



中国人群2型糖尿病的分子机制

王卫庆*, 陆洁莉

上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科, 上海 200025

* 联系人, E-mail: wqingw61@163.com

收稿日期: 2018-03-26; 接受日期: 2018-05-16; 网络版发表日期: 2018-08-16

摘要 糖尿病在我国呈现快速上升的流行趋势. 2型糖尿病的发生是胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足的双重缺陷共同作用导致的. 本文主要围绕中国人群遗传、生活方式、内分泌干扰物、肠道菌群等一系列因素阐述其病理生理机制.

关键词 糖尿病, 中国人群, 遗传, 饮食, 内分泌干扰物, 肠道菌群

以糖尿病等代谢性疾病为重要代表的慢性非传染性疾病广泛流行, 发病率和危险因素流行率持续上升, 是我国人口与健康的主要问题. 2010年全国调查显示, 我国18岁及以上成人糖尿病患病率达到11.6%, 由此估算我国成人糖尿病患者约有1.1亿^[1], 其中2型糖尿病占90%以上. 大量研究表明, 糖尿病是心脑血管疾病致死致残的最主要危险因素. 由此可见, 我国糖尿病的防控工作面临着严峻挑战.

2型糖尿病的发生是胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足的双重缺陷共同作用导致的. 胰岛素抵抗状态多存在于肥胖人群, 而2型糖尿病患者多伴有不同程度的超重或肥胖, 机体长期处于高脂、高糖状态可以加重胰岛素抵抗的程度并促进胰岛 β 细胞分泌功能的降低从而进展到胰岛素分泌不足的状态^[2], 遗传因素、饮食、生活方式、内分泌干扰物、肠道菌群等一系列因素是这一病理生理过程的促发因素. 整合细胞分子生物学、营养学、生物信息学、遗传学与遗传流行病学等方法 and 学科, 深入研究代谢性疾病的发病风险与发

病机制, 迫在眉睫. 本文将围绕这些因素, 就中国糖尿病的分子机制做一简要综述.

1 遗传因素

2型糖尿病是一种多基因遗传性疾病, 环境因素对其也有极大影响, 是由多个基因参与并与环境因素共同作用的结果. 目前关于2型糖尿病遗传学方面的分子机制仍以多基因型2型糖尿病研究为主, 单基因型糖尿病如MODY、线粒体糖尿病、新生儿糖尿病及妊娠糖尿病等的研究进展仍较缓慢.

多基因型2型糖尿病遗传学研究早期多在白种人中进行, 采用候选基因、连锁分析等方法, 现以全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)为主, 也有全基因组测序及外显子测序等方法加入. 2014年一项多种族多人群中进行的GWAS研究发现, 2型糖尿病风险等位基因在跨种族人群中具有显著的一致性^[3]. 2016年, Fuchsberger等人^[4]通过覆盖全球多种族、迄

引用格式: 王卫庆, 陆洁莉. 中国人群2型糖尿病的分子机制. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 840–846

Wang W Q, Lu J L. Molecular mechanisms of type 2 diabetes mellitus in Chinese (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 840–846, doi: 10.1360/N052018-00043

今为止最大样本量全基因组测序及外显子测序发现的2型糖尿病大部分常见变异基因与之前GWAS所报道的结果类似,但并未发现2型糖尿病遗传相关的低频变异基因变异。目前,已发现并验证了超过120个2型糖尿病易感位点。2012年,Cho等人^[5]在东亚人群中的研究发现了8个新的2型糖尿病易感位点并提示可能具有东亚人群特异性的若干基因变异。现已有超过40个易感位点在东亚人群中得到发现或验证。本研究组在中国汉族人群中验证了包含*KCNQ1*, *SLC30A8*, *CDKAL1*和*CDKN2A/2B*等多基因与2型糖尿病的相关性^[6-8]。目前发现的大部分易感基因变异位点与糖尿病相关性属中低度水平;且大多位于非编码区,基因变异相关功能研究较少。目前已知研究提示,2型糖尿病易感基因及其变异大多与胰岛 β 细胞功能相关。本研究也提示*SLC30A8*基因参与血糖调节相关的胰岛素分泌过程^[6]。

