

糖尿病：世纪流行病

阿克拉姆·达尔维什，希沙姆·哈鲁比
疾病研究所，悉尼，澳大利亚

摘要：综述了不同地区糖尿病的流行性质。中东和北非地区的成人糖尿病患病率最高（10.9%），而西太平洋地区被诊断患有糖尿病的成人人数最多，并且拥有糖尿病患病率最高的国家（37.5%）。在诊断标准、病因和遗传学方面比较了不同类型的糖尿病、1型、2型、妊娠糖尿病和其他类型的糖尿病。近年来，糖尿病分子遗传学受到生物学领域众多著名研究者和研究小组的广泛关注。综述了基因中的大量突变和单核苷酸多态性，这些突变和单核苷酸多态性在涉及葡萄糖代谢的各个步骤和途径以及各个水平的胰腺细胞的发育、控制和功能中发挥作用。与该领域先前的理解相比，与不同类型糖尿病相关的糖尿病分子理解的主要进展在此简要回顾。尽管在分子和细胞水平上积累了大量数据，但糖尿病发展和并发症的机制仍未完全了解。当然，在这一领域需要更广泛的研究，最终将反映改善诊断、治疗和最大限度地减少慢性并发症发展机会的最终目标。

关键词：糖尿病；糖尿病分类；1型糖尿病；2型糖尿病；妊娠糖尿病；诊断；病因学；遗传学

Diabetes mellitus: The epidemic of the century

Akram Darwish and Hisham Kharroubi
Institute of disease research, Sydney, Australia

Abstract: The epidemic nature of diabetes mellitus in different regions is reviewed. The Middle East and North Africa region has the highest prevalence of diabetes in adults (10.9%) whereas, the Western Pacific region has the highest number of adults diagnosed with diabetes and has countries with the highest prevalence of diabetes (37.5%). Different classes of diabetes mellitus, type 1, type 2, gestational diabetes and other types of diabetes mellitus are compared in terms of diagnostic criteria, etiology and genetics. The molecular genetics of diabetes received extensive attention in recent years by many prominent investigators and research groups in the biomedical field. A large array of mutations and single nucleotide polymorphisms in genes that play a role in the various steps and pathways involved in glucose metabolism and the development, control and function of pancreatic cells at various levels are reviewed. The major advances in the molecular understanding of diabetes in relation to the different types of diabetes in comparison to the previous understanding in this field are briefly reviewed here. Despite the accumulation of extensive data at the molecular and cellular levels, the mechanism of diabetes development and complications are still not fully understood. Definitely, more extensive research is needed in this field that will eventually reflect on the ultimate objective to improve diagnoses, therapy and minimize the chance of chronic complications development.

Keywords: Diabetes, Classification of diabetes, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Gestational diabetes, Diagnosis, Etiology, Genetics

引言：

糖尿病（DM）可能是人类已知的最古老的疾病之一。大约 3000 年前，它首次在埃及手稿中被报道。1936 年，明确区分了 1 型和 2 型 DM。2 型 DM 于 1988 年首次被描述为代谢综合征的一个组成部分。2 型 DM（以前称为非胰岛素依赖型 DM）是最常见的 DM 形式，其特征是高血糖、胰岛素抵抗和相对胰岛素缺乏。2 型 DM 是遗传、环境和行为风险因素之间相互作用的结果。

患有 2 型糖尿病的人更容易受到各种形式的短期和长期并发症的影响，这通常会导致他们过早死亡。这种发病率和死亡率增加的趋势见于 2 型 DM 患者，因为这种类型的 DM 很常见，发病隐匿且识别较晚，尤其是在非洲等资源匮乏的发展中国家。

一、糖尿病常见类别

1 型糖尿病

自身免疫性 1 型糖尿病

这种类型的糖尿病占被诊断患有糖尿病的受试者的5%–10%，并且是由于胰腺β细胞的破坏。1型糖尿病占儿童和青少年糖尿病的80%–90%。1型糖尿病主要是由于胰腺β细胞通过T细胞介导的炎症反应（胰岛炎）以及体液（B细胞）反应造成的自身免疫性破坏。针对胰岛细胞的自身抗体的存在是1型糖尿病的标志，尽管这些抗体在疾病发病机制中的作用尚不清楚。这些自身抗体包括胰岛细胞自身抗体，以及针对胰岛素（IAA）、谷氨酸脱羧酶（GAD、GAD65）、蛋白酪氨酸磷酸酶（IA2和IA2β）和锌转运蛋白（ZnT8A）的自身抗体。这些胰腺自身抗体是1型糖尿病的特征，可以在疾病发作前数月或数年在这些患者的血清中检测到。自身免疫性1型糖尿病与DR和DQ基因有很强的HLA关联。HLA-DR/DQ等位基因可以是易感性的或保护性的。这种自身免疫性1型糖尿病的特点是缺乏胰岛素分泌，并且在儿童和青少年中更为突出。

