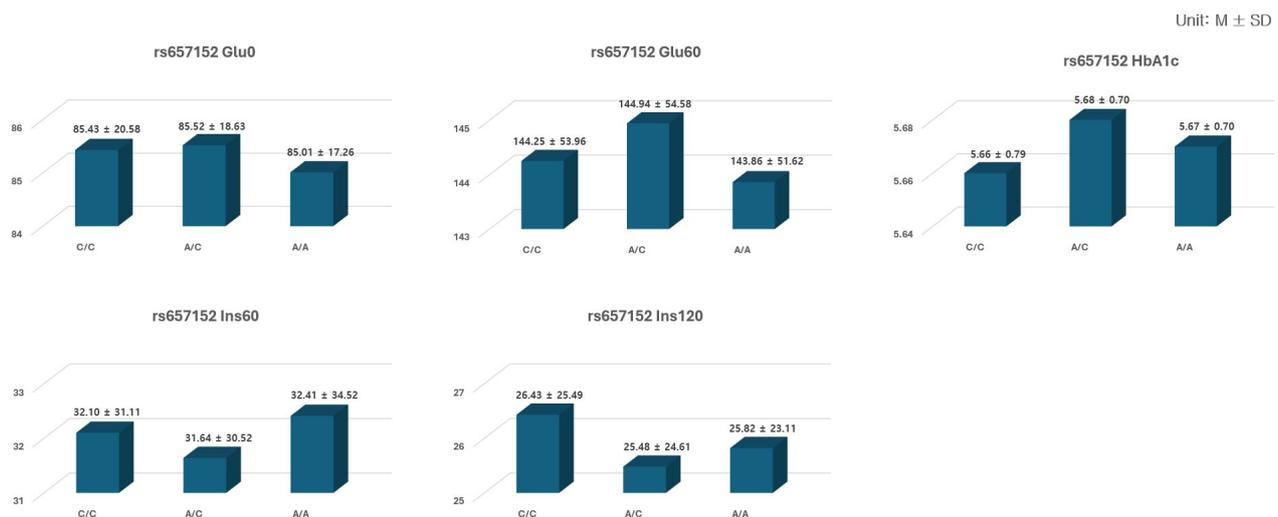


Fig. 1. The comparison of representative T2DM-related blood glucose, HbA1c, and Insulin of traits with rs657152. The minor allele (A) of rs657152 showed a tendency towards higher Glu0, Glu60, and HbA1c levels and towards lower Ins60 and Ins120. Abbreviations: T2DM, type 2 diabetes mellitus; Glu0, fasting plasma glucose; Glu 120, plasma glucose at 120 min; HbA1c, glycosylated hemoglobin A1c; Ins60, plasma insulin at 60 min; Ins120, plasma insulin at 120 min. Abbreviations: M, mean value; SD, standard deviation.

통계유의성을 보여주는 rs651007(A 염기) 마커의 경우에도 OR=1.17로 나타나 오즈비가 높아짐을 보여주었다. 또한, rs514708, rs672316, 그리고 rs641943의 경우, 오즈비(OR=0.86)가 같은 값을 보여주었다. 반면에, rs514708(T 염기, OR=0.86), rs672316(C 염기, OR=0.86), rs552148(A 염기, O=0.85), rs474279(T 염기, OR=0.85), rs641943(G 염기, OR=0.86), 그리고 rs641959(C 염기, OR=0.87)는 소대립유전자 가지고 있다면 T2DM의 오즈비 또한 통계적으로 유의하게 낮아짐을 알 수 있다.

