

中文題目：第二型糖尿病的分子生物學研究

英文題目：Molecular study of pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

講座：李洸俊

服務單位：屏東基督教醫院 醫學研究部

摘要：第二型糖尿病的病理發生機轉，一般認為有二：一為胰島素分泌異常，另一則為胰島素抗性。研究發現胰島素抗性可能是主要病因，而後跟隨胰島素分泌障礙的發生。文獻也證實第二型糖尿病與遺傳的關係密切，從同卵雙胞胎的觀察、家庭群聚的發生以及特殊種族高發生率的現象皆指出第二型糖尿病是一種遺傳性疾病。再者，肥胖也是公認造成糖尿病的重要因子之一。因此，第二型糖尿病可以說是一種遺傳（基因）與環境因素（肥胖、閒逸生活型態）共同造成的疾病。研究發現胰島素抗性主要發生在肝臟、骨骼肌及脂肪組織。目前證據指出，脂肪細胞分化良好與否、儲存脂肪之多寡與脂肪細胞分泌之細胞激素有關。造成個體對環境誘發第二型糖尿病個人感受性的差異，主要原因可能是在脂肪細胞處理能量與細胞激素分泌的差異上。個體如果將所有攝入過剩之能量皆能儲存在脂肪組織，則個體雖然肥胖，但仍不致有代謝性之疾病。假如個體無法將過多的能量儲存在脂肪組織，這些能量將以脂肪酸的型式儲存在非脂肪組織，主要為骨骼肌及肝臟，造成這些組織器官過多脂肪酸的堆積。過多的脂肪酸將對

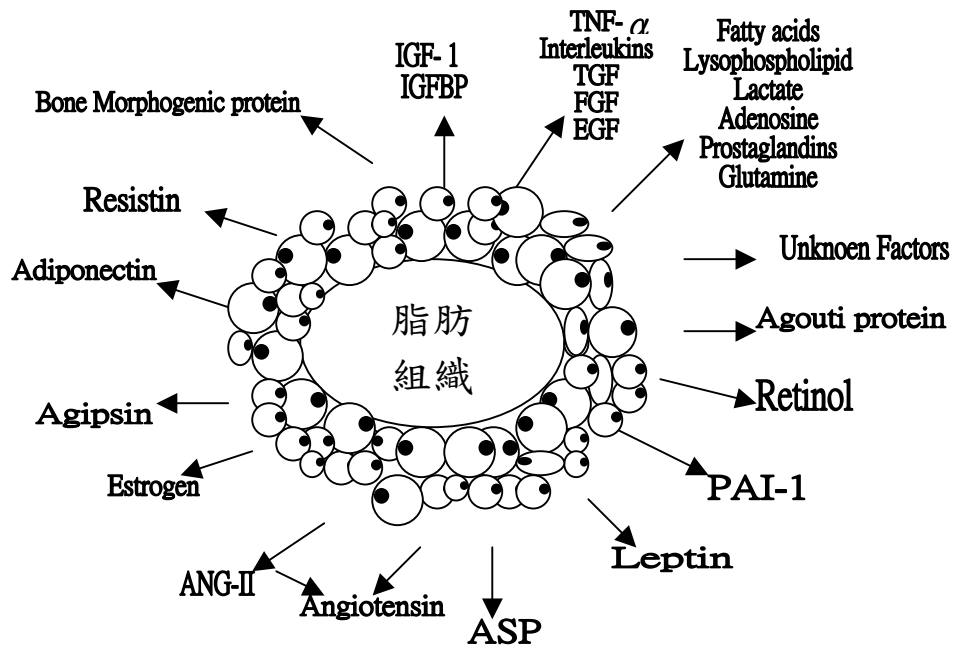
肌肉、肝臟及脂肪組織本身產生毒性作用，造成細胞本身能量代謝途徑改變。經由目前已經證明的許多生理及生化機轉，造成這些組織不再利用葡萄糖做為能量來源，也就是產生胰島素抗性，使得血液中葡萄糖濃度上升，進而促使胰臟 β -細胞分泌更多胰島素，漸漸的使胰臟 β -細胞功能衰竭以致分泌不足，第二型糖尿病於焉發生。目前研究已漸漸明瞭胰島素抗性發生之分子機轉，同時在基因遺傳研究上，也藉由基因多型性的差異，找到個人對疾病易感性之證據，在不久之未來將可解開第二型糖尿病之謎。