除了遗传易感性在1型糖尿病中的重要性之外，一些环境因素也与该疾病的病因有关。病毒因素包括先天性风疹、肠道病毒、轮状病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒、内源性逆转录病毒和Ljungan病毒感染。其他因素包括维生素D水平低、产前接触污染物、改善卫生和生活条件、在社会经济地位高的国家减少儿童感染导致自身免疫性疾病增加（卫生假设）、早期婴儿营养，例如使用牛奶配方而不是母乳喂养除了由于肥胖或身高增长速度增加导致的儿童早期胰岛素抵抗。环境因素的作用仍然存在争议。最近的证据支持病毒感染对糖尿病的致病作用。

1型糖尿病常突然发展，可出现多饮、多尿、遗尿、精神不振、极度疲倦、多食、体重突然下降、伤口愈合缓慢、反复感染和视力模糊等症状，儿童严重脱水和糖尿病酮症酸中毒，青少年。与成人相比，儿童的症状更为严重。这些自身免疫性1型糖尿病患者还容易出现其他自身免疫性疾病，例如格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、艾迪生病、白癜风、腹腔炎、自身免疫性肝炎、重症肌无力和恶性贫血。1型糖尿病患者对胰岛素的完全依赖可能会被持续数周至数月或在某些情况下为2–3年的蜜月期中断。在一些儿童中，对胰岛素治疗的需求可能会下降到可以暂时停止胰岛素治疗而不会检测到高血糖的程度。

特发性1型糖尿病

已经报道了一种罕见的来源不明的1型糖尿病（特发性），其严重程度低于自身免疫性1型糖尿病，并且不是由自身免疫引起的。大多数这种类型的患者是非洲或亚洲血统，并患有不同程度的胰岛素缺乏和发作性酮症酸中毒。

暴发性1型糖尿病

这是1型糖尿病的一种独特形式，于2000年首次描述，并且具有与非免疫介导的特发性1型糖尿病的一些共同特征。它的特点是高血糖发作后不久即出现酮症酸中毒，血糖水平高（ ≥ 288 mg/dL），血清C肽水平检测不到，这是内源性胰岛素分泌的指标。它主要在东亚国家被描述，约占日本急性发作1型糖尿病患者（5000–7000例）的20%，具有极其迅速和几乎完全的β细胞破坏，导致几乎没有残留的胰岛素分泌。遗传和环境因素，尤其是病毒感染，都与该疾病有关。抗病毒免疫反应可能通过加速免疫反应触发胰腺β细胞的破坏，而没有可检测到的针对胰腺β细胞的自身抗体。也有报道称暴发性1型糖尿病与妊娠有关。

2型糖尿病

根据IDF 2013年发布的一份报告，全球成人（20–79岁）糖尿病患病率为8.3%（3.82亿人），男性比女性多1400万（男性1.98亿对女性1.84亿），大多数年龄在40至59岁之间，预计到2035年这一数字将超过5.92亿，全球流行率为10.1%。由于仍有1.75亿例未确诊病例，目前患有糖尿病的人数已超过10亿。另有2100万妇女在怀孕期间被诊断出患有高血糖症。中东和北非地区的糖尿病患病率最高（10.9%），然而，西太平洋地区被诊断出患有糖尿病的成年人人数最多（1.382亿），也是患病率最高的国家（图（图11））。低收入和中等收入国家包含80%的病例，“疫情正在以惊人的速度增长”尽管成年糖尿病患者主要是2型患者，但尚不清楚报告的3.82亿成年人是否确诊为糖尿病的还包括1型糖尿病患者。

超过90%–95%的糖尿病患者属于这一型，其中大部分患者为成年人。2009年美国2型糖尿病青年（小于20岁）的人数为0.46/1000，约占青年2型糖尿病的20%。青少年2型糖尿病发病率的增加主要是由于儿童生活方式的改变，即更多的久坐生活和更少的健康食品。肥胖是导致2型糖尿病的主要胰岛素抵抗背后的主要原因。ADA建议对超重儿童和青少年进行筛查以检测2型糖尿病。儿童肥胖患病率呈上升趋势，这可能是年轻人2型糖尿病发病率增加的主要原因（2001年至2009年儿童和青春期2型糖尿病总体增加30.3%）。

2型糖尿病患者的胰岛素抵抗增加了胰岛素靶组织对胰岛素的需求。除了胰岛素抵抗之外，由于胰腺β细胞功能缺陷，胰腺β细胞无法满足对胰岛素增加的需求。相反，随着时间对胰岛素的需求增加，由于β细胞的逐渐破坏，胰岛素分泌减少，这可能使一些2型糖尿病患者从独立变为依赖胰岛素。大多数2型糖尿病患者

