

糖尿病流行病学研究策略及分子遗传学研究进展 *

谭从娥¹ 王米渠²

(1 陕西中医学院中医临床医学系 陕西 咸阳 712046 2 成都中医药大学基础医学院 四川 成都 610075)

摘要 流行病学是现代医学的一门重要的基础学科,也是一门应用广泛的应用学科。流行病学作为方法学在复杂疾病研究中有不可替代的作用。糖尿病具有复杂疾病属性,应该以系统的多层次的流行病学方法为研究策略。本文从流行病学与临床医学、遗传学及分子生物学交叉所形成的分支学科--临床流行病学、遗传流行病学及分子流行病学三个方面对糖尿病的研究进展作一综述,并从分子遗传学角度列举了部分糖尿病的候选基因。提出糖尿病的研究应该从宏观流行病学(如社会环境等因素的影响)和微观流行病学(如分子遗传等)结合系统地进行研究。

关键词 流行病学 糖尿病 临床流行病学 分子流行病学 遗传流行病学;

中图分类号 R587.1 R181.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)20-3991-03

Review on Epidemiological Studying Strategy and Molecular Genetics of Diabetes Mellitus*

TAN Cong-e¹, WANG Mi-qu²

(1 Dept. of TCM Diagnostics, Shaanxi University of TCM, 712046, Xianyang, China;

2 Institute of Basic Medicine, Chengdu University of TCM, 610072, Chengdu, China)

ABSTRACT: Epidemiology is not only an important basic subject but also a wide range of applied science in area of modern medicine. As a methodology, Epidemiology has an irreplaceable role in the research of complex diseases. With a complex disease property, DM should be studied with systemic and multi-level epidemiological methods. In this article, we systematically reviewed the studying works on DM from the 3 aspects of clinical epidemiology, genetic epidemiology and molecular epidemiology, which branched from clinical medicine, genetics and molecular biology respectively, the candidate genes of DM were also enumerated in the aspect of molecular genetics. We proposed that DM should be systematically explored with the methods of combining the macro-epidemiology (influences come from the society and environment) and micro-epidemiology (molecular genetics).

Key words: Epidemiology; Diabetes; Clinical epidemiology; Molecular epidemiology; Genetic epidemiology

Chinese Library Classification: R587.1 R181.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)20-3991-03

糖尿病是多种病因引起的代谢紊乱性疾病,其特点是慢性高血糖伴胰岛素分泌不足和(或)作用障碍,导致碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢紊乱,造成多器官的慢性损伤和功能障碍,是由遗传和环境因素相互作用引起的复杂疾病。近几十年来,随着生活水平的提高、生活方式的改变和人口老龄化的影响,糖尿病患病率在世界范围内呈上升趋势,成为继心脑血管疾病及肿瘤之后的又一严重危害大众健康的慢性非传染性疾病。2型糖尿病(T2D)的发病机制至今尚不完全清楚,故系统的积极探索对复杂疾病的新的研究方法有重要的临床意义。流行病学方法是研究糖尿病的重要方法之一,本文从临床流行病学、遗传流行病学和分子流行病学等3个方面对糖尿病的研究现状及策略作一综述。

1 糖尿病临床流行病学研究概况

1.1 发病概况研究

发病率及人口流行病学是糖尿病临床流行病学的经典方法,也是其它研究方式的重要基础。流行病学调查显示,印度、

中国和美国分别列居当今世界糖尿病患者数量的前三位。中华医学会糖尿病学分会全国糖尿病调查协作组于2007年6月至2008年5月对北京、上海、广州、新疆、黑龙江等14个省市自治区进行了调查,对48431名年龄在20岁以上的人群全部进行OGTT血糖检测,根据WHO1999年的糖尿病诊断标准,发现糖尿病患病率超过11%,城镇糖尿病的患病率为11.6%,男性为13.3%,女性为10.6%,人口标化率分别为11.3%、12.9%、10.3%,可见近20多年来我国糖尿病患病率增加了近11%。2007年IDF根据2002年前糖尿病患病率发布了中国2003年和2025年糖尿病人数预计数据(分别为2380万和4610万),但同时提出,这一预测数据可能低估了中国的糖尿病现状,如调查数据显示,我国糖尿病总的未诊断率为56%,其中城市为52%,农村为68%,农村明显高于城市,糖尿病前期人群高达15%。