在后GWAS时代,基因与环境交互作用及应用孟德尔随机化研究危险因素与疾病的因果关系的研究取得了很大进展。在基因与环境的交互作用方面,目前已有大量研究提示2型糖尿病遗传相关基因位点与饮食习惯、食物、微量元素摄入、体力活动水平及药物治疗对糖尿病风险及疗效之间存在交互作用。基于对34个已确认2型糖尿病易感基因位点进行分型及遗传风险评分构建,本研究提示,双酚A高暴露与遗传风险评分对糖代谢异常发生风险存在显著交互作用,高遗传风险评分组双酚A高暴露与空腹血糖水平增高显著相关,低遗传风险评分组未发现显著相关性^[8]。在孟德尔随机化研究危险因素与疾病的因果关系方面,1986年Katan提出了孟德尔随机化的概念论证病因假说以避免反向因果关联。国内外研究者运用孟德尔随机化的研究方法为肥胖、炎症、糖脂代谢异常与心血管疾病的因果关系提供了有力证据^[9]。本研究组也同样应用孟德尔随机化研究方法,在中国人群中验证了2型糖尿病和动脉硬化增加之间的因果关联^[10]。本研究组期望通过对2型糖尿病遗传研究不断地深入,能为2型糖尿病及其相关心血管代谢异常的个体化防治提供进一步的依据,为精准医学提供证据。

2 生活方式

尽管遗传易感性部分决定了个体对2型糖尿病的易感性,不健康的饮食和久坐的生活方式仍是推动糖

尿病全球流行的重要因素。一系列观察性研究和干预研究都证明了饮食因素和糖尿病风险之间的密切关联。高质量脂肪和碳水化合物,即反式脂肪酸含量低,多不饱和脂肪酸含量高,以及低升糖指数(glycaemic index, GI)和血糖负荷(glycaemic load, GL)的饮食,而不是低质量的脂肪和碳水化合物的饮食,对糖尿病的预防价值,远胜过单纯强调这些营养素的相对摄入量^[11]。对糖尿病具有预防作用的饮食包括较高的全谷物、水果、蔬菜、坚果和豆类;以及较低的精制谷物、红肉或加工肉和含糖饮料^[12]。研究表明,提高对健康饮食模式的依从性可降低糖尿病发生风险^[13]。肥胖和体重增加是糖尿病的主要危险因素,而遗传研究也表明,提高对健康饮食模式的依从性可降低肥胖遗传风险对长期体重增加的影响^[14]。

限制卡路里或改变饮食结构可以预防糖尿病的发生,然而长期坚持极端饮食对大多数人是很难实现的。研究发现,5天的模仿禁食的饮食(fasting mimicking diet)可能是安全可行的和有效减少衰老和年龄相关疾病如糖尿病的措施,接受模仿禁食饮食的受试者短期可在体重指数、血压、空腹血糖、IGF-1、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇以及C反应蛋白等水平上获益^[15]。基础研究提示,短期的模仿禁食的饮食可调节胰岛 β 细胞再生和促进胰岛素分泌和葡萄糖体内平衡,有可能治疗1型和2型糖尿病^[16]。

在2型糖尿病的发生过程中,除饮食以外,肥胖、体力活动、性格、配偶等环境与社会因素,同样占据重要的地位。国内几项重要队列,包括中国慢性病前瞻性研究(The China Kadoorie Biobank, CKB)^[17-19],中国2型糖尿病患者恶性肿瘤发生风险的流行病学研究(Risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study, REACTION)^[20-25]等,通过超大规模长期随访队列,主要研究目的在于通过随访新发慢病事件来探讨影响这些疾病发生发展的危险因素及预测指标。

