



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.002>

· 综述与讲座 ·

线粒体糖尿病的研究进展

闫丹丹 张蓉 胡承

[摘要] 线粒体糖尿病又名母系遗传糖尿病伴耳聋(MIDD),是由线粒体基因缺陷导致的一种特殊类型糖尿病,临床相对少见。MIDD 由线粒体基因突变导致,需通过基因检测确诊,其基因突变类型较多、表型复杂,同一突变在不同个体间临床表现也可不同,具有高度异质性和连续变化特征,临床极易漏诊。本文将就 MIDD 的机制研究、遗传筛查、临床异质性研究及疾病治疗方面的进展进行综述,以期对 MIDD 的研究及临床诊疗提供参考。

[关键词] 线粒体糖尿病; 线粒体基因; 核基因; 临床异质性

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

线粒体糖尿病属于特殊类型糖尿病中的一种,是指线粒体基因缺陷所致的糖尿病。由于突变的线粒体 DNA(mtDNA)只能通过女性的卵细胞遗传给后代,符合母系遗传特征,且 75% 以上的患者伴有不同程度的感音神经性耳聋,故线粒体糖尿病又名母系遗传糖尿病伴耳聋(MIDD)。MIDD 包括线粒体基因突变型糖尿病和核基因突变型糖尿病,其中绝大部分为线粒体基因突变所致。MIDD 患者体内 mtDNA 为裸露的双链闭合环状结构,不与组蛋白结合,缺乏有效的 DNA 修复系统,故突变频率极高,其中以点突变最常见。目前发现的致病性 mtDNA 突变多达 425 种,其中线粒体亮氨酸转运 RNA 基因 3243 位的 A→G 突变(m.3243A>G)是 MIDD 最常见的点突变^[1],也是临床筛查 MIDD 的常用位点。MIDD 患病率较低,约占全球糖尿病患者的 3%^[2-3]。同一个体不同组织器官及不同个体间的临床特征存在差异,易与其他类型糖尿病混淆,明确诊断需依靠基因检测结果,但基因检测易受限于检测标本和检测技术,故极易误诊漏诊。因此,MIDD 的具体发病机制、遗传学筛查、临床评估及治疗等方面尚需进一步研究。

一、MIDD 的机制研究

MIDD 病因主要为线粒体呼吸链和氧化磷酸化功能障碍所造成的胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗,存在

线粒体基因突变的患者是否发病及疾病严重程度,与突变异质性水平有关,还可能受到其他因素如核基因、遗传修饰因子、环境因素等的影响,内在机制复杂。由于患病率较低,目前 MIDD 的临床研究多基于个案报道、案例随访或回顾性研究展开。

Maeda 等^[4]通过对线粒体 m.3243A>G 突变患者进行随访,发现 m.3243A>G 突变的同卵双胞胎患者的临床过程极为相似,且大多数组织中的异质性比率相似,提示该突变的临床表型和组织分布可能受到核基因的调节。Pickett 等^[5]通过计算遗传力发现,精神疾病、认知障碍、小脑性共济失调、偏头痛和听力障碍等 m.3243A>G 相关表型具有较高的遗传力,表明核遗传因素对 m.3243A>G 相关疾病的临床表型有着重要影响。胡承和吴家睿等基于全基因组测序分析和 Kinshipgraph 卷积网络的方法,对核基因组的基因多态性与 MIDD 患者的临床特征进行分析,发现核基因组的基因多态性可影响 MIDD 患者的发病年龄、耳聋等临床表型,并识别出与 MIDD 患者发病相关的 8 个独立变异^[6],这些变异可以解释数据集中患者发病年龄方差的 17.3%,对从核基因组角度研究 MIDD 有一定启发。上述研究均提示线粒体基因与核基因之间存在相互作用,而且这种作用将影响 MIDD 等线粒体疾病的临床表型及发展与预后。

基于线粒体的特殊结构和复杂功能、MIDD 的异质性特点及技术限制等因素,使得 MIDD 的动物模型构建比较困难。目前在人类线粒体疾病的细胞和动物模型方面取得的进展^[7],尤其是通过线粒体基因编辑技术创建的动物模型^[8],对于线粒体疾病的病理生理机制研究具有重要意义,也为 MIDD 的研究提供了线

