

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680046454.6

[51] Int. Cl.  
G01N 33/53 (2006.01)  
G01N 33/567 (2006.01)

[43] 公开日 2008年12月17日

[11] 公开号 CN 101326439A

[22] 申请日 2006.10.11  
[21] 申请号 200680046454.6  
[30] 优先权  
    [32] 2005.10.11 [33] US [31] 60/725,462  
[86] 国际申请 PCT/US2006/039963 2006.10.11  
[87] 国际公布 WO2007/044860 英 2007.4.19  
[85] 进入国家阶段日期 2008.6.11  
[71] 申请人 特提斯生物科学公司  
    地址 美国加利福尼亚州  
[72] 发明人 M·乌尔代亚 M·麦克纳  
    P·阿伦斯多尔夫

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
    代理人 康健 林晓红

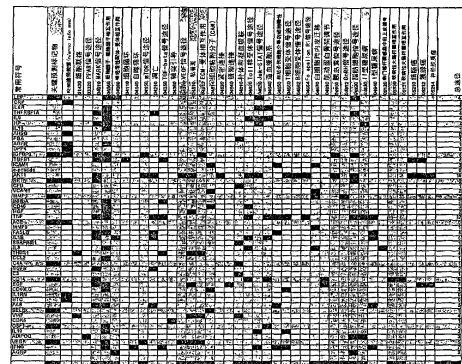
权利要求书 14 页 说明书 93 页 附图 70 页

## [54] 发明名称

糖尿病相关标记及其应用方法

## [57] 摘要

本发明公开了使用生物标记鉴别患有糖尿病或处于前糖尿病期疾病的对象的方法、鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的方法、区别性诊断糖尿病或前糖尿病期疾病相关疾病与其它疾病或处于糖尿病亚类疾病的方法、评估患者的糖尿病或前糖尿病期疾病进展的风险的方法、评估对糖尿病或前糖尿病期对象的治疗效力的方法，及选择治疗糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗方案的方法。



1.一种具有预定的预测水平的评定对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险的方法，所述方法包括：

a.测量来自对象的样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量的水平，

b.测量该样品中所述两或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

2.T 权利要求 1 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

3.权利要求 1 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

4.权利要求 1 的方法，其中 DBRISKMARKERS 水平通过电泳或者经免疫化学检测来测量。

5.权利要求 4 的方法，其中所述免疫化学检测是通过放射免疫测定、免疫荧光测定或者通过酶联免疫吸附测定进行的。

6.权利要求 1 的方法，其中所述对象先前未被诊断或鉴别为具有糖尿病或者前糖尿病期疾病。

7.权利要求 1 的方法，其中所述对象无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

8.权利要求 1 的方法，其中所述样品是血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、腹水、骨髓、间质液、唾液或尿液。

9.权利要求 1 的方法，其中测量 5 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

10.权利要求 1 的方法，其中测量 10 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

11.权利要求 1 的方法，其中测量 25 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

12.权利要求 1 的方法，其中测量 50 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

13.一种具有预定的预测水平的诊断或鉴别具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象的方法，所述方法包括：

a.测量来自对象的样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b.将所述两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值进行对比。

14.权利要求 13 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

15.权利要求 13 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或者 X 综合征。

16.权利要求 13 的方法，其中所述参考值是指数值。

17.权利要求 13 的方法，其中所述参考值得自关于糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个风险预测算法或计算指数。

18.权利要求 13 的方法，其中所述样品是血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、腹水、骨髓、间质液、唾液或尿液。

19.一种具有预定的预测水平的评定对象发生糖耐量受损风险的方法，所述方法包括：

a.测量对象选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b.测量所述样品中两或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖耐量受损的风险增加。

20.权利要求 19 的方法，其中 DBRISKMARKERS 水平通过电泳或者通过免疫化学检测来测量。

21.权利要求 19 的方法，其中所述 DBRISKMARKERS 水平通过特异性寡核苷酸杂交方法测量。

22.权利要求 20 的方法，其中所述免疫化学检测是通过放射免疫测定、免疫荧光测定或者通过酶联免疫吸附测定进行的。

23.权利要求 19 的方法，其中所述对象先前未被诊断为具有糖耐量受损。

24.权利要求 19 的方法，其中所述对象无糖耐量受损的症状。

25.权利要求 19 的方法，其中所述样品是血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、腹水、骨髓、间质液、唾液或尿液。

26.权利要求 19 的方法，其中测量 5 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

27. 权利要求 19 的方法，其中测量 10 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

28. 权利要求 19 的方法，其中测量 25 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

29. 权利要求 19 的方法，其中测量 50 或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平。

30.一种具有预定的预测水平的诊断或鉴别具有糖耐量受损的对象的方法，所述方法包括：

a. 测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b.将所述两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值进行对比。

31.权利要求 30 的方法，其中所述样品是血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、腹水、骨髓、间质液、唾液或尿液。

32.权利要求 30 的方法，其中所述参考值是指标值。

33.权利要求 30 的方法，其中所述参考值得自关于糖耐量受损的一或多个风险预测算法或计算指数。

34.一种具有预定的预测水平的评定对象的糖尿病或前糖尿病期疾病进展的方法，所述方法包括：

a. 检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b. 检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

c. 将在步骤 a 中检测的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤 b 中检测的有效量水平对比，或者与参考值对比。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

36. 权利要求 34 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

37. 权利要求 34 的方法，其中所述对象先前已经被诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

38. 权利要求 34 的方法，其中所述对象先前已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

39. 权利要求 34 的方法，其中所述对象先前未被诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

40. 权利要求 34 的方法，其中所述对象无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

41. 权利要求 34 的方法，其中所述第一个样品在对象进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之前获取。

42. 权利要求 34 的方法，其中所述第二个样品在对象进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之后获取。

43. 权利要求 34 的方法，其中所述参考值得自已经患有糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个对象。

44.一种具有预定的预测水平的评定对象中糖尿病或前糖尿病期疾病相关的糖耐量受损的进展的方法，所述方法包括：

a. 检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b. 检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

c. 将在步骤 a 中检测的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤 b 中检测的有效量水平对比，或者与参考值对比。

45. 权利要求 44 的方法，其中所述对象患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

46. 权利要求 44 的方法，其中所述对象先前已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

47. 权利要求 44 的方法，其中所述对象先前未被诊断或鉴别为具有糖耐量受损或者患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

48. 权利要求 44 的方法，其中所述对象无糖耐量受损的症状，或者无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

49. 权利要求 44 的方法，其中所述第一个样品在对象进行糖耐量受损、糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之前获取。

50. 权利要求 44 的方法，其中所述第二个样品在对象进行糖耐量受损、糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之后获取。

51. 权利要求 44 的方法，其中所述参考值得自患有糖耐量受损、糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个对象。

52. 一种具有预定的预测水平的监测对糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗效力的方法，所述方法包括：

a. 检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b. 检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

c. 将在步骤 a 中检测的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤 b 中检测的有效量水平对比，或者与参考值对比，其中治疗效力通过对象中两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平的变化而监测。

53. 权利要求 52 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

54. 权利要求 52 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

55. 权利要求 52 的方法，其中所述对象患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

56. 权利要求 52 的方法，其中所述对象先前已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

57. 权利要求 52 的方法，其中所述第一个样品在对象进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之前获取。

58. 权利要求 52 的方法，其中所述第二个样品在对象进行糖耐量受损、糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之后获取。

59. 权利要求 52 的方法，其中对糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗包括运动疗法、膳食补充、治疗药物、手术干预及预防药物治疗。

60. 权利要求 52 的方法，其中所述参考值得自在对糖尿病或前糖尿病期疾病进行治疗后示出糖尿病风险因子得以改善的一或多个对象。

61. 权利要求 52 的方法，其中治疗效力另外通过检测体重指数 (BMI)、胰岛素水平、血糖水平、HDL 水平、收缩压和/或舒张压或者这些指标组合中的改变而监测。

62. 权利要求 61 的方法，其中血糖水平的改变通过口服葡萄糖耐量试验检测。

63.一种具有预定的预测水平的选择经诊断患有糖尿病或前糖尿病期疾病或者有患糖尿病或前糖尿病期疾病风险的对象的治疗方案的方法，所述方法包括：

a. 检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；

b. 任选检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；

c. 将在步骤 a 中检测的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值进行对比，或者与在步骤 b 中检测的有效量水平进行对比。

64. 权利要求 63 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

65. 权利要求 63 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或者 X 综合征。

66. 权利要求 63 的方法，其中所述对象患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

67. 权利要求 63 的方法，其中所述对象已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

68. 权利要求 63 的方法，其中所述对象先前未被诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

69. 权利要求 63 的方法，其中所述第一个样品取自进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之前的对象。

70. 权利要求 63 的方法，其中所述第二个样品取自进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗之后的对象。

71. 权利要求 63 的方法，其中对糖尿病或前糖尿病期疾病进行的治疗包括运动疗法、膳食补充、治疗药物、手术干预及预防药物治疗。

72. 权利要求 63 的方法，其中所述参考值得自在对糖尿病或前糖尿病期疾病进行治疗后示出糖尿病风险因子得以改善的一或多个对象。

73.权利要求 72 的方法，其中所述改善是通过检测体重指数(BMI)的降低、血糖水平降低、胰岛素水平升高、HDL 水平增加、收缩压和/或舒张压降低或者其组合而监测。

74.权利要求 73 的方法，其中血糖水平的降低通过口服葡萄糖耐量试验测定。

75.一种糖尿病参考表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个标记的标记水平模式，其得自不具有糖尿病的一或多个对象。

76.权利要求 75 的表达谱，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

77.一种糖耐量受损参考表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个标记的标记水平模式，其得自不具有糖耐量受损的一或多个对象。

78.一种糖尿病对象表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个标记的标记水平模式，其得自具有糖尿病、处于发生糖尿病风险中或者正在进行糖尿病治疗的一或多个对象。

79.权利要求 78 的表达谱，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

80.一种糖耐量受损对象表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个标记的标记水平模式，其得自具有糖耐量受损、处于发生糖耐量受损风险中或者正在进行糖耐量受损治疗的一或多个对象。

81.一种试剂盒，其包含多个 DBRISKMARKER 检测试剂用来检测选自 DBRISKMARKERS 1-260 的相应 DBRISKMARKERS，其足以产生权利要求 75、77、78 或 80 的表达谱。

82.权利要求 81 的试剂盒，其中所述检测试剂包含一或多种抗体或其片段。

83.权利要求 81 的试剂盒, 其中所述检测试剂包含一或多种寡核苷酸。

84.权利要求 81 的试剂盒, 其中所述检测试剂包含一或多种适体。

85.一种可机读介质, 其含有权利要求 75 的一或多个糖尿病参考表达谱, 或者权利要求 78 的一或多个糖尿病对象表达谱, 及任选另外的测试结果及对象信息。

86. 一种可机读介质, 其含有权利要求 77 的一或多个糖耐量受损参考表达谱, 或者权利要求 80 的一或多个糖耐量受损对象表达谱, 及任选另外的测试结果及对象信息。

87.DBRISKMARKER 组, 其包含一或多个 DBRISKMARKERS, 是糖尿病或前糖尿病期疾病相关的生理学或生物化学途径的指标。

88.权利要求 87 的组, 其中所述生理学或生物化学途径包括自身免疫调节、炎症和内皮细胞功能、粘着斑、白细胞跨内皮迁移、天然杀伤细胞介导的细胞毒性、肌动蛋白细胞骨架的调节、粘附/紧密/缝隙连接、胞外基质-受体相互作用、脂肪细胞发生和维持、造血细胞系、补体和凝血级联、胞内和胞外细胞信号传导途径。

89.权利要求 87 的组, 其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

90.权利要求 87 的组, 其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

91.DBRISKMARKER 组, 其包含一或多个 DBRISKMARKERS, 是糖尿病或前糖尿病期疾病相关位点的指标。

92.权利要求 90 的组, 其中所述位点包括 beta 细胞、内皮细胞、骨骼肌和平滑肌、或者外周血管、心血管或脑血管动脉。

93.权利要求 90 的组, 其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

94.权利要求 90 的组，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

95.DBRISKMARKER 组，其包含一或多个 DBRISKMARKERS，其是糖尿病或前糖尿病期疾病进展的指征。

96.权利要求 95 的组，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

97.权利要求 95 的组，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

98.DBRISKMARKER 组，其包含一或多个 DBRISKMARKERS，其是糖尿病或前糖尿病期疾病进展速度的指征。

99.权利要求 98 的组，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

100.权利要求 98 的组，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

101.DBRISKMARKER 组，其包含一或多个 DBRISKMARKERS，其特异于一或多种类型糖尿病。

102.权利要求 101 的组，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

103.DBRISKMARKER 组，其包含特异于前糖尿病期疾病的一或多个 DBRISKMARKERS。

104.权利要求 103 的组，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

105.DBRISKMARKER 组，其包含选自如下的两或多个 DBRISKMARKERS：瘦素 (LEP)、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3)、抵抗素 (RETN)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1(ACE)、补体成分 4A (C4A)、CD14 分子 (CD14)、选择素 E (SELE)、集落刺激因子 1 (巨噬细胞, CSF1)、血管内皮

生长因子(VEGF)、c-反应蛋白(五聚体蛋白相关的, CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体 [AGER]), 及 CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4)。

106.一种治疗处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的一或多个对象的方法, 所述方法包括:

a. 检测出所述一或多个对象样品中存在的至少两个不同 DBRISKMARKERS 的水平增加,

b. 用一或多种糖尿病调节药物治疗所述一或多个对象, 直至所述至少两个不同 DBRISKMARKERS 的改变的水平回复至基线值, 所述基线值在处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病低风险中的一或多个对象中测量, 或者所述基线值在经一或多种糖尿病调节药物治疗后示出糖尿病风险标记得以改善的一或多个对象中测量。

107. 权利要求 105 的方法, 其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或妊娠糖尿病。

108. 权利要求 105 的方法, 其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

109. 权利要求 105 的方法, 其中所述糖尿病调节药物包括: 磺酰脲; 双胍; 胰岛素, 胰岛素类似物; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 激动剂; 双重作用 PPAR 激动剂; 胰岛素促分泌素; 胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的类似物; 二肽基肽酶 IV 的抑制剂; 胰腺脂肪酶抑制剂;  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂, 及这些药物的组合。

110. 权利要求 105 的方法, 其中使用一或多种糖尿病调节药物治疗所致糖尿病风险标记的改善包括体重指数(BMI)的降低、血糖水平降低、胰岛素水平增加、HDL 水平增加、收缩压和/或舒张压降低, 或其组合。

111. 一种评估经诊断具有前糖尿病期疾病或处于发生前糖尿病期疾病风险中的对象中糖耐量受损风险中的变化的方法, 所述方法包括:

- a. 检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平,
- b. 任选检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平,
- c. 将在步骤 a 中检测到的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值进行对比, 或者任选与在步骤 b 检测的有效量水平进行对比。

112. 权利要求 110 的方法, 其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

113. 权利要求 110 的方法, 其中所述对象患有前糖尿病期疾病。

114. 权利要求 110 的方法, 其中所述对象先前已经进行了前糖尿病期疾病的治疗。

115. 权利要求 110 的方法, 其中所述对象先前未被诊断或鉴别为患有前糖尿病期疾病。

116. 权利要求 110 的方法, 其中所述对象无前糖尿病期疾病的症状。

117. 权利要求 110 的方法, 其中所述第一个样品取自进行前糖尿病期疾病治疗之前的对象。

118. 权利要求 110 的方法, 其中所述第二个样品取自进行前糖尿病期疾病治疗之后的对象。

119. 权利要求 110 的方法, 其中所述前糖尿病期疾病的治疗包括运动疗法、膳食补充、治疗药物、手术干预及预防药物治疗。

120. 权利要求 110 的方法, 其中所述参考值得自患有糖耐量受损的一个或多个对象。

121. 一种区别诊断对象中糖尿病或前糖尿病期疾病相关疾病状态的方法, 所述方法包括:

- a. 检测对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平,

b.将在步骤 a 中检测的两或多个 DBORISKMARKERS 的有效量水平与权利要求 78 的糖尿病对象表达谱、权利要求 80 的糖耐量受损对象表达谱或者与参考值进行对比。

122.权利要求 120 的方法，其中所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。

123.权利要求 120 的方法，其中所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

124.权利要求 120 的方法，其中所述对象先前未被诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。

125.权利要求 120 的方法，其中所述对象先前未进行糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

126.权利要求 120 的方法，其中所述对象先前已经进行糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。

127.权利要求 120 的方法，其中所述对象无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

128.在一种通过分析糖尿病风险因子以诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的方法中，所述改善包括：

a.测量所述对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，

b. 测量样品中所述两或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

129.在一种通过分析糖尿病风险因子以诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的方法中，所述改善包括：

a.测量选自如下的一或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平：瘦素 (LEP)、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (ILGF3)、抵抗素 (RETN)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1 (ACE)、补体成分 4A (C4A)、CD14 分子(CD14)、选择素 E (SELE)、

集落刺激因子 1 (巨噬细胞, CSF1)、血管内皮生长因子(VEGF)、c-反应蛋白(五聚体蛋白相关的, CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体[AGER]), 及 CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4),

b.测量样品中所述一或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化, 其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

130. 在一种通过分析糖尿病风险因子以诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的方法中, 所述改善包括:

a.测量选自如下的两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平: 瘦素(LEP)、触珠蛋白(HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (ILGF3)、抵抗素(RETN)、基质金属肽酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1 (ACE)、补体成分 4A (C4A)、CD14 分子(CD14)、选择素 E (SELE)、集落刺激因子 1 (巨噬细胞, CSF1)、血管内皮生长因子(VEGF)、c-反应蛋白 (五聚体蛋白相关的, CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体[AGER])及 CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4),

b. 测量样品中所述两或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化, 其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

## 糖尿病相关标记及其应用方法

### 引入参考

本申请要求申请日为 2005 年 10 月 11 日的美国临时申请 60/725,462 的优先权。

本文中引用的每篇申请和专利以及每篇申请和专利中引用的每篇文件或参考文献(包括在每个公开专利的申请过程中,“申请引用的文件”)和相应于和/或要求这些申请和专利的优先权的每一 US 和外国申请或专利,以及每一申请引用的文件中引用或参考的每篇文件均在此明确引入本文作参考。更一般地,在本文中在权利要求书之前的参考文献列表中或在文中引用的文件或参考文献;以及每篇文件或参考文献(“本文引用的参考文献”)和在本文引用的每篇参考文献中引用的每篇文件或参考文献(包括任何厂商说明书等)均在此明确引入本文作参考。引入本文作参考的文件可以用于本发明的实施中。

### 发明领域

本发明一般性涉及与发生糖尿病的风险增加相关的生物学标记的鉴别,以及在糖尿病的诊断和预后中使用这些生物学标记的方法。

### 发明背景

糖尿病是一种特征在于胰岛素分泌不足、胰岛素功能缺陷或者这二者所致的碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢紊乱的慢性高血糖症的代谢性疾病。糖尿病的影响包括对多个器官的长期损害、功能紊乱和衰竭。糖尿病可以存在特征性症状如口渴、多尿、视力模糊、慢性感染、伤口愈合缓慢及体重减轻。在其最严重的状态中,可以发生酮症酸中毒或非酮症高渗综合症,导致木僵(stupor)、昏迷,在无有效的治疗的情况下可导致死亡。通常症状不严重、不明显,或者不存在。因此,在进行诊断之前,高血糖症足以导致病理学改变,可以长期存在功能改变,有时达到 10 年,通常是

在常规临床体检期间禁食过夜后在尿液中检测到高水平的葡萄糖而诊断。糖尿病的长期影响包括并发症的进展性发生，如具有潜在致盲的视网膜病症、可导致肾衰竭的肾脏病症、神经病症、微血管改变，及自主神经功能失调。糖尿病患者也处于发生心血管、外周血管和脑血管疾病(统称作动脉血管(arteriovascular)疾病)的高风险状态。发生癌症的风险也增加。一些发病过程参与糖尿病的发生。这些过程包括破坏胰腺分泌胰岛素的 $\beta$ 细胞而导致胰岛素缺乏的过程，及肝和平滑肌细胞的改变导致胰岛素摄取抗性。碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢的异常是由于胰岛素对靶组织的作用不足(对胰岛素不敏感或者缺乏胰岛素)所致。

不论深层原因如何，糖尿病被再分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。1 型糖尿病是由于自身免疫系统介导的胰腺 $\beta$ 细胞破坏所致。该破坏速度是可变的，迅速进展形式通常在儿童观测到，但也可以在成人中发生。1 型糖尿病的缓慢进展形式通常发生在成人中，有时称作成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)。一些患者，特别是儿童和青少年，疾病可以首先表现为酮症酸中毒。其它患者具有一定的空腹高血糖症，其在存在感染或其它应激的情况下可以迅速转变为高血糖症和/或酮症酸中毒。还有一些人，特别是成年人，可以保持许多年的 $\beta$ 细胞功能足以防止酮症酸中毒。这种形式的 1 型糖尿病通常依赖于胰岛素而生存，并处于发生酮症酸中毒的风险中。1 型糖尿病的患者胰岛素分泌减少或不分泌，表现为血浆 C-肽水平较低或不可检测。然而，有一些形式的 1 型糖尿病其病因学未知，一些这种患者具有持久的胰岛素缺乏症并具有发生酮症酸中毒倾向，但是无自身免疫迹象。这些患者被称作“1 型自发型糖尿病”。

2 型糖尿病是最常见的糖尿病形式，特征在于胰岛素功能和胰岛素分泌失调，这是其主要特征。这种形式的糖尿病在临床诊断时通常存在这两方面的失调。2 型糖尿病患者特征在于胰岛素的相对不足、甚至绝对不足，及对于胰岛素功能的抗性。至少在最初及通常在其一生中，这些个体不需要胰岛素治疗而可以生存。2 型糖尿病占糖尿病所有病例的 90-95%。

这种形式的糖尿病可能经过许多年未诊断出，因为高血糖症通常不足以严重到引起引人注意的糖尿病症状或者症状简单地未被识别。大多数 2 型糖尿病患者均肥胖，肥胖自身即可导致或加重胰岛素抗性。根据传统的体重标准未诊断为肥胖的许多人其机体脂肪主要在腹部分布的百分率增加(内脏脂肪型肥胖症)。这种类型的糖尿病很少发生酮症酸中毒，通常与另一种疾病的应激相关而发生。尽管这种形式的糖尿病患者可具有看起来正常或升高的胰岛素水平，但是如果 $\beta$ 细胞功能正常，这些糖尿病患者中的高血糖水平预期导致甚至更高的胰岛素值。因此，胰岛素分泌通常是缺陷的且不足以抵消胰岛素抗性。另一方面，一些高血糖个体具有基本正常的胰岛素功能，但是其胰岛素分泌明显受损。

糖尿病高血糖症可以通过减轻体重、增加运动量和/或药物治疗而降低。有一些生物学机制与高血糖症相关，如胰岛素抗性、胰岛素分泌及糖异生，有一些口服药物可作用于一或多种这些机制。通过生活方式和/或药物干预，葡萄糖水平可以回复至接近正常水平，但是这通常是暂时的。随着时间的推移，通常需要在治疗方案中添加另外的二线药物。通常随着时间的推移，甚至这些多种药物组合治疗均失败，此时开始胰岛素注射。

在美国有超过一千八百万的人患有糖尿病，这些人中有大约 5 万人不知其患有此病。这些人不知道患有此病及未表现出糖尿病的临床症状提出了主要的诊断和治疗挑战。

在美国有接近四千一百万人处于发生 2 型糖尿病风险中。在文献中将其称作“前糖尿病期(pre-diabetics)”。 “前糖尿病期”或者前糖尿病期对象是指与广泛人群相比处于更高的在指定时间内转变为 2 型糖尿病的风险中的任何人或人群。发生 2 型糖尿病的风险随着年龄、肥胖和缺乏运动而增加。在先前具有妊娠糖尿病的女性及在高血压和/或血脂异常的个体中更经常发生 2 型糖尿病。其发病频率在不同的人种亚群中而不同。2 型糖尿病通常具有家族性、可能是遗传性倾向，然而这种形式糖尿病的遗传学复杂，仍未被明确定义。

前糖尿病期的空腹葡萄糖水平通常介于正常与明显的糖尿病水平之间。在研究中有时测试这些人的糖耐量。异常的糖耐量或者“糖耐量受损”可以是个体处于将发生糖尿病的指征；其需要应用餐后 2 小时糖耐量测试进行检测。然而，已经示出糖耐量受损其自身是完全无症状的并且与任何功能丧失无关。事实上，胰岛素分泌对于混合饮食的应答与对纯葡萄糖负荷的应答相比通常更强；因此糖耐量受损的大多数人在其日常生活中很少发生(如果发生的话)高血糖症，除了他们经历诊断性糖耐量测试时。因此，糖耐量受损的重要性是其具有鉴别处于未来发生疾病的高风险中的人群的能力(Stern et al, 2002)。在 Stern 及其它人进行的研究中，糖耐量受损作为未来转变为 2 型糖尿病预示因子的灵敏性和假阳性率分别为 50.9% 和 10.2%，表示在受试者工作特性曲线下面积为 77.5%及 p 值为 0.20。由于其成本、可靠性和不便之处，口服糖耐量测试在常规临床实践中很少应用。另外，基于口服糖耐量测试诊断的糖尿病患者具有随后回复为正常水平的较高比率，事实上这可代表假阳性诊断。Stern 及其它人报告了与符合常规口服或临床诊断标准的人相对比，这种病例几乎有 5 倍很可能发生 7-8 年后回复为非糖尿病状态。显然，需要一种评定未来发生糖尿病风险的改良的方法。

通常发现具有糖耐量受损的人具有至少一或多种常见的动脉血管疾病风险因子。一些研究人员将这种聚类(clustering)称作“X 综合征”或者“代谢综合征”，可以是前糖尿病期的指征。这个聚类中的每个成分均单独地传达发生动脉血管疾病和糖尿病风险增加的信号，但是组合在一起可以更显著。这意味着对具有高血糖症及其它代谢综合征特征的对象进行治疗不仅要控制血液葡萄糖，而且还要包括降低其它动脉血管疾病风险因子的策略。另外，这种风险因子对于糖尿病或前糖尿病期是非特异性的，其自身不是诊断糖尿病或者处于糖尿病状态的基础。

另外应注意到转变为糖尿病的风险增加意味着转变为动脉血管疾病和事件的风险增加。糖尿病自身是动脉血管疾病的最显著的风险因子之一，

事实上其通常被称作“冠心病等价物”，代表动脉血管事件的 10 年风险期(ten-year risk of an arteriovascular event)高于 20%，与稳定心绞痛范围类似，且仅低于最显著的独立风险因子如先前的动脉血管事件的生存率。对于其它动脉血管疾病如周围动脉疾病或脑血管疾病也如此。

已经充分证实了在检测到血糖问题如糖尿病之前，前糖尿病期可以存在 10 年或更多年。用药物如阿卡波糖(acarbose)、二甲双胍(metformin)、曲格列酮(troglitazone)和罗格列酮(rosiglitazone)治疗前糖尿病期可以延迟或预防糖尿病；但是很少的前糖尿病期得以治疗。一个主要原因是如上述没有简便的实验室检测方法确定个体发生糖尿病的真实风险。因此，本领域需要鉴别和诊断还不是糖尿病但是处于发生糖尿病高风险中的这些个体的方法。

### 发明概述

本发明涉及这样的发现，即对象中存在某些生物学标记如蛋白质、核酸、多态现象、代谢物及其它分析物以及某些生理学症状和状态与发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加相关，所述病症例如但非限于代谢综合征(X 综合征)，特征在于葡萄糖调节受损和/或胰岛素抗性的病症，如糖耐量受损 (IGT)和空腹血糖受损(IFG)，但是这种对象不展示这些病症的一些或所有常规风险因子，或者对象不存在这些病症的症状。

因此，本发明提供了糖尿病或前糖尿病期疾病的生物学标记，其可用于监测或评定对象经历这种糖尿病或前糖尿病期疾病的风险、用于诊断或者鉴别患有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象、监测发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险、监测接受糖尿病或前糖尿病期治疗的对象、在糖尿病或前糖尿病期疾病相关疾病与其它疾病之间进行区别诊断、或者对糖尿病或前糖尿病期疾病进行亚分类、评估糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的变化、及选择用于治疗糖尿病或前糖尿病期疾病对象的治疗方法，或者用于治疗处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象。优选地，本发明提供了生物学标记的应用，一些标记与糖尿病不相关或者迄今还未鉴别为糖尿病

相关因子，但是与可导致发生糖尿病或前糖尿病期疾病的早期生物学改变相关，所述应用用于检测和鉴别未出现糖尿病任一症状的对象，即无糖尿病或前糖尿病期疾病症状的对象、或者仅具有潜在前糖尿病期疾病的非特异性指征如动脉血管风险因子的对象、或者未出现或出现很少数糖尿病常规风险因子的对象。显然，本发明公开的一些生物学标记在糖尿病的诊断中具有很小的个体显著性，但当与其它公开的标记组合(在“组(panel)”中)并组合本发明公开的数学分类算法时，可以将前糖尿病期患者或人群与非糖尿前期人群明显区分开。

因此，本发明一方面提供了一种具有预定的预测水平的评定对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的方法，所述方法包括：测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，并测量样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的水平中的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

在一个实施方案中，所述糖尿病包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病或者妊娠糖尿病。在其它实施方案中，所述前糖尿病期疾病包括 IFG、IGT、代谢综合征或 X 综合征。

DBRISKMARKERS 的水平可以通过电泳或者免疫化学方法测量。在进行免疫化学检测的情况中，所述检测可以通过放射性免疫测定、免疫荧光测定或者酶联免疫吸附测定来进行。所述检测也可以通过特异性寡核苷酸杂交而实现。

在一些实施方案中，所述对象先前未经诊断或鉴别为具有糖尿病或者前糖尿病期疾病。在其它实施方案中，所述对象无糖尿病或前糖尿病期疾病症状。

本发明利用的样品可以是血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、腹水、骨髓、间质液、唾液或尿液。

在本发明的一个实施方案中，测量了五或更多个 DBRISKMARKERS 的表达水平，但是也可以包括测量 10 或更多个、25 或更多个、或者 50 或更多个 DBRISKMARKERS。

另一方面，本发明提供了一种以预定的可预测水平诊断或鉴别具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象的方法，所述方法包括测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，并将所述一或多个(或者两或多个)的 DBRISKMARKERS 有效量水平与参考值进行对比。

在一个实施方案中，所述参考值是指数值。所述参考值也可以得自关于糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个风险预测算法或者计算指数。

本发明另一方面提供了一种具有预定的预测水平的评定对象发生糖耐量受损风险的方法，所述方法包括测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，并测量样品中所述一或多个(或者两或多个)DBRISKMARKERS 水平的临床显著改变，其中所述改变表示对象发生糖耐量受损的风险增加。

在一个实施方案中，所述对象先前未经诊断为糖耐量受损。在另一个实施方案中，所述对象无糖耐量受损症状。

另一方面，本发明提供了一种具有预定的预测水平的诊断或鉴别具有糖耐量受损的对象的方法，所述方法包括测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，并将所述一或多个(优选两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值进行对比。