全文：第二型糖尿病為國人常見的慢性病之一，今年(2003)衛生署統計糖尿病為十大死因中第四位，可見對國人健康之危害。第二型糖尿病形成原因，目前的研究經過分子流行病學、分子生物學等分子層次的探討，已漸露曙光。第二型糖尿病的病理發生機轉，一般認為有二：一為胰島素分泌異常，另一則為胰島素抗性¹。許多學者皆認為胰島素抗性可能是主要病因，而後跟隨胰島素分泌障礙的發生。另一方面文獻也證實第二型糖尿病與遺傳的關係密切，從同卵雙胞胎的觀察、家庭群聚的發生以及特殊種族高發生率的現象皆指出第二型糖尿病是一種遺傳性疾病。再者，肥胖也是公認造成糖尿病的重要因子之一。因此，第二型糖尿病可以說是一種遺傳（基因）與環境因素（肥

胖、閒逸生活型態) 共同造成的疾病，以下將簡述環境與遺傳因子是如何產生第二型糖尿病。

人類自古以來，由於環境一直處在饑餓狀態，因此自然演化成適合環境的“節儉基因型”及“節儉表現型”，也就是人類在食物缺乏下，自然造成“儲蓄”的美德，將所有攝取的食物儘量留在體內，把多餘的食物儲存起來（主要在脂肪組織），以備在食物缺乏時可以運用，讓個體可以存活下來，不致餓死，因此人類在飢荒時期仍可存活不容易被自然淘汰。但今日生活的優渥，科技進步，人類的活動大量減少，優閒的生活加上大量食物的攝取，造成過多的能量，過量的能源在人類幾千年來的衍化下，自然而然必須想辦法保存，如果個體演化良好，能夠將過剩的能量完全儲藏在脂肪組織，個體將會肥胖，進而引起與肥胖相關疾病如高血壓、糖尿病之發生²。但不是所有肥胖者皆會變成糖尿病，只是肥胖者比較容易發生糖尿病。這其中之差異是如何產生的？

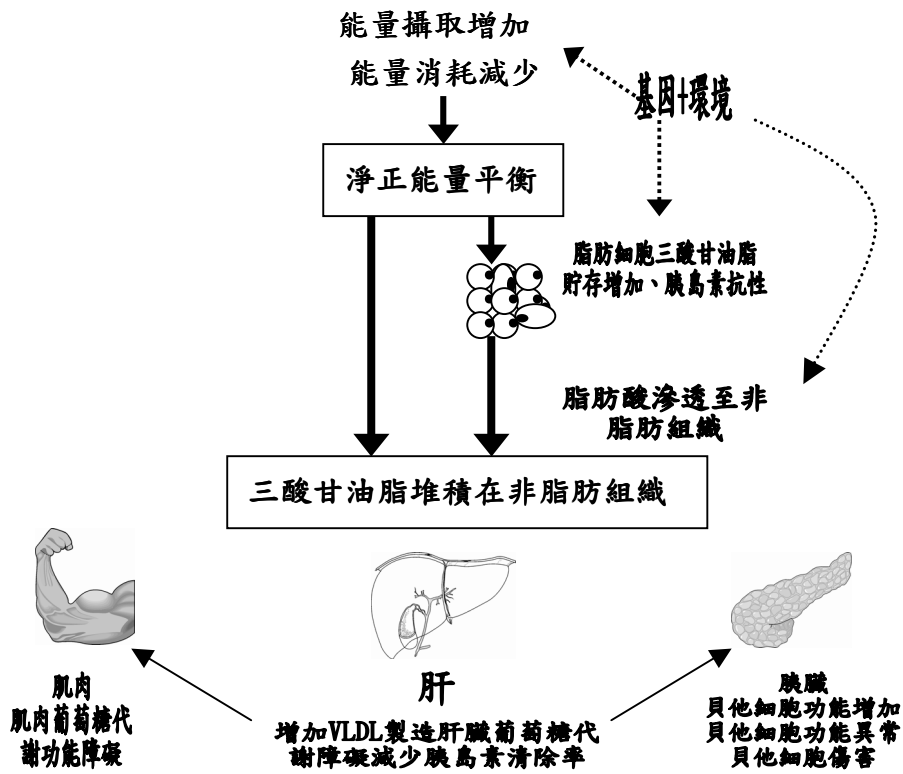
研究發現脂肪組織之代謝與第二型糖尿病之發生關係密切。脂肪組織將個體攝入過多之能量以脂肪型式加以儲存，脂肪細胞已知會分泌許多細胞激素³，如 adiponectin, resistin, interleukin, angiotensin, leptin 等等(圖一)，這些激素可以調節脂肪細胞分化的能力，並且對葡萄糖及脂肪酸之代謝有影響之作用。