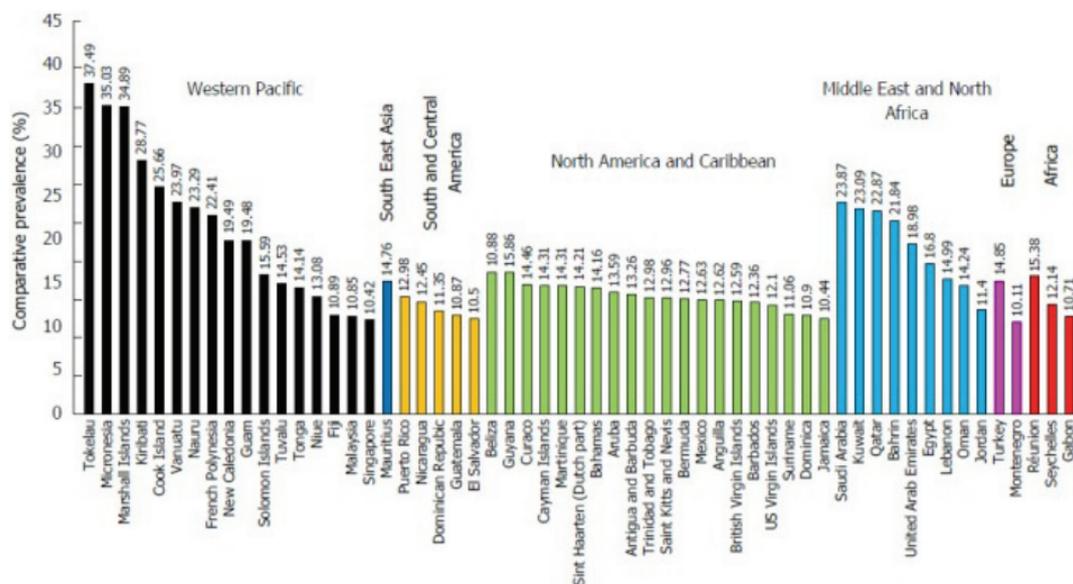


图1 在高患病率 (≥ 10%) 的国家, 成人 (20-79 岁) 糖尿病患病率比较

数据摘自国际糖尿病联盟糖尿病地图集, 2013 年第 6 版。

不依赖胰岛素, 其中胰岛素分泌持续且很少发生胰岛素耗竭。对胰岛素的依赖是与 1 型糖尿病的主要区别之一。其他差异包括大多数 2 型糖尿病患者没有酮症酸中毒, 并且不会发生 β 细胞的自身免疫性破坏。1 型和 2 型糖尿病都具有遗传易感性, 但在 2 型中更强, 但基因在 1 型中更具特征 (TCF7L2 基因与 2 型糖尿病密切相关)。由于 2 型糖尿病一开始症状轻微, 其诊断通常会延迟数年, 尤其是在没有症状的定期检查不是文化的一部分的国家。这种诊断延迟可能会增加 2 型糖尿病患者长期并发症的发生率, 因为在此未诊断期间未治疗高血糖症。

除糖尿病外, 胰岛素抵抗还有许多表现, 包括肥胖、肾病、原发性高血压、血脂异常 (高甘油三酯血症、低 HDL、降低 LDL 颗粒直径、增加餐后脂血症和残余脂蛋白积累)、卵巢高雄激素血症和肾上腺功能过早、非酒精性脂肪肝脏疾病和全身炎症。非肥胖的儿童和青少年存在 2 型糖尿病、偶发性严重脱水和一些 2 型糖尿病儿童患者存在酮症酸中毒, 导致将 2 型糖尿病错误分类为 1 型糖尿病。

一些具有许多 2 型糖尿病特征的患者具有某些 1 型特征, 包括存在胰岛细胞自身抗体或 GAD65 自身抗体被归类为一种独特的糖尿病类型, 称为成人潜伏性自身免疫性糖尿病 (LADA)。被诊断患有 LADA 的人不需要胰岛素治疗。在最近的一项研究中, Hawa 等人报道了 7.1% 的平均年龄为 62 岁的欧洲 2 型糖尿病患者, GAD 自身抗体检测呈阳性, 并且在年轻时诊断为糖尿病的患者中 LADA 的患病率更高。将 LADA 分类为不同类型的糖尿病仍然存在争议。