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82325010)

作者单位:200233 上海,上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科 上海市糖尿病研究所 上海市糖尿病临床医学中心 上海市糖尿病重点实验室 上海市代谢性疾病临床医学中心

通讯作者:胡承, E-mail:alfredhc@sjtu.edu.cn

索和借鉴。

二、MIDD 的诊断

基因检测是确诊 MIDD 的金标准,临床常对有早发糖尿病、低体重、存在多系统受累尤其是合并听力损失的患者进行基因筛查。2021 年中国医师协会《线粒体糖尿病临床检验诊断专家共识》^[9]对 MIDD 的筛查对象及筛查策略给出了具体指导意见,建议对出现以下 1 种尤其是多种临床表型(评分 ≥ 4 分)的患者进行 MIDD 筛查:(1)发病年龄 <40 岁的 2 型糖尿病(计为 1 分);(2)非肥胖体型的 2 型糖尿病(计为 1 分);(3)胰岛相关抗体阴性(计为 1 分);(4)伴神经性听力受损(计为 1 分);(5)伴其他多系统临床表现,如中枢神经系统病变、心肌病、骨骼肌肌力减低、视网膜色素变性、眼外肌麻痹、乳酸酸中毒等(计为 2 分);(6)病程短,病程中出现胰岛 β 细胞分泌功能进行性减退,较快出现口服药物失效而需胰岛素治疗(计为 2 分);(7)家系内糖尿病传递符合母系遗传(计为 3 分)。

MIDD 基因检测首选大规模平行测序,因其具有高通量、高敏感度、低成本等优点。建议先筛查线粒体基因组,筛查样本包括血液、尿液、唾液、毛囊、肌肉、肝脏组织等,最常用的检测标本为外周血,但外周血中白细胞的异质性水平可随年龄增长而下降^[10],也无法很好地反映其他细胞类型中的异质性;同时检测外周血和其他细胞类型(如肌肉活检或尿液等)来诊断 MIDD 将更为准确,疑诊 MIDD 的老年患者可直接检测尿液。当患者的线粒体基因组未筛选出候选突变而临床高度怀疑 MIDD 时,建议筛查核基因组,如线粒体基因组和核基因组检测均为阴性,可通过细胞水平检测判断患者是否存在线粒体功能缺陷。

三、MIDD 的临床评估

MIDD 临床表现复杂多样,最常见的表型包括糖尿病、母系遗传和耳聋,也可伴有神经、眼、心肌、骨骼肌、肾脏等脏器表型,主要与上述组织对能量代谢的高度依赖性有关。通过总结既往报道的 MIDD 患者临床特征发现,在 MIDD 伴发的多系统损害中,听力障碍发生率最高,其次为中枢神经系统疾病、肌病、眼病、心脏病和肾病;患者普遍体型不胖,部分患者存在体重过低,空腹 C 肽低于正常范围,大部分患者需要使用胰岛素治疗;MIDD 患者中黄斑营养不良的患病率高于增殖性视网膜病变,也可能是有助于区分 MIDD 与其他类型糖尿病的标志之一^[11-12]。

目前建议在发现 MIDD 变异时,所有患者都应进行全面的临床检查以评估不同器官系统的潜在症状,

并进行定期随访。线粒体疾病相关量表如 Newcastle 成人线粒体疾病量表(NMDAS)、线粒体疾病生活质量量表(MitoQoL)、纽卡斯尔儿科线粒体疾病量表(NPMDS)等可帮助临床医生评估 MIDD 患者的病情严重程度、器官功能受累情况及生活质量等,为诊断、治疗和随访提供参考依据。一些血清生物标志物如成纤维细胞生长因子 21(FGF21)和生长分化因子 15(GDF15)水平与线粒体疾病的严重程度相关^[13],FGF21 和 GDF15 是两种新的线粒体功能障碍生物标志物,与肌酐激酶、乳酸等常规血清生物标志物相比,对成人线粒体疾病具有更好的敏感性和特异性,但尚未在 MIDD 患者中得到验证。临床医生可结合上述临床检查、问卷及相关血清学指标,更准确地评估和管理 MIDD 患者。

