

男性代谢综合征对青春期子代影响的家族聚集性分析

张慧颖 孙玉叶 陈素芬 吕景娟 杨柳 夏薇 孙彩虹 王忆军

【摘要】 目的 分析男性代谢综合征(MS)患者青春期子代和健康人青春期子代的MS各组分及血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)等疾病表型的差异,探讨MS及其相关组分的家族聚集特征。方法 采用遗传流行病学1:3病例对照家系设计,确定26例男性MS作为先证者(病例组)以及78名健康人作为对照组。通过体格检查和实验室检查收集两组研究对象青春期子代的疾病表型信息。测定身高、体重、腰围、臀围、血压,计算BMI、腰臀比和腰围身高比。实验室检测空腹血糖、血脂四项及血清hs-CRP含量。结果 MS病例组青春期子代的肥胖指标(腰围、腰围身高比、腰臀比、DBP值)及hs-CRP值均高于对照组的青春期子代($P<0.05$)。病例组青春期子代的MS、中心性肥胖率以及血脂异常率(低HDL-C)均高于对照组子代($P<0.05$)。并且病例组子代患MS组分数量显著高于对照组($r=0.231, P<0.05$)。结论 病例与对照组青春期子代的疾病表型存在差异,提示MS的家族聚集性在青春期即已体现,主要表现在中心性肥胖、血压升高和炎症表达明显。

【关键词】 代谢综合征; 家族聚集性; 青春期

Familial aggregation of metabolic syndrome in adolescents with paternal metabolic syndrome

ZHANG Hui-ying, SUN Yu-ye, CHEN Su-fen, LV Jing-juan, YANG Liu, XIA Wei, SUN Cai-hong, WANG Yi-jun. Public Health College, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author: ZHANG Hui-ying, Email: zhysxj@yahoo.com.cn

This work was supported by a grant from the Heilongjiang Province Natural Science of Foundation (No. D200604)

【Abstract】 Objective To analyze the impact of parental Metabolic Syndrome (MS) on adolescents, and to explore the familial aggregation of MS with its components. **Methods** Using a 1:3 case-control familial study design to choose 26 MS male patients as proband and 78 healthy men as controls. Data regarding phenotype of their adolescence offspring were collected. Height, weight, waist circumference (WC), blood pressure, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHtR) were measured or calculated. FPG, TC, TG, HDL-C and LDL-C were detected by automatic biochemical analyzer and hs-CRP was detected. **Results** WC, WHtR, WHR, DBP and hs-CRP of those adolescents with paternal MS were significantly higher than in controls ($P<0.05$). Rates of MS, Obesity depend WC, low level of HDL-C of adolescent with paternal MS were significantly higher than in controls ($P<0.05$). The rate of number on MS was significantly higher in case group than in control ($r=0.231, P<0.05$). **Conclusion** The phenotypes of MS were different between adolescents with or without parental MS, indicating that the familial aggregation of MS had been existed in their adolescent offspring, and mainly presented in central obesity, increased blood pressure and inflammation.

【Key words】 Metabolic syndrome; Familial aggregation; Adolescent

代谢综合征(MS)是多重心血管危险因素集于一体的临床征候群。近年来其发病率急剧升高;儿童也面临MS带来的威胁^[1]。MS家系研究提示MS及其组分有家族聚集性存在^[2-4]。本研究基于MS的患病率存在性别差异,男性患病率高于女性^[5-7],拟通过比较男性MS患者青春期子代和健

康男性的青春期子代MS疾病表型的差异来反映MS及其相关组分的家族聚集特征,为探索男性MS患者对其青春期子代的影响提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:病例组为2005—2007年在哈尔滨医科大学附属医院住院并诊断为MS者。MS诊断指标:中心性肥胖、2型糖尿病及血脂异常。健康对照组为健康体检排除其他疾病者。采用遗传流行病学1:3病例对照家系设计,根据样本量计算公式^[8],

