·综 述·

家族史与2型糖尿病发病风险关联性的研究进展

杜秀娟,王从容*

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科,上海市糖尿病研究所,上海市糖尿病重点实验室,上海市糖尿病临床医学中心,上海 200233)

【摘 要】 2型糖尿病(T2DM)的发病形势日趋严峻,被普遍认为是一种多因素导致的疾病,而糖尿病家族史是T2DM进展过程中的重要独立风险因素之一,可综合反映遗传易感性与共享环境因素对T2DM发病的影响,本文将针对遗传易感性和共享环境因素两方面阐述糖尿病家族史与T2DM发病风险的关联性。

【关键词】 糖尿病,2型;糖尿病家族史;遗传易感性;共享环境因素

【中图分类号】 R587.1 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.225

Research progress on association of family history and risk of type 2 diabetes mellitus

DU Xiu-Juan, WANG Cong-Rong*

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 There have been more and more type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in all over the world. T2DM is widely considered as a multifactorial disease, and family history of diabetes, as one of the independent risk factors in its development, represents the combination of genetic susceptibility and shared environmental factors on the incidence. In this review, we elucidated the recent progress in genetic susceptibilities and shared environmental factors involved in the association between the family history of diabetes and risk of T2DM.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; family history of diabetes; genetic susceptibilities; shared environmental factors

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570808), and the Translational Medicine Innovation Foundation of Shanghai Jiaotong University School of Medicine — Project of Precision Medicine (15ZH4006).

Corresponding author: WANG Cong-Rong, E-mail: crwang@sjtu.edu.cn

糖尿病对人类健康造成的威胁日益严重。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)最新统计显示,目前全球已有约4.15亿成人糖尿病患者,另有约3.18亿成人罹患糖耐量受损,其中发达国家有87%~91%的糖尿病患者被诊断为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。如果这一趋势不被有效遏制,到2040年预计将有6.42亿人罹患糖尿病[1]。T2DM被普遍认为是一种多因素导致的疾病,而糖尿病家族史是T2DM进展过程中的重要独立风险因素之一[2],可以综合反映遗传易感性和共享环境因素对T2DM发病的影响[3]。本文将针对遗传易感性和共享环境因素两方面阐述糖尿病家族史与T2DM发病风险的关联性。

1 糖尿病家族史与糖尿病关系

1.1 糖尿病家族史与糖尿病患病率的关系

大量的流行病学研究证实糖尿病家族史与糖尿病患病风险增加相关。有糖尿病家族史人群,其患病风险比无糖尿病家族史人群高出1~7倍[4-7],而这种风险与家族史里患病亲属人数及亲缘关系相关[2,4]。Valdez等[4]对16 388名美国人的糖尿病家族史进行风险等级分层,发现与低危家族史(无一级亲属患糖尿病)人群相比,中危(仅有一代一级亲属患糖尿病)和高危(至少两代一级亲属患糖尿病)

收稿日期:2016-05-15;修回日期:2016-06-20

基金项目:国家自然基金面上项目(81570808);上海交通大学医学院转化医学创新基金——精准医学研究项目(15ZH4006)

通信作者:王从容,E-mail:crwang@sjtu.edu.cn

家族史人群的糖尿病患病风险分别增高了1.3倍和4.5倍。此外,父系糖尿病家族史、母系糖尿病家族史以及同胞糖尿病家族史对患病的影响也均有不同。如Zhang等[2]对9756例中国糖尿病高危人群的研究表明,同胞家族史人群的糖尿病患病风险最高,且母系糖尿病家族史较父系糖尿病家族史对后代患病的影响更大。此外,有研究显示在高加索人群中,与未患妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)母亲的子女相比,曾患GDM母亲的子女中T2DM及糖尿病前期患病率更高[8]。提示部分母系糖尿病家族史对子代患病的影响可能与GDM有关。