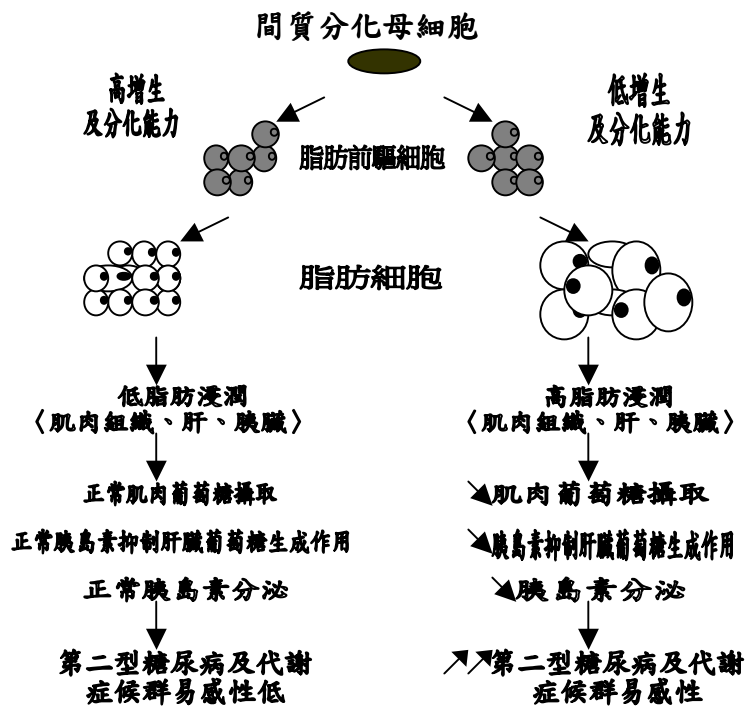
圖一：脂肪組織為內分泌器官，可分泌多種激素，其與肥胖引起之胰島素抗性有關。

胰島素抗性主要發生在肝臟、骨骼肌、及脂肪組織。目前證據指出，脂肪酸在這些組織的堆積可能是造成胰島素抗性的成因之一。這現象是如何產生的？一個體如攝入過多能量或能量消耗減少，會造成淨正能量平衡，個體若無法完全將過多的能量儲存在脂肪組織，這些能量將以脂肪酸的型式儲存在非脂肪組織，主要為骨骼肌及肝臟，造成這些組織器官過多脂肪酸的堆積。過多的脂肪酸將對肌肉、肝臟及脂肪組織本身產生毒性作用，造成細胞本身能量代謝途徑改變，經由目前已經證明的許多生理及生化機轉，造成這些組織不再利用葡萄糖做為能量來源，也就是產生胰島素抗性，使得血液中葡萄糖濃度上升，進而促使胰臟β-細胞分泌更多胰島素，漸漸的胰臟β-細胞功能衰

竭以致分泌不足，第二型糖尿病於焉發生(圖二)⁴。因此個體脂肪組織是否能夠處理日常攝食的過多能量，就與糖尿病的發生有關。這就是脂肪細胞分化能力的不同，比如個體脂肪細胞分化良好，儘管他攝取了過多的能量，他卻能將這些能量儲存在脂肪組織，而不是在非脂肪組織，則此個體可能肥胖但不會產生糖尿病。但若個體脂肪組織分化不良（先天不足），再加上攝取過多食物（後天失調），則過多的能量無法完全儲存於脂肪組織，將會以脂肪酸型式儲存於非脂肪組織（肝、肌肉、胰臟），進而造成胰島素抗性，最後發展為第二型糖尿病(圖三)⁵。所以脂肪細胞分化良好與否，就是可能造成遺傳因子，而脂肪細胞的分化，受到許多脂肪細胞素（Adipo-cytokine）的控制，譬如：Adiponectin、Leptin、Resistin 等等皆是脂肪細胞分泌的激素，這些物質已被證實可以調節脂肪細胞的分化及胰島素的作用。但為什麼有些人脂肪細胞可以分化良好，有些人則能力較差；有些人容易肥胖，有些人則怎麼吃都不會胖；有些人肥胖卻不會發展成糖尿病，有些人瘦瘦的卻會罹患糖尿病，這是怎麼一回事？又前面指出第二型糖尿病與遺傳有關，而遺傳因子又是甚麼東西？在後基因體的時代，科學家已發現在基因上存在的許多“多型性”（polymorphism），也就是每個人的基因在個體之間，有微小的差異，這些差異約在 300-500 的基因核苷酸序列上就會發生一個差異，這些差異就是多型性，基因