胰岛素抵抗和信号

胰岛素依赖性底物蛋白 IRS-1 和 IRS-2 介导的信号通路的缺陷与代谢紊乱的发展有关, 主要是糖尿病。该途径介导细胞对胰岛素的反应, 并涉及大量胰岛素刺激的蛋白激酶, 包括丝氨酸/苏氨酸激酶 AKT 和蛋白激酶 C (PKC), 它们磷酸化胰岛素受体底物 (IRS) 中的大量 Ser/Thr 残基) 参与胰岛素代谢反应的蛋白质。此外, 在各种条件下被激活的其他非胰岛素依赖性激酶, 包括 AMP 活化蛋白激酶、c-Jun N-末端蛋白激酶和 G 蛋白偶联受体激酶 2, 可以磷酸化这两种胰岛素反应底物。AKT 和 PKC 激酶的破坏是糖尿病发展的核心, 并且与该疾病的所有主要特征相关, 包括高胰岛素血症、血脂异常和胰岛素抵抗。使用基因敲入方法将野生型 IRS-1 替换为在三个位置具有丙氨酸而不是酪氨酸的蛋白质的突变体版本提供了 IRS-1 磷酸化在胰岛素抵抗发展中的核心作用的证据。使用类似的方法产生具有涉及特定酪氨酸残基的单个突变的 IRS-1 突变体, 证实了 IRS-1 磷酸化在胰岛素抵抗发病机制发展中的作用。大量累积证据表明, 包括环境因素在内的一系列复杂因素以及各种组织中葡萄糖和脂质代谢的广泛细胞紊乱有助于胰岛素抵抗的发展。这种情况会在各种组织 (主要是肝脏和肌肉) 中产生复杂的细胞代谢变化, 包括肝脏无法运输和处理葡萄糖、通过糖异生控制葡萄糖生成、葡萄糖作为糖原的储存受损、从头脂肪生成和高甘油三酯血症。在涉及胰岛素抵抗发展的因素中, 肥胖是导致胰岛素不敏感和糖尿病的最主要风险因素, 这涉及参与疾病发病机制的多种机制。肥胖引起的胰岛素抵抗与组织中增加的

营养通量和能量积累直接相关, 直接影响细胞对胰岛素的反应。然而, 似乎其他不依赖胰岛素的机制参与了葡萄糖稳态和糖尿病的整体代谢紊乱, 除了肝脏的中心作用外, 还包括肝外组织的活动。

二、糖尿病前期

患有前驱糖尿病的人不符合糖尿病的标准, 但未来患 2 型糖尿病的风险很高。根据 ADA 专家委员会, 如果空腹血糖受损 (IFG) 水平在 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) 之间或葡萄糖耐量测试 (IGT) 受损 (2-h 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中的血浆葡萄糖水平为 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L))。世界卫生组织 (WHO) 仍采用 IFG 的范围为 110–125 mg/dL (6.1–6.9 mmol/L)。糖尿病前期已被证明与心血管死亡率和癌症增加有关。具有指定临界值的糖尿病前期的定义具有误导性, 因为从持续血糖风险的角度来看, 正常范围内的较低水平的葡萄糖仍然与心血管疾病相关。根据 2009 年 ADA 建议使用血红蛋白 A1c (HbA1c) 诊断糖尿病, ADA 还建议使用 HbA1c (5.7%–6.4%) 诊断糖尿病前期。根据 IDF, 2013 年 IGT 患者人数为 3.16 亿 (全球成人患病率为 6.9%), 预计到 2030 年将增至 4.71 亿。根据疾病控制和预防中心 2014 年的报告, 8600 万美国人 (每 3 人中有 1 人) 患有前驱糖尿病。前驱糖尿病患病率最高的十个国家中有四个位于海湾的中东阿拉伯国家 (科威特、卡塔尔、阿联酋和巴林, 患病率分别为 17.9%、17.1%、16.6% 和 16.3%)。根据用于诊断糖尿病前期的方法和标准, 被诊断患有糖尿病前期的人数是不同的。IFG 100–125 mg/dL 定义的前驱糖尿病人数比使用 WHO 标准 110–125 mg/dL 诊断的人数高 4–5 倍。与使用 FPG 或 OGTT 的方法相比, 使用 HbA1c 标准诊断的糖尿病和前驱糖尿病给出不同的估计值。与 FPG 相比, 使用 HbA1c 诊断出糖尿病前期的百分比更高。糖尿病前期与代谢综合征和肥胖 (尤其是腹部或内脏肥胖)、高甘油三酯和/或低 HDL 胆固醇的血脂异常以及高血压有关。并非所有患有前驱糖尿病的人将来都会患上糖尿病, 体重减轻 5%–10% 的运动大大降低了患糖尿病的风险 (40%–70%)。与 HbA1c 为 5.5%–6.0% 的人相比, HbA1c 为 6.0%–6.5% 的人在五年内患糖尿病的风险 (25%–50%) 是其两倍。

三、糖尿病的诊断标准

使用血浆葡萄糖 (FPG 或 OGTT) 或 HbA1c 的估计来诊断糖尿病。葡萄糖和 HbA1c 临界值的估计基于 FPG 或 HbA1c 与视网膜病变的关联。空腹血糖 ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), OGTT 2 小时后血糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) 或随机血糖 \geq

200 mg/dL (11.1 mmol/L) 伴有高血糖症状可诊断为糖尿病。除了监测糖尿病的治疗外, HbA1c 已于 2009 年被国际专家委员会推荐用于诊断糖尿病, 并得到 ADA、内分泌学会、WHO 以及世界各地许多科学家和相关组织的认可。Sacks 等人回顾了用于诊断糖尿病的不同测试的优缺点。与 FPG 相比, 使用 HbA1c 诊断糖尿病的优势包括更方便和分析前稳定性, 与 FPG (5.7%) 和 2 小时 OGTT (16.6%) 相比更低的 CV (3.6%), 与微血管并发症尤其是视网膜病变的相关性更强, 以及血糖控制和蛋白质糖化是糖尿病诊断及其并发症之间的直接联系。建议在两周内对无症状患者重复 HbA1c 检测, 以再次确认一个明显的诊断结果。

HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) 的临界值已得到许多国家和不同种族群体的认可, 但种族似乎会影响诊断糖尿病临界值。日本的一项研究报告了 5.5% (37 mmol/mol) 和 6.5% (48 mmol/mol) 的临界值, 国家健康和营养调查 (NHANES III) 报告的临界值为 6.0% (42 mmol/mol), 在 Pima Indian 研究中为 6.2% (44 mmol/mol), 在埃及研究中为 6.3% (45 mmol/mol), 由 Davidson 报道; 和中文的三个临界值。澳大利亚人建议使用两个临界值: $\leq 5.5\%$ 用于“排除”糖尿病, $\geq 7.0\%$ 用于“排除”糖尿病。已经记录了由于种族而导致的糖尿病和前驱糖尿病患病率的变化。与 FPG 或 OGTT 相比, 大多数研究使用 HbA1c 诊断出患有糖尿病的受试者较少。然而, 其他研究报告了更多使用 HbA1c 诊断为糖尿病的受试者。

四、妊娠糖尿病

妊娠期高血糖, 无论是在妊娠前或妊娠期间诊断为 2 型糖尿病, 还是以妊娠糖尿病的形式, 都会增加母体、胎儿和新生儿不良结局的风险。患有妊娠糖尿病的母亲和此类母亲所生的婴儿在以后的生活中患糖尿病的风险增加。妊娠期高血糖导致巨大儿 (出生体重 ≥ 4.5 公斤)、大于胎龄儿、先兆子痫、早产和大婴儿剖宫产的风险增加。妊娠糖尿病的危险因素包括肥胖、妊娠糖尿病个人史、糖尿病家族史、产妇年龄、多囊卵巢综合征、久坐不动和接触有毒因素。

怀孕前或怀孕期间的 2 型糖尿病诊断基于前面提到的标准。空腹血糖 ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 或 75 g 口服葡萄糖负荷后 2 小时血糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)。然而, 妊娠期糖尿病已在妊娠 24–28 周被诊断为以前未诊断为糖尿病的女性, 使用两种方法: 第一种方法基于“一步”国际糖尿病和妊娠研究组协会 (IADPSG) 共识并且最近被世界卫生组织采用。妊娠期糖尿病通过 FPG ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)、75 g 葡萄糖负荷 ≥ 180 mg/dL

(10.0 mmol/L) 后 1 小时血糖或 2 小时血糖后诊断妊娠糖尿病。a 75 g 葡萄糖负荷 ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)。该标准源自高血糖和不良妊娠结局 (HAPO) 研究, 尽管 HAPO 研究显示高血糖与不良短期妊娠结局之间存在持续关系, 但没有报告阈值。第二种方法在美国使用, 基于“两步走”的 NIH 共识。在第一步中, 在非空腹状态下 50 g 葡萄糖负荷 ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L) 后的 1 小时血浆葡萄糖, 然后是在空腹条件下, 在 100 g 葡萄糖负荷后对那些筛查异常的人进行第二步。当四个血浆葡萄糖水平中的至少两个达到时, 即可诊断为妊娠糖尿病。根据 Carpenter/Coustan 标准的四个血浆葡萄糖水平是: FPG ≥ 95 mg/dL (5.3 mmol/L); 1-h ≥ 180 毫克/分升 (10.0 毫摩尔/升); 2 小时 ≥ 155 毫克/分升 (8.6 毫摩尔/升); 和 3 小时 ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)。

与 Carpenter/Coustan 标准相比, 使用 IADPSC 标准与 GDM 患病率增加 3.5 倍以及妊娠结局显著改善相关, 并且具有成本效益。在另一项对诊断为妊娠糖尿病的女性进行的回顾性队列研究中, Ethridge 等人表明, 与 Carpenter-Coustan “两步法”方法的新生儿相比, 通过 IADPSC 方法诊断为妊娠糖尿病的女性的新生儿具有更大的胎儿过度生长指标。使用空腹血糖作为筛查测试并确定是否需要 OGTT 的策略是有效的。根据 Sacks 的说法, 葡萄糖浓度与后续并发症风险的相关性最终将导致通用指南。

“一步” IADPSC 标准或“两步” NIH 标准不建议使用 ADA/WHO 临界值 HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) 来诊断妊娠糖尿病。鉴于最近关于 HbA1c 联合 OGTT 的报告及其在预测妊娠期糖尿病的不良反应或避免在所有妊娠期糖尿病妇女中使用 OGTT 的有用性, 需要进一步调查。