或者，所述参考值可以得自关于糖耐量受损的一或多个风险预测算法或者计算指数。

本发明的另一方面提供了一种具有预定的预测水平的评定对象的糖尿病或前糖尿病期疾病的进展的方法，所述方法包括(a)检测在第一时间期间

获取的对象的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(b)检测在第二时间期间获取的对象的第二个样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(c)将在步骤(a)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤(b)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平进行对比或者与参考值进行对比。

在一个实施方案中，所述对象先前已经诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。在另一个实施方案中，所述对象先前已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。在另一个实施方案中，所述对象先前未经诊断或鉴别为患有糖尿病或前糖尿病期疾病。在其它实施方案中，所述对象无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

在本发明中，所述第一个样品可以在对糖尿病或前糖尿病期疾病进行治疗之前从所述对象获取。所述第二个样品可以在对糖尿病或前糖尿病期疾病进行治疗之后从所述对象获取。参考值可以得自患有糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个对象。

在本发明的另一方面中，提供了一种具有预定的预测水平的评定对象的与糖尿病或前糖尿病期疾病相关的糖耐量受损的进展的方法，所述方法包括(a)检测在第一时间期间获取的对象的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(b)检测在第二时间期间获取的对象的第二个样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(c)将在步骤(a)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤(b)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平进行对比或者与参考值进行对比。

所述对象可以是先前已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗。所述对象也可以是先前未经诊断或鉴别为具有糖耐量受损或者患有糖尿病或

前糖尿病期疾病。或者，所述对象可以无糖耐量受损症状或者无糖尿病或前糖尿病期疾病的症状。

另一方面，本发明提供了一种具有预定的预测水平的监测糖尿病或前糖尿病期治疗效力的方法，所述方法包括(a)检测在第一时间期间获取的对象的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(b)检测在第二时间期间获取的对象的第二个样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(c)将在步骤(a)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与在步骤(b)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平进行对比或者与参考值进行对比，其中治疗效力通过对象的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量的变化而监测。

在一个实施方案中，糖尿病或前糖尿病期的治疗包括运动疗法、膳食补充、治疗药物、手术干预及预防措施。在另一个实施方案中，所述参考值得自通过一或多种糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗方法而示出糖尿病风险因子得以改善的一或多个对象。

治疗效力另外可以通过检测体重指数(BMI)、胰岛素水平、血糖水平、HDL 水平、收缩压和/或舒张压或者这些指标组合的改变而监测。血糖的改变可以通过口服葡萄糖耐量试验进行检测。

本发明另一方面提供了一种具有预定的预测水平的选择针对经诊断患有或处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的治疗方案的方法，所述方法包括(a)检测在第一时间期间获取的对象的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(b)任选检测在第二时间期间获取的对象的第二个样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(c)将在步骤(a)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平

与参考值进行对比，或者任选与在步骤(b)中检测的所述一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平进行对比。

本发明还提供了糖尿病参考表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个标记的标记水平的模式，其得自不患有糖尿病的一或多个对象。

本发明也提供了糖耐量受损参考表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个标记的标记水平的模式，其得自不具有糖耐量受损的一或多个对象。

另一方面，本发明提供了糖尿病对象表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个标记的标记水平的模式，其得自患有糖尿病、处于发生糖尿病风险中或者在进行糖尿病治疗的一或多个对象。

另一方面，本发明提供了糖耐量受损对象表达谱，包括有效量的选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个标记的标记水平的模式，其得自已经出现糖耐量受损、处于发生糖耐量受损风险中或者在进行糖耐量受损治疗的一或多个对象。

本发明还提供了一种试剂盒，其包含多个 DBRISKMARKER 检测试剂，其检测选自 DBRISKMARKERS 1-260 的相应 DBRISKMARKERS，足以产生本发明的表达谱。所述检测试剂可包含一或多种抗体或其片段。或者或另外，所述检测试剂可包含一或多种寡核苷酸或者一或多种适体 (aptamers)。

另一方面，本发明还提供了一种可机读介质，其含有本发明的一或多种糖尿病参考表达谱，或者本发明的一或多种糖尿病对象表达谱，及任选其它测试结果和对象信息。

本发明也涵盖了这样的可机读介质，其含有本发明的一或多种糖耐量受损参考表达谱，或者本发明的一或多种糖耐量受损对象表达谱，及任选其它测试结果和对象信息。

另一方面，本发明提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组(panel)，其是糖尿病或前糖尿病期疾病相关生理学和/或生物化学途径的指标。在一个实施方案中，所述生理学和生物化学途径除了与 1 型和 2 型糖尿病通常相关的那些途径之外还包括自身免疫调节、炎症和内皮功能(包括细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞粘附分子(CAMs)、粘着斑(focal adhesions)、白细胞跨内皮迁移、天然杀伤细胞介导的细胞毒性、肌动蛋白细胞骨架的调节，粘附/紧密/缝隙连接，及胞外基质 (ECM)-受体相互作用)、脂肪细胞发生和维持(包括脂肪细胞因子、细胞周期、细胞凋亡及神经活性配体-受体相互作用)，以及造血细胞系、补体和凝血级联、胞内和胞外细胞信号传导途径(包括 mTOR、TGF- $\beta$ 、MAPK、胰岛素、GnRH、Toll-样受体、Jak-STAT、PPAR、T-细胞受体、B-细胞受体、Fc $\epsilon$ RI、钙、Wnt 及 VEGF 信号传导途径及其它细胞通信机制)。

本发明还提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，其是糖尿病或前糖尿病期疾病相关位点的指标，其中所述位点可包含 $\beta$ 细胞、内皮细胞、骨骼肌和平滑肌细胞，或者外周血管、心血管或者脑血管动脉。

在其它方面，本发明提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，其是糖尿病或前糖尿病期疾病进展的指标。

本发明进一步提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，其是糖尿病或前糖尿病期疾病进展速度的指标。本发明还涉及包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，其特异于一或多种类型糖尿病；本发明还提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，其特异于前糖尿病期疾病。

本发明提供了包含一或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组，所述 DBRISKMARKER 选自数学分类算法和因子分析途径，其中利用对象的相关历史队列研究(relevant past cohort)或者在这种历史队列研究

中产生的计算指数的。特别地，包含一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的 DBRISKMARKER 组选自公开的 DBRISKMARKERS 的亚集，所述亚集包括瘦素 (LEP)、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3)、抵抗素 (RETN)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1 (ACE)、补体成分 4A (Rogers 血液组)(C4A)、CD14 分子(CD14)、选择素 E (内皮细胞粘附分子)(SELE)、集落刺激因子 1 (巨噬细胞) (CSF1)、及血管内皮生长因子 (VEGF)、c-反应蛋白、五聚体蛋白-相关蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体 [AGER])、CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4)及其在使用一或多个这些 DBRISKMARKERS 的数学分类算法中的统计学和/或功能等价物。

本发明还涵盖了一种治疗处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的一或多个对象的方法，所述方法包括检测所述一或多个对象样品中存在的至少一个、优选两个不同 DBRISKMARKERS 的水平增加的情况；用一或多种糖尿病调节药物治疗所述一或多个对象，直至所述至少一个、优选两个不同 DBRISKMARKERS 的改变的水平回复至基线值，所述基线值是在处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病低风险的一或多个对象中测量，或者在经一或多种糖尿病调节药物治疗后示出糖尿病风险标记得以改善的一或多个对象中测量。

所述糖尿病调节药物可包括磺酰脲、双胍、胰岛素、胰岛素类似物、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )激动剂、双重作用 PPAR 激动剂、胰岛素分泌促进剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)的类似物、二肽基肽酶 IV (DPP4)的抑制剂、胰脂肪酶抑制剂、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂，及这些药物的组合。在一个实施方案中，由用一或多种糖尿病调节药物治疗后引起的糖尿病风险标记的改善包括体重指数(BMI)降低、血糖水平降低、胰岛素水平升高、HDL 水平升高、收缩压和/或舒张压降低，或者其组合。

另一方面，本发明提供了一种评估经诊断患有或者处于发生前糖尿病期疾病风险中的对象发生糖耐量受损风险的变化变化的方法，所述方法包括(a)检测在第一时间期间从对象获取的第一个样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；(b)任选检测在第二时间期间从对象获取的第二个样品中一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；将在步骤(a)中检测的一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与参考值对比，或者任选与在步骤(b)获得的有效量水平对比。

本发明进一步提供了一种区别诊断对象中糖尿病或前糖尿病期疾病相关疾病的方法，所述方法包括(a)检测所述对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平；将在步骤(a)中检测的一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 的有效量水平与本发明的糖尿病对象表达谱对比、与本发明的糖耐量受损对象的表达谱对比，或者与参考值对比。

另外，在通过分析糖尿病风险因子进行诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险中的对象的方法中，本发明提供了一种改良方法，包括测量对象样品中选自 DBRISKMARKERS 1-260 的一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平，并测量样品中一或多个(或者两或多个) DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

在本发明的另一方面，在通过分析糖尿病风险因子进行诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病的对象的方法中，本发明提供了一种改良方法，包括测量选自如下的一或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平：瘦素 (LEP)、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (ILGF3)、抵抗素(RETN)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1 (ACE)、补体成分 4A (C4A)、CD14 分子(CD14)、选择素 E (SELE)、集落刺激因子 1 (巨噬细胞，CSF1)、及血管内皮生长因子

(VEGF)、c-反应蛋白，五聚体蛋白相关的(CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体[AGER])、及 CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4)，并测量样品中所述一或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

在通过分析糖尿病风险因子进行诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病的对象的方法中，本发明提供了一种改良方法，包括测量选自如下的一或多个 DBRISKMARKERS 的有效量水平：瘦素 (LEP)、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3)、抵抗素(RETN)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、血管紧张素 I 转换酶(肽基二肽酶 A)-1 (ACE)、补体成分 4A (C4A)、CD14 分子(CD14)、选择素 E (SELE)、集落刺激因子 1 (巨噬细胞, CSF1)、血管内皮生长因子(VEGF)、c-反应蛋白，五聚体相关的 (CRP)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、RAGE (晚期糖化终产物特异性受体[AGER])及 CD26 (二肽基肽酶 4, DPP4)，并测量样品中所述两或多个 DBRISKMARKERS 水平的临床显著变化，其中所述变化表示对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加。

除非特别描述，本文所用所有技术和学术术语均具有本领域技术人员通常理解的相同含义。尽管可以使用与本发明所述相似或等价的方法和材料，但是在下文描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献在此均以其全部内容并入作参考。在有冲突的情况下，对本说明书包括定义加以调整。另外，本发明描述的材料、方法和实施例仅是例证本发明而无限制本发明之意。

通过如下详细描述和权利要求书将显而易见本发明的其它特点。

## 附图简述

如下详细描述只是为了例证本发明而无限制本发明之意，可以结合并入作参考的附图而更加明了，其中：

图 1 是描述从正常状态至前糖尿病期至糖尿病的疾病进展中 DBRISKMARKER 生理学和生物化学途径和分类(categories)的流程图。

图 2 是描述 DBRISKMARKERS 的类别及希望的特性的示意图，示出了与正常相比，可用于诊断具有前糖尿病期疾病及糖尿病的对象的一些不同示例模式。

图 3A - 3RR 是 KEGG 途径示意图，在每个公开的途径中突出显示了三或更多个 DBRISKMARKERS。

图 3A 示出神经活性配体-受体相互作用。

图 3B 示出细胞因子-细胞因子受体相互作用。

图 3C 示出脂肪细胞因子信号传导途径。

图 3D 示出有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号传导途径。

图 3E 示出胰岛素信号传导途径。

图 3F 示出 1 型糖尿病途径。

图 3G 示出细胞凋亡信号传导途径。

图 3H 示出补体和凝血级联。

图 3I 示出 Jak-STAT 信号传导途径。

图 3J 示出造血细胞系。

图 3K 示出 PPAR 信号传导途径。

图 3L 是 Toll-样受体信号传导途径。

图 3M 示出 T 细胞受体信号传导途径。

图 3N 示出粘着斑信号传导途径。

图 3O 示出 2 型糖尿病途径。

图 3P 是胰腺癌信号传导途径。

图 3Q 示出 mTOR 信号传导途径。

图 3R 示出 TGF- $\beta$ 信号传导途径。

图 3S 是钙信号传导途径。

图 3T 示出天然杀伤细胞介导的细胞毒性途径。

图 3U 示出 B 细胞受体信号传导途径。

图 3V 示出 FcεRI 信号传导途径。

图 3W 示出白细胞跨内皮迁移的途径。

图 3X 示出花生四烯酸代谢途径。

图 3Y 示出 Wnt 信号传导途径。

图 3Z 示出 VEGF 信号传导途径。

图 3AA 示出细胞粘附分子相互作用。

图 3BB 示出肌动蛋白细胞骨架的调节。

图 3CC 示出关于神经胶质瘤的相互作用。

图 3DD 示出烟酸和烟碱代谢。

图 3EE 示出粘附连接的信号传导途径。

图 3FF 示出紧密连接的信号传导途径。

图 3GG 示出关于抗原处理和呈递的相互作用。

图 3HH 示出关于长期增强的相互作用。

图 3II 示出 GnRH 信号传导途径。

图 3JJ 示出关于结肠直肠癌的相互作用。

图 3KK 示出在细胞连接处的相互作用。

图 3LL 示出参与神经变性疾病的途径。

图 3MM 示出细胞周期信号传导途径。

图 3NN 示出 ECM-受体相互作用。

图 3OO 示出参与昼夜节律的相互作用。

图 3P 示出参与长期抑郁的相互作用。

图 3QQ 示出关于 Huntington's 病的相互作用。

图 3RR 示出参与幽门螺杆菌感染的信号传导途径。

图 4A - 4F 列出了其中仅一或两个 DBRISKMARKERS 的 KEGG 途径。

图 5A - 5E 是对所述标记在正常、前糖尿病期及糖尿病患者样品之间进行 ANOVA 分析，示出选择的各个 DBRISKMARKERS 的前糖尿病期的分类性能特性的实例。

图 6 以表格形式描述了在没有数学算法的情况中成对的 DBRISKMARKERS 在前糖尿病期与正常群体的分类中的额外 ROC 性能特性，表明在付出特异性降低的代价下换取的灵敏性增加。

图 7 示出分类算法性能中的改变，其中加入多个 DBRISKMARKERS、利用正向选择(forward selection)算法，通过 R2 相对于参考的糖尿病转变风险性而测量。

图 8 示出一组 50 个 DBRISKMARKERS 的所有可能的三个标记组合的性能特性的三维图示，突出显示区为最高性能组合。

图 9 是示出图 6 示出的所有可能的三个标记组合的性能分布的柱状图。

图 10 是示出图 6 所示 DBRISKMARKERS 的 Euclidean 标准距离的数学聚类和分类树。

图 11 示出通过可用于构建选择本发明的 DBRISKMARKERS 的组的 8 个位置分类(Position Categories)所选择的 DBRISKMARKERS 的列表。

图 12 列出了根据本发明的方法使用选自位置分类的三个 DBRISKMARKERS 组成的 25 个高效 DBRISKMARKER 组。当用于实施例所述样品及非糖尿病患者的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法计算的 R2 值范围是 0.300-0.329。

图 13 列出了根据本发明的方法使用选自位置分类的八个 DBRISKMARKERS 组成的 25 个高效 DBRISKMARKER 组。当用于实施例所述样品及非糖尿病患者的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法计算的 R2 值范围是 0.310-0.475。

图 14 列出了根据本发明的方法使用选自位置分类的十八个 DBRISKMARKERS 组成的 25 个高效 DBRISKMARKER 组。当用于实施

例所述样品及非糖尿病患者的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法计算的 R2 值范围是 0.523 -0.6105，

图 15 是当用于所述实施例中样品及非糖尿病患者队列的样品时，分别针对最高性能的三个、八个和十八个 DBRISKMARKERS 组进行的 ROC 曲线图和 AUC 统计表。