1.2 糖尿病家族史与胰岛素分泌功能、胰岛素敏感性的关系

在T2DM病程进展过程中会发生胰岛素敏感性和胰岛素分泌功能下降的病理改变,但二者何为关键因素存在争议。大量研究发现这两种病理改变在不同人种中存在异质性,且在T2DM患者及其亲属中均有不同程度的表现[2,9-11]。例如Stadler等[10]对欧洲14个国家的706名受试者进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),发现相较于无家族史的受试者,一级亲属中存在T2DM患者的受试者同时出现了胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能缺陷。Isomaa等[9]根据OGTT试验结果和家族史情况分析,发现在正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)的芬兰人群中,与糖尿病家族史阴性人群相比,家族史阳性人群表现出胰岛素分泌功能下降,而两组的胰岛素敏感性在矫正了体质量指数后无明显差异。此外,家族中亲缘关系差异可能对个体的胰岛功能产生不同影响。如有研究根据一级亲属的患病人数将家族史进行风险分级,结果显示在中国人群中随着家族史风险水平的增加(从低危水平到高危水平),后代的胰岛素分泌和胰岛素敏感性均呈逐级下降趋势[11]。Zhang等[2]根据父系、母系及同胞家族史进行分类分析发现,在中国高危人群中,母系及同胞家族史的亲属均出现胰岛素分泌功能下降,而三类家族史的亲属间胰岛素敏感性未表现出明显差异。

2 糖尿病家族史可通过遗传易感性和环境因素影响T2DM发病

双生子研究曾评估过遗传和环境因素在T2DM发病过程中的相对重要性。如芬兰1项基于双生子人群的研究运用阈值模型分析(threshold modeling techniques)评估并比较了遗传因素、共享环境因素及非共享环境因素对T2DM发病的潜在影响。最适模型显示,遗传因素、共享环境因素及非共享环境因素作用分别占46.5%、15.0%和38.5%[12]。

2.1 糖尿病家族史可通过遗传易感性影响患病

已有证据表明遗传易感性是T2DM的重要风险因素。Framingham Offspring研究表明,双亲中有一人患T2DM,其子代患T2DM的风险会增加2.4~2.5倍,而当双亲均为T2DM患者时,其子代患T2DM的风险会增加5.1倍[7]。

家系连锁分析、候选基因关联研究以及全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)已经明确了将近70个T2DM易感基因位点[13],这些位点的发现进一步促进了T2DM发病机制的研究。

2.1.1 家系连锁分析、候选基因关联研究 家系连锁分析不仅在探索基于家系的单基因疾病(如MODY、新生儿线粒体糖尿病)方面颇有价值,其在发现T2DM遗传机制方面也有应用[14,15]。1项2006年的研究通过连锁分析,在冰岛人群中发现*TCF7L2*是T2DM的关键遗传因子[16]。这一发现随后在欧洲裔及其他人种(如美国人、日本人等)中逐步得到印证[17-19]。*TCF7L2*被认为是迄今为止白种人中最显著的T2DM易感基因。近年来,连锁分析研究已报道过许多与T2DM发病相关的染色体区域,并且在*CAPN10*[20]、*HNF4A*[21]和*ACDC*[22]等上陆续发现了可能会致病的基因突变,但多数研究结果不具有重复性。

另一方面,在首次发现了PPARγ Pro12Ala多态性之后的几十年,候选基因关联研究仅发现了少量与T2DM发病风险相关的基因位点[23]。PPARγ是在脂肪细胞分化过程中起核心作用的转录因子。有研究显示在普通人群中,PPARγ Pro12Ala突变与胰岛素敏感性增加相关,从而防止糖尿病的发生[24]。

2.1.2 全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies,GWAS) GWAS给T2DM遗传基础的探索带来了新突破。2007年的6项GWAS研究将已确立的T2DM易感基因位点增加至9个(*PPARγ*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *HHEX/IDE*, *FTO*和*SLC30A8*)[25-30]。随后,大样本被应用到不同人群来发现新的基因位点。2010年的1项针对欧洲裔人群的荟萃分析发现12个与T2DM相关的基因位点[31]。2011年针对东亚人群的荟萃分析又在*GLIS3*, *PEPD*, *FITM2-R3HDML-HNF4A*, *KCNK16*, *MAEA*, *GCC1-PAX4*, *PSMD6*和*ZFAND*上或附近发现了8个新位点[32]。

2.2 糖尿病家族史通过共享环境因素影响患病

不仅改变的 DNA 序列可以在家系中遗传，饮食习惯、生活习惯以及暴露于特定的环境因素也可以在家族成员间（尤其是父母和子女）互相影响（即共享）。Van't Riet 等[33]通过对美国护士健康研究项目的 73 227 名女性的信息进行分析，并对其中 5101 例T2DM 患者进行了 20 年的随访，发现 BMI（21.1%）、进食红肉（1.1%）、酒精蓄积（4.8%）及饮用含糖饮料（2.8%）的生活习惯可以部分解释糖尿病家族史与 T2DM 患病风险之间的关联性。欧洲的 1 项前瞻性研究表明，父系糖尿病和母系糖尿病家族史均与 T2DM 的患病风险增加独立相关，但后者的相关性略高于前者，产生这种差异的原因可能与母系糖尿病患者的饮食、体脂、性别、年龄以及生活方式对后代的影响相关[34]。