确定 26 例男性 MS 患者作为先证者和 78 名健康成年男性作为对照组;收集两组研究对象青春期子代的疾病表型信息(子代均为独生子)。

2. 研究内容:根据“2005 年中国学生体质与健康调研报告”规定的操作规范^[9],测量身高、体重、腰围(WC)、臀围、SBP 和 DBP,各项目均由统一培训后的工作人员进行测定。并计算 BMI、腰臀比(WHR)和腰围身高比(WHtR)。计算公式: BMI=体重(kg)/身高(m)²; WHR=腰围(cm)/臀围(cm); WHtR=腰围(cm)/身高(cm)。

使用美国贝克曼 CX5 型全自动生化分析仪测量血清中空腹血糖(FPG)、TC、TG、HDL-C 及 LDL-C 含量。hs-CRP 则采用免疫放射比浊法,利用 Dade Behring 公司的 BNP 型特种蛋白免疫分析仪及 Dade Behring 配套试剂盒进行测定。

3. MS 诊断标准^[10]:

(1) 成年人 MS:中心性肥胖(男性 WC≥90 cm, 女性 WC≥85 cm)合并以下四项指标中的任意两项:①TG 水平升高: >1.7 mmol/L 或已接受相应治疗。②HDL-C 水平降低:男性 <0.9 mmol/L; 女性 <1.1 mmol/L, 或已接受相应治疗。③血压升高: SBP≥130 mm Hg 或 DBP≥85 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 或已接受相应治疗或此前已诊断为高血压。④FPG 升高: FPG≥5.6 mmol/L 或已接受相应治疗或此前已诊断为 2 型糖尿病。

(2) 儿童 MS^[11]: 10~16 岁组中心性肥胖(WC≥90 百分点, 或略低于成年人标准), 合并以下五项中的两项或以上: ①TG≥1.7 mmol/L; ②HDL-C<1.03 mmol/L; ③SBP≥130 mm Hg, 或 DBP≥85 mm Hg; ④FPG≥5.6 mmol/L (口服葡萄糖耐量试验推荐); ⑤ 2 型糖尿病。16 岁以上青少年则可以采用国际糖尿病联盟的成年人标准。

4. 质量控制:现场调查对工作人员进行统一培训,严格按照标准进行体格检查,各项目均由固定人员进行测量。数据处理时剔除 hs-CRP>10 mg/L 者,因其提示可能存在急性感染。

5. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件建立数据库,使用 SPSS 17.0 软件进行 *t* 检验、 χ^2 检验和秩相关分析等。

结 果

1. 均衡性检验:共收集 26 例男性 MS 患者作为病例家系和 78 名健康成年人作为对照家系。其年龄分别为(40.73±3.03)岁和(41.81±8.27)岁,差异

无统计学意义($P>0.05$)。病例组和对照组子代中男女性别的比例,病例组家系子代男性 17 例、女性 9 例,对照组家系男性 33 名、女性 45 名,经检验差异无统计学意义($P>0.05$, Fisher 确切概率法)。两组家系子代的年龄分别为(14.69±2.5)岁和(15.51±0.6)岁,差异无统计学意义($t=-1.639, P>0.05$)。两组子代在性别和年龄分布上具有均衡性。

2. MS 表型特征:病例组和对照组子代的 MS 相关指标水平的 *t* 检验比较结果见表 1。病例子代 WC、WHtR、WHR、DBP、hs-CRP 值均高于对例子代,差异有统计学意义($P<0.05$)。血脂及血糖水平在两组子代中差异未见有统计学意义($P>0.05$)。说明病例组家系子代的 MS 疾病表型发生率高于对照组,中心性肥胖、血压升高和炎症表达明显。

表 2 显示,病例组子代 MS、中心性肥胖、低 HDL-C 的检出率均高于对照组,差异有统计学意义

表 1 病例组和对照组子代 MS 相关指标分析($\bar{x}\pm s$)