图 16 是当用于所述实施例中样品及非糖尿病患者队列的样品时，三个相对最高性能的各个 DBRISKMARKERS 标记的 ROC 曲线图和 AUC 统计表。

图 17 是表明本发明方法的典型结果的标准曲线。在证实了标准工作曲线后，对 24 个血清样品进行分析以确定临床样品中靶分析物的正常分布。

图 18 显示了 92 个样品中针对 25 个生物标记的单一分子检测数据的示例图示。

## 发明详述

本发明涉及具有糖尿病或前糖尿病期疾病或者具有发生糖尿病或前糖尿病期疾病倾向的对象相关的生物学标记的鉴别。因此，本发明特征在于通过检测本发明公开的生物学标记鉴别具有发生糖尿病或前糖尿病期疾病倾向的对象的方法，所述对象包括无糖尿病或前糖尿病期疾病症状的那些对象。这些生物学标记也可用于监测进行糖尿病或前糖尿病期疾病治疗的对象，及用于选择对于具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象有效的治疗方法，其中这种治疗的选择和应用延缓了糖尿病或前糖尿病期疾病的进展，或者基本上延缓或防止其发生。

本发明中“糖尿病”包括 1 型糖尿病(自身免疫型和先天型)和 2 型糖尿病(统称作糖尿病)。世界卫生组织规定空腹血浆葡萄糖浓度的诊断值为 7.0 mmol/l (126 mg/dl)，高于其 (全血浓度为 6.1 mmol/l 或 110 mg/dl)，或者餐后 2 小时葡萄糖水平 $\geq$ 11.1 mmol/L ( $\geq$ 200 mg/dL)为糖尿病。其它提示

或表示处于糖尿病高风险中的值包括升高的动脉血压 $\geq 140/90$  mm Hg、升高的血浆甘油三酯水平( $\geq 1.7$  mmol/L; 150 mg/dL)和/或低 HDL-胆固醇水平(男性 $<0.9$  mmol/L, 35 mg/dl; 女性 $<1.0$  mmol/L, 39 mg/dL)、向心性肥胖(男性腰臀比 $>0.90$ , 女性腰臀比 $> 0.85$ )和/或体重指数超过  $30 \text{ kg/m}^2$ 、微量白蛋白尿, 其中尿白蛋白排泄率 $\geq 20 \mu\text{g/min}$  或者白蛋白: 肌酸酐比率 $\geq 30 \text{ mg/g}$ 。

“前糖尿病期疾病”是指介于正常葡萄糖稳态与代谢状态与确诊的糖尿病之间的代谢状态。前糖尿病期疾病包括但非限于代谢综合征 (“X 综合征”)、糖耐量受损 (IGT)和空腹血糖受损(IFG)。IGT 是指餐后葡萄糖调节异常, 而 IFG 是指在空腹时测定的异常。世界卫生组织规定 IFG 的值为空腹血糖浓度为  $6.1 \text{ mmol/L}$  ( $100 \text{ mg/dL}$ )或更高(全血血糖浓度为  $5.6 \text{ mmol/L}$ ,  $100 \text{ mg/dL}$ ), 但是低于  $7.0 \text{ mmol/L}$  ( $126 \text{ mg/dL}$ )(全血血糖浓度为  $6.1 \text{ mmol/L}$ ;  $110 \text{ mg/dL}$ )。根据国家胆固醇教育计划(NCEP), 代谢综合征标准为具有如下至少三个标准: 血压 $\geq 130/85$  mm Hg, 空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ , 腰围 $>102 \text{ cm}$  (男性)或者 $>88 \text{ cm}$  (女性), 甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ , HDL 胆固醇  $<1.0 \text{ mmol/L}$  (男性) 或  $1.3 \text{ mmol/L}$  (女性)。

本发明中前糖尿病期疾病是指具有高于正常的转变为确诊 2 型糖尿病的预期速度的个体或群体的生理状态。前糖尿病期疾病群体中转变为确诊 2 型糖尿病的这种绝对的预期速度可以达到每年 1%或以上, 优选每年 2%或以上。其也可以描述为风险四分位数之间的相对于正常人的风险或者描述为不同生物标记与指数分值之间的似然比, 包括来自本发明的那些。除非另外说明, 并且不受限制地, 当本文描述前糖尿病期的分类阳性诊断时, 其是通过一组患者实验确定的, 该组患者转化为 2 型糖尿病的预期转化率为在未来 7.5 年里每年 2%, 或者对于在一给定阈值(选择的前糖尿病期临床截止值)测试的患者而言为 15%。当产生前糖尿病期转变风险的连续测量时, 具有“前糖尿病期疾病”包括高于在正常参考或普通未选择的正常流行人群中观察到的任何预期年转化率。

“糖耐量受损”(IGT)是指血糖水平高于正常,但是未高至可以诊断为糖尿病的程度。基于75-g口服葡萄糖耐量试验,IGT对象的餐后2小时葡萄糖水平为140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol)。这些葡萄糖水平高于正常,但是低于诊断糖尿病的水平。糖耐量受损或者空腹血糖受损的对象具有发生糖尿病的高危性,因此是初级预防的重要目标。

“胰岛素抗性”是指其中体细胞变成抵抗胰岛素的作用的状况,即对于指定量胰岛素的正常应答降低。结果,需要较高水平的胰岛素以发挥胰岛素的功能。

术语“正常葡萄糖水平”与“糖耐量正常”可互换使用,是指空腹静脉血浆葡萄糖浓度低于6.1 mmol/L (110 mg/dL)。虽然这个量是任意的,这个值在经证实为正常葡萄糖耐量的对象中观测到,但是一些人通过口服葡萄糖耐量试验(OGTT)测定为具有IGT。

已经鉴别了260个生物学标记,发现其在糖尿病或者出现前糖尿病期疾病特征性症状或者前糖尿病期(如本文所规定)对象中的存在或浓度水平有变化或改变,所述那些对象例如是胰岛素抗性、 $\beta$ 细胞功能改变或者基于已知临床参数或风险因子如糖尿病家族史、低活动量、饮食匮乏、体重过重(特别是腰围)、年龄高于45岁、高血压、高甘油三酯水平、HDL胆固醇低于35、先前经鉴别为糖耐量受损、先前妊娠期糖尿病(妊娠糖尿病)或者生出体重超过9磅的婴儿及种族而处于发生糖尿病风险中的那些对象。

本发明的生物学标记和方法使得本领域技术人员可以鉴别、诊断或者另外评定未出现糖尿病或前糖尿病期疾病的任何症状、但是也许处于发生糖尿病或经历前糖尿病期疾病特征性症状风险中的那些对象。

本发明中所用术语“生物学标记”包含但非限于蛋白质、核酸、蛋白质和核酸的多态性、元素、代谢物及其它分析物。生物学标记也可以包括突变体的蛋白质或突变体的核酸。文中所用术语“分析物”可以意味着被测量的任何物质,可包含电解质和元素如钙。最后,生物学标记也可以是

指健康状态的非分析物生理学标记，包括其它临床特征，例如但非限于年龄、种族、舒张压和收缩压、体重指数及静息心率。

表 1 中概括了在具有糖尿病或前糖尿病期疾病或者具有发生糖尿病或前糖尿病期疾病倾向的对象中水平改变的蛋白质、核酸、多态性和代谢物，在本文统称作“糖尿病相关蛋白质”、“DBRISKMARKER 多肽”或者“DBRISKMARKER 蛋白质”。编码所述多肽的相应核酸称作“糖尿病风险相关核酸”、“糖尿病风险相关基因”、“DBRISKMARKER 核酸”或者“DBRISKMARKER 基因”，除非特别指出，“DBRISKMARKER”、“糖尿病风险相关蛋白质”、“糖尿病风险相关核酸”是指本文公开的任何序列。也可以测量所述 DBRISKMARKER 蛋白质或核酸的相应代谢物，以及任何前述常规风险标记的代谢物，这些代谢物包括但非限于硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、c-肽、氢化可的松、维生素 D3、5-羟色胺(5-HT, 血清素)、oxyntomodulin、雌激素、雌二醇，及洋地黄样因子，在此称作“DBRISKMARKER 代谢物”。健康状态下的非分析物生理学标记(例如年龄、种族、舒张压或收缩压、体重指数及其它非分析物测量数据统称作常规风险因子)称作“DBRISKMARKER 生理学”。从一或多个、优选两或多个前述 DBRISKMARKERS 的数学组合测量中产生的计算指数称作“DBRISKMARKER 指数”。蛋白质、核酸、多态性、突变体的蛋白质及突变体的核酸、代谢物及其它分析物以及通常的生理学测量数据和指数包括在“DBRISKMARKERS”的广义范畴中。

本发明中“对象”优选是哺乳动物。所述哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛，但非限于这些动物。除了人之外的哺乳动物可有利地用作对象，代表糖尿病或前糖尿病期疾病模型。对象可以是雌性或雄性的。对象可以是先前已经诊断或鉴别为具有糖尿病或前糖尿病期疾病，任选已经进行了糖尿病或前糖尿病期疾病治疗的那些对象。或者，对象也可以是先前未经诊断为具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象。例如，对象可以是具有糖尿病或前糖尿病期疾病的一或多个风险

因子的对象，或者未出现糖尿病风险因子的对象，或者无糖尿病或前糖尿病期疾病症状的对象。对象也可以是患有或处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病高风险中的对象。

本发明中“样品”是分离自对象的生物学样品，可包括例如血清、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、淋巴液、腹水、组织液(也称作细胞外液，包含在细胞之间的空间内发现的液体，包括龈沟液)、骨髓、唾液或尿液。

在本发明中可以检测一或多个、优选两或多个 DBRISKMARKERS。例如，可以检测 2、5、10、15、20、40、50、75、100、125、150、175、200、210、220、230、240、250、或更多个 DBRISKMARKERS。在一些实施方案中，可以检测所有 260 个 DBRISKMARKERS。可以检测的优选的 DBRISKMARKERS 数目范围是 1-260，特别是 2、5、10、20、50、75、100、125、150、175、200、210、220、230、240、250、直至所有已知的 DBRISKMARKERS，特别是 5、10、20、50 和 75 个。特别优选的数目范围包括 2-5、2-10、2-50、2-75、2-100、5-10、5-20、5-50、5-75、5-100、10-20、10-50、10-75、10-100、20-50、20-75)、20-100、50-75、50-100、100-125、125-150、150-175、175-200、200-210、210-220、220-230、230-240、240-250，及 250 至多于 250 个。

### 诊断和预后方法

发生糖尿病或前糖尿病期的风险可以以“预定的预测水平(pre-determined level of predictability)”检测测试样品(例如对象的样品)中 DBRISKMARKER 蛋白、核酸、多态性、代谢物及其它分析物的“有效量”，并将该有效量与参考值或指数值对比，通常利用数学算法将多个单独的 DBRISKMARKERS 结果组合成一个测量数据或指数。可任选地选择经鉴别发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险增加的对象接受治疗，如给予预防或治疗化合物例如本文所述“糖尿病调节药物”或者进行运动疗法或者膳食补充以防止或延缓糖尿病或前糖尿病期疾病的发作。分离自所述对

象的样品可包括例如血液、血浆、血细胞、内皮细胞、活检组织、淋巴液、血清、骨髓、腹水、组织液(包括例如龈沟液)、尿液、唾液, 或者其它体液。

可以测量测试样品中的 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物的量, 并将该量与正常对照水平进行比较。术语“正常对照水平”是指在未患有糖尿病或前糖尿病期疾病及不可能患有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象中通常发现的 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物的水平或者 DBRISKMARKER 生理学水平或指数, 例如从经监测直至高龄及发现未发生糖尿病或前糖尿病期疾病的年轻对象中收集的样品。或者, 正常对照水平可以是指在患有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象中通常发现的 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物的水平。正常对照水平可以是范围或指数。或者, 正常对照水平可以是得自先前测试对象的模式数据库。得自对象样品中 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物水平较正常对照水平的变化可表示所述对象患有或者处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中。相反, 当所述方法是预防性应用时, 得自对象的样品中的 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物与正常对照水平相比处于相似水平, 可表示所述对象未患有糖尿病或前糖尿病期疾病、未处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中或者处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病低风险中。

DBRISKMARKERS 水平中的差异优选具有统计学显著性。“统计学显著性”是指所述变化高于偶然性预期发生的水平。统计学显著性可以通过本领域已知的方法确定。例如, 统计学显著性可以通过 p 值确定。所述 p 值是概率的测量指标, 在实验期间组间差异偶然发生( $P(z > \text{观察到的 } z)$ )。例如, p 值为 0.01 是指 100 次机会中有 1 次结果是偶然发生。p 值越低, 则越可能组间差异是由治疗引起。如果 p 值为至少 0.05, 则所述变化具有统计学显著性。优选 p 值为 0.04、0.03、0.02、0.01、0.005、0.001 或

更低。如下文所述，无限制本发明之意，达到统计学显著性通常但不总是需要组合使用一些 DBRISKMARKERS，并与数学算法组合，以达到统计学显著性 DBRISKMARKER 指数。

关于区分具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象与处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的检测、分析或方法的能力的检测、分析或方法的“诊断精确性”基于所述对象的 DBRISKMARKER 水平是否具有“临床显著存在”或者“临床显著改变”。“临床显著存在”或者“临床显著改变”是指所述对象中 DBRISKMARKER 的存在(例如质量如毫克、毫微克，或者质量/体积如毫克/分升或者每单位体积的转录体拷贝数)或者 DBRISKMARKER 的改变(通常地在来自对象的样品中)高于 DBRISKMARKER 预定截止值点(或者阈值)，因此表示所述对象具有糖尿病或前糖尿病期疾病，足够高水平存在的所述蛋白质、核酸、多态性、代谢物或分析物是标记。

本发明可用于产生转变为 2 型糖尿病的风险性的分类或连续测量方法，由此诊断属于前糖尿病期类别的对象。

在分类(categorical)方案中，本发明的方法可用于区分正常与前糖尿病期对象群体。在本发明的这种应用中，术语“高度诊断精确性”和“极高诊断精确性”是该 DBRISKMARKER (或 DBRISKMARKER 指数；其中 DBRISKMARKER 值包含任何单独的测量值，不论是单一的 DBRISKMARKER 或得自 DBRISKMARKERS 指数)的检测或分析具有正确(精确)表示前糖尿病期存在与否的预定截止值点。优选的检测应具有理想的精确性。因此，对于糖尿病对象，所述检测应表明唯一阳性检测结果，不报告任何阴性对象(应无假阴性)。换句话说，检测的“灵敏性”(真阳性率)为 100%。另一方面，对于不具有前糖尿病期疾病的对象，所述检测应表明唯一阴性检测结果，不报告任何阳性对象(无假阳性)。换句话说，“特异性”(真阴性率)为 100%。见例如 O'Marcaigh AS, Jacobson RM, "Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent

Misleading Or Confusing Results,” Clin. Ped. 1993, 32(8): 485-491 所述，其论述了例如一种临床诊断检测方法的特异性、灵敏性及阳性和阴性预测值。在其它实施方案中，本发明可用于区分前糖尿病期与糖尿病，或者用于区分糖尿病与正常状态。这种应用可需要不同的 DBRISKMARKER 组、数学算法和/或截止值点，但是服从于对于指定应用进行相同的前述精确诊断测量。