五、糖尿病和遗传学

糖尿病是一种复杂的疾病, 涉及广泛的遗传和环境因素。在过去的几年中, 许多研究都集中在阐明在糖尿病发展的分子机制中发挥作用的广泛基因。然而, 尽管存在大量遗传信息, 包括在影响血糖水平的代谢途径中涉及的许多基因突变和大量单核苷酸多态性 (SNP) 的鉴定, 但糖尿病的确切遗传机制仍然难以捉摸。显然, 一个主要的并发症是单个基因突变或多态性不会在一个群体或不同群体的不同个体之间产生相同的影响。这种变异直接或间接受到个体、家庭或群体水平的整体遗传背景的影响, 这些遗传背景可能因与高度可变的环境调节因素的相互作用而进一步复杂化。

分子遗传学和 2 型糖尿病

生物医学研究的主要焦点之一是描绘人类基因组中与糖尿病发展有关的集体和广泛的遗传变异。这项重大

努力可能会提供必要的信息, 以了解所有人群和种族群体个体中不同形式糖尿病的分子遗传学, 包括 1 型、2 型和单基因新生儿糖尿病。尽管连锁和关联研究允许鉴定和表征许多与 2 型糖尿病相关的候选基因, 但并非所有这些基因都显示出与该疾病一致且可重复的关联。在不同人群中进行的全基因组关联研究 (GWAS) 确定了 70 个与 2 型糖尿病相关的位点, 并揭示了许多突变和 SNP 的正相关, 这些突变和 SNP 影响相关蛋白质的表达和生理影响以及发展为 2 型糖尿病的风险。一项涉及来自英国的数千名 2 型糖尿病患者和对照受试者的研究允许识别位于 CDKAL1、CDKN2A/B、HHEX/IDE 和 SLC30A8 基因及其周围的几个糖尿病推定基因座, 此外还有大量基因的贡献。与疾病发展有关的其他遗传变异。来自芬兰人和瑞典人以及美国的两项类似研究发现了与患 2 型糖尿病风险相关的类似单核苷酸变异体。在美国人群中进行的研究除了 2 型糖尿病外, 还包括已鉴定的 SNP 与受试对象中甘油三酯水平的关联。这些 SNP 位于几个候选基因附近, 包括 IGFBP2 和 CDKAL1 和其他基因, 此外还有几个其他变体位于与患 2 型糖尿病风险密切相关的基因附近或之中。其他 GWAS 分析研究是在与欧洲和美国人群不同的华人、马来人和亚裔印度人群中进行的, 此外对该地区其他人群的数据的荟萃分析揭示了欧洲血统患者的相关发现。综合分析结果显示, 在调整性别和体重指数后, CDKAL1、CDKN2A/B、HHEX、KCNQ1 和 SLC30A8 基因中的 SNP 显著相关。最近, 对涉及非裔美国人 2 型糖尿病患者的 GWAS 数据的荟萃分析发现了与先前研究相似的基因座, 增加了两个新基因座 HLA-B 和 INS-IGF。这些结果为常见的遗传决定因素提供了强有力的证据, 包括与糖尿病相关的常见特定基因。一小部分特定的遗传标记似乎与发展为 2 型糖尿病的风险密切相关, 包括 TCF7L2 和 CAPN10 基因, 它们在疾病的风险和发病机制中也发挥着重要作用。TCF7L2 基因变异与 2 型糖尿病的关联及其作用机制受到了几位研究人员的特别关注。该蛋白的过度表达被证明会降低 β 胰岛细胞分泌胰岛素的敏感性, 并且更准确地参与了分泌颗粒融合的调节, 后者构成了胰岛素分泌途径中的晚期事件。部分阐明了 TCF7L2 在胰岛素分泌中的作用, 这涉及通过降低 β 细胞对肠促胰岛素的敏感性来改变肠促胰岛素对胰岛素分泌的影响。已发现其他几个基因与发生 2 型糖尿病的风险显著相关, 包括造血表达的同源框 (HHEX) 基因中的特定 SNP。胰岛锌转运蛋白 (SLC30A8) 与发生 2 型糖尿病的风险呈正相关, 其中该基因的变异突变似乎可以预防该疾病, 这为治疗提供了潜在的工具。最

近, 通过全外显子组测序鉴定的 HNF1A 低频变体与拉丁裔人群中发生 2 型糖尿病的风险相关, 并可能用作筛查工具。除了遗传因素外, 还发现白细胞介素和相关基因 (包括白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α 和 IL-10 基因) 中的遗传变异和特定组合多态性与发生 2 型糖尿病的更大风险相关。IL12B、IL23R 和 IL23A 基因的基因变异。在一项涉及负责脂肪组织中脂肪分解的激素敏感性脂肪酶的研究中, 据报道, 导致脂肪细胞中缺乏蛋白质的缺失突变与糖尿病有关。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 基因中的九个特定罕见变异导致该蛋白质在脂肪细胞分化中的功能丧失, 与发生 2 型糖尿病的风险显著相关。此外, 发现参与交感神经系统控制胰岛素分泌和脂肪分解的 α 2A 肾上腺素能受体 (ADRA2A) 基因中的某些 SNP 与肥胖和 2 型糖尿病有关。褪黑激素 MT2 受体 (MTNR1B) 基因 (一种 G 蛋白偶联受体) 之间的关联分析从外显子组测序揭示的 40 个已知变体中鉴定出 14 个突变变体, 与 2 型糖尿病呈正相关。作者认为 MT2 基因的突变可以提供一种工具, 与其他相关基因一起根据 2 型糖尿病患者的特定遗传背景来修改治疗, 从而制定个性化治疗, 从而可能确保最佳反应。有趣的是, 参与影响这些细胞生长、存活和突触小泡组装的 β 细胞生物钟的时钟和 Bmal1 转录因子基因的突变导致胰岛素分泌减少和糖尿病。显然, 重要的代谢功能涉及特定反应性代谢物的产生, 导致氧化应激, 从而影响脂质、蛋白质和其他生物化合物, 导致各种组织和器官的严重损伤。抗氧化基因中的突变和 SNP, 包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶, 会降低其活性, 这与 2 型糖尿病的风险和发病机制有关。代谢综合征被证明与被描述为高度内源性的人群中 2 型糖尿病的发展有关, 尤其是在 45 岁以上的个体中。由于该人群中近亲结婚的比例很高, 因此在家庭中筛查这种综合征可以提供有关患 2 型糖尿病风险的信息标志物。

