行政院國家科學委員會專題研究計畫　成果報告

國人早年發生第二型糖尿病之胰島素阻抗與B-細胞功能之進展與遺傳因子之研究

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSC91-3112-P-002-001-Y
執行期間：91 年 01 月 01 日至 91 年 12 月 31 日
執行單位：國立臺灣大學醫學院內科

計畫主持人：莊立民

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中　華　民　國 92 年 5 月 7 日

行政院衛生署　九十一 年度委託研究計畫

期中報告

（自　91 年 7　月　　至 91　年 12　月止）

計畫名稱：國人早年發生第二型糖尿病之胰島素阻抗與 細胞功能之進展與遺傳因子之研究 – 一個前瞻性與遺傳流行病學之研究

計畫編號：NSC-91-3112-P002-001-Y

研究起訖：（年 月 日） 89.8.1-92.7.31

申請機構： 國立台灣大學

主 持 人：　　莊立民

職　　稱：　　教授

聯絡電話： 02-23123456 EXT 5038/7769

聯 絡 人：　　趙嘉玲

傳　　真： 02-23938859，23948006

e-mail　： Leeming@ha.mc.ntu.edu.tw

填表日期： 91.12.12

註:請依契約書第四條之規定時程繳交，一式二份

目　　錄

頁　碼

封面

目錄

一、年度預期目標及所要完成工作項目　（ 1 ）

二、半年度(期中)已執行完成之工作項目及初步成果　（ 2 ）

三、半年度(期中)執行研究中所遭遇之問題與困難　（ 4 ）

四、半年度(期中)經費使用狀況　（ 5 ）

共　（　　）頁

一、預定完成工作項目及實際執行情形	
預定完成工作項目	實際執行情形
糖尿病臨床特徵分類	利用血糖與胰島素濃度，可將學童分組為胰島素敏感或抗拒；並已完成葡萄糖耐性測驗。以定量特徵分析是為可行之方式。最近再加上新的脂肪細胞素之測試，可進一步瞭解青春期前後胰島素敏感性變化之機制。
血樣自體免疫抗體測試	大部份篩檢出之病人多為第二型糖尿病，可不必測試自體免疫抗體。
DNA 萃取	已經完成所有樣本 DNA 之萃取。
遺傳基因分析	已經逐步進行遺傳基因分析。包括 mitochondria DNA, Hepatic nuclear factor-1α, Glucokinase, etc.

二、半年（期中）初步成果

本研究已經完成 145 個家族總共 425 人的抽血工作，其中兒童（含兄弟姊妹）共 225 人，第 1 型糖尿病有 12 人、第 2 型糖尿病 40 人、葡萄糖耐受障礙有 19 人、正常兒童有 154 人。受檢測家庭的孩子數目以 1 個最多（61.3%），2 個的其次（24.1%）。已經完成所有樣本 DNA 之萃取。另外，我們學童之血液樣本共約 2000 支，完成其血糖、胰島素、脂肪細胞素(adiponectin)、等之測定，可研究胰島素分泌與胰島素抗阻性在學童年齡 6~18 歲間之進展。

有關基因檢驗部份: 在 40 名糖尿病人與 8 名葡萄糖耐受障礙病人，吾等完成 mitochondria DNA 分析，結果並未發現 3243 及 8344 位核酸之突變，HNF-1α之分子篩檢所有之 exons，結果如表一所示，吾等變及其頻率，然並未發現新的突變，且這些變異與疾病無關。有興趣的是發現 intron 8 nt+29 C T 之變異在過去並未有報告，值得吾等進一步之研究。

Table 1. Nucleotide mutations and polymorphisms in the hepatic nuclear factor-1 α gene among Taiwanese NIDDM patients

Location		Nucleotide change	Amino acid change	Designation	Minor Allelic frequency(%)
Exon	Codon				NIDDM
1	17	C G	None		38.5
1	27	A C	Ile Leu	I/L27	43.8
1	98	C T	Ala Val	A/V98	0
7	459	C T	None		44.3
7	487	G A	Ser Asn	S/N487	46.6
3	-	-	-	-	0
4	-	-	-	-	0
5	-	-	-	-	0
6	-	-	-	-	0
8	-	-	-	-	0
9	583	G A	Arg Gln	R/Q583	0
Intron					
1	nt-42	G A	-		39.6

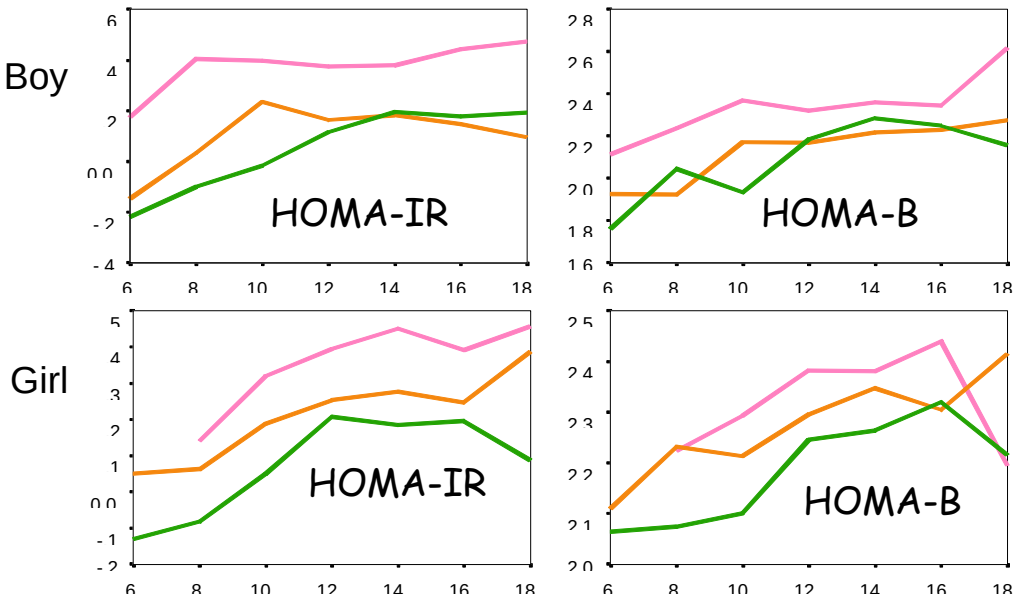
7	nt+7	A G	-		46.6
8	nt+29	C T	-		13.5
9	nt-24	T C	-		45.7
Promoter					
1	-	-	-	-	0
2	-	-	-	-	0