在分类诊断疾病方面，一种检测方法(或分析方法)的割点或阈值的改变通常改变灵敏性和特异性，但是处于性质上负相关关系。例如，如果割点降低，则检测群体中更多的对象通常具有超过割点或阈值的检测结果。由于具有高于割点的检测结果的对象被报告为具有用该检测方法进行检测的所述疾病、病症或综合征，因此降低割点将导致更多的对象被报告为具有阳性结果(例如其具有糖尿病、前糖尿病期、或者前糖尿病期疾病)。因此，通过该检测方法将表明有更高比例的对象具有糖尿病或前糖尿病期。因此，所述检测方法的灵敏性(真阳性率)增加。然而，同时存在更多的假阳性率，因为更多不具有所述疾病、病症或综合征的人(例如实际上是阴性的人)将被该检测方法指明为具有高于割点的 DBRISKMARKER 值，并因此报告为阳性的(例如具有所述疾病、病症或综合征)而不是被该检测方法正确指明是阴性的。因此，所述检测方法的特异性(真阴性率)降低。相似地，升高割点将趋于降低灵敏性及增加特异性。因此，在评定提议的医学检测、分析或评定对象病症的方法的精确性和效力中，技术人员应总是考虑灵敏性与特异性这二者，并且留心报告灵敏性和特异性的割点，因为灵敏性和特异性在割点范围内显著变化。

然而，有一种指标可以仅用一个值表示在整个检测(或分析)割点范围内检测、分析或方法的灵敏性和特异性。所述指标得自针对所述检测、分析或方法的受试者工作特征(Receiver Operating Characteristics (“ROC”) 曲线。见例如 Shultz, “Clinical Interpretation Of Laboratory Procedures,” chapter 14 in Teitz, Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis and Ashwood (eds.),

4th edition 1996, W.B. Saunders Company, pages 192-199; 及 Zweig et al., “ROC Curve Analysis: An Example Showing The Relationships Among Serum Lipid And Apolipoprotein Concentrations In Identifying Subjects With Coronary Artery Disease,” Clin. Chem., 1992, 38(8): 1425-1428 所述。

ROC 曲线是 x-y 图, y 轴是灵敏性, 刻度是 0 至 1(例如 100%), x 轴是 1 减去特异性的值, 刻度是 0 至 1 (例如 100%)。换句话说, 其是所述检测、分析或方法的真阳性率与假阳性率的曲线图。为了构建所述检测、分析或方法的 ROC 曲线, 使用极精确或“黄金标准”方法评定对象, 所述方法不依赖于所述检测、分析或方法, 确定所述对象对于所述疾病、病症或综合征是真阳性还是阴性的(例如, 冠状血管成形术是检测冠状动脉硬化存在的黄金标准检测方法。也可以使用所述检测、分析或方法检测所述对象, 对于不同的割点, 所述对象被报告为阳性或阴性的。针对每个割点确定灵敏性(真阳性率)及等于 1 减去灵敏性的值(该值等于假阳性率), 将每对 x-y 值在 x-y 图表中绘图为一个点。关于这些点的曲线为 ROC 曲线。

ROC 曲线通常用于确定最佳单一临床截止值或者治疗阈值曲线, 其中灵敏性和特异性得以最大化; 这种情况表示 ROC 曲线上描述可以在曲线下绘出的一个最大矩形的左上角的点。

曲线下总面积(AUC)是一项能够使得用一个值表示整个割点范围内的检测、分析或方法的灵敏性和特异性的指标。最大 AUC 是 1(理想检测), 最小面积是一半(例如无法区分正常与疾病状态的面积)。AUC 越接近为 1, 则检测的精确性越高。应注意所有 ROC 和 AUC 定义了疾病和感兴趣的检测后时间范围。

“高度诊断精确性”是指一种检测或分析方法(如本发明确定 DBRISKMARKERS 的临床显著存在的检测, 从而表明糖尿病或前糖尿病期疾病的存在), 其中 AUC(在所述检测或分析的 ROC 曲线下的面积)至少为 0.70、0.75、0.80、0.85、0.90, 最优选为至少 0.95。

“极高度诊断精确性”是指一种检测或分析方法，其中 AUC(在所述检测或分析的 ROC 曲线下的面积)至少为 0.80、0.85、0.875、0.90、0.925，最优选为至少 0.95。

或者，在低疾病流行检测群体中(每年低于 1%发生率)，ROC 和 AUC 可以误导检测的临床应用，在本文别处描述的绝对值和相关风险可用于确定诊断精确度。检测对象群体也可以被分类为四分位数，上四分位数(25%)包含具有发生或患有糖尿病或前糖尿病期疾病最高相对风险的对象，下四分位数包含具有发生糖尿病或前糖尿病期疾病最低相对风险的对象。通常地，在低患病率群体中上与下四分位数的相关风险倍数超过 2.5 倍的值被认为是具有“高度诊断精确性”，每个四分位数的相关风险为 5-7 倍被认为具有极高度诊断精确性。尽管如此，但是得自相对风险度为每个四分位数的仅 1.2-2.5 倍的检测或分析中的值在临床上广泛用作疾病的风险因子，诸如利用总胆固醇及许多炎症标记来预测未来的心血管疾病的情况。

任何检测的预测价值依赖于检测的灵敏性和特异性，及依赖于检测群体中病症的流行性。基于 Bayes'理论，这个观念提供了对象或群体中存在的被筛选的病症的可能性越高(检测前概率)，则阳性检测的有效性越高及产生真实阳性结果的可能性越高。因此，在病症存在的可能性较低的任何群体中使用检测的问题是阳性结果具有受限的价值(即更可能是假阳性)。相似地，在极高风险的群体中，阴性检测结果更可能是假阴性的。通过限定诊断的精确度，即 ROC 曲线上的割点(cut point)，限定了可接受的 AUC 值，并确定构成有效量本发明 DBRISKMARKERS 的相对浓度的可接受范围，本领域技术人员可以预定的预测水平诊断或鉴别对象。

确定诊断精确度的另外的方法必须使用连续测量风险因子，当疾病的分类或风险分类(例如前糖尿病期)仍未由相关医学会或临床实践明确限时通常使用这种方法。

本发明所用术语“风险”可以意味着“绝对”风险，是指在特定时间将发生事件的可能性百分比。绝对风险可以参考在相关时间队列测量后

真实的观测结果，或者参考从在相关时期之后统计学有效的历史队列中产生的指标值。“相对”风险是指所述对象的绝对风险与低风险队列或平均人群风险的比率，其可以根据评定的风险因子而变化。优势率，即对于给定的检测结果阳性事件与阴性事件的比例也常用于无转变(no-conversion)(优势(odds)符合公式  $p/(1-p)$ ，其中  $p$  是事件的概率， $(1-p)$  是不发生事件的概率)。可在本发明中评价的替代的连续测量包括转变至糖尿病的时间和治疗性糖尿病转变风险降低率。

对于这种连续测量，对于计算指数的诊断精确度的测量通常地基于预测的连续值与真实观测值(或者历史指数计算值)之间的线性回归曲线拟合，并使用例如 R 平方、 $p$  值和置信区间。使用这种算法报道的预测值包括一基于历史观测队列预测的置信区间(通常 90%或 95%CI)是常见的，就如在由 Genomic Health (Redwood City, California)商品化的用于未来乳腺癌复发风险的检测中一样。

对于真正转变为糖尿病的风险的最后决定性黄金标准是在足够大的群体及规定的时间长度期间观测到的实际转变率。然而，由于在任何预防性干预时机之后需要进行回顾性观点而存在很多问题。结果，患有或者处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象通常通过本领域已知的方法被诊断或鉴别，未来的风险基于历史经验和记录研究而评估。这种方法包括但非限于测量收缩压和舒张压、测量体重指数、在体外确定血液样品的总胆固醇、LDL、HDL、胰岛素和葡萄糖水平、口服葡萄糖耐量试验、应激试验、测量人血清 C-反应蛋白 (hsCRP)、心电图(ECG)、c-肽水平、抗胰岛素抗体、抗 $\beta$ 细胞抗体，及糖基化血红蛋白(HbA1c)。另外，前述任何方法均可单独使用或者组合使用，以评定对象是否示出“糖尿病风险因子的改善”。这种改善包括但非限于体重指数(BMI)降低、血糖水平降低、HDL 水平升高、收缩压和/或舒张压降低、胰岛素水平增加，或者其组合。

口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 主要在当血糖水平不确定、在妊娠期间或在流行病学研究中用于诊断糖尿病或前糖尿病期疾病 (Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1, World Health Organization, 1999)。OGTT 应在无限制饮食 (每天碳水化合物高于 150 g) 至少 3 天及通常的体力活动之后在清晨进行。在进行检测的前一天晚上应摄入适当的 (30-50 g) 含有碳水化合物的膳食。所述检测应在空腹过夜 8-14 小时之后进行, 在空腹期间可以饮水。在收集空腹血液样品之后, 嘱咐对象在 5 分钟内饮用于 250-300ml 水中的 75 g 葡萄糖水溶液或者 82.5 g 一水葡萄糖水溶液。对于儿童, 试验负荷应为 1.75 g 葡萄糖/kg 体重直至共 75 g 葡萄糖。检测时间从饮水开始计算。血样必须在试验负荷后 2 小时收集。如先前所提示, 当在 WHO 指定截止值点应用时, 对于在 7.5 年间转变为糖尿病而言, 糖耐量受损 (IGT) 的诊断仅 50% 灵敏, >10% 是假阳性。这对于该检测的临床效力显然成问题, 甚至相对高风险种族组在此期间除了其它风险因子刺激之外仅具有 10% 的糖尿病转变率; 在未选择的一般人群中, 在此期间的糖尿病转变率据估计通常为每年 5-6%, 或低于 1%。

其它测量血糖的方法包括本领域已知的 *reductimetric* 方法, 例如但非限于 Somogyi-Nelson 方法、使用己糖激酶和葡萄糖脱氢酶的方法、固定的葡萄糖氧化酶电极、*o*-甲苯胺方法、氰铁酸盐方法及 *neocuprine* 自动分析仪方法。在正常血细胞比容的患者中, 全血葡萄糖值较相应的血浆葡萄糖值通常低大约 15%, 动脉血值较静脉血值通常高大约 7%。采用胰岛素的对象通常需要通过在当天特定时间自己测量血糖水平建立“血糖图谱”。“7点图谱”是有效的, 样品取自在每餐之前和之后 90 分钟及卧床之前的时间。

患有或处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象也可患有或处于发生动脉血管疾病、高血压或肥胖的风险中。2 型糖尿病与动脉血管疾病具有许多共同的风险因子, 这些风险因子彼此是高度相关的。这些风险

因子之间的关系可归因于少数生理学现象，也许甚至是一个现象。患有或处于发生糖尿病、动脉血管疾病、高血压或肥胖风险中的对象通过本领域已知的方法鉴别。例如，糖尿病通常通过测量空腹血糖水平或胰岛素水平而诊断。正常成人葡萄糖水平为 60-126 mg/dl。正常胰岛素水平为 7 mU/mL  $\pm$  3mU。高血压通过血压持续处于或高于 140/90 而诊断。动脉血管疾病的风险性也可以通过测量胆固醇水平而诊断。例如，LDL 胆固醇高于 137 或者总胆固醇高于 200 表明发生动脉血管疾病的风险增高。肥胖通过例如体重指数诊断。测定体重指数(BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$  (或者  $1\text{b}/\text{in}^2 \times 704.5$ ))。或者，测量腰围(评估脂肪分布)、腰臀比(评估脂肪分布)、皮褶厚度(在几个部位测量，评估脂肪分布)，或者生物阻抗(基于瘦体重传导电流好于多脂肪的原理 (即脂肪组织阻止电流)，评估脂肪百分比)。正常、超重或肥胖个体的参数如下：低体重: BMI <18.5；正常体重: BMI 18.5-24.9；超重: BMI = 25-29.9。超重个体特征在于腰围男性>94 cm 或者女性>80 cm，及腰臀比男性 $\geq$  0.95、女性 $\geq$  0.80。肥胖个体特征在于 BMI 为 30-34.9，按身高而言体重高于正常体重 20%以上，脂肪百分比女性> 30%及男性>25%，腰围男性>102 cm (40 英寸)或者女性>88 cm (35 英寸)。严重或病态肥胖个体的特征在于 BMI of  $\geq$  35。由于糖尿病与动脉血管疾病之间的相互关系，本发明的一些或所有单独的 DBRISKMARKERS 及 DBRISKMARKER 组可与动脉血管疾病的生物学标记重叠或者包含其，确实可用于诊断动脉血管疾病的风险性。

糖尿病或前糖尿病期疾病的风险性预测也可包含风险预测算法和计算指数，参考历史队列评定和评估对象发生糖尿病或前糖尿病期疾病的绝对风险性。使用这种预测数学算法和计算指数的风险评定方法逐渐掺入诊断检测和治疗的指导方针中，包含从代表性群体中获得及经多级分层取样确认的指数。将多个常规糖尿病风险因子掺入预测模型中。这种算法的一个著名例子包括 Framingham Heart Study (Kannel, W.B., et al, (1976) Am. J. Cardiol. 38: 46-51) 及对 Framingham Study 的修改，例如 National

Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 也称作 NCEP/ATP III, 其中掺入了患者的年龄、总胆固醇浓度、HDL 胆固醇浓度、吸烟史及收缩压, 以评估 10 年发生动脉血管疾病的风险性, 通常见于患有或处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象。发现相同的 Framingham 算法适度地预测发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险性。

其它糖尿病风险预测算法包括但非限于 San Antonio Heart Study (Stern, M.P. et al, (1984) *Am. J. Epidemiol.* 120: 834-851、Stern, M.P. et al, (1993) *Diabetes* 42: 706-714、Burke, J.P. et al, (1999) *Arch. Intern. Med.* 159: 1450-1456)、Archimedes (Eddy, D.M. and Schlessinger, L. (2003) *Diabetes Care* 26(11): 3093-3101、Eddy, D.M. and Schlessinger, L. (2003) *Diabetes Care* 26(11): 3102-3110)、the Finnish-based Diabetes Risk Score (Lindström, J. and Tuomilehto, J. (2003) *Diabetes Care* 26(3): 725-731)及 Ely Study (Griffin, S.J. et al, (2000) *Diabetes Metab. Res. Rev.* 16: 164-171), 所述文献在此并入作参考。

Archimedes 是一种糖尿病的数学模型, 其模拟人对人、物体对物体的疾病状态, 包含持续的真实生物学详细资料, 例如相关的器官系统、50 个以上的持续相互作用的生物学变量, 及糖尿病相关的主要症状、检测、治疗和结果。

Archimedes 包括在一个综合生理学中同时和交互存在的许多疾病, 可以陈述一些特点如共同发病率、治疗及其它多种效应。Archimedes 模型包括糖尿病及其并发症, 如冠心病、充血性心力衰竭和哮喘。该模型使用面向对象程序设计及称作“特点”的构建体以微分方程写出。所述模型包含对象的解剖学资料(所有模拟对象均具有器官如心、肝、胰腺、胃肠道、脂肪、肌肉、肾、眼、肢体、循环系统、脑、皮肤和周围神经系统), 决定疾病进程及代表真实的自然现象的“特点”(例如每分升血浆中葡萄糖的毫克数, 行为现象或者概念现象(例如疾病的“进展”)), 风险因子, 发

病率，及疾病的进展，葡萄糖代谢，症候和检测，诊断，症状，葡萄糖代谢的健康结果，治疗，并发症，死于糖尿病及其并发症，死于其它原因，护理过程及医疗系统资源。对于所述模型的通常应用而言，有数千的模拟对象，每个对象均具有模拟的解剖学和生理学，其将获得模拟的疾病，可在模拟医疗机构寻求护理，由在模拟机构中模拟护理人员观察，给予模拟的检测和治疗，获得模拟的结果。实际上，每个模拟的患者是不同的，具有不同的特征、生理学、行为及对治疗的反应，均设计为匹配实际的个体变化。