유의성 있는 SNPs와 T2DM 관련 표현형과의 상관분석

한편, *ABO* 유전자의 11개 SNPs들 중에서 T2DM과의 조우성(additive) 유전모델 상관분석 결과 통계적 유의성을 보인 8개 SNPs들에 대해서 T2DM과 관련된 혈당, 인슐린 및 당화혈색소(HbA1c)와 어떤 상관관계를 보이는지 확인하였다. 이에 따라 T2DM과 관련된 혈중포도당 수치[Glu0, Glu60, Glu120, HbA1c]와 혈중인슐린 수치[Ins0, Ins60, Ins120]들과의 선형 회귀분석을 시행한 결과 8개의 SNPs(rs514708, rs651007, rs672316, rs552148, rs474279, rs657152, rs641943, rs641959)들이 유의수준인 $P < 0.05$ 을 만족하였다(Table 3). rs651007과 rs657152는 혈당 수치들 중 공복혈당(Glu0, Glu60)과 2~3개월의 평균적인 혈당조절상태를 반영하는 당화혈색소(HbA1c)에서 소대립유전자형(minor allele)을 보유할 경우, 효과크기(effect size)가 증가하는 유의한 상관관계를 보여주었는데, 이는 동일한 SNP인 환자-대조군 분석에서도 오즈비(Odds Ratio, OR)가 높아지는 유의성을 보여준 로지스틱 회귀분석 결과와 일치하였다. 비슷한 방식으로 통계적 유의성이 있는 다른 SNP인 rs514708, rs672316, rs552148, rs474279, rs641943, rs641959인 경우에도 혈당 수치(Glu0, Glu60, Glu120)에서 통계적 유의성을 보여주고 있었으며, 소대립유전자형을 보유하고 있을 때, 효과크기가 감소하는 상관관계를 보여주었으며, 이와 동일한 SNP인 환자-대조군 분석에서도 오즈비가 낮아지는 유의성을 보여준 로지스틱 회귀분석 결과와 일치하였다(Table 2, 3, 4). 한편, rs651007과 rs657152의 경우, 혈중인슐린 수치에서 ins60, HbA1c에서 통계적으로 유의성을 나타내었으며, 특히 rs657152의 경우 공복혈당에서 가장 높은 유의성을 나타내었다($P=7.27E-05$). 두 개의 인슐린 수치 모두 소대립유전자형을 보유하고 있을 때 인슐린 수치가 낮아지는 경향을 보여주었으며 이는 환자-대조군 분석에서도 당뇨에 대한 오즈비가 높아지는 결과를 보여주었던 바와 정확히 일치하였다(Fig. 1).

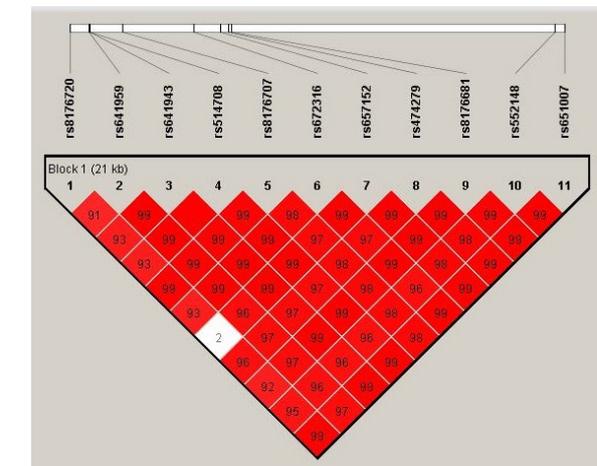
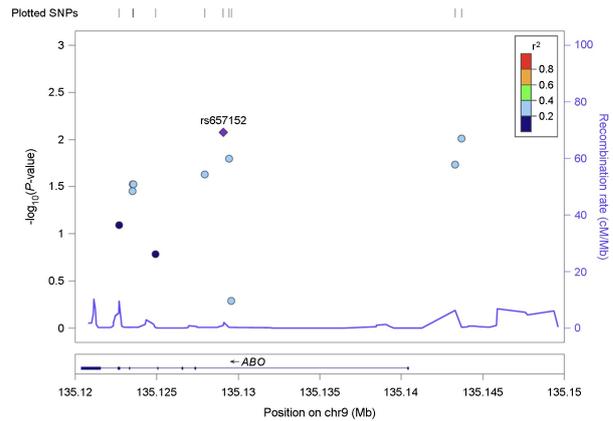