1.2 糖尿病危险因素

1.2.1 家族史 T2D有显著的遗传倾向,目前的研究结果表明T2D的遗传方式不符合常染色体孟德尔单基因遗传或线粒体

* 基金项目 陕西省教育厅专项科研计划项目(2010JK511) 国家自然科学基金资助项目(81072731)

作者简介:谭从娥(1972-),女,博士,讲师,主要研究方向:中医证的分子调控机制研究,E-mail:tanconge@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-02-19 接受日期:2011-03-15)

母系遗传规律,而是一种多基因遗传性疾病,且具有高度的遗传异质性^[1]。T2D的发病机制呈家族聚集性,约60%的患者有家族史,同卵双胞胎间在一定时期内发病的一致性高达90%以上,有糖尿病家族史者患糖尿病的风险增加3倍,提示糖尿病家族史是糖尿病的独立的危险因素^[2]。

1.2.2 肥胖 大量的横断面和纵向研究表明,肥胖是T2D的重要易患因素。Wannamethee等^[3]在英国伦敦进行的一项为期12年的前瞻性研究表明,与体重相对稳定者相比,体重增加大于10%者T2D的发病风险显著增加,在调整了年龄、体重指数等因素后,其相对危险度为1.61。Perry等^[4]对7735例英国中年男子平均随访12.8年的研究结果表明,身高体重指数(BMI)是T2D的主要危险因素(RR=11.6),此外,有关肥胖持续时间、过去肥胖(采用最大体重指数)与T2D的正相关也均得到证实。Delisle等^[5]发现肥胖水平与T2D患病率水平也存在着不一致的现象,墨西哥裔美国人具有最高肥胖率(平均BMI为28.9±5.9)和最高的T2D患病率(男性为19.6%,女性为11.8%),而亚洲印度人具有低肥胖率(平均BMI为22.3±4.4)和中等水平的T2D患病率(男性为9.9%,女性为5.7%)。

1.2.3 高血压 高血压是T2D的高危因素,糖尿病患者中高血压患病率比非糖尿病人群高1.5-2.0倍,收缩压每升高10mmHg,患糖尿病的风险就增加20%。研究表明高血压和T2D既有共同的遗传基础,又有各自的遗传背景,且高血压的出现较早,而T2D出现较晚,证明高血压也是T2D的独立危险因素^[6]。国内研究表明,高血压家族史阳性与糖尿病和IGT的发生呈独立正相关,高血压家族史阳性人群的BMI、WHR、血压和血糖水平均显著高于高血压家族史阴性人群^[7]。

1.2.4 睡眠 目前已有大量的实验室研究及流行病学调查显示,睡眠与糖代谢的调节显著相关,长期睡眠不足可促进T2D的发生^[8]。Knutson等^[9]通过对161名T2D患者的横向研究发现,睡眠的持续时间及质量与糖化血红蛋白的水平显著相关,短而差的睡眠将会增加T2D发生的危险。Kreier等^[10]研究发现晚睡、少睡及持续的代谢过度会改变内外环境对大脑的刺激,引起生物钟紊乱从而可能导致T2D的发生。

2 糖尿病遗传流行病学研究策略

遗传流行病学(Genetic Epidemiology)是医学遗传学、流行病学与数理统计学相互结合而形成的一门边缘学科。遗传流行病学研究方法有利于阐明遗传因素、环境因素及这两种因素的交互作用在疾病形成中的作用。其研究方法应用于糖尿病研究领域,主要涉及到家系和双生子研究:

2.1 家系研究

国内外大量研究提示T2D具有明显的遗传背景,有研究表明,不论在父母、同胞及子女中,病例亲属的患病率显著增高^[11]。有报道显示,双亲中单方患有T2D,则子女患病的机率为40%,如果双亲双方都患有T2D,则子女患T2D的可能性将增至70%。Meigs等^[12]研究证实,父母单方患T2D,子女患T2D的可能性是没有T2D家族史子女的3.4-3.5倍,如果双亲都患有T2D,那么子女患病的可能性是没有糖尿病家族史子女的6.1倍。多方报道均显示有T2D家族史的成员的患病率明显增加,De Silva等人^[13]在斯里兰卡以1000名T2D患者为研究对象进行问卷调查,结果显示,37%的患者父母患有糖尿病,59.4%的患者家系中至少有一个亲属患有糖尿病,此次调查说明了T2D有明显的家族遗传性。