CKB研究于2004年由医学科学院和牛津大学共同发起,旨在探讨环境暴露、生活方式、体测与生化指标、遗传易感等因素对中国成人主要慢性疾病发生发展的影响^[17]。CKB研究结果表明,在中国人群中,全身性肥胖和中心性肥胖均与糖尿病发病风险升高显著相关,而中国人群不断增加的肥胖群体预示着糖尿病的流行程度将继续上升^[18]。较高的新鲜水果摄

入水平与糖尿病发病风险降低显著相关,而在糖尿病个体中,新鲜水果的摄入同样可以降低死亡风险和发生血管并发症的风险^[19]。

REACTION研究于2010年由上海交通大学医学院附属瑞金医院发起,旨在探讨中国成人生活方式、环境暴露和遗传易感与肿瘤和心血管代谢性疾病发生风险的相关性^[20]。REACTION研究可以准确并全面地评估调查对象血糖代谢状态,并在第一轮随访时再次重复检测空腹血糖、OGTT 2 h血糖和HbA1C,这是迄今为止国内乃至国际心血管代谢病队列研究中首次进行OGTT和HbA1C检测明确诊断2型糖尿病的大型队列研究,为准确掌握我国成人糖尿病等代谢性疾病患病现状、变化趋势及其与临床结局的相关性提供了详尽数据。REACTION研究发现,循环 β -trophin水平与2型糖尿病及胰岛素抵抗指数呈正相关而与胰岛素敏感性呈负相关^[21];动脉硬化程度与其胰岛素敏感性及 β 细胞功能相关,指出踝肱指数与餐后2 h血糖、胰岛素敏感性、 β 细胞功能密切相关,胰岛素敏感性异常是动脉硬化的高危因素^[22];绿茶、红茶的饮用与空腹葡萄糖调节受损及葡萄糖耐量受损的关系,并发现每周饮茶量在16~30杯间对中国人的糖尿病风险具有保护作用^[23]。此外,研究提示,相比配偶为非糖尿病患者的参与者,配偶罹患糖尿病的参与者具有较高的机率罹患糖尿病、肥胖、代谢综合征和心血管疾病,且该种关联独立于年龄、身高体重指数、教育、糖尿病家族史、吸烟、饮酒、身体活动和饮食,由此看来,改变不良的生活方式是预防甚或治疗糖尿病最有效的方法^[24]。

3 环境内分泌干扰物

环境中存在的很多化学物质,已被证明可以影响人体的内分泌代谢,具有内分泌干扰作用,被称为环境内分泌干扰物(environmental endocrine disrupters, EEDs),如双酚A (bisphenol A)、多溴联苯醚(polybrominated diphenylethers, PBDE)、四溴双酚A (tetrabromobisphenol A, TB双酚A)等。其中,双酚A是世界上使用最广泛的工业化合物之一。全球每年约有2百万吨双酚A作为塑料制品的增塑剂被广泛应用于饮料包装、食品包装盒的生产,以及作为环氧树脂产品的原材料应用于商品罐头衬料的生产。

双酚A可以从产品中析出扩散,研究表明,人体主

要通过食物摄入、饮水、皮肤接触及家居灰尘的吸入等途径广泛而持续地暴露于双酚A^[25]。基础实验提示,双酚A与雌二醇(estradiol, E2)有类似的化学结构,可以模拟雌激素的作用机制,长期接触可影响脂肪细胞分化、促进脂肪聚积^[26]、介导葡萄糖转化、干扰脂联素分泌^[27]并引起胰岛素抵抗^[28],最终将导致一系列激素代谢相关的功能异常,包括胰岛 β 细胞功能损伤^[29]、糖代谢异常^[30]、肝脏损伤^[31]和肥胖的发生发展^[32]等。