1 型糖尿病的分子遗传学

尽管 1 型糖尿病基本上被描述为一种导致胰腺 β 细胞破坏的自身免疫性疾病, 但已发现单基因突变和 SNP 与此类糖尿病的易感性有关。最初, 两个基因突变与 1 型糖尿病的发展有关, 包括影响对自身抗原的免疫耐受导致自身免疫的自身免疫调节因子 (AIRE) 基因和导致调节性 T 细胞缺陷的 FOXP3 基因。此外, 在 1 型糖尿病患者中检测到组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 基因突变, 主要在参与调节胰岛素分泌的 β 细胞中表达, 并在调节外周组织对胰岛素的敏感性中发挥作用。最近, 发现 CTLA-4 +49A/G 和 HLA-DQB1 和 INS 基因 VNTR 等位基因中的

额外突变和 SNP 与 1 型糖尿病相关, 具有区分潜伏性自身免疫性 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的优势。HLA-DQB1、HLA-DR 等位基因和 PTPN22 基因的多态性似乎与晚期 1 型糖尿病的发病年龄有关。发现在巨噬细胞中表达并在 T 细胞活化和炎症中起重要作用的跨膜蛋白 (DC-SIGN) 基因的启动子区域中的两个特定多态性对 1 型糖尿病具有保护作用。使用汇总 GWAS DATA 的创新非参数 SNP 富集工具允许识别几种转录因子与 1 型糖尿病之间的关联, 并且位于 1 型糖尿病易感区域。使用广泛的 GWAS 分析鉴定了与 1 型糖尿病相关的几个基因中的九个 SNP 变体, 不包括主要组织相容性基因区域。此外, 位于 CLEC16A 基因的 16 号染色体区域中的几个新 SNP 被证明与 1 型糖尿病相关, 并且似乎通过 B 类淋巴母细胞中 DEX1 的表达降低而发挥作用。由于人类基因组中有 40 多个区域被确定与 1 型糖尿病的易感性相关, 因此利用选定的基因开发了加权风险模型 1 型糖尿病的发展或在幼儿中安全预防该疾病。

单基因糖尿病的分子遗传学

大量基因被鉴定与单基因糖尿病的发展有关, 约占糖尿病患者的 2%-5%。单基因糖尿病主要由导致 β 细胞数量或功能下降的基因缺陷引起。使用直接影响葡萄糖稳态的蛋白质的连锁研究或编码来鉴定单基因糖尿病基因。大多数导致单基因糖尿病基因编码参与控制核基因表达的转录因子或位于细胞膜、细胞质和内质网的蛋白质、参与胰岛素合成和分泌的蛋白质、胰腺外分泌蛋白和自身免疫糖尿病蛋白质。这些蛋白质的共同功能是它们在不同水平上参与葡萄糖代谢。显然, 整个葡萄糖代谢途径中特定基因的层次结构决定了患者糖尿病的发作, 以及它是新生儿表达还是晚期表达 (成年期)。因此, 这些基因结构和功能的分子缺陷导致血糖水平紊乱, 这是糖尿病的主要病理征兆。除了 MODY 之外, 永久性新生儿糖尿病 (PNDP) 的分子机制解释了观察到的单基因糖尿病表型, 该表型涉及表达的突变蛋白的功能丧失。与单基因糖尿病有关的第一个基因是葡萄糖激酶 (GCK) 基因, 它充当胰腺血糖传感器, 在该基因中发现了 70 多个影响其活性的突变。最近一项关于引起新生儿和儿童糖尿病的 GCK 基因突变的研究表明, 大多数突变导致酶功能丧失, 主要是由于蛋白质不稳定性。编码 HNF4A 和 HNF1A 转录因子的两个肝细胞核因子基因与 MODY1 和 MODY2 密切相关。毫无疑问, 涉及单基因糖尿病的其他基因的完整列表要么被忽略, 要么被包含在 1 型和 2 型糖尿病的遗传决定因素中, 这将通过更仔细的未来研究来识别和澄清。