Fig. 2. Association of *ABO* SNPs and T2DM in the Korean population. At the top of the figure, the SNPs represent the position on chromosome 9. The association of SNPs in the *ABO* gene and T2DM are shown in the top-sided in Korean subjects. In the figure, the plot demonstrates the statistical significance ($-\log_{10}P$ -value) of associations of the SNPs. Using HapMap Asian population data, the recombination rates estimated are depicted by a blue line. The SNP number (rs#) with purple diamond represents the most strongly associated SNP with T2DM. In the middle of the figure, the nucleotide position is shown in the *ABO* gene on chromosome 9 (NCBI build 36). The bottom panel shows a Linkage disequilibrium (LD) block in the *ABO* gene generated by Haploview software, based on genotyping from 6,475 KARE data.

고 찰

본 연구는 염색체 9번 단완 말단(9q34.2) 부위에 위치한 *ABO* 유전자를 발현하는 영역에 포함된 11개 SNPs 유전변이들과 제2형 당뇨병(T2DM)과의 상관관계를 확인하였다. 연구대상자는 한국인을 대상으로 하였으며, 유전체역학분석자료(KARE)를 분양 받아 통계 분석하였다. 이중 8개의 SNP들(rs514708, rs651007, rs672316, rs552148,

rs474279, rs657152, rs641943, rs641959)이 통계적으로 유의한($P < 0.05$) 수준을 나타내었다. 이 중 조우성(additive) 유전모델 분석 결과, rs657152는 T2DM과 통계적으로 가장 유의한 값(P -value, 0.0084)을 보였으며 혈당(Glu0: P -value, 7.27E-05; Glu60: P -value, 0.0204)과 당화혈색소(HbA1c: P -value, 0.0068)에서 유의성을 나타냈다. rs657152인 경우 공복혈당에서 가장 유의성(7.27E-05)이 높은 효과크기를 보여주었으며 동시에 인슐린 수치는 감소함을 보여주었다(Fig. 1, Table 4). 이들 유전자의 일배체유전형패턴(Haploview) 분석 결과 11개의 SNP 모두 연관불균형(LD, linkage disequilibrium)에서 서로 연관되어 있었으며 이는 블록 내 유전형이 무리로 함께 유전되는 경향을 보였다(Fig. 2).

유전형과 표현형의 연관성을 모아둔 전장유전체 카탈로그(GWAS catalog, ebi.ac.uk/gwas)를 이용하여 *ABO* SNPs 유전자형이 모든 유전체 위치에서 보고된 경우가 있는지 확인하였다. rs651007(A)은 *ABO* 유전자의 프로모터에 위치하며 아프리카와 유럽혈통계 조합 코호트 대상의 연관성 연구에서 공복혈당을 증가시켜 제2형 당뇨병(T2D)과 연관성이 이미 보고되었으며 저밀도지단백(LDL, low-density lipoprotein)과 총콜레스테롤의 상승과도 연관성이 있음이 보고되었다(Wessel et al., 2015), rs657152(A)는 코로나바이러스 감염증 2019(Covid-19)로 인한 중증도 급성호흡기와 연관성을 보였다. 특히 A 혈액형은 Covid-19에 대해 좀 더 높은 감염성을 나타낸 반면에 O 혈액형은 보호효과(protective effect)를 나타내었다(Ellinghaus et al., 2020). 이와 같이 많은 연구에서 당뇨병이 코로나바이러스 감염증 2019(COVID-19)의 증가와 관련성이 있다는 사실 때문에 COVID-19 세계적 유행기간 동안 당뇨병 관리의 중요성이 강조된 바 있었고(Lim et al., 2021; Williamson et al., 2020; Moon et al., 2020; Barron et al., 2020). 실제로 중증 급성호흡기중후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2) 감염으로 베타세포 기능장애(Müller et al., 2021), 인슐린 저항성(Reiterer et al., 2021)을 유발할 수 있다고 알려졌다. 이외 본 연구에서 밝혀낸 6개 SNPs (rs514708, rs672316, rs552148, rs474279, rs641943, rs641959)는 모두 특정 형질과의 연관성이 전장유전체 위치에서 아직 보고되지 않았다. 본 연구는 한국인을 대상으로 환자-대조군 연구(case-control study)를 통해 제2형 당뇨병(T2DM)과 *ABO*에 위치한 8개 SNPs와의 질병연관성을 처음 규명하였다. 그 원인에 있어서도 T2DM의 원인이 되는 공복혈당, 당화혈색소, 인슐린 분비 등에 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다