双酚A与2型糖尿病相关性的流行病学研究方面,Lang等人^[30]研究者利用美国国家健康营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 2003~2004年的数据,在1455名18~74岁的成人中研究发现,较高的尿双酚A水平与糖尿病的患病风险显著相关,其中尿双酚A水平每增加1个SD,糖尿病的患病风险增加39%。该研究是关注双酚A与糖尿病的第一项人群流行病学研究,但是由于该研究的观察终点为调查对象自行报告的疾病史,并没有根据规范标准做出糖尿病的诊断,且没有将1型糖尿病和2型糖尿病在分析中进行区分,因此不少学者对该研究中双酚A高暴露程度与糖尿病显著相关的结果提出质疑。在NHANES研究的历年数据中,对于尿双酚A与糖尿病的关系的报道也不一致,如在2005~2006年数据中,并未发现尿双酚A水平与糖尿病的相关性^[33];在2003~2010年合并的数据中,也未发现双酚A水平与糖尿病的相关性^[34]。

2011年,中国上海宁光教授团队对中国成人尿双酚A水平与2型糖尿病的相关性进行了探讨^[35]。研究于2008~2009年,在上海入选了3423名40岁以上的社区人群作为调查对象,通过口服葡萄糖耐量试验结合病史对2型糖尿病患者进行了明确诊断,并测定了所有研究对象的尿双酚A水平。该研究表明了双酚A高暴露可能增加2型糖尿病的患病风险。路透社评价,该项研究为科学界关于双酚A是否影响人类健康的讨论提供了新的证据。

4 肠道菌群

肥胖、胰岛素抵抗是糖尿病发生的重要影响因素和病理生理特点。胰岛素抵抗是糖尿病发病的重要机制之一,并与脂代谢异常、肥胖、高血压等多种代谢

性疾病状态密切相关^[36], 近年研究发现, 肠道微生物系统作为连接外环境与机体内环境的桥梁, 可以感知食物成分, 并作出相应改变, 将环境信号转化为应答的代谢物, 与宿主相互作用, 维持宿主代谢稳态, 在肥胖、胰岛素抵抗中发挥不可忽视的作用^[37]. 寄居于人体的肠道共生菌群大约包含1000多种, 绝大部分为厌氧菌, 主要由5个门组成, 拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和疣微菌门, 其中, 拟杆菌门和厚壁菌门占到90%. 肠道微生物系统含有约990万的基因, 重量可达1.5~2 kg, 种类繁多^[38]. 因此, 肠道共生菌被看成是人体具有多种调节功能的“器官”. 肠道微生物系统庞大的基因数目, 及编码基因与人体自身基因的差异, 决定了肠道共生菌能执行多种人体自身不能进行的代谢活动, 例如, 处理食物中的多糖, 影响能量代谢相关宿主基因的活性, 使得它对肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病发生的贡献不容忽视, 其自身的复杂程度解释了2型糖尿病及相关代谢疾病高度的异质性.

大量研究表明, 肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病患者肠道菌群组成和功能均较正常对照人群出现明显改变^[39-42]. 早在2004年, Gordon研究组^[43]即通过无菌小鼠(*Mus musculus*)试验表明, 将肠道菌群重新植入无菌小鼠体内可以显著增加小鼠全身脂肪含量以及胰岛素抵抗. 已有研究表明, 肠道有益菌的直接摄入^[44]或者粪便移植^[45]可调节肝脏和全身脂质代谢^[46]、能量平衡^[47]以及血糖控制^[48]. 肠道菌群受饮食、种族、地域、年龄等多因素影响, 对中国人群肠道菌群的分析会对理解肠道菌群在肥胖、胰岛素抵抗发生中的作用, 尤其是发现新的与代谢相关的肠道菌种及关联的代谢物改变提供更多证据. 本研究组通过对中国汉族肥胖人群肠

道宏基因组测序分析, 发现多个肠道菌种与脂肪堆积、胰岛素抵抗显著相关, 如*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*等, 进一步通过代谢组学分析, 发现拟杆菌属的多个菌种如*Bacteroides thetaiotaomicron*与血清支链氨基酸、芳香族氨基酸及谷氨酸水平显著负相关, 动物实验证明*Bacteroides thetaiotaomicron*灌胃可延缓体重增长、降低脂肪堆积; 而通过袖状胃切除减肥手术3月后, 肠道菌群组成及功能部分恢复, 代谢物水平也逐步恢复^[42]. 另外, 本研究组及Everard等人^[49]研究也表明在肥胖人群中降低的*Akkermansia muciniphila*, 将其灌胃可减轻小鼠脂肪堆积、改善葡萄糖耐量^[50].