所述模型是通过对当前信息有关生物学和病理学的非定量或概念上的描述的发展-变量和关系而建立的。然后根据领域专家拥有的疾病判断力鉴别适合变量和关系的研究，通常包括在基础研究，流行病学和临床研究。所述信息用于建立关于变量的微分方程。Archimedes 模型中任何方程的建立均包括发现最符合关于变量的可利用的信息的形式和系数，之后将所述方程编程为面向对象程序设计语言。随后进行一系列运用，其中对该模型的一部分进行测试和调试，首先测试和调试一个，然后测试和调试适当的组合，使用具有已知输出信息的输入信息。然后完整的模型可用于模拟复杂的试验，证实了不仅是模型的各个部分而且是所有部分之间的关联。Archimedes 计算使用分布式计算技术进行。已经确认 Archimedes 真实表现了糖尿病及其并发症相关的解剖学、病理生理学、治疗及结果 (Eddy, D.M. and Schlessinger, L. (2003) *Diabetes Care* 26(11) 3102-3110)。

设计基于芬兰的糖尿病风险评分作为在人群中鉴别高风险对象的筛选工具并可用于增加对于可更改的风险因子和健康生活方式的理解。糖尿病风险评分从 35 至 63 岁芬兰男性和女性未进行抗糖尿病药物治疗的群体经 10 年抽样调查确定。Multivariate 逻辑回归系数用于赋予每个变量的分类评分。糖尿病风险评分包括这些单独评分的总和，在 1992 年进行的 5 年前瞻性随访独立人口调查中确认。选择年龄 BMI、腰围、抗高血压药物治

疗史及高血糖史，体力活动，水果、浆果或蔬菜的每日摄入量作为分类变量。

基于芬兰的糖尿病风险评分通过将其分为五类而得自逻辑模型的系数。对于任何风险因子组合，跨越 10 年的经药物治疗的糖尿病的估计概率可以从如下系数中计算：

$$p(\text{糖尿病}) = \frac{e(\beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots)}{1 + e(\beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots)}$$

其中 $\beta_0$  是截距， $\beta_1$ 、 $\beta_2$  等表示风险因子  $x_1$ 、 $x_2$  等的各种类别的回归系数。

灵敏性是关于所述检测对于未来将发生药物治疗的糖尿病的对象出现阳性结果的概率，特异性反映了所述检测对于无药物治疗的糖尿病对象的阴性结果。具有 95%置信区间(CI)的灵敏性和特异性是针对每个糖尿病风险评分水平计算的，区分发生与不发生药物治疗的糖尿病的对象。根据糖尿病风险评分绘制 ROC 曲线，灵敏性绘制于 y 轴，假阳性率(1-特异性)绘制于 x 轴上。检测的辨别力越精确，则 ROC 曲线的上升部分越陡峭，AUC 越高，最佳的割点是所述曲线的峰值。

在糖尿病风险评分中未来发生药物治疗的糖尿病的统计学显著的独立预测因子是年龄、BMI、腰围、抗高血压药物治疗及高血糖水平史。所述糖尿病风险评分模型包含一个简要模型，其仅包括这些统计学显著的变量，而完整模型包括体力活动及水果和蔬菜的摄入量。

San Antonio Heart Study 是在美籍墨西哥裔和非西班牙白种人中进行的一项长期的基于社区的前瞻性调查研究。这项研究在 1979 年和 1988 年之间分两个阶段最初登记了 3,301 名美籍墨西哥裔人和 1,857 名非西班牙白种人(男性和非妊娠女性)。参与者登记时的年龄为 25-64 岁，从 San Antonio, Texas 的低、中和高收入邻居中随机选择。在 7-8 年后续的检测中，在研究最初登记的大约 73%的个体存活。汇集并评定基线特征如糖尿

病史、年龄、性别、种族、BMI、收缩压和舒张压、空腹血糖及餐后 2 小时血浆葡萄糖水平、空腹血清总胆固醇水平、LDL 及 HDL 胆固醇水平以及甘油三酯水平。应用易于发生糖尿病的多个逻辑回归模型作为因变量，前述基线特征用作自变量。使用这个模型，可以单独针对男性和女性及针对这两个性别存在的每个潜在的风险因子计算单变量比值比。对于连续的风险因子，所述比值比可以表示 1-SD 增量。两个性别组合的多变量预测模型可以使用逐步逻辑回归程序建立，其中可以将示出经单独检测的统计学显著的比值比的变量输入该模型中。然后通过 ROC 分析这个多变量模型，在 ROC 曲线下面积的 95% CIs 通过非参数算法评估，如 DeLong (DeLong E.R. et al, (1988) *Biometrics* 44: 837-45)所述。San Antonio Heart Study 结果表明前糖尿病期对象具有致动脉粥样化模式的风险因子 (可能由于肥胖、高血糖症，特别是高胰岛素血症所致)，其可以存在许多年，并且可引起与在临床糖尿病期间同样多的发生大血管疾病的风险。

尽管已经利用了许多研究和算法评定发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险，但是基于证据的多重风险因子评定方法对于在无症状个体或者健康对象中预测发生确诊的糖尿病或前糖尿病期疾病的短期和长期风险性中的精确度仅是中等的。这种风险预测算法可以有利地与本发明的 DBRISKMARKERS 组合，以在感兴趣的群体对象中进行区分，以确定发生的糖尿病或前糖尿病期疾病风险层次。本发明公开的 DBRISKMARKERS 及其使用方法提供了可以与这种风险算法组合以评定、鉴别或诊断无症状及未出现常规风险因子的对象的工具。

得自风险预测算法及得自本发明方法的数据可以通过线性回归对比。线性回归分析通过拟合线性等式与观测数据而模拟了两个变量之间的关系。一个变量被认为是解释变量，另一个被认为是因变量。例如，得自 Archimedes 或 San Antonio Heart 分析的数据可用作因变量，分析了在更充分描述计算算法评分中包含的基础生物学的试验中作为解释变量的一或多个 DBRISKMARKERS 的水平(见实施例所述)。或者，这种风险预测算法

或其单独的输入信息(通常是 DBRISKMARKERS 自身)可以掺入本发明的实践中, 组合的算法与在历史性队列研究中实际观测到的结果进行对比。

线性回归直线的方程为  $Y = a + bX$ , 其中  $X$  是解释变量,  $Y$  是因变量。直线的斜率为  $b$ ,  $a$  是截距(当  $x=0$  时的  $y$  值)。两个变量之间的数学关联性是“相关系数”或  $R$ , 其是介于-1 至 1 之间的值, 表示两个变量所观测数据的关联强度。这也通常被报告为相关系数的平方, 即“决定系数”或  $R^2$ , 在这种形式中, 其是通过拟合所述直线解释的  $Y$  中的全变差的比例。拟合回归直线的最常用的方法是最小二乘法(Least-squares)。这种方法计算观测数据的最佳拟合直线, 通过使每个数据点至线的垂直偏斜的平方和最小化而计算(如果点精确位于拟合线, 则其垂直偏斜为 0)。由于所述偏斜是先平方后取和, 因此在阳性和阴性值之间无约分。

在针对一组数据进行回归线计算后, 远离该线的点(因此具有较大剩余值)被称作离群值。这种点可代表错误数据或者可表示拟合不佳的回归线。如果一个点在水平方向远离其他数据, 则其是影响点。这种区别的原因是这些点也许对回归线的斜率具有显著影响。一旦回归模型与一组数据拟合, 则剩余值的检测(回归线与观测数据的拟合偏差)使得技术人员可以研究假定线性关系存在的有效性。将剩余值绘制于  $y$  轴上, 解释变量绘制于  $x$  轴上, 表明变量之间的任何可能的非线性关系, 或者可以提醒技术人员注意研究“潜在变量”。当两个变量之间的关系受到在建模中未包括的第三个变量的显著影响时, 存在“潜在变量”。

线性回归分析可用于预测发生糖尿病或前糖尿病期疾病的风险, 基于使对象样品中 DBRISKMARKERS 水平与对象实际观测到的临床结果或者组合例如计算的 Archimedes 风险评分、San Antonio Heart 风险评分相关联或者组合其它已知的诊断或预测糖尿病或前糖尿病期疾病的流行性的方法进行预测。然而, 特别使用的是非线性方程和分析以确定已知糖尿病预测模型与对象样品中检测的水平之间的关系。特别感兴趣的是结构和协同分类算法, 及风险指数构建方法, 利用模式识别特征, 包括确立的技术如

Kth-Nearest Neighbor、Boosting、Decision Trees、Neural Networks、Bayesian Networks、Support Vector Machines 及 Hidden Markov Models。最常用的是使用逻辑回归的分类算法，其是 Framingham、Finnish 和 San Antonio Heart 风险评分的基础。另外，应用多个 DBRISKMARKERS 组合的技术包含在本发明中或在本发明范围内，这种技术是应用这种组合产生一个值“风险指数”或“风险得分”，包含了多个 DBRISKMARKER 输入信息。使用逻辑回归的例子在本文实施例中描述。

因子分析是一种数学技术，通过其可以将大量相关变量(如糖尿病风险因子)简化为较少的“因子”，代表占原始变量中较大比例的方差的独特属性(Hanson, R.L. et al, (2002) Diabetes 51: 3120-3127)。因此，因子分析非常适于鉴别糖尿病及前糖尿病期疾病的组成要素，例如 IGT、IFG 和代谢综合征。对从这些分析获得的因子“得分”进行流行病学研究可进一步确定代谢综合征与糖尿病发生率之间的关系。所述潜在前提(premise underlying)因子分析是在一系列变量中观测到的相关性可以由少数独特的未测量的变量或“因子”解释的一种分析方法。因子分析包括两个程序：1)因子提取以评估因子的数目，2)因子旋转以确定原始变量的每个因子的组成。

因子提取可以通过主成分方法进行。这些成分是原始变量的线性组合，由此每个成分与其它成分均具有零相关。每个主成分均与“特征值”关联，其代表原始变量中由该成分解释的方差(每个原始变量均标准化为具有方差 1)。可以构建的主成分的数目等于原始变量的数目。在因子分析中，因子的数目通常通过仅那些较任何单一的原始变量占更多总方差的成分(即特征值 $>1$ 的那些成分)的保持率而确定。

一旦确定了因子的数目，则进行因子旋转以确定因子的成分，其具有对原始变量的最简约注释(most parsimonious interpretation)。在因子旋转中，代表每个因子与原始变量的相关性的“因子负荷”被改变，以便这些因子负荷尽可能地接近 0 或 1 (限制条件是由所述因子解释的方差的总量

保持不变)。已经公开了许多因子旋转方法,可以通过其是否需要最终的因子系列保持彼此不相关(也称作“正交方法”)或者通过其是否允许因子相关(倾斜方法)而加以区别。在因子分析的解释中,检测因子负荷的模式以确定哪个原始变量代表每个因子的原始成分。按照惯例,具有特定因子的因子负荷 $>0.4$  (或小于 $-0.4$ )的变量被认为是其主要成分。因子分析可以非常适用于从其组成成分中构建 DBRISKMARKER 组,及对可替代的标记组进行分组。

有效量水平的 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物也可以监测糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗进程。在这种方法中,可以从经历针对糖尿病的治疗方病例如药物治疗的对象中获得生物学样品。这种治疗方案可包括但非限于在经诊断或鉴别具有糖尿病或前糖尿病期疾病的对象中使用的运动疗法、膳食补充、手术干预及治疗性或预防性处理。如果需要,在进行治疗之前、期间或之后的不同时间点获取生物学样品。然后可以确定 DBRISKMARKER 蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物的有效量水平,并与参考值(已知其具有糖尿病的对照对象或群体)或指数值或基础值进行对比。所述参考样品或指数值或基础值可得自己已经进行所述治疗的一或多个对象,或者可得自处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病低风险中的一或多个对象,或者可得自己已经示出由于进行所述治疗使得糖尿病风险因子改善的对象。或者,所述参考样品或指数值或基础值可得自未进行治疗的一或多个对象。例如,可以从已经接受最初及随后的糖尿病或前糖尿病期疾病治疗的对象中收集样品,以监测治疗的进展。参考值也可以包含得自风险预测算法的值或者从如上述群体研究中获得的计算指数。

本发明的 DBRISKMARKERS 因此可用于产生不具有糖尿病或前糖尿病期疾病如糖耐量受损及预期不发生糖尿病或前糖尿病期疾病的那些对象的“参考表达谱”。本发明公开的 DBRISKMARKERS 也可用于产生得自具有糖尿病或前糖尿病期疾病如糖耐量受损的对象的“对象表达谱”。可

以将所述对象表达谱与参考表达谱进行对比，以诊断或鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象，监测疾病的进展，以及疾病进展速度，及监测糖尿病或前糖尿病期治疗方案的效力。本发明的参考和对象表达谱可以包含在一个可机读介质中，例如但非限于模拟磁带如可由VCR、CD-ROM、DVD-ROM、USB flash media等读取的那些模拟磁带。这种可机读介质也可以含有另外的测试结果，例如但非限于测量常规的糖尿病风险因子如收缩压和舒张压、血糖水平、胰岛素水平、BMI、及胆固醇(LDL和HDL)水平。或者或另外，所述可机读介质也可以包含对象信息，例如病史和任何相关家族史。所述可机读介质也可以含有关于其它糖尿病风险算法的信息及如本文所述的计算指数。

对象的遗传组成中的差异可导致其对于调节糖尿病或前糖尿病期疾病的症状或风险因子的药物的代谢中的差异。具有糖尿病或前糖尿病期疾病或者处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象在年龄、种族、体重指数(BMI)、总胆固醇水平、血糖水平、LDL和HDL水平及其它参数方面可有所不同。因此，利用本发明公开的DBRISKMARKERS可以预定的可预测水平预测在选择的对象中检测的推定的治疗或预防方案是否适于治疗或预防对象中的糖尿病或前糖尿病期疾病。

为了鉴别适于特定对象的治疗剂或药物，可以将对象的检测样品暴露于治疗剂或药物，确定一或多个DBRISKMARKER蛋白质、核酸、多态性、代谢物或其它分析物的水平。可以比较得自在治疗之前和之后或者暴露于治疗剂或药物的对象样品的一或多个DBRISKMARKERS水平，或者可以与得自己已经示出由于这种治疗或暴露的结果而糖尿病或前糖尿病期风险因子得以改善的一或多个对象的样品中的情况进行比较。通常用于糖尿病治疗及可以调节糖尿病的症状或风险因子的这种治疗剂或药物的例子包括但非限于磺酰脲类药物如格列美脲、格列本脲(在本领域也称作glibenclamide)、格列吡嗪、格列齐特；双胍类药物如二甲双胍(metformin)；胰岛素(包括吸入型胰岛素如Exubera)，及胰岛素类似物如

胰岛素 lispro (Humalog)、胰岛素 glargine (Lantus)、胰岛素 detemir 及胰岛素 glulisine；过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 激动剂如 thiazolidinediones，包括曲格列酮(troglitazone) (Rezulin)、吡格列酮 (Actos)、罗格列酮(rosiglitazone) (Avandia) 和 isaglitazone (也称作 netoglitazone)；双重作用 PPAR 激动剂如 BMS-298585 和 tesaglitazar；胰岛素促分泌素包括 metglitinides 例如 repaglinide 和 nateglinide；胰高血糖素样肽-1 的类似物 (GLP-1) 如 exenatide (AC-2993) 和 liraglutide (insulinotropin)；二肽基肽酶 IV 的抑制剂如 LAF-237；胰脂肪酶抑制剂如 orlistat； $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂如阿卡波糖(acarbose)、miglitol 和 voglibose；及这些药物的组合，特别是二甲双胍(metformin)与格列本脲(Glucoavance)的组合、二甲双胍(metformin)与罗格列酮(rosiglitazone) (Avandamet)的组合、及二甲双胍(metformin)与 glipizide (Metaglip)的组合。这种治疗剂或药物已经作为经诊断为糖尿病或前糖尿病期疾病的对象的处方用药，可以调节糖尿病或前糖尿病期疾病的症状或风险因子。