此外，若母亲曾患 GDM，其子代在胎儿时期就可能因受子宫内环境影响而表现为胰岛素抵抗和成年发病型糖尿病[35]。1 项基于高加索人群的研究发现，患 GDM 女性和未患 GDM 女性的后代，T2DM 和糖尿病前期患病率分别为 21% 和 12%；而与普通女性的后代相比，患 GDM 女性的后代，其子代 T2DM 或糖尿病前期患病风险增加了 6.76 倍。提示在高加索人群中，妊娠期子宫高糖的内环境可能参与了子代 T2DM 或糖尿病前期的发病[8]。

2.3 环境因素与遗传因素相互作用对 T2DM 发病的影响

环境因素可以通过表观遗传学修饰参与 T2DM 发病。表观遗传可以在不改变基因组序列的前提下调节基因表达，反映环境调控糖耐量的共同机制。通常，DNA 特定位点发生甲基化修饰，DNA 相关蛋白（组蛋白）发生翻译后乙酰化、甲基化修饰，进而调节基因转录。已有动物实验研究表明某些 DNA 甲基化改变可以在减数分裂中稳定地保存下来并传给后代。如有研究报道母代小鼠高脂饮食习惯可引起子代胰岛素敏感性降低，且此后的连续两代均表现出胰岛素抵抗，提示暴露于高脂饮食这一环境因素会在连续的后代中稳定地重新编码表观基因组[36]。因此，母亲的营养状态可通过表观遗传机制影响子代的代谢状况。母体妊娠期的宫腔环境也是影响后代代谢状况的重要因素，其中母体宫腔营养不良与 T2DM 相关。如有研究显示，荷兰冬天大饥荒及二战期间挨饿的孕妇所产下的子代表现出明显的出生低体质量及较高的 T2DM 发病风险[37,38]。这种“节俭表型”可用 β 细胞内的表观修饰和线粒体 DNA 减少等机制来解释[39,40]。其次，暴露于高糖环境的母体宫腔可致子代患糖尿病的患病风险增高。如 1 项基于 Pima 印第安人的家系研究显示，与母亲患糖尿病前出生的子代相比，母亲患糖尿病后出生的同胞，其 T2DM 患病风险可增加 2.7 倍[41]。这一现象可能与环境因素通过甲基化改变影响 β 细胞功能相关。1 项体外研究证实，暴露于棕榈酸酯的人胰岛细胞会发生 DNA 甲基化改变，影响包括 *TCF7L2* 和 *GLIS3* 在内的 290 个基因的差异性表达，最终导致胰岛素分泌减少[42]。

3 展 望

糖尿病家族史是 T2DM 的重要独立危险因素之一，可以综合反映遗传易感性和共享环境因素对 T2DM 发病的影响。因此，针对糖尿病家族史阳性的高危人群开展适当的生活方式指导，可能会有助于预防或延缓糖尿病的发生。

【参考文献】

[1] International Diabetes Federation. International Diabetes Federation's 7th edition of the Diabetes Atlas. Available from http://www.idf.org/. Accessed on 1 December 2015.

[2] Zhang Y, Chen H, Lu H, *et al*. Prevalence and risk of diabetes based on family history in the Shanghai High-Risk Diabetic Screen (SHiDS) study[J]. Diabet Med, 2015 Oct 29. doi: 10.1111/dme.13013. [Epub ahead of print]

[3] Yoon PW, Scheuner MT, Khoury MJ. Research priorities for evaluating family history in the prevention of common chronic diseases[J]. Am J Prev Med, 2003, 24(2): 128 - 135.

[4] Valdez R, Yoon PW, Liu T, *et al*. Family history and prevalence of diabetes in the U.S. population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999 - 2004)[J]. Diabetes Care, 2007, 30(10): 2517 - 2522.

[5] Dagenais GR, Gerstein HC, Zhang X, *et al*. Variations in diabetes prevalence in low-, middle-, and high-income countries: results from the prospective urban and rural epidemiology study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(5): 780 - 787.