临床研究表明, 中国人群及欧洲人群中, 降糖药物如二甲双胍^[51]、阿卡波糖^[52]可调节肠道菌群及代谢物改变, 参与血糖调节; 并且肠道菌群组成或可一定程度上指导降糖药物的疗效^[53]. 这些研究均表明, 肠道菌群紊乱可发生于肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病发生的各个环节, 可能是糖尿病发生新的机制, 基于此, 寻找靶向肠道菌群调节的方法有望为糖尿病防治提供新的切入点.

综上, 2型糖尿病的发病机制十分复杂, 影响因素众多, 其中胰岛素抵抗和胰岛功能受损导致的胰岛素分泌不足扮演重要角色, 多种因素均在此过程中对糖尿病的发生发展产生影响. 在过去的10年中, 流行病学研究表明2型糖尿病的防控工作极具挑战, 但是基因组学、发病机制以及循证干预性研究的进步也为减少2型糖尿病危害带来了希望. 糖尿病及其相关并发症防治仍需更多努力. 目前, 糖尿病的诊治不断向多元化发展, 未来糖尿病领域的研究均需要结合其发病机制的影响因素及作用机制等方面进行突破性探索.

参考文献

- 1 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948-959
- 2 任春久, 张瑶, 崔为正, 等. 氧化应激在2型糖尿病发病机制中的作用研究进展. *生理学报*, 2013, 65: 664-673
- 3 Mahajan A, Go M J, Zhang W, et al. Genome-wide *trans*-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet*, 2014, 46: 234-244
- 4 Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich T M, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 2016, 536: 41-47
- 5 Cho Y S, Chen C H, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nat Genet*, 2011, 44: 67-72
- 6 Xiang J, Li X Y, Xu M, et al. Zinc transporter-8 gene (*SLC30A8*) is associated with type 2 diabetes in Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 4107-4112

- 7 Xu M, Bi Y, Xu Y, et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies. *PLoS ONE*, 2010, 5: e14022
- 8 Bi Y, Wang W, Xu M, et al. Diabetes genetic risk score modifies effect of bisphenol A exposure on deterioration in glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 143–150
- 9 Holmes M V, Ala-Korpela M, Smith G D. Mendelian randomization in cardiometabolic disease: challenges in evaluating causality. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14: 577–590
- 10 Xu M, Huang Y, Xie L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: a mendelian randomization analysis. *Diabetes*, 2016, 65: 1731–1740
- 11 Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 88–98
- 12 Ley S H, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 2014, 383: 1999–2007
- 13 Ley S H, Pan A, Li Y, et al. Changes in overall diet quality and subsequent type 2 diabetes risk: three U.S. prospective cohorts. *Diabetes Care*, 2016, 39: 2011–2018
- 14 Wang T, Heianza Y, Sun D, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ*, 2018, 360: j5644
- 15 Wei M, Brandhorst S, Shlehchi M, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaai8700
- 16 Cheng C W, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell*, 2017, 168: 775–788.e12
- 17 Chen Z, Chen J, Collins R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up. *Int J Epidemiol*, 2011, 40: 1652–1666
- 18 Bragg F, Tang K, Guo Y, et al. Associations of general and central adiposity with incident diabetes in Chinese men and women. *Diabetes Care*, 2018, 41: 494–502
- 19 Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption in relation to incident diabetes and diabetic vascular complications: a 7-y prospective study of 0.5 million Chinese adults. *PLoS Med*, 2017, 14: e1002279
- 20 Bi Y, Lu J, Wang W, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study. *J Diabetes*, 2014, 6: 147–157
- 21 Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: E96–E100
- 22 Meng C, Sun M, Wang Z, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function are associated with arterial stiffness in individuals without hypertension. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 151675
- 23 Huang H, Guo Q, Qiu C, et al. Associations of green tea and rock tea consumption with risk of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in Chinese men and women. *PLoS ONE*, 2013, 8: e79214
- 24 Sun J, Lu J, Wang W, et al. Prevalence of diabetes and cardiometabolic disorders in spouses of diabetic individuals. *Am J Epidemiol*, 2016, 184: 400–409
- 25 Völkel W, Colnot T, Csanády G A, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol*, 2002, 15: 1281–1287
- 26 Sargis R M, Johnson D N, Choudhury R A, et al. Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity*, 2010, 18: 1283–1288
- 27 Hugo E R, Brandebourg T D, Woo J G, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*, 2008, 116: 1642–1647
- 28 Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, et al. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function *in vivo* and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 106–112
- 29 Lee H J, Chattopadhyay S, Gong E Y, et al. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol Sci*, 2003, 75: 40–46
- 30 Lang I A, Galloway T S, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities

- in adults. *JAMA*, 2008, 300: 1303–1310
- 31 Bindhumol V, Chitra K C, Mathur P P. Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology*, 2003, 188: 117–124
 - 32 Elsby R, Maggs J L, Ashby J, et al. Comparison of the modulatory effects of human and rat liver microsomal metabolism on the estrogenicity of bisphenol A: implications for extrapolation to humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297: 103–113
 - 33 Melzer D, Rice N E, Lewis C, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS ONE*, 2003, 5: e8673–8673
 - 34 LaKind J S, Goodman M, Naiman D Q. Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *PLoS ONE*, 2012, 7: e51086–51086
 - 35 Ning G, Bi Y, Wang T, et al. Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 368–374
 - 36 Schroeder B O, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*, 2016, 22: 1079–1089
 - 37 贾伟平, 陈蕾, 项坤三, 等. 肥胖者胰岛素抵抗与总体脂、局部体脂关系的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 276–279
 - 38 Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 834–841
 - 39 Ley R E, Turnbaugh P J, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, 444: 1022–1023
 - 40 Cotillard A, Kennedy S P, Kong L C, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013, 500: 585–588
 - 41 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, 500: 541–546
 - 42 Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*, 2017, 23: 859–868
 - 43 Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718–15723
 - 44 Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, et al. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes*, 2010, 34: 1531–1537
 - 45 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012, 143: 913–916.e7
 - 46 Sridharan G V, Choi K, Klemashevich C, et al. Prediction and quantification of bioactive microbiota metabolites in the mouse gut. *Nat Commun*, 2014, 5: 5492
 - 47 Bäckhed F, Manchester J K, Semenkovich C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 979–984
 - 48 Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh M H. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci*, 2013, 38: 38–43
 - 49 Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 9066–9071
 - 50 Zhao S, Liu W, Wang J, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol*, 2017, 58: 1–14
 - 51 Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*, 2017, 23: 850–858
 - 52 Gu Y, Wang X, Li J, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*, 2017, 8: 1785

Molecular mechanisms of type 2 diabetes mellitus in Chinese

WANG WeiQing & LU JieLi

Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Diabetes is now a pandemic and shows no signs of abatement in China. Type 2 diabetes (T2D) results from the combination of insulin resistance and a relative deficiency of insulin production, which may be induced by a number of factors. In this seminar, we review the pathophysiology of this disorder, with particular attention to genetic defects, lifestyle factors, endocrine disruptors, and gut microbiota in Chinese.

diabetes, Chinese, genetics, diet, endocrine disruptors, gut microbiota

doi: [10.1360/N052018-00043](https://doi.org/10.1360/N052018-00043)