

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

## 第二型糖尿病與菸鹼胺腺吟雙核酸依賴之蛋白質去乙酰醇 素基因多型性之病例對照研究 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 95-2314-B-002-314-  
執行期間：95年08月01日至96年07月31日  
執行單位：國立臺灣大學醫學院檢驗醫學科

計畫主持人：呂金盈

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理：黃盈馨

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 96年05月31日

## 報告內容

### 前言、

第二型糖尿病在台灣快速步入老年化社會後，盛行率逐年攀升。目前臺灣地區六十歲以上人口，約每四到五人就有一人罹患糖尿病，是國人健康的一大威脅。第二型糖尿病發生率隨著年齡顯著增加，是一種老化相關疾病。老化及老化相關疾病的預防，事實上是現代社會面臨之最迫切的問題。目前已知，卡路里的限制，是唯一被證實可以延長酵母菌、綫蟲、鼠類的壽命，也極有可能可以延長靈長類動物的生命的方式。研究發現，卡路里限制，可能是透過一個重要的感知與執行基因—Sir2 (Silent information regulator)的蛋白質產物活化，而延長生物體的壽命。這個蛋白表現增加或被活化，就會像限制食物攝取的情況一般，會延長生物的存活。在酵母菌及線蟲均可見到此種現象，證明在演化上這種功能被保留下來。人類細胞的 Sirt1 是 Sir2 的在哺乳動物的 homologue，在人類的第二型糖尿病中扮演著何種角色，是我們非常有興趣了解並進一步研究的部分。

### 研究目的、

在此計劃中，我們要研究糖尿病患者之 SIRT1 之週邊血液單核球中表現量，在第二型糖尿病患者與臨床上各項控制指標之關聯性。我們先前的實驗將 Sirtuin 基因介入於 NIT-1 鼠類胰島細胞中，發現較多的 SIRT1 可以減少氧化壓力所引起的胰島細胞凋亡。胰島細胞凋亡之增加，目前則被認為是第二型糖尿病患者之致病機轉。

根據上述理論基礎，我們希望能探討人類SIRT1之之週邊血液單核球中表現量及其與糖尿病的關聯性。就我們的知識，目前還沒有任何這方面的研究結果被報導。希望藉由這樣的研究更加了解SIRT1基因在人類疾病所扮演的真正角色，也提供另一個糖尿病治療的標的與契機。

### 文獻探討、

Sirtuin基因之活性與能量之供需息息相關<sup>1</sup>。近來，一組美國麻省理工之研究群發表之論文已證實Sirt1可藉由壓抑PPAR $\gamma$ 之活性造成脂肪細胞的脂質移出及胰島素敏感度增加<sup>2</sup>。Sirt1也在最近被證實可在胰島細胞表現，且其表現量增加可以加強胰島細胞對於葡萄糖刺激下的胰島素分泌反應<sup>3</sup>。Sirt1在哺乳類的同族基因Sirt4，被證實會經由deacetylation而活化Acetyl-CoA synthetases<sup>4</sup>，在胰島素缺乏狀態下可能與體內acetyl CoA以及free fatty acid的合成密切相關。雖然卡路里限制所帶來的活動力增加須仰賴Sirt1的存在<sup>5</sup>，但是研究也證實，沒有Sirt1的老鼠，不僅體型較小，活動力也較佳<sup>6</sup>，顯示Sirt1在哺乳動物的角色仍有待確認。

## 研究方法、

令第二型糖尿病病人空腹抽血檢驗各項臨床指標，並抽取周邊血液的單核球RNA做real-time PCR，測試Sirt1的相對表現量(relative quantity, RQ)。再以統計軟體分析其相關性。

## 結果與討論

Table 1. 以及Table 2. 顯示，Sirt1與血中三酸甘油值、胰島素使用劑量以及Statin使用劑量有關。使用胰島素治療的第二型糖尿病患者，較未使用胰島素者，其Sirt1與三酸甘油值的關連更強。有趣的是，三酸甘油值、以及胰島素使用劑量，都與周邊血液單核球的Sirt1 mRNA 表現量呈正相關；而Statin使用劑量卻是呈現負相關。代表胰島素抵抗性的HOMA-IR指標，也是與Sirt1 mRNA 表現量呈正相關，雖然其統計意義較不顯著。Fig. 1顯示，三酸甘油異常者( $\geq 150$  mg/dL)，周邊血液單核球的Sirt1 mRNA 表現量均較三酸甘油正常者為高。Table 3. 表示，血中三酸甘油值、胰島素使用劑量以及Statin使用劑量在彼此調整後，與周邊血液單核球的Sirt1 mRNA 表現量仍呈現有意義之相關性。Table 4. 則顯示經過調整年齡、性別、BMI後，Sirt1 mRNA 表現量仍與三酸甘油值及Statin使用劑量成有意義的相關性。