圖二：過多能量造成非脂肪組織儲存脂肪及胰島素抗性



圖三：體重增加及胰島素抗性之連續性模式

的多型性將可能影響基因的功能，造成基因的產物較另一種基因型的較多或較少，因此基因的多型性將可以解釋個體之間各種“表現型”的差異，譬如：血壓、膽固醇、身高、體重.....等等的差異。“多型性”造成的差異不是很大，如果太厲害引起該基因功能的消失，則會產生明顯的疾病，也就是一些少見的先天性遺傳疾病，如血友病、色盲...等的單基因疾病。而大多數的人類常見疾病如：糖尿病、高血壓、心臟病、癌症等皆是多基因的疾病，且可能皆是多型性的問題，造成有些個體較易罹患，有些個體則不易罹患而能長壽。

進一步以本院最近的研究結果來說明，本院最近研究發現由脂肪組織分泌的細胞素 Resistin，其基因在 3' 端 Untranslated region 的 +62G > A 多型性與國人的第二型糖尿病及高血壓的發生有關⁶，由於文獻已指出 Resistin 可以直接造成個體的胰島素作用不良，也就是胰島素抗性，而且 Resistin 也可以抑制脂肪細胞的分化⁷，我們的研究結果假設基因的多型性可以影響 Resistin 基因的功能表現。某些基因型的人，他的 Resistin 表現高，因此脂肪細胞分泌較多的 Resistin，造成胰島素抗性及脂肪細胞分化不良，若此一個體攝取過多飲食或活動量過少，過多的能量將被儲存，但由於他的 Resistin 分泌太多而抑制了脂肪細胞的分化，使脂肪組織無法完全將多餘的能量儲存在脂肪組織，轉而儲存在肌肉、肝及胰臟組織，臨床上就會表現出脂肪肝，

造成這些組織的代謝途徑改變，不再利用或減少葡萄糖作為能量的來源，也就造成胰島素抗性，最後導致第二型糖尿病。若個體雖然有不好的體質（遺傳到不好的多型性），但是後天沒有攝取過多的食物，或者因活動量增加，消耗完攝取食物的熱量，則此個體不會有異位脂肪儲存“Ectopic fat storage”的問題，也就是不易有胰島素抗性及其第二型糖尿病的發生。

但是脂肪細胞的分化，胰島素分泌及作用是相當的複雜，有相當多的基因介入協調及整合，因此，這些基因的多型性將決定個體脂肪細胞分化能力，胰島素分泌的高低及胰島素作用的好壞，也由於不是單一基因就可完全控制這些生理的作用，基因與基因間的相互作用及影響，就顯得特別複雜，也造成今日大量的研究結果，仍未有一致的結論，不過，相信在不久的將來，基因的功能將逐漸解明，各種基因多型性的影響漸漸被了解，同時基因與疾病的關係將更清楚，則人類常見的疾病（糖尿病、高血壓、癌症、心臟病....等等）其發生機轉將被闡明，治療上將日新月異，所以了解後基因時代的研究成果是現代每一位專業醫療人員必備的課程。

參考資料：

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
2. Booth F, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war

- on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol* 2002;93:3-30.
3. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* 2002;25:855-61.
 4. Lewis GF, Carpenter A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201-29.
 5. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:363-78.
 6. Tan M-S, Chang S-Y, Chang D-M, Tsai JCR, Lee Y-J. Association of Resistin Gene 3'UTR +62G>A Polymorphism with Type 2 Diabetes and Hypertension in a Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1258-63.
 7. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.