指标	病例组(n=26)	对照组(n=78)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
WC(cm)	78.19±15.15	71.40±8.01	-2.14	0.041 ^a
BMI(kg/m ²)	22.47±4.54	21.90±3.60	0.64	0.520
WHtR	0.47±0.08	0.43±0.05	2.34	0.027 ^a
WHR	0.84±1.38	0.75±0.05	-3.00	0.006 ^a
TG(mmol/L)	1.21±0.59	1.11±0.48	0.86	0.394
TC(mmol/L)	3.76±0.72	3.87±0.61	0.77	0.441
HDL-C(mmol/L)	1.43±0.38	1.57±0.34	1.71	0.080
LDL-C(mmol/L)	2.08±0.57	2.03±0.44	-0.46	0.648
SBP(mm Hg)	116.88±14.79	118.47±13.11	-0.51	0.609
DBP(mm Hg)	76.20±8.68	69.90±10.59	2.70	0.008 ^a
FPG(mmol/L)	4.52±0.48	4.63±0.44	1.04	0.303
hs-CRP*(mg/L)	1.41±1.56	0.64±1.67	2.19	0.035 ^a

注: * 剔除 hs-CRP>10 mg/L 者两组各 1 例; ^a $P\leq 0.05$; ^b $P\leq 0.01$

($P<0.05$)。说明父亲患 MS 对子代 MS 发病有影响,可增加子代患中心性肥胖和脂代谢异常的风险。

根据子代患 MS 组分的多少将其分为四个等级:不含有任何 MS 组分的子代赋值 0, 含有 1 个 MS

表 2 病例组和对照组子代的 MS 及各组分检出率 χ^2 检验

指标	病例组(n=26)		对照组(n=78)		<i>P</i> 值
	检出人数	检出率(%)	检出人数	检出率(%)	
MS ^a	4	15.38	2	2.56	0.033 ^a
中心性肥胖(WC)	11	42.30	9	11.54	0.001 ^a
高 TG ^a	4	15.38	12	15.38	1.000
低 HDL-C ^a	7	26.92	0	0	0.000 ^a
血压升高	6	23.08	19	24.36	0.818
血糖升高 ^a	1	3.85	1	1.28	0.428

注: ^a Fisher 确切概率法; ^a $P\leq 0.05$, ^b $P\leq 0.01$

组分的子代赋值 1, 含有 2 个 MS 组分的子代赋值 2, 符合 MS 诊断标准的赋值 3。MS 各等级人数在两组间的分布及相关分析结果见表 3。病例组和对例子代患 MS 组分数量等级差异有统计学意义($r=0.231, P<0.05$)。

表 3 病例组和对照组子代 MS 组分的 Spearman 秩相关分析

组别	MS 组分				r
	0 级	1 级	2 级	3 级	
病例子代	11	6	5	4	0.231
对照子代	47	25	4	2	
合计	58	31	9	6	

讨 论

MS 是一种复杂性状疾病,其发病病因十分复杂,受先天遗传和后天环境因素共同影响,家族聚集性研究是探索其遗传影响和环境因素影响的第一步。

MS 存在家族聚集性。具有遗传倾向及相同环境危险因素的疾病常体现出较强的家族聚集特征。本研究发现,病例组和对照组子代的 MS 疾病表型存在显著差异。无论是 MS 相关指标的数量水平,MS 部分组分的患病率及患 MS 组分的数量均在两组子代间存在差异,提示 MS 存在家族聚集性,并在青春期的子代中即表现出了家族聚集性。这与国内外的 MS 家系调查所得出的 MS 存在家族聚集性结论一致^[2-4]。

本研究证实,MS 不同组分的家族聚集程度不同。MS 患者的青春期子代有更高的中心性肥胖(WC)和血压(DBP)水平,其中心性肥胖(WC)和血脂异常(HDL-C)等 MS 组分的受累率高于健康对照家系子代。可见 MS 各组分里中心性肥胖、血脂异常及血压升高的聚集度高于其他组分,他们是引起 MS 发生家族聚集的主要原因,这与国内外的遗传流行病学研究结果基本一致^[12,13]。Henneman 等^[12]进行的家系调查显示 HDL-C 和 WC 的遗传度最强。我国农村 1617 名女性双胞胎的调查结果^[13],MS 不同组分遗传作用大小不同,按遗传系数大小排序为 WC、TG、SBP、DBP、HDL-C 和 FPG。但本研究中病例对照家系子代的 TG 和 SBP 的差异无统计学意义,只是病例子代的 TG 水平略高于对照子代,分析原因可能由于本研究的先证者受累对象是未成年子代,与成年人受累亲属相比,受累情况体现不明显或还未完全体现。