此外,MIDD 患者的临床表型与各组织异质性水平密切相关。多项研究发现 MIDD 患者外周血白细胞中的异质性水平与患者性别、BMI 和 HbA1c 水平均显著相关^[11,14-15]。MIDD 患者的外周血白细胞、尿道上皮细胞、口腔黏膜均存在异质性,上述异质性之间存在强相关,且与 MIDD 患者的年龄、疾病严重程度等存在关联^[10]。上述研究均提示,通过检测 MIDD 患者中各组织异质性水平,对于评估患者临床异质性、疾病严重程度有重要意义。但由于各组织异质性水平的高度可变性,尚无法直接评估组织特异性异质性水平与特定表型严重程度的对应关系,使用异质性水平预测 MIDD 的临床结果仍需谨慎。在临床实践中,MIDD 表型的严重程度和进展可能受到许多其他因素的影响,未来的研究需要建立更精细的模型来预测其严重程度和进展。

四、MIDD 的疾病治疗

除导致糖尿病外,MIDD 还会影响多个组织和器官,如听力、中枢神经系统、心脏、肌肉、肾脏和内分泌系统等。因此,MIDD 的疾病治疗为综合性治疗,既要控制患者的血糖,又要注意患者其他系统病变的治疗及其线粒体的保护。由于 MIDD 患者临床表型的异质性和遗传背景的差异性,未来会更加注重个体化治疗方案的制定。

由于 MIDD 患者存在线粒体功能障碍和胰岛素分泌不足,降糖治疗建议避开易导致乳酸酸中毒的双胍类药物,亦不推荐磺脲类药物控制血糖,建议尽早开始胰岛素治疗,其他新型降糖药物如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)、胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)用于 MIDD 治疗的研究也有个案报道^[16]。

MIDD 其他系统病变的治疗以早期筛查和对症治

疗为主,根据患者临床表现,进行听力、心脏功能、神经系统、肾功能及内分泌功能检查等,以评估其他可能受累的器官系统的功能状态,并根据检查结果进行对症治疗。作为一种线粒体疾病,针对线粒体功能的保护措施包括日常修养、体能锻炼、抗氧化剂和辅因子使用等,以及注意避免损伤线粒体功能的药物使用,以上方法对 MIDD 也同样有效^[17-18]。在 m. 3243A > G 患者中进行的临床研究及对线粒体疾病的动物实验为包括 MIDD 在内的线粒体疾病的治疗提供了一些新的思路^[19-20]。继续研究和开发能够改善线粒体功能的药物,如增强线粒体生物发生、提高氧化磷酸化效率、减少活性氧产生等功能的药物,开展更多高质量的临床试验,以验证新型药物或治疗方法的安全性和有效性,同时建立更科学的疗效评估指标,以更好地反映药物治疗对患者生活质量和疾病进展的影响,将为 MIDD 的疾病治疗提供更多选择。

利用病毒载体或基因编辑技术等方法,修复线粒体 DNA 突变或调节相关核基因的表达,可从根本上治疗 MIDD 等线粒体疾病^[21-22]。目前研究者们正在尝试使用腺相关病毒等病毒载体将治疗性基因传递到细胞中,以尝试恢复线粒体功能;使用基因编辑工具(如 CRISPR/Cas9 系统)修复线粒体 DNA 中的突变,或调节相关核基因的表达,但这些研究大多处于实验室阶段或早期临床试验阶段。此外,临床试验还面临着许多挑战,如伦理问题、如何确定最佳的治疗靶点、优化基因传递系统、评估治疗的安全性和有效性等。同时,由于 MIDD 的罕见性和临床异质性,招募足够数量的患者进入临床试验也存在困难。因此,MIDD 基因治疗的临床试验进展相对缓慢,但随着相关技术的不断发展和研究的深入,未来有望取得更多突破。