至於 glucokinase (GCK)基因分子篩檢所有之 exons 之方法已經確立用 dHPLC 之技術，至計畫截止前應會有結果顯示。

由於大多數回返之學童為非糖尿病人，因此吾等將以血糖、胰島素濃度、計算之胰島素敏感度指標、葡萄糖耐性測驗中血糖、胰島素濃度之變化，以定量特徵分析與基因之關係，吾等將以 HNF-1α基因新發現之變異(intron 8 nt+29 C T)及過去吾等發現與糖尿病相關之 I/L27 做為定量分析之標的。

有關在學童時期胰島素阻抗性之進展，研究甚少；如圖一所示，吾等發現隨著年齡之增加，胰島素阻抗性逐漸上升，但是與成人不同的是其胰島細胞功能可以代償也逐年上升。見圖一

(圖一) 學童以 BMI 分成三組，BMI 最高者其胰島素阻抗性最高，但胰島細胞功能之代償也最為顯著。



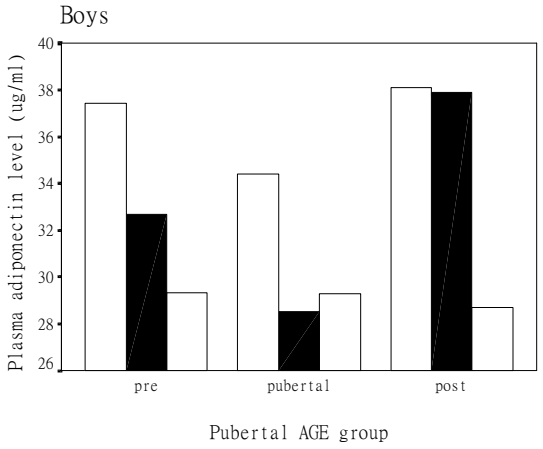
經隨機抽樣，吾等加以分析脂肪細胞素與胰島素阻抗性之關係，見表二。

Table 2. Subjects characteristics

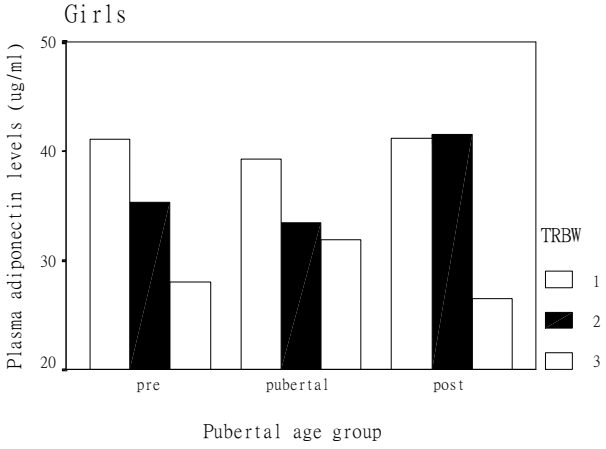
	Boys (n=256)		Girls (n=260)	
	Mean	SD	Mean	SD
AGE	13.0	2.7	12.6	2.6
Height	156.5	16.6	150.0	11.8
Weight	49.3	15.0	43.5	11.2
Birth weight	3231	513	3188	457
BMI	19.73	3.59	19.07	3.35
SBP	112	17	107	14
DBP	70	12	69	11
AC Glucose	80	7	79	7
Insulin	11.1	10.5	11.1	9.7
Adiponectin	32.8	13.9	35.2	15.1
LHOMA_IR	0.218	0.317	0.248	0.276
LHOMA_B	2.294	0.313	2.337	0.290

於男性與女性，都發現血液 adiponectin 濃度與體重有負相關；此現象在發育之前、後都有類似之關係。見圖二、三

(圖二)



(圖三)



至於發育與 adiponectin 是否相關目前正在進行中，預期計畫結案前，應該有所突破。

頁數限制：1 頁

三、半年（期中）研究中所遭遇之問題與困難，並請自評是否符合進度。
□進度超前 □符合進度 □落後　(　　)月 □所遭遇之問題與困難

（篇幅不足，請自行複製）

四、半年(期中)經費使用狀況

項　　目	本年度核定金額	消　　耗　　狀　　況
人事費	$720,544	已全數核銷完畢
業務費	$824,739	已全數核銷完畢
管理費	$92,717	已全數核銷完畢

（篇幅不足，請自行複製）