六、糖尿病并发症的分子遗传学

除了糖尿病的遗传决定因素外,一些基因突变和多态性与糖尿病的临床并发症有关。患有各种微血管和大血管并发症的糖尿病患者的累积数据支持存在与各种并发症的发展有关的强遗传因素。已经报道了一系列与糖尿病并发症相关的基因,包括肾病中的 ACE 和 AKR1B1、视网膜病中的 VEGF 和 AKR1B1 以及心血管疾病中的 ADIPOQ 和 GLUL。一项针对中国患者的研究显示,平滑肌肌动蛋白 (ACTA2) 基因启动子区的单个 SNP 与 2 型糖尿病患者冠状动脉狭窄程度相关[201]。此外, GWAS 鉴定为慢性肾病易感基因的 α 激酶 1 基因 (ALPK1) 在 2 型糖尿病患者中得到证实。另外三个基因与糖尿病视网膜病变 (DR) 的这种风险密切相关,包括血管内皮生长受体、醛糖还原酶和晚期糖基化产物受体基因,其中这些基因中的特定多态性似乎增加了糖尿病患者发生 DR 的风险。与没有并发症的糖尿病患者和对照个体相比,明显的差异蛋白质组 (涉及 252 种蛋白质中的 56 种) 表征了从患有并发症的糖尿病患者获得的玻璃体样品的特征。有趣的是,这些蛋白质中有很大一部分 (30 种蛋白质) 属于激肽释放酶-激肽、凝血和补体系统,包括补体 C3、补体因子 1、凝血酶原、 α -1-抗胰蛋白酶和抗凝血酶 III,它们在患有视网膜病变的糖尿病患者中升高。此外,人类相关 B7-I 基因中的 2 个单核苷酸多态性似乎介导糖尿病肾病中的足细胞损伤。此外, B7-1 配体浓度的增加与糖尿病患者终末期肾病 (ESRD) 的进展相关。这些结果表明, B7-I 抑制可作为糖尿病肾病预防和/或治疗的潜在靶点。最近,研究表明,肿瘤坏死因子 1 和 2 的循环水平与美洲印第安人患者 ESRD 风险增加之间存在明显的直接相关性。糖尿病与适当的骨骼发育和健康之间的联系是显而易见的。使用骨祖细胞中胰岛素受体 (IR) 显著降低的动物模型进行的研究导致骨骼薄而呈棒状,骨折风险很高。在具有骨特异性 IR 敲低动物的动物模型中观察到类似的发现,这表明 IR 在骨骼正常发育中的核心作用。2 型糖尿病也与脂肪组织中的线粒体功能障碍有关。使用特定线粒体基因的敲除动物模型导致关键电子传递复合物表达显著降低,并最终导致脂肪细胞死亡。除了可能导致心血管疾病的其他并发症外,这些动物还表现出胰岛素抵抗。

结论

糖尿病是世纪流行病,如果没有早期有效的诊断方法,糖尿病将继续上升。本综述重点介绍糖尿病的类型以及用于诊断糖尿病和前驱糖尿病的有效诊断方法和标准。显然,糖尿病是一种复杂的疾病,有大量基因参与

其发展。糖尿病遗传基础的精确鉴定可能为改善诊断、治疗 (更倾向于个体化患者靶向治疗) 和更有效的遗传咨询提供重要工具。此外,我们对医学遗传学与糖尿病慢性并发症之间关系的深入了解,将为延迟或根除这些对患者的生活质量带来巨大压力和医疗保健服务成本显著上升的并发症提供额外的优势。

参考文献:

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81 - S90.
- [2] Maitra A, Abbas AK. Endocrine system. In: Kumar V, Fausto N, Abbas AK (eds). *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease (7th ed)* 2005. Philadelphia, Saunders; 1156-1226.
- [3] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nature reviews endocrinology*. Available at: www.nature.com/uidfinder (Accessed 22nd December 2011)
- [4] Genetic basis of type 1 and type 2 diabetes, obesity, and their complications. *Advances and emerging opportunities in diabetes research: a Strategic Planning report of the DMICC*. www2.niddk.nih.gov/NR (Accessed 22nd December 2011).
- [5] Azevedo M, Alla S. Diabetes in sub-saharan Africa: kenya, mali, mozambique, Nigeria, South Africa and zambia. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2008. Oct;28(4):101-108 10.4103/0973-3930.45268
- [6] Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:3 - 12.
- [7] Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes Metab*. 2010;36:628 - 651.
- [8] Thunander M, Törn C, Petersson C, Ossiansson B, Fornander J, Landin-Olsson M. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:1021 - 1029.
- [9] Stone MA, Camosso-Stefinovic J, Wilkinson J, de Lusignan S, Hattersley AT, Khunti K. Incorrect and incomplete coding and classification of diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2010;27:491 - 497.
- [10] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001. Dec;414(6865):782-787 10.1038/414782a