对象样品可以在存在候选制剂的条件下保温，测量测试样品中 DBRISKMARKER 表达谱，与参考模式对比，所述参考模式例如是糖尿病参考表达谱或者非糖尿病参考表达谱或者指数值或基础值。测试制剂可以是任何化合物或其组合物。例如，测试制剂是通常用于糖尿病治疗方案中的制剂，在本文加以描述。

表 1 包含本发明的 260 个 DBRISKMARKERS。本领域技术人员意识到本发明的 DBRISKMARKERS 包含所有形式和变体，包括但非限于多态性、异构体、突变体、衍生物、前体包括核酸、受体(包括可溶和跨膜受体)、配体、及翻译后修饰的变体，以及由任何 DBRISKMARKERS 作为完全装配的结构组成亚单位的任何多单位核酸、蛋白质、及糖蛋白结构。

表 1: DBRISKMARKERS

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
--------------	------	------	------------------

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
1	ATP-结合盒, 亚家族 C (CFTR/MRP), 成员 8	磺酰脲受体 (SUR1), HI; SUR; HHF1; MRP8; PHHI; SUR1; ABC36; HRINS	ABCC8
2	ATP-结合盒, 亚家族 C (CFTR/MRP), 成员 9	磺酰脲受体 (SUR2a), SUR2; ABC37; CMD10; FLJ36852	ABCC9
3	血管紧张素 I 转换酶(肽基-二肽酶 A) 1	血管紧张素 (ACE) - ACE1, CD143, DCP, DCP1, CD143 抗原; 血管紧张素 I 转换酶; 血管紧张素转换酶, 体细胞同种型; 羧基组织蛋白酶; 二肽基羧肽酶 1; 激肽酶 II; 肽酶 P; 肽基-二肽酶 A; 睾丸 ECA	ACE
4	腺苷酸环化酶激活多肽 1(垂体)	腺苷酸环化酶激活多肽	ADCYAP1
5	脂连素, 含有 C1Q 和胶原结构域	脂连素 - ACDC, ACRP30, APM-1, APM1, GBP28, 脂连素, 脂肪细胞, 含有 C1Q 和胶原结构域; 脂肪细胞, 含有 C1Q 和胶原结构域; 脂连素; 脂肪最丰富的基因转录体 1; 凝胶结合蛋白 28	ADIPOQ
6	脂连素受体 1	G 蛋白结合的受体 AdipoR1 - ACDCR1, CGI-45, PAQR1, TESBP1A	ADIPOR1
7	脂连素受体 2	G 蛋白结合的受体 AdipoR2 - ACDCR2, PAQR2	ADIPOR2
8	肾上腺髓质素	肾上腺髓质素 - AM, 肾上腺髓质素前肽原	ADM
9	肾上腺能 $\beta$ -2-, 受体, 表面	G 蛋白结合的 $\beta$ -2 肾上腺素受体 - ADRB2R, ADRBR, B2AR, BAR, BETA2AR, $\beta$ -2 肾上腺素能受体; $\beta$ -2 肾上腺素能受体; 儿茶酚胺受体	ADRB2
10	晚期糖化终产物特异性受体	RAGE - 晚期糖化终产物特异性受体 RAGE3; 晚期糖化终产物特异性受体变体 sRAGE1; 晚期糖化终产物特异性受体变体 sRAGE2; 晚期糖化终产物特异性受体; 可溶的受体	AGER
11	刺鼠相关的蛋白质同系物(小鼠)	AGRT, ART, ASIP2, & 刺鼠相关转录物, 小鼠, 同系物; 刺鼠(小鼠)相关蛋白; 刺鼠相关蛋白同系物	AGRP
12	血管紧张素原 (serpin 肽酶抑制剂, clade A, 成员 8)	血管紧张素 I; 前血管紧张素原; 血管紧张素 II 前体; 血管紧张素原 (丝氨	AGT

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		酸 (或半胱氨酸) 肽酶 抑制剂, clade A, 成员 8); 血管紧张素原 (丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, clade A (alpha-1 抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶), 成员 8)	
13	血管紧张素 II 受体, 1 型	G 蛋白偶联受体 AGTR1A - AG2S, AGTR1A, AGTR1B, AT1, AT1B, AT2R1, AT2R1A, AT2R1B, HAT1R, 血管紧 张素受体 1; 血管紧张素 受体 1B; 1B 型血管紧张 素 II 受体	AGTR1
14	血管紧张素 II 受体相关蛋白	血管紧张素 II - ATRAP, AT1 受体相关 蛋白; 血管紧张素 II, I 型 受体相关蛋白	AGTRAP
15	alpha-2-HS-糖蛋白	A2HS, AHS, FETUA, HSGA, Alpha-2HS- 糖 蛋白; fetuin-A	AHSG
16	v-akt 小鼠胸腺瘤病毒癌 基因同系物 1	Ser/Thr 激酶 Akt - PKB, PRKBA, RAC, RAC-ALPHA, RAC-alpha 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; 小鼠胸腺瘤病毒(v-akt) 癌 基因同系物-1; 蛋白激酶 B; rac 蛋白激酶 alpha	AKT1
17	v-akt 小鼠胸腺瘤病毒癌 基因同系物 2	PKBBETA, PRKBB, RAC-BETA, 小鼠胸腺瘤 病毒(v-akt) 同系物-2; rac 蛋白激酶 beta	AKT2
18	白蛋白	缺血修饰白蛋白 (IMA) - 细胞生长抑制蛋 白 42; 生长抑制蛋白 20; 血清白蛋白	ALB
19	Alstrom 综合征 1	ALSS	ALMS1
20	花生四烯酸 (archidonate) 12-脂氧合酶	LOG12, 12(S)-脂氧合 酶; 血小板类型 12-脂氧合 酶/arachidonate 12-脂氧合 酶	ALOX12
21	锚蛋白重复结构域 23	DARP, MARP3, 糖尿病相 关的锚蛋白重复蛋白; 肌 肉锚蛋白重复蛋白 3	ANKRD23
22	apelin, AGTRL 1 配体	XNPEP2, apelin, API 受体的肽配体	APLN
23	载脂蛋白 A-I	载脂蛋白 A-1 和 B, 淀粉样变; 载脂蛋白 A-I, 前蛋白原; 载脂蛋白 A1; 前载脂蛋白原	APOA1
24	载脂蛋白 A-II	载脂蛋白 A-II	APOA2
25	载脂蛋白 B (包括 Ag(x) 抗原)	载脂蛋白 A-1 和 B - 载脂蛋白 B, FLDB, apoB- 100; apoB-48; 载脂蛋白 B;	APOB

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		载脂蛋白 B48	
26	载脂蛋白 E	APO E - AD2, 脱辅蛋白质, 阿尔茨海默病 2 (APOE*E4-相关的, 晚期发作); 载脂蛋白 E 前体; 载脂蛋白 E3	APOE
27	芳烃受体核易位体	二噁英受体, 核易位体; 低氧诱导因子 1, beta 亚基	ARNT
28	芳烃受体核易位体样	Bmal1, TIC; JAP3; MOP3; BMAL1; PASD3; BMAL1c; bHLH-PAS 蛋白 JAP3; PAS 超家族 3 的成员; ARNT-样蛋白 1, 脑和肌肉; 碱性螺旋-环-螺旋-PAS 孤儿 MOP3	ARNTL
29	抑制蛋白, beta 1	beta 抑制蛋白 - ARB1, ARR1, 抑制蛋白 beta 1	ARRB1
30	精氨酸加压素 (后叶激素运载蛋白 II, 抗利尿激素, 尿崩症, 垂体神经部的)	coceptin - ADH, ARVP, AVP-NPII, AVRP, VP, 精氨酸加压素-后叶激素运载蛋白 II; 加压素-后叶激素运载蛋白 II-coceptin, 加压素	AVP
31	铃蟾肽受体亚型 3	G-蛋白偶联受体; 铃蟾肽受体亚型 3	BRS3
32	Beta 纤维素(beta cellululn)	beta 纤维素	BTC
33	苯二氮卓受体(外周)	PBR - DBI, IBP, MBR, PBR, PKBS, PTBR, mDRC, pk18, 苯二氮卓外周结合位点; 线粒体苯二氮卓受体; 外周苯二氮卓受体; 外周苯二氮卓受体; 外周型苯二氮卓受体	BZRP
34	补体成分 3	补体 C3 - 酰化刺激蛋白裂解产物; 补体成分 C3, ASP; CPAMD1	C3
35	补体成分 4A (Rodgers 血型)	补体 C4 - C4A 过敏毒素; C4 的 Rodgers 形式; 酸性 C4; c4 前肽; 补体成分 4A; 补体成分 C4B	C4A
36	补体成分 4B (Chido 血型)	C4A, C4A13, C4A91, C4B1, C4B12, C4B2, C4B3, C4B5, C4F, CH, CO4, CPAMD3, C4 补体 C4d 区域; C4 的 Chido 形式; 碱性 C4; 补体 C4B; 补体成分 4B; 补体成分 4B, 着丝粒的; 补体成分 4B, 端粒的; 补体成分 C4B	C4B
37	补体成分 5	过敏毒素 C5a 类似物- CPAMD4	C5

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
38	Calpain-10	钙激活的中性蛋白酶	CAPN10
39	胆囊收缩素	胆囊收缩素	CCK
40	胆囊收缩素 (CCK)-A 受体	CCK-A; CCK-A; CCKRA; CCK1-R; 胆囊收缩素-1 受体; 胆囊收缩素 A 型受体	CCKAR
41	趋化因子 (C-C 基序) 配体 2	单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) - GDCF-2, GDCF-2 HC11, HC11, HSMCR30, MCAF, MCP-1, MCP1, SCYA2, SMC-CF, 单核细胞趋化蛋白-1; 单核细胞趋化和激活因子; 单核细胞趋化蛋白 1, 与小鼠 Sig-je 同源; 单核细胞分泌蛋白 JE; 小的可诱导细胞因子 A2; 小的可诱导细胞因子 A2 (单核细胞趋化蛋白 1, 与小鼠 Sig-je 同源); 小的可诱导细胞因子亚家族 A (Cys-Cys), 成员 2	CCL2
42	CD14 分子	CD14 抗原 - 单核细胞受体	CD14
43	CD163 分子	CD163 - M130, MM130 - CD163 抗原; 巨噬细胞相关抗原, 巨噬细胞特异性抗原	CD163
44	CD36 分子 (凝血栓蛋白受体)	脂肪酸易位酶; FAT; GP4; GP3B; GPIV; PASIV; SCARB3, PAS-4 蛋白; 胶原 I 型; 糖蛋白 IIIb; 簇决定子 36; 脂肪酸易位酶; 凝血栓蛋白受体; 胶原 I 型受体; 血小板糖蛋白 IV; 血小板胶原受体; 清道夫受体 B 类, 成员 3; 白细胞分化抗原 CD36; CD36 抗原 (胶原 I 型受体, 凝血栓蛋白受体)	CD36
45	CD38 分子	T10; CD38 抗原 (p45); 环状 ADP-核糖水解酶; ADP-核糖基环化酶/环状 ADP-核糖水解酶	CD38
46	CD3d 分子, delta (CD3-TCR 复合物)	CD3-DELTA, T3D, CD3D 抗原, delta 多肽; CD3d 抗原, delta 多肽 (TiT3 复合物); T 细胞受体 T3 delta 链	CD3D
47	CD3g 分子, gamma (CD3-TCR 复合物)	T3G; CD3-GAMMA, T3G, CD3G gamma; CD3g 抗原, gamma 多肽 (TiT3 复合物); T 细胞抗原受体复合物, T3 的 gamma 亚	CD3G

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		基; T 细胞受体 T3 gamma 链; T-细胞表面糖蛋白 CD3 gamma 链前体	
48	CD40 分子, TNF 受体超家族成员 5	Bp50, CDW40, TNFRSF5, p50, B 细胞表面抗原 CD40; B 细胞相关分子; CD40 抗原; CD40 抗原 (TNF 受体超家族成员 5); CD40 II 型 同种型; CD40L 受体; 神经生长因子受体相关的 B 淋巴细胞激活分子; 肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 5	CD40
49	CD40 配体 (TNF 超家族, 成员 5, 高-IgM 综合征)	CD40 配体 (CD40L) (也称为可溶的 CD40L vs. 血小板结合的 CD40L), CD154, CD40L, HIGM1, IGM, IMD3, T-BAM, TNFSF5, TRAP, gp39, hCD40L, CD40 抗原配体; CD40 配体; T-B 细胞激活分子; TNF-相关激活蛋白; 肿瘤坏死因子 (配体) 超家族成员 5; 肿瘤坏死因子 (配体) 超家族, 成员 5 (hyper-IgM 综合征); 肿瘤坏死因子配体 超家族成员 5	CD40LG
50	CD68 分子	GP110; SCARD1; macrosialin; CD68 抗原; 巨噬细胞 抗原 CD68; 清道夫受体 D 型, 成员 1	CD68
51	细胞周期蛋白依赖性激酶 5	PSSALRE; 细胞周期蛋白依赖性激酶 5	CDK5
52	补体因子 D (脂肪细胞蛋白酶)	ADN, DF, PFD, C3 转换酶激活物; 补体成分 D (脂肪细胞蛋白酶); 脂肪细胞蛋白酶; 补体因子 D; 备解素因子 D	CFD
53	CASP8 和 FADD 样凋亡调节物	FLIP - caspase 8 抑制物, CASH; FLIP; MRIT; CLARP; FLAME; Casper; c-FLIP; FLAME-1; I-FLICE; USURPIN; c-FLIPL; c-FLIPR; c-FLIPS; CASP8AP1, usurpin beta; FADD-样 抗凋亡分子; FLICE 抑制剂; Caspase-相关的凋亡诱导物; Caspase 同系物; Caspase-样凋亡调节蛋白	CFLAR
54	Clock 同系物 (小鼠)	clock 蛋白; clock (小鼠) 同系物; circadian locomoter output cycles	CLOCK

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		kaput 蛋白	
55	糜蛋白酶 1, 肥大细胞	糜蛋白酶 1 - CYH, MCT1, 糜蛋白酶 1 前蛋白原转录物 E; 糜蛋白酶 1 前蛋白原转录物 I; 糜蛋白酶, 心脏; 糜蛋白酶, 肥大细胞; 肥大细胞蛋白酶 I	CMA1
56	大麻素受体 1 (脑)	大麻素受体 1 - CANN6, CB-R, CB1, CB1A, CB1K5, CNR, 中枢大麻素受体	CNR1
57	大麻素受体 2 (巨噬细胞)	大麻素受体 2 (巨噬细胞), CB2, CX5	CNR2
58	皮质抑素	CST-14; CST-17; CST-29; 皮质抑素-14; 皮质抑素-17; 皮质抑素-29; 前原皮质抑素	CORT
59	肉碱棕榈酰基转移酶 I	CPT1; CPT1-L; L-CPT1, 肉碱棕榈酰基转移酶 I; 肝	CPT1A
60	肉碱棕榈酰基转移酶 II	CPT1, CPTASE	CPT2
61	补体成分(3b/4b)受体 1	补体受体 CR1; KN; C3BR; CD35; CD35 抗原; C3b/C4b 受体; C3-结合蛋白; Knops 血型抗原; 补体成分受体 1; 补体成分(3b/4b)受体 1, 包括 Knops 血型系统	CR1
62	补体成分(3d/Epstein Barr 病毒)受体 2	补体受体 CR2; C3DR; CD21	CR2
63	CREB 结合蛋白 (Rubinstein-Taybi 综合征)	Cbp; CBP; RTS; RSTS, CREB-结合蛋白	CREBBP
64	C-反应蛋白, 五聚体相关的	C-反应蛋白, CRP, PTX1	CRP
65	CREB 调节的转录共激活物 2	Torc2 (转录共激活物); 调节的 cAMP 应答成分蛋白 (CREB) 的转导物 2	CRTC2
66	集落刺激因子 1 (巨噬细胞)	M-CSF - 集落刺激因子 1; 巨噬细胞集落刺激因子	CSF1
67	组织蛋白酶 B	组织蛋白酶 B - 组织蛋白酶原 B, APPS; CPSB, APP 分泌酶; 淀粉样前体蛋白分泌酶; 组织蛋白酶 B1; 半胱氨酸蛋白酶; 前组织蛋白酶原 B	CTSB
68	组织蛋白酶 L	CATL, MEP, 主要外泌蛋白	CTSL
69	细胞色素 P450, 家族 19, 亚家族 A, 多肽 1	ARO, ARO1, CPV1, CYAR, CYP19, P-450AROM, 芳香酶; 细胞色素 P450, 家族 19; 细胞	CYP19A1