2.2 双生子研究

双生子研究是确定复杂疾病和性状遗传学基础的重要方法之一。澳大利亚的一项研究表明,双生子糖尿病发病具有一致性^[14]。为确定单卵双生子发生T2D的一致率,研究者们^[15]对受试双生子中有一位已患T2D,另一位未发病的44对双生子进行了前瞻性研究,结果44例同卵双生子随访15年后76%发展为T2D,且研究结束时仍未发展为糖尿病的双生子大部分患有糖耐量降低,因此认为,即使在最初糖尿病发病不一致的情况下,单卵双生子糖尿病发病的一致性也相当高。

3 分子流行病学及典型候选基因研究

目前,已鉴定出与T2D连锁或相关的候选基因较多,其中主要包括与糖脂代谢相关激素、受体和载体的基因和葡萄糖、脂肪代谢通路限速酶的基因等^[16],但是各个候选基因与T2D存在明显的人群、地区和种族差异。近年来,T2D的主要候选基因主要有胰岛素基因(INS)^[17]、肝细胞核因子4 α (HNF-4 α)^[18]、钙蛋白酶10(CAPN10)^[19]、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚单位多肽(PIK3R1)^[20]、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPARG)^[21]、转录因子7-L2(TCF7L2)^[22]等,以下对近期报道的3个T2D相关基因作以阐述:

3.1 钾离子内向整流通道蛋白J亚单位11号成员(KCNJ11)

KCNJ11或ABCC8基因的突变能减少K-ATP通道的活性,导致胰岛素释放增加,血糖水平下降,引起婴儿持续性高胰岛素血症低血糖症(PHHI)^[23]。在白人的KCNJ11基因与T2D关系研究中,发现KCNJ11基因与ATP的敏感性有关^[24]。最近大样本群体关联研究也证实KCNJ11基因的E23K与T2D的相关性^[25]。

3.2 钾电压门通道KQT样亚单位1号成员(KCNQ1)

以日本国立国际医疗中心和理化学研究所为中心的两个科研小组以日本人为对象分别进行研究,查明了与易患T2D密切相关的遗传基因。各研究小组研究发现,KCNQ1的碱基排列稍有差错,T2D的发病危险性便会提高1.3-1.4倍^[26]。随后又对不同对象分别进行了几千人的大规模调查,包括中国人、韩国人、新加坡人等,调查结果显示,对所有人种而言,KCNQ1基因与易患T2D均密切相关^[27]。

3.3 蛋白酪氨酸磷酸酶受体型D(PTPRD)与丝氨酸消旋酶(SRR)

台湾中国医药大学、台湾大学医学院等地的研究人员利用高密度基因型鉴定方法分析了2798位II型糖尿病患的基因,找出了II型糖尿病蛋白酪氨酸磷酸酶受体型D(Protein tyrosine phosphatase receptor type D,PTPRD)(位于第9号染色体)与丝氨酸消旋酶(Serine racemase,SRR)(位于第17号染色体)两个致病基因^[28]。PTPRD基因可能影响身体产生胰岛素抵抗性,也就是身体细胞对胰岛素的反应不良,因而无法正常吸收代谢血糖。SRR基因变异推测可能影响胰脏信号传导,进而改变胰脏的胰岛素的分泌。这是全球首次发现且为汉族人特有的致病基因。

尽管糖尿病的候选基因很多,但多数都不能重复出来,不能重复的原因很多,如假阳性或假阴性结果、样本量少、群体间的遗传异质性、单个基因效应微弱等。目前研究认为PPARG和KCNJ11基因是最容易重复的基因。相信随着样本量的扩大以及研究技术的进步会有更多的候选基因得到鉴定。

4 展望

糖尿病是复杂疾病,复杂性疾病具有遗传异质性、多因素复杂性、疾病的诊断和分类的不确定性等特点,因此传统的、局部的、点的研究方法难以适应复杂疾病的要求,而系统的、线面的、宏微观结合的研究方法成为研究复杂疾病的方法学发展趋势,因此系统的研究方法包括流行病学、遗传学、分子生物学、统计学等多学科知识的交叉是研究诸如糖尿病等复杂疾病的必然选择。

参考文献(References)