上述結果暗示在第二型糖尿病的患者，較高的Sirt1表現量與較高的血中三酸甘油值以及胰島素抵抗性有正相關性，特別是在使用胰島素的病人。Sirt1是造成血中三酸甘油值以及胰島素抵抗性較高的原因或是結果，仍有待進一步的研究證實。

Table 1. Basic characteristics

	Total	Correlation	Insulin	Correlation	No Insulin	Correlation	Differences between Insulin	
	n= 117	with Sirt1	n= 25	with Sirt1	n= 92	with Sirt1	and no insulin	
	Mean± SD	r (P value)	Mean± SD	r (P value)	Mean± SD	r (P value)	Mean± SEM	P value
Age (yr)	63.1± 10.6	0.1 (N.S.)	64.8± 9.4	0.21 (N.S.)	62.5± 11.0	0.04 (N.S.)	2.32± 2.41	N.S.
Gender (M/F)	56/61	0.05 (N.S.)	7/18	0.07 (N.S.)	49/43	-0.02 (N.S.)	-	0.021
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27.5± 22.0	-0.002 (N.S.)	24.4± 6.8	-0.00 (N.S.)	28.5± 24.7	0.01 (N.S.)	-4.1± 5.0	N.S.
Waist (cm)	89.9± 9.0	-0.05 (N.S.)	85.1± 8.4	0.25 (N.S.)	91.3± 8.7	-0.08 (N.S.)	-6.2± 2.1	0.006
Insulin dose (U/day)	8.6± 18.2	0.21 (0.024)	8.6± 18.2	0.36 (0.074)	0.0± 0.0	-		
AC sugar (mg/dL)	136.3± 39.5	0.11 (N.S.)	155.0± 49.6	-0.10 (N.S.)	131.7± 35.3	0.17 (0.099)	23.4± 8.7	0.035
PC sugar (mg/dL)	189.0± 67.7	0.11 (N.S.)	195.8± 69.1	0.10 (N.S.)	186.6± 66.6	0.10 (N.S.)	9.3± 15.5	N.S.
HbA1c (%)	7.5± 1.3	0.05 (N.S.)	8.1± 1.4	-0.19 (N.S.)	7.3± 1.2	0.10 (N.S.)	0.7± 0.3	0.011
T-cho (mg/dL)	179.6± 130.8	-0.05 (N.S.)	168.3± 31.6	0.35 (0.071)	183.2± 147.9	-0.08 (N.S.)	-14.9± 16.7	N.S.
TG (mg/dL)	123.7± 66.7	0.32 (0.0000)	126.0± 96.1	0.50 (0.008)	123.0± 57.3	0.20 (0.058)	2.9± 15.2	N.S.
HDL-c (mg/dL)	46.9± 9.8	-0.1 (N.S.)	48.8± 11.7	-0.11 (N.S.)	46.5± 9.3	-0.10 (N.S.)	2.3± 2.2	N.S.
LDL-c (mg/dL)	96.5± 26.6	-0.04 (N.S.)	87.9± 25.3	0.11 (N.S.)	99.0± 26.6	-0.06 (N.S.)	-11.0± 5.9	0.066
HOMA-IR	4.3± 6.9	0.18 (0.058)	10.2± 13.0	0.25 (N.S.)	2.7± 2.2	-0.04 (N.S.)	7.5± 2.6	0.009
Sirt1-RQ	0.55± 0.36	-	0.64± 0.45	-	0.52± 0.33	-	0.12± 0.08	N.S.

Table 2. Drug information

	Total n= 117	Correlation with Sirt1	Insulin n= 25	No Insulin n= 92	Differences between Insulin and no insulin	
	Mean± SD	r (P value)	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SEM	P value
Metformin	2.7± 1.8	0.03 (N.S.)	1.6± 1.6	3.0± 1.7	-1.4± 0.4	0.0000
PPAR-gamma	0.5± 0.7	0.02 (N.S.)	0.2± 0.4	0.6± 0.7	-0.4± 0.1	0.003
Sulfonylurea	1.5± 1.7	-0.1 (N.S.)	0.0± 0.0	1.7± 0.2	-1.9± 0.2	0.0000
Alpha-glucosidase inhibitor	0.9± 1.6	-0.2 (0.071)	0.5± 1.1	1.0± 1.7	-0.6± 0.3	0.053
Glinide	0.2± 1.0	0.04 (N.S.)	0.0± 0.0	0.3± 1.1	-0.3± 1.1	0.008
Angiotensin receptor blocker	0.8± 0.8	0.05 (N.S.)	1.2± 0.9	0.7± 0.8	0.5± 0.2	0.003
Angiotensin converting inhibitor	0.09± 0.34	-0.06 (N.S.)	0.04± 0.2	0.1± 0.36	-0.06± 0.06	N.S.
Statin	0.2± 0.4	-0.21 (0.022)	0.2± 0.5	0.1± 0.3	0.1± 0.1	N.S.
Fibrate	0.04± 0.19	0.13 (N.S.)	0.0± 0.0	0.05± 0.2	0.05± 0.02	0.018