近年来研究表明^[14-16],肥胖本身是一种慢性低度炎症疾病,脂肪细胞因子在 MS 的发病过程中起重要作用,其中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 等细胞因子参与 hs-CRP 在 MS 发病中的炎症反应过程。本研究发现病例子代的血清 hs-CRP 水平显著高于对照组子代($P < 0.05$);说明子代在青春期的血清 hs-CRP 水平即受到父亲是否患 MS 的影响。

有研究显示^[5-7],MS 患病率具有明显的性别差异,男性高于女性。而且 MS 及其相关疾病可能存

在一定的父系和母系对子代的影响差异^[17]。因此本研究只针对男性 MS 患者对子代影响的家族聚集性进行探讨,而女性 MS 患者对子代的影响需要下一步的研究加以完善。总之,本研究证实了 MS 家族聚集特征,而且发现这种家族聚集性在青春期的子代中即有表达,但 MS 遗传影响到底始于何时或在何时体现较明显,由于没有其他年龄子代的数据资料,故无法进行比较说明,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, et al. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(4):371-377.
- [2] Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, et al. Heritability of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia*, 2005, 48(10):2006-2012.
- [3] Bayoumi RA, Al-Yahyaee SA, Albarwani SA, et al. Heritability of determinants of the metabolic syndrome among healthy Arabs of the Oman family study. *Obesity*, 2007, 15:551-556.
- [4] Feng Y, Zang T, Xu XP, et al. Familial aggregation of metabolic syndrome and its components in a large Chinese population. *Obesity*, 2008, 16(1):125-129.
- [5] Hu G, Lindström J, Jousilahti P, et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:832-836.
- [6] Buckland G, Salas-Salvado J, Roura E, et al. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr*, 2008, 11(12):1372-1378.
- [7] Wang ZW, Wang X, Li X, et al. Prevalence and trend of metabolic syndrome in middle-aged Chinese population. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(6):596-600. (in Chinese) 王增武, 王馨, 李贤, 等. 中国 35 ~ 59 岁人群代谢综合征患病率及其变化. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(6):596-600.
- [8] Gao YH, Jiang QW, Zhao GM. Sample size estimation for case-control family design. *Chin J Health Statistics*, 2003, 20(6):344-346. (in Chinese) 郜艳晖, 姜庆五, 赵根明. 病例对照家系调查的样本量估算. *中国卫生统计*, 2003, 20(6):344-346.
- [9] The Investigation Group of Chinese School Students Physical Fitness and Health. Report on the physical fitness and health surveillance of Chinese school students in the 2005. Beijing: Higher Education Press, 2007. (in Chinese) 中国学生体质与健康研究组. 2005 年中国学生体质与健康调研报告. 北京: 高等教育出版社, 2007.
- [10] Alberti G, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366(9491):1059-1062.
- [11] Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 2007, 369(9579):2059-2061.
- [12] Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, et al. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study. *J Med Genet*, 2008, 45(9):572-577.
- [13] Ouyang F, Necheles J, Wang BY, et al. Association of surrogate and direct measures of adiposity with risk of metabolic syndrome in rural Chinese women. *Eur J Nutr*, 2009, 48(6):323-332.
- [14] Mehta S, Farmer JA. Obesity and inflammation: a new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep*, 2007, 9(2):134-138.
- [15] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006, 10(10):772-783.
- [16] Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. *Clin Chem*, 2009, 55(2):229-238.
- [17] Groop L, Forsblom L, Lehtovirta M. Characterization of the prediabetic state. *Am J Hypertens*, 1997, 10(9 Pt 2):172-180.

(收稿日期: 2009-07-06)

(本文编辑: 尹廉)