- [1] 马晓静,贾伟平,胡承,等. 2型糖尿病家系遗传特征的初步分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(36):2541-2543
MA Xiao-jing, JIA Wei-ping, HU Cheng, et al. Genetic characteristics of familial type 2 diabetes pedigrees: a preliminary analysis of 4468 persons from 715 pedigrees [J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(36):2541-2543(In Chinese)
- [2] Bjorndal JV, Erikssen G, Liestol K, et al. Type 2 diabetes and maternal family history: an impact beyond slow glucose removal rate and fasting hyperglycemia in low risk individuals? Results from 22.5 years of follow-up of healthy nondiabetic men [J]. Diabetes Care, 2000, 23(9): 1255
- [3] Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 1999, 22(8):1266
- [4] Perry JJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged Britishmen [J]. BMJ, 1995, 310:560
- [5] Delisle HF, Ekoé JM. Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in two Algonquin communities in Quebec [J]. CMAJ, 1993, 148(1):41-47
- [6] Resl M, Hülsmann M, Pacher R, et al. Heart failure in diabetes [J]. Wien Med Wochenschr. 2009, 159(5-6):134-140
- [7] Machnic L, Deja G, Jarosz-Chobot P, et al. Hypertension and prehypertension in children and adolescents with diabetes type 1 [J]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw, 2008, 14 (4):215-219
- [8] Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1129:287-304
- [9] Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation [J]. Sleep Med Clin, 2007, 2(2):187-197
- [10] Kreier F, Kap YS, Mettenleiter TC, et al. Tracing from fat tissue, liver, and pancreas: a neuroanatomical framework for the role of the brain in type 2 diabetes [J]. Endocrinology, 2006, 147(3):1140-1147
- [11] Yeung EH, Pankow JS, Astor BC, et al. Increased risk of type 2 diabetes from a family history of coronary heart disease and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2007, 30(1):154-156
- [12] Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study [J]. Diabetes, 2000, 49 (12):2201-2207
- [13] De Silva NT, Preshaw PM, and Taylor JJ, et al. Periodontitis: a complication of type 2 diabetes in Sri Lankans [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 74(2):209-210
- [14] Condon J, Shaw JE, Luciano M, et al. A study of diabetes mellitus within a large sample of Australian twins [J]. Twin Res Hum Genet, 2008, 11(1):28-40
- [15] Medici F, Hawa M, Ianari A, et al. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis [J]. Diabetologia, 1999, 42(2):146-150
- [16] Gaulton KJ, Willer CJ, Li Y, et al. Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes [J]. Diabetes, 2008, 57(11):3136-3144
- [17] Rajasalu T, Haller K, Salur L, et al. Insulin VNTR I/III genotype is associated with autoantibodies against glutamic acid decarboxylase in newly diagnosed type 1 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(7):567-571
- [18] Lehman DM, Richardson DK, Jenkinson CP, et al. P2 Promoter variants of the hepatocyte nuclear factor 4 gene are associated with type 2 diabetes in Mexican Americans [J]. Diabetes, 2007, 56:513-517
- [19] Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Genet, 2000, 26(2):163-175
- [20] Baier LJ, Wiedrich C, Hanson RL, et al. Variant in the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (p85alpha): preliminary evidence indicates a potential role of this variant in the acute insulin response and type 2 diabetes in Pima women [J]. Diabetes, 1998, 47 (6):973-975
- [21] Meirhaeghe A, Boreham CA, Murray LJ, et al. A possible role for the PPARG Pro12Ala polymorphism in preterm birth. Diabetes, 2007, 56 (2):494-498
- [22] Gloyn AL, Braun M, Rorsman P. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in beta-cell function [J]. Diabetes, 2009, 58(4): 800-802
- [23] Bremer AA, Ranadive S, Lustig RH. Outpatient transition of an infant with permanent neonatal diabetes due to a KCNJ11 activating mutation from subcutaneous insulin to oral glyburide [J]. Pediatr Diabetes, 2008, 9(1):236-239
- [24] Flanagan SE, Clauin S, Bellanné-Chantelot C, et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K (ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism [J]. Hum Mutat, 2009, 30(2):170-180
- [25] Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, et al. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4):1276-1282
- [26] Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Genet, 2008, 40(9):1092-1097
- [27] Tan JT, Ng DP, Nurbaya S, et al. Polymorphisms identified through genome-wide association studies and their associations with type 2 diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1):390-397
- [28] Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese [J]. PLoS Genet, 2010, 6(2):e1000847