Fig 1.

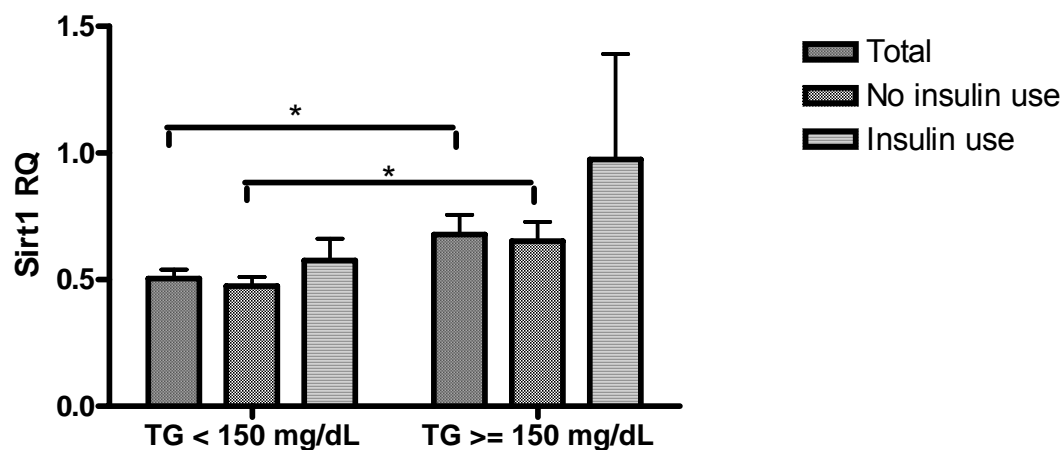


Table 3. Sirt1 RQ as the dependent variable

		Unstandardized		Standardized	t	P value
		Coefficients		Coefficients		
Model		B	Std. Error	Beta		
1	Triglyceride	1.76E-03	0	0.33	3.712	0.0000

2	Triglyceride	1.70E-03	0	0.318	3.641	0.0000
	Statin	-0.198	0.088	-0.195	-2.236	0.027
3	Triglyceride	1.59E-03	0	0.299	3.468	0.0010
	Statin	-0.221	0.087	-0.218	-2.53	0.0130
	Insulin dose	4.04E-03	0.002	0.205	2.374	0.0190

Table 4.

Model	Unstandardized		Standardized	t	P value
	Coefficients	Coefficients	Beta		
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	0.23	0.273		0.844	0.401
Age	1.59E-03	0.003	0.047	0.519	0.605
Gender	4.65E-04	0.065	0.001	0.007	0.994
BMI	-1.05E-03	0.001	-0.065	-0.717	0.475
Insulin dose	3.21E-03	0.002	0.163	1.547	0.125
AC sugar	2.24E-04	0.001	0.025	0.265	0.791
Triglyceride	1.62E-03	0	0.302	3.272	0.001
Statin	-0.211	0.089	-0.208	-2.36	0.02
HOMA-IR	3.35E-03	0.005	0.065	0.631	0.529

## 參考文獻

1. Yamamoto, H., Schoonjans, K. & Auwerx, J. Sirtuin Functions in Health and Disease. *Mol Endocrinol* (2007).
2. Picard, F. et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* **429**, 771-6 (2004).
3. Bordone, L. et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta cells. *PLoS Biol* **4**, e31 (2006).
4. Hallows, W. C., Lee, S. & Denu, J. M. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 10230-5 (2006).
5. Chen, D., Steele, A. D., Lindquist, S. & Guarente, L. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science* **310**, 1641 (2005).
6. Pani, G., Fusco, S. & Galeotti, T. Smaller, hungrier mice. *Science* **311**, 1553-4; author reply 1553-4 (2006).

## 計畫成果自評

此一結果雖與預期相反，但也相當有趣，值得進一步做研究證實其因果關係。