

125 个家族高发性 2 型糖尿病的危险因素研究

成金罗 沈默宇 周玲 王劲松

【摘要】 目的 研究家族高发性 2 型糖尿病家系人群中可能的遗传和环境危险因素。方法 对 1999~2001 年门诊及住院的 125 个家庭高发性 2 型糖尿病先证者的家庭成员调查家族信息和环境危险因素,比较 2 型糖尿病患者、糖耐量减低(IGT)患者与非患者在环境危险因素的差异。采用 Falconer 法估算遗传度,用 Penrose 法进行多基因分析研究其遗传危险性。结果 三组人群甘油三酯、体重指数、腰臀比值、高血压史及体力活动史的构成比差异有极显著性($P < 0.01$),而其他血脂项目及冠心病史差异未见显著性。125 个大家系的 2 型糖尿病遗传度为 $83.42\% \pm 5.84\%$,提示在这些家系中可能有显性主基因存在。多基因分析研究表明在该人群中,2 型糖尿病可能符合多基因遗传模式。结论 2 型糖尿病为多基因疾病,环境危险因素和遗传因素及其交互作用可能影响其发病。

【关键词】 糖尿病 2 型;危险因素;遗传度

A study on risk factors among 125 type 2 diabetes mellitus with familial tendency CHENG Jin-luo*, SHEN Mo-yu, ZHOU Ling, WANG Jin-song. *Department of Endocrinology, the Second Hospital of Changzhou Affiliated Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China

【Abstract】 Objective To study the risk factors regarding heredity and environment in familial incident type 2 diabetes mellitus(DM). **Methods** To compare the difference of environmental risk factors between type 2 DM, impaired glucose tolerance(IGT) and normal persons through study on familial information and environmental risk factors in 125 familial incident type 2 DM in-patients and out-patients from 1999 to 2001. Falconer was used to estimate heritability. Penrose was used to study the heredity damagers by polygene analysis. **Results** There was a significant constituent ratio diversity($P < 0.01$) in triglyceride, body mass index, waist to hip ratio, hypertension history and physical activities history among 3 groups, while no significant diversity in blood lipids and history of coronary heart disease. $83.42\% \pm 5.84\%$ heritability of type 2 DM in 125 familial pedigree indicated that dominant major gene might exist in these familiar pedigrees. Analysis of polygene in these groups showed type 2 DM might conform to the model of polygene heredity. **Conclusion** This study suggested that type 2 DM had significant heritability and genetic heterogeneity, which generally appeared to be a disease of multi-factorial inheritance. Environmental risk factors, genetic factors and their interactions were due to type 2 DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Risk factors; Heritability

2 型糖尿病是当今世界威胁人类健康的重要疾病之一,也是许多疾病的重要危险因素,其发病机制至今不明。目前认为它是一种由遗传因素和环境因素共同作用的复杂性疾病^[1],具有明显的家族聚集性^[2,3],但对其遗传方式至今尚未统一意见。由于按照 WHO 1985 年诊断标准有许多特定病因的非胰岛素依赖型糖尿病病例混杂其中,这样易产生错分偏倚并影响结果。现按照 WHO 1999 年诊断标

准对 125 个家族高发性 2 型糖尿病家系人群的遗传和环境危险因素进行流行病学分析。

对象与方法

1. 研究对象:以 1999~2001 年在南京医科大学附属常州第二人民医院门诊及住院的有家族史的 2 型糖尿病患者为先证者,对其家系进行三代成员的调查,按 WHO 1999 年糖尿病诊断标准,全部作口服葡萄糖耐量试验(OGTT)确诊,共收集到高发家系(2 型糖尿病先证者的一级亲属中至少有 1 人为 2 型糖尿病患者)129 个,要求先证者双亲情况明确,其中多数家系的同胞年龄都在 40 岁以上。经复查,从中

基金项目 江苏省社会发展基金资助项目(BS2000031)

作者单位 213003 常州,南京医科大学附属常州第二医院内分泌科(成金罗、沈默宇),南京医科大学流行病与卫生统计学系(周玲、王劲松)

排除 MODY 家系 1 个, 线粒体遗传阳性家系 3 个。共收集 2 型糖尿病家系 125 个, 600 个调查对象, 按 WHO 1999 诊断标准分为糖尿病患者、糖耐量减低 (IGT) 患者、血糖正常者三类。

2. 调查内容: 采用统一调查表对选定家系的先证者及其一级亲属进行调查, 内容包括一般情况、家系谱图、2 型糖尿病患病史、并发症史、体力活动情况, 测量血压、身高、体重, 计算体重指数 (BMI) 和腰臀比值, 检测血糖、胰岛素、血清总胆固醇、高密度和低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯等生化指标。