[6] Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, *et al*. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention[J]? Genet Med, 2006, 8(2): 102 - 108.

[7] Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study[J]. Diabetes, 2000, 49(12): 2201 - 2207.

[8] Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, *et al*. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia[J]. Diabetes Care, 2008, 31(2): 340 - 346.

[9] Isomaa B, Forsen B, Lahti K, *et al*. A family history of diabetes is associated with reduced physical fitness in the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP)-Botnia study[J]. Diabetologia, 2010, 53(8): 1709 - 1713.

[10] Stadler M, Pacini G, Petrie J, *et al*. Beta cell (dys)function in non-diabetic offspring of diabetic patients[J]. Diabetologia,

2009, 52(11): 2435-2444.
[11] Zhang J, Yang Z, Xiao J, *et al*. Association between family history risk categories and prevalence of diabetes in Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e117044.
[12] Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, *et al*. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland[J]. Diabetologia, 1992, 35(11): 1060-1067.
[13] Sun X, Yu W, Hu C. Genetics of type 2 diabetes: insights into the pathogenesis and its clinical application[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 926713.
[14] Barroso I. Genetics of type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2005, 22(5): 517-535.
[15] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes[J]. Endocr Rev, 2008, 29(3): 254-264.
[16] Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, *et al*. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2006, 38(3): 320-323.
[17] Horikoshi M, Hara K, Ito C, *et al*. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population[J]. Diabetologia, 2007, 50(4): 747-751.
[18] Groves CJ, Zeggini E, Minton J, *et al*. Association analysis of 6736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk[J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2640-2644.
[19] Zhang C, Qi L, Hunter DJ, *et al*. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men[J]. Diabetes, 2006, 55(9): 2645-2648.
[20] 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.
[21] Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, *et al*. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(4): 1141-1149.
[22] Vasseur F, Helbecque N, Dina C, *et al*. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians[J]. Hum Mol Genet, 2002, 11(21): 2607-2614.
[23] Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, *et al*. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2000, 26(1): 76-80.
[24] Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, *et al*. A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity[J]. Nat Genet, 1998, 20(3): 284-287.
[25] Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls[J]. Nature, 2007, 447(7145): 661-678.
[26] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, *et al*. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes[J]. Nature, 2007, 445(7130): 881-885.
[27] Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, *et al*. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes[J]. Nat Genet, 2007, 39(6): 770-775.
[28] Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, *et al*. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes[J]. Science, 2007, 316(5829): 1336-1341.
[29] Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, *et al*. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels[J]. Science, 2007, 316(5829): 1331-1336.
[30] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, *et al*. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants[J]. Science, 2007, 316(5829): 1341-1345.
[31] Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, *et al*. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis[J]. Nat Genet, 2010, 42(7): 579-589.
[32] Cho YS, Chen CH, Hu C, *et al*. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians[J]. Nat Genet, 2011, 44(1): 67-72.
[33] van't Riet E, Dekker JM, Sun Q, *et al*. Role of adiposity and lifestyle in the relationship between family history of diabetes and 20-year incidence of type 2 diabetes in U.S. women[J]. Diabetes Care, 2010, 33(4): 763-767.
[34] Abbasi A, Corpeleijn E, van der Schouw YT, *et al*. Maternal and paternal transmission of type 2 diabetes: influence of diet, lifestyle and adiposity[J]. J Intern Med, 2011, 270(4): 388-396.
[35] Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, *et al*. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults[J]. Diabetes Care, 1999, 22(6): 944-950.
[36] Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size *via* the paternal lineage[J]. Endocrinology, 2011, 152(6): 2228-2236.
[37] Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, *et al*. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine[J]. Lancet, 1998, 351(9097): 173-177.
[38] Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis[J]. Diabetologia, 1992, 35(7): 595-601.
[39] Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD, *et al*. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1[J]. J Clin Invest, 2008, 118(6): 2316-2324.
[40] Lee YY, Park KS, Pak YK, *et al*. The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition[J]. J Nutr Biochem, 2005, 16(4): 195-204.
[41] Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, *et al*. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships[J]. Diabetes, 2000, 49(12): 2208-2211.
[42] Hall E, Volkov P, Dayeh T, *et al*. Effects of palmitate on genome-wide mRNA expression and DNA methylation patterns in human pancreatic islets[J]. BMC Med, 2014, 12: 103.

(编辑: 周宇红)