(Table 3, 4). 이는 *ABO* 당단백질의 적혈구 세포막 기능 및 관련 기전들이 *ABO* 뿐만 아니라 관련된 공복혈당 및 인슐린 저항 등 당뇨병 질환에도 관련성이 있다는 것을 의미한다. 다수의 참고문헌에서 혈액형별 환자군을 구분하였으나 아쉽게도 KARE 코호트에서는 혈액형별로 구분할 수 없었던 한계가 있었지만 한국인을 대상으로 한 다른 대사질환 및 혈액질환의 발생에 대해서도 분자수준의 *ABO* 유전자에 대한 새로운 연구가 면밀히 수행될 필요가 있겠다.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was conducted with bioresources from National Biobank of Korea, The Korea Disease Control and Prevention Agency, Republic of Korea (KBN-2022-089).

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, et al. Genome-wide association study identifies variants in the *ABO* locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet.* 2009. 41: 986-990.
- Bae JH, Han KD, Ko SH, Yang YS, Choi JH, Choi KM, Kwon HS, Won KC. Diabetes Fact Sheet in Korea 2021. *Diabetes Metab J.* 2022. 46: 417-426.
- Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, Holman N, Khunti K, Sattar N, Wareham NJ, Young B, Valabhji J. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020. 8: 813-822.
- Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Heo JY, Oh JH, Ban HJ, et al. A large-scale genome-wide association study of Asian populations uncovers genetic factors influencing eight quantitative traits. *Nat Genet.* 2009. 41: 527-534.
- Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020. 383: 1522-1534.

- Gasso P, Mas S, Alvarez S, Ortiz J, Sotoca JM, Francino A, et al. A common variant of the ABO gene protects against hypertension in a Spanish population. *Hypertens Res*. 2012. 35: 592-596.
- Glass RI, Holmgren J, Haley CE, Khan MR, Svennerholm AM, Stoll BJ, Belayet Hossain KM, Black RE, Yunus M, Barua D. Predisposition for cholera of individuals with O blood group. Possible evolutionary significance. *Am J Epidemiol*. 1985. 121: 791-796.
- Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Z Bakteriol*. 1900. 27: 357-362.
- Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021. 17: 11-30.
- Moon SJ, Rhee EJ, Jung JH, Han KD, Kim SR, Lee WY, Yoon KH. Independent Impact of Diabetes on the Severity of Coronavirus Disease 2019 in 5,307 Patients in South Korea: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2020. 44: 737-746.
- Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021. 3: 149-165.
- Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2010. 19: 1856-1862.
- Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab*. 2021. 33: 2174-2188.e5. Erratum in: *Cell Metab*. 2021. 33: 2484.
- Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, Diallo DA, Raza A, Kai O, Marsh K, Plowe CV, Doumbo OK, Moulds JM. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced rosetting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007. 104: 17471-17476.
- Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013. 159: 543-551.
- Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, de Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care*. 2000. 23: B5-10.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022. 183: 109119.
- Wessel J, Chu AY, Willems SM, Wang S, Yaghootkar H, Brody JA, et al. Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility. *Nat Commun*. 2015. 6: 5897.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020. 584: 430-436.
- Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*. 1990. 345: 229-233.
- Yamamoto F, Marken J, Tsuji T, White T, Clausen H, Hakomori S. Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc: Fuc alpha 1----2Gal alpha 1----3GalNAc transferase (histo-blood group A transferase) mRNA. *J Biol Chem*. 1990. 265: 1146-1151.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017. 14: 88-98.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2024.30.2.65>

Cite this article as: Kim YN, Lee SW, Park S. Association of *ABO* genetic Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility in the Korean Population. *Biomedical Science Letters*. 2024. 30: 65-72.