五、总结

MIDD 属于线粒体疾病中的一种,其患病率低,研究相对较少且样本量有限,这在一定程度上阻碍了对其深入的研究和针对性治疗方法的开发。其他线粒体疾病的研究对 MIDD 有一定参考意义。MIDD 临床表型多样、极易误诊,临床医生需综合考虑,对患者进行全面评估。由于其发病机制的复杂性,目前对于 MIDD 的治疗主要集中在缓解症状上,如控制血糖、处理并发症等,尚无针对性治疗措施。未来,随着对线粒体功能和遗传机制研究的不断深入,有望研究出更有效的针对 MIDD 的治疗策略。

参 考 文 献

[1] Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, et al. Prevalence and pro-

- gression of diabetes in mitochondrial disease[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(10):2085-2089.
- [2] Walker M, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial diabetes[J]. *Diabet Med*, 2005, 22(Suppl 4):18-20.
- [3] Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, et al. Mitochondrial gene mutations in the tRNA (Leu (UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(9):1641-1648.
- [4] Maeda K, Kawai H, Sanada M, et al. Clinical Phenotype and Segregation of Mitochondrial 3243A > G Mutation in 2 Pairs of Monozygotic Twins[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8):990-993.
- [5] Pickett SJ, Grady JP, Ng YS, et al. Phenotypic heterogeneity in m. 3243A > G mitochondrial disease: The role of nuclear factors[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(3):333-345.
- [6] Wang J, Yan D, Cui H, et al. Identification of eight genomic protective alleles for mitochondrial diabetes by Kinship-graph convolutional network[J]. *J Diabetes Investig*, 2023, 15(1):52-62.
- [7] Ishikawa K, Nakada K. Attempts to understand the mechanisms of mitochondrial diseases: The reverse genetics of mouse models for mitochondrial disease[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(3):129835.
- [8] Khotina VA, Vinokurov AY, Bagheri Ekta M, et al. Creation of Mitochondrial Disease Models Using Mitochondrial DNA Editing[J]. *Bio-medicines*, 2023, 11(2):532.
- [9] 中国医师协会检验医师分会线粒体疾病检验医学专家委员会. 线粒体糖尿病临床检验诊断专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(9):846-851.
- [10] de Laat P, Koene S, van den Heuvel LP, et al. Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m. 3243A > G mutation[J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(6):1059-1069.
- [11] Yang M, Xu L, Xu C, et al. The Mutations and Clinical Variability in Maternally Inherited Diabetes and Deafness: An Analysis of 161 Patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:728043.
- [12] 田利华, 韩学尧, 纪立农. 线粒体基因 tRNA^{Leu}(UUR) A3243G 突变糖尿病临床特征的 Meta 分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(7):543-554.
- [13] Shayota BJ. Biomarkers of mitochondrial disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(1):e00325.
- [14] Rho EH, Baek SI, Lee H, et al. Clinical Characteristics of Diabetes in People with Mitochondrial DNA 3243A > G Mutation in Korea[J]. *Diabetes Metab J*, 2024, 48(3):482-486.
- [15] Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8):3025-3030.
- [16] Yeung RO, Al Jundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(1):107584.
- [17] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. *Genet Med*, 2015, 17(9):689-701.
- [18] Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(5):584-588.
- [19] Janssen MCH, Koene S, de Laat P, et al. The KHENERGY Study: Safety and Efficacy of KH176 in Mitochondrial m. 3243A > G Spectrum Disorders[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(1):101-111.
- [20] Johnson SC, Yanos ME, Kayser EB, et al. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh syndrome[J]. *Science*, 2013, 342(6165):1524-1528.
- [21] Di Donfrancesco A, Massaro G, Di Meo I, et al. Gene Therapy for Mitochondrial Diseases: Current Status and Future Perspective[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6):1287.
- [22] Gropman AL, Uittenbogaard MN, Chiamarello AE. Challenges and opportunities to bridge translational to clinical research for personalized mitochondrial medicine[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(1):e00311.

(收稿日期:2024-06-22)

(本文编辑:李丹青)