3. 统计学方法: 用 Epi Data 2.0 双重录入数据并检错无误, 用 Foxpro 6.0 计算遗传度和一般遗传模式, 并用 SPSS 10.0 分析危险因素的差异。危险因素的差异采用 χ^2 检验。阈值模型分析按 Falconer 等公式^[4] 对 125 个家族高发性 2 型糖尿病先证者的一级亲属, 采取性别分层分别计算出各类亲属人群遗传度和总的遗传度。多基因分析用 Penrose's 法^[5] 估计一般遗传模式, 将不同性别和总体的患病率分为三种理论期望值与观察值比较: AD (autosomal dominant) = $1/2q$, AR (autosomal recessive) = $1/4q$, MF (multifactorial inheritance) = $1/\sqrt{q}$ 。判断标准: s/q 接近 $1/2q$ 为常染色体单基因显性遗传, 接近 $1/4q$ 为常染色体单基因隐性遗传, 接近 $1/\sqrt{q}$ 为多基因遗传 (s : 同胞患病率, q : 一般人群标准化患病率)。

结 果

1. 一般环境危险因素比较: 对总胆固醇、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白胆固醇水平, 以及 BMI、腰臀比、高血压分别按 WHO 推荐标准分类。对糖尿病患者、IGT 患者、血糖正常者三组人中各类型者构成比做 χ^2 检验。各组人群的甘油三酯、BMI、腰臀比值、高血压史及体力活动史的构成比差异有极显著性 ($P < 0.01$), 而其他血脂项目及冠心病史差异无显著性 (表 1)。

2. 125 个大家系的阈值模型分析: 遗传度及其标准误计算公式分别为: $h^2 = b/r$, $b = (X_g - X_{ra}) / a_g$, $r S_h^2 = 2 \times V_b^{1/2}$, $V_b = (1/a_g) \sum (P/a^2 A)_{ra}$ 。由于本研究多数家系成员的年龄都在 40 岁以上, 其年龄结构较一般人群有较大差异, 为了消除年龄对研究结果的影响, 采用 1982 年全国人口年龄构成对研究人群患病率进行了年龄结构的标准化。采用同一标准人群年龄结构标化的常州一般人群标准化患病率为 5.84%^[6]。用经过年龄标准化处理的患病率计算遗传度, 发现女性先证者的女性一级亲属的遗传度最高 (99.94% ± 10.32%); 其次是男性先证者的男性一级亲属遗传度 (87.12% ± 11.61%); 女性先证者的男性一级亲属的遗传度最低 (62.99% ± 11.61%), 接近于男性先证者女性一级亲属的患病率和遗传度。一级亲属的平均遗传度为 83.42% ± 5.84% (表 2)。

表1 2 型糖尿病家系人群主要危险因素的比较

参 数	2 型糖尿病患者 (n = 277)	IGT 患者 (n = 31)	血糖正常者 (n = 292)
性别比 (男/女)	124/153	14/17	125/167
总胆固醇 (高/正常/低)	30/197/6	5/23/1	24/219/9
甘油三酯 (高/正常/低)	58/171/4	10/17/1	38/201/13*
高密度脂蛋白胆固醇 (高/正常/低)	20/84/128	3/10/15	20/109/123
低密度脂蛋白胆固醇 (高/正常/低)	101/69/63	10/9/9	101/70/80
BMI (高/正常/低)	128/132/16	21/10/0	118/141/30*
腰臀比 (高/正常)	148/129	17/14	91/201*
冠心病史 (有/可疑/无)	19/4/244	1/1/29	6/4/267
高血压史 (长期/偶尔/无)	62/17/194	7/2/21	22/4/252*
体力活动 (轻/中/重)	262/15/1	27/2/2	252/27/12*

* $P < 0.01$

表2 家族高发性 2 型糖尿病的遗传度估算

先证者	一级亲属		2 型糖尿病 患者数	年龄标化 患病率 (%)	人群平均 预测值	人群平均患病 预测值	β	V_b ($\times 10^{-3}$)	$h^2(\bar{x} \pm s)$ (%)
	性别	人数							
男	男	105	34	24.25	0.698	1.289	0.4356	4.490	87.12 ± 13.42*
男	女	121	31	17.87	0.920	1.462	0.3245	3.686	64.80 ± 12.14*
女	男	102	29	17.38	0.939	1.476	0.3149	3.371	62.90 ± 11.61*
女	女	147	58	28.37	0.570	1.194	0.4997	2.661	99.90 ± 10.32*
合计		475	152	23.12	0.735	1.317	0.4171	0.853	83.42 ± 5.84*

* $t = h^2/S_h^2$, 各行 t 检验 P 均 < 0.05

3. 多基因分析结果: 其中一般人群标化平均患病率 q 数据亦来自 1997 年江苏省常州市糖尿病抽样调查结果^[6]。可见, 男性 $s/q = 5.4689$ 、女性 $s/q = 4.1548$ 均与 MF 理论值相距较接近, 提示 2 型糖尿病的发生可能符合多基因遗传模式, 两性合并 s/q 值介于隐性和多基因之间, 表现出遗传的异质性(表 3)。

