

New Understanding of Pathogenesis from Recent Genetic Studies

張以承¹ 莊立民²

1. 中研院基因體研究中心 2. 台大醫院內科

第二型糖尿病具有相當高的遺傳性，然而第二型糖尿病致病基因的找尋卻一直是遺傳學家的夢靨，在經歷了數十年無甚多展獲的追尋後，全基因組相關研究 (genome-wide association study) 的出現，為二型糖尿病致病基因的找尋，帶來突破性的進步，過去3年中，在白人族群進行的全基因組相關研究，將第二型糖尿病的確定致病基因數目增加到20個左右，而這些新發現的基因，為第二型糖尿病致病機轉，帶來許多新的了解，這些包括 *TCF7L2* (與胰島細胞的發生和分化有關)，*FTO* (與肥胖有關)，*HHEX/IDE* (與胰島素代謝有關)，*CDKAL1* (與胰島細胞週期有關)，*SLC30A8* (與胰島素分泌有關)，除此之外，還有細胞增生與胚胎發生 (*GLIS3*, *MADD*, *PROX1*)，葡萄糖運輸與血糖感受 (*SLC2A2*, *GCK*, *GCKR*, *G6PC2*) 以及日夜節律 (*MTNR1B*, *CRY2*) 的基因，奇怪的是，這些相關位點大多數於內含子 (intron) 或基因之間 (intergenic)

最近數個在東亞族群進行全基因組相關研究，發現了東亞族群特有的基因變異 *KCNQ1*，此基因功能可能與胰島素分泌有關，今年，臺灣更發表了世界首篇華人的第二型糖尿病全基因組相關研究，找到了多個華人特有的基因變異 (*PTPRD*, *SRR* 等)，其機制還有待探討

另外，粒線體基因組多型性 N9a 也被證實在東亞族群與第二型糖尿病有關，暗示粒線體能量代謝在糖尿病的重要性

肥胖和第二型糖尿病有高度相關，肥胖本身也具有相當高的遺傳性，有趣的是，全基因組相關研究找到近20個常見的肥胖基因，絕大多數與下視丘食慾控制有關 (*FTO*, *MC4R*, *POMC*, *SH2B1*, *BDNF*)，只有少數與脂肪細胞生成以及脂質代謝有關 (*FAIM2*, *MTCH2*)

我們從這些新的進展得到幾個結論

1. 常見的第二型糖尿病致病基因，所造成第二型糖尿病的相對風險 (relative risk) 都很低，作用最強的 *TCF7L2* 也只有 1.4 左右，大部份的基因變異所增加的風險，都只有 1.2 左右
2. 雖然肥胖以及胰島素阻抗性對於第二型糖尿病的產生，具有舉足輕重的影響，但已發現的第二型糖尿病致病基因中，和肥胖或胰島素阻抗性有關的卻很少，多數都是與胰島細胞功能有關，這暗示胰島細胞功能退化，是第二型糖尿病產生的重要 (甚至是必要) 條件
3. 儘管這些進展，這些基因變異對於第二型糖尿病的風險預測，卻沒有很大貢獻，將 20 幾個基因的資訊加起來，對於第二型糖尿病的預測能力，還遠不如傳統的危險因子 (如年齡和肥胖) 的預測力
4. 常見的肥胖基因，大多數與下視丘食慾控制有關