讨 论

大量研究表明环境中存在许多 2 型糖尿病的危险因素, 而 2 型糖尿病存在家庭聚集的现象也已经被多次证实^[2,3]。遗传和环境危险因素在其致病机制中起什么样的作用, 如何作用, 这是困扰多年的问题。本次研究选择 2 型糖尿病的高发家系人群作为研究对象, 利用遗传背景简单、生活环境相近的优势开展研究, 减少了混杂作用, 可以突出主要的危险因素。

对糖尿病患者、IGT 患者、血糖正常者三组人群的一般特征研究结果显示, 三组之间在甘油三酯、BMI、腰臀比值、高血压史及体力活动史的构成差异有极显著性($P < 0.01$), 而其他血脂项目及冠心病史的差异未见显著性。证明了 2 型糖尿病脂代谢异常以甘油三酯升高为特点, 脂质异常早在 IGT 阶段并与血糖的控制密切相关, 同时甘油三酯、BMI、腰臀比值、高血压史及体力活动等这些作为胰岛素抵抗标志的显著改变亦证明了胰岛素抵抗在 IGT 和 2 型糖尿病发病中的作用。在没有排除教养遗传的情

况下, 高发家系内部存在的这些显著性差异表明了这些危险因素对 2 型糖尿病的独立作用。许多研究者积累的证据均支持 2 型糖尿病为多基因遗传模式的观点^[7]。本文应用 Penrose's 法分析的结果与其相似。此次调查估算出的遗传度为 $83.42\% \pm 5.84\%$, 其中女性先证者的女性一级亲属遗传度最高 ($99.94\% \pm 10.32\%$), 女性先证者的男性一级亲属遗传度最低 ($62.99\% \pm 11.61\%$), 与彭惠民等^[8]的同类研究结果相似, 但远远高于非高发家系人群的研究结果^[2], 表明遗传因素对 2 型糖尿病的发病有重要作用, 并且提示可能存在主基因作用。虽然不同人群的遗传方式不同, 但这些研究都说明生物遗传因素在 2 型糖尿病发病中有重要的作用。而在孟德尔遗传模式下的不同表现进一步证明 2 型糖尿病存在着遗传异质性。这种异质性与人群的基因数量不同, 基因性状差异, 环境因素各异, 遗传与环境交互作用方式的不同有关。

综合上述高发家系的阈值模型分析、多基因分析和环境危险因素分析结果, 家族高发性 2 型糖尿病家系人群在表现出极高的遗传性时, 在一般环境危险因素上仍然存在较多差异, 提示在 2 型糖尿病的发病机制中可能存在遗传和环境危险因素的交互作用。研究交互作用要求更大的样本量, 后续研究在加大样本量的同时要进一步区分不同类型的家系, 寻找出遗传方式较明确的家系人群, 逐步揭示 2 型糖尿病的遗传规律。

表3 家族高发性 2 型糖尿病一般遗传模式估算

性别	q (%)	观察值				理 论		
		同胞数	患者数	标化患病率($s \times \%$)	s/q	显性	隐性	多基因
男	3.54	115	33	19.36	5.4689	14.1243	7.0621	5.3149
女	1.59	154	64	27.38	4.1548	7.5873	3.7936	3.8954
合计	5.84	269	97	24.59	4.2106	8.5616	4.2808	4.1380

参 考 文 献

- Rich SS. Mapping genes in diabetes: genetic epidemiological perspective. *Diabetes*, 1990, 39:1315.
- 沈洪兵, 徐耀初, 喻荣彬, 等. 2 型糖尿病遗传病因的流行病学研究. *中国公共卫生*, 1999, 15:492-494.
- 郝超, 姜维平, 王亚龙, 等. 2 型糖尿病家族聚集性的研究. *中华流行病学杂志*, 1999, 20:360-363.
- 江三多, 主编. 医学遗传数理统计方法. 北京: 科学出版社, 1998. 131-144.
- Alan EH Emery. *Methodology in medical genetics*. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, 1986. 57-58.
- 徐耀初, 喻荣彬, 沈靖, 等. 江苏省社区人群糖尿病流行特征的研究. *中国公共卫生学报*, 1999, 18:228-230.
- Velho G, Froguel P. Genetic determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus: strategies and recent results. *Diabetes Metab*, 1997, 23:7-17.
- 彭惠民, 张素华, 李晨钟, 等. 家族性糖尿病核心家系的遗传方式分析. *中华流行病学杂志*, 2000, 21:270-272.

(收稿日期: 2003-04-24)

(本文编辑: 张林东)