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		色素 P450, 亚家族 XIX (雄激素类芳构化); 雌激素合成酶; 黄素蛋白连接的单加氧酶; 微粒体单加氧酶	
70	Dio-2, 死亡诱导物-消除子 (obliterator) 1	死亡相关转录因子 1; BYE1; DIO1; DATF1; DIDO2; DIDO3; DIO-1	DIDO1
71	二肽基-肽酶 4 (CD26, 腺苷脱氨酶复合蛋白 2)	二肽基肽酶 IV - ADABP, ADCP2, CD26, DPPIV, TP103, T 细胞激活抗原 CD26; 腺苷脱氨酶复合蛋白 2; 二肽基肽酶 IV; 二肽基肽酶 IV (CD26, 腺苷脱氨酶复合蛋白 2)	DPP4
72	表皮生长因子 (beta-尿抑胃素)	URG-尿抑胃素	EGF
73	早期生长应答 1	锌指蛋白 225; 转录因子 ETR103; 早期生长应答蛋白 1; 神经生长因子诱导的蛋白 A	EGR1
74	附睾精子结合蛋白 1	E12, HE12, 附睾分泌蛋白	ELSPBP1
75	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1	ENPP1 - M6S1, NPPI, NPPS, PC-1, PCA1, PDNP1, Ly-41 抗原; 碱性磷酸二酯酶 1; 膜成分, 染色体 6, 表面标记 1; 磷酸二酯酶 I/核苷酸焦磷酸酶 1; 血浆细胞膜糖蛋白 1	ENPP1
76	E1A 结合蛋白 p300	p300, E1A 结合蛋白 p300, E1A-结合蛋白, 300kD; E1A-相关蛋白 p300	EP300
77	凝血因子 XIII, A1 多肽	凝血因子 XIII - 凝血因子 XIII A 链; 凝血因子 XIII, A 多肽; TGase; (凝血因子 XIII, A1 多肽); 凝血因子 XIII A1 亚基; 因子 XIIIa, 凝血因子 XIII A1 亚基	F13A1
78	凝血因子 VIII, 促凝成分 (血友病 A)	因子 VIII, AHF, F8 蛋白, F8B, F8C, FVIII, HEMA, 凝血因子 VIII; 凝血因子 VIII, 同种型 b; 凝血因子 VIIIc; 因子 VIII F8B; 促凝成分, 同种型 b	F8
79	脂肪酸结合蛋白 4, 脂肪细胞	脂肪酸结合蛋白 4, 脂肪细胞 - A-FABP	FABP4
80	Fas (TNF 受体超家族, 成员 6)	可溶的 Fas/APO-1 (sFas), ALPS1A, APO-1, APT1, Apo-1 Fas, CD95, FAS1, FASTM, TNFRSF6, APO-1 细胞表面抗原;	FAS

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		CD95 抗原; Fas 抗原; 凋亡抗原 1; 肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 6	
81	Fas 配体 (TNF 超家族, 成员 6)	Fas 配体 (sFasL), APT1LG1, CD178, CD95L, FASL, TNFSF6, CD95 配体; 凋亡 (APO-1) 抗原配体 1; fas 配体; 肿瘤坏死因子 (配体) 超家族, 成员 6	FASLG
82	游离脂肪酸受体 1	G 蛋白偶联受体 40 - FFA1R, GPR40, G 蛋白偶联受体 40	FFAR1
83	血纤蛋白原 alpha 链	纤维蛋白, Fib2, 血纤蛋白原, A alpha 多肽; 血纤蛋白原, alpha 链, 同种型 alpha 前蛋白原; 血纤蛋白原, alpha 多肽	FGA
84	叉头盒 A2	(Foxa2); HNF3B; TCF3B; 肝核因子-3-beta; 肝细胞核因子 3, beta	FOXA2
85	叉头盒 O1A	FKH1; FKHR; FOXO1; 叉头 (果蝇) 同系物 1 (横纹肌肉瘤); 叉头, 果蝇, 同系物, 在横纹肌肉瘤中	FOXO1A
86	铁蛋白	FTH; PLIF; FTHL6; PIG15; 脱辅铁蛋白; 胎盘免疫调节因子; 增殖诱导蛋白 15	FTH1
87	谷氨酸脱羧酶 2	谷氨酸脱羧酶 (GAD65) 抗体; 谷氨酸脱羧酶-2 (胰腺); 谷氨酸脱羧酶 2 (胰岛和脑, 65kD)	GAD2
88	加兰肽	GALN; GLNN; 加兰肽相关肽	GAL
89	胃泌素	胃泌素 - GAS	GAST
90	高血糖素	高血糖素样肽 -1, GLP-1, GLP2, GRPP, 肠高血糖素相关多肽; 高血糖素样肽 1; 高血糖素样肽 2	GCG
91	葡糖激酶	己糖激酶 4, 青春晚期糖尿病 2; GK; GLK; HK4; HHF3; HKIV; HXKP; MODY2	GCK
92	gamma-谷氨酰转移酶 1	GGT; GTG; CD224; 谷氨酰转肽酶; gamma-谷氨酰转肽酶	GGT1
93	生长激素 1	生长激素 - GH, GH-N, GHN, hGH-N, 垂体生长激素	GH1
94	葛瑞林/肥胖抑制素前激素原	葛瑞林 - MTLRP, 葛瑞林, 肥胖抑制素, 葛瑞林; 葛瑞林前体; 葛瑞林, 生长	GHRL

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		激素促泌素受体配体; 促胃动素相关肽	
95	肠抑胃肽	葡萄糖依赖性促胰岛素肽	GIP
96	肠抑胃肽受体	GIP 受体	GIPR
97	高血糖素样肽 1 受体	高血糖素样肽 1 受体	GLP1R
98	鸟苷酸结合蛋白 (G 蛋白), beta 多肽 3	G-蛋白 beta-3 亚基 - G 蛋白, beta-3 亚基; GTP-结合调节蛋白 beta-3 链; 鸟苷酸结合蛋白 G(I)/G(S)/G(T) beta 亚基 3; 鸟苷酸结合蛋白, beta-3 亚基; 高血压相关蛋白; 转导素 beta 链 3	GNB3
99	谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (丙氨酸氨基转移酶)	谷氨酸-丙酮酸转氨酶 (丙氨酸氨基转移酶), AAT1, ALT1, GPT1	GPT
100	胃泌素释放肽 (铃蟾肽)	铃蟾肽; BN; GRP-10; 原 GRP; 前原 GRP; 神经调节肽 C; 前胃泌素原释放肽	GRP
101	凝溶胶蛋白 (淀粉样变, Finnish 型)	凝溶胶蛋白	GSN
102	血红蛋白	CD31; alpha-1 珠蛋白; alpha-1-珠蛋白; alpha-2 珠蛋白; alpha-2-珠蛋白; alpha1 珠蛋白; 血红蛋白 alpha 2; 血红蛋白 alpha-2; 血红蛋白 alpha-1 链; 血红蛋白 alpha 1 珠蛋白链, NCBI 参考序列 (RefSeq)	HBA1
103	血红蛋白, beta	HBD, beta 珠蛋白	HBB
104	hypocretin (orexin) 神经肽前体	orexin A; OX; PPOX	HCRT
105	肝细胞生长因子 (hepapoietin A; 散射因子)	肝细胞生长因子 (HGF) - F-TCF, HGFb, HPTA, SF, 成纤维细胞衍生的肿瘤细胞毒性因子; 肝细胞生长因子; 肝细胞生成素 A; 肺成纤维细胞衍生的促分裂原; 散射因子	HGF
106	肝细胞核因子 4, alpha	肝细胞核因子 4 - HNF4, HNF4a7, HNF4a8, HNF4a9, MODY, MODY1, NR2A1, NR2A21, TCF, TCF14, HNF4-alpha; 肝细胞核因子 4 alpha; 肝细胞核因子 4 alpha; 转录因子-14	HNF4A
107	触珠蛋白	触珠蛋白 - hp2-alpha	HP
108	羟基固醇 (11-beta) 脱氢酶 1	皮质类固醇 11-beta-脱氢酶, 同种型 1; HDL; 11-DH; HSD11; HSD11B;	HSD11B1

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		HSD11L; 11-beta-HSD1	
109	热激 70kDa 蛋白 1B	HSP70-2, 热激 70kD 蛋白 1B	HSPA1B
110	胰岛淀粉样多肽	胰淀素- DAP, IAP, 胰岛淀粉样多肽 (糖尿病相关肽; 胰淀素)	IAPP
111	细胞间粘附分子 1 (CD54), 人类鼻病毒受体	可溶性细胞间粘附分子-1, BB2, CD54, P3.58, 节段 1 后 60 bp; 细胞表面糖蛋白; 细胞表面糖蛋白 P3.58; 细胞间粘附分子 1	ICAM1
112	干扰素, gamma	IFNG: IFG; IFI	IFNG
113	胰岛素样生长因子 1 (生长调节素 C)	IGF-1: 生长调节素 C. 胰岛素样生长因子-1	IGF1
114	胰岛素样生长因子 2 (生长调节素 A)	IGF-II 多态性 (生长调节素 A) - C11orf43, INSIGF, pp9974, 胰岛素样生长因子 2; 胰岛素样生长因子 II; 胰岛素样生长因子 2 型; 推测的胰岛素样生长因子 II 相关蛋白	IGF2
115	胰岛素样生长因子结合蛋白 1	胰岛素样生长因子结合蛋白 -1 (IGFBP-1) - AFBP, IBP1, IGF-BP25, PP12, hIGFBP-1, IGF-结合蛋白 1; alpha-妊娠相关子宫内膜球蛋白; 羊水结合蛋白; 结合蛋白-25; 结合蛋白-26; 结合蛋白-28; 生长激素不依赖性结合蛋白; 胎盘蛋白 12	IGFBP1
116	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	胰岛素样生长因子结合蛋白 3: IGF-结合蛋白 3 - BP-53, IBP3, IGF-结合蛋白 3; 140 K IGF 复合体的酸稳定亚基; 结合蛋白 29; 结合蛋白 53; 生长激素依赖性结合蛋白	IGFBP3
117	B 细胞中的 kappa 轻链多肽基因增强子的抑制剂, 激酶 beta	ikk-beta; IKK2; IKKB; NFKBIKB; IKK-beta; 核因子 NF-kappa-B 抑制剂激酶 beta; 核因子 kappa B 激酶 beta 亚基的抑制剂	IKBKB
118	白介素 10	IL-10, CSIF, IL-10, IL10A, TGIF, 细胞因子合成抑制因子	IL10
119	白介素 18 (干扰素-gamma-诱导因子)	IL-18 - IGIF, IL-18, IL-1g, IL1F4, IL-1 gamma; 干扰素-gamma-诱导因子; 白介素 18; 白介素-1 gamma; 白介素-18	IL18

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
120	白介素 1, alpha	IL 1 - IL-1A, IL1, IL1-ALPHA, IL1F1, IL1A (IL1F1); 促红细胞生成素-1; 前白介素 1 alpha; 白介素原-1-alpha	IL1A
121	白介素 1, beta	白介素-1 beta (IL-1 beta) - IL-1, IL1-BETA, IL1F2, catabolin; pre 白介素 1 beta; 白介素原-1-beta	IL1B
122	白介素 1 受体拮抗剂	白介素-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra) - ICIL-1RA, IL-1ra3, IL1F3, IL1RA, IRAP, IL1RN (IL1F3); 细胞内 IL-1 受体拮抗剂 II 型; 细胞内白介素-1 受体拮抗剂 (icIL-1ra); II 型白介素-1 受体拮抗剂	IL1RN
123	白介素 2	白介素-2 (IL-2) - IL-2, TCGF, 淋巴因子, T 细胞生长因子; 阿地白介素; 白介素-2; 参与 T 细胞集落扩增的调节	IL2
124	白介素 6 (干扰素, beta 2)	白介素 -6 (IL-6), BSF2, HGF, HSF, IFNB2, IL-6	IL6
125	白介素 6 受体	白介素-6 受体, 可溶的 (sIL-6R) - CD126, IL-6R-1, IL-6R-alpha, IL6RA, CD126 抗原; 白介素 6 受体 alpha 亚基	IL6R
126	白介素 8	白介素-8 (IL-8), 3-10C, AMCF-I, CXCL8, GCP-1, GCP1, IL-8, K60, LECT, LUCT, LYNAP, MDNCF, MONAP, NAF, NAP-1, NAP1, SCYB8, TSG-1, b-ENAP, CXC 趋化因子配体 8; LUCT/白介素-8; T 细胞趋化因子; beta-血小板球蛋白样蛋白; 趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 8; 依莫白介素; 粒细胞趋化蛋白 1; 淋巴细胞衍生的嗜中性粒细胞激活因子; 单核细胞衍生的嗜中性粒细胞激活蛋白; 单核细胞衍生的嗜中性粒细胞趋化因子; 嗜中性粒细胞激活因子; 嗜中性粒细胞激活肽 1; 嗜中性粒细胞激活蛋白 1; 蛋白 3-10C; 小的可诱导细胞因子亚家族 B, 成员 8	IL8

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
127	抑制素, beta A (活化素 A, 激活素 AB alpha 多肽)	激活素 A - EDF, FRP, 抑制素, beta-1; 抑制素 beta A	INHBA
128	胰岛素	胰岛素, 胰岛素原	INS
129	胰岛素受体	CD220, HHF5	INSR
130	胰岛素启动子因子-1	IPF-1, PDX-1 (胰腺和十二指肠同源盒因子-1)	IPF1
131	胰岛素受体底物 1	HIRS-1	IRS1
132	胰岛素受体底物-2	IRS2	IRS2
133	内向整流钾通道, 亚家族 J, 成员 11	ATP 门控 K+ 通道, Kir 6.2; BIR; HHF2; PHHI; IKATP; KIR6.2	KCNJ11
134	内向整流钾通道, 亚家族 J, 成员 8	ATP 门控 K+ 通道, Kir 6.1	KCNJ8
135	klotho	klotho	KL
136	激肽释放酶 B, 血浆 (Fletcher 因子) 1	激肽释放酶 3 - KLK3 - 激肽释放酶, 血浆; 激肽释放酶 3, 血浆; 激肽释放酶 B 血浆; 激肽配基; 血浆激肽释放酶 B1	KLKB1
137	瘦素 (肥胖症同系物, 小鼠)	瘦素 - OB, OBS, 瘦素; 瘦素 (小鼠肥胖症同系物); 肥胖症; 肥胖症 (小鼠同系物, 瘦素)	LEP
138	瘦素受体	瘦素受体, 可溶的 - CD295, OBR, OB 受体	LEPR
139	legumain	推测的半胱氨酸蛋白酶 1 - AEP, LGMN1, PRSC1, 天冬酰胺酰内肽酶; 半胱氨酸蛋白酶 1; 蛋白酶, 半胱氨酸, 1 (legumain)	LGMN
140	脂蛋白, Lp(a)	脂蛋白 (a) [Lp(a)], AK38, APOA, LP, 载脂蛋白 Lp(a); 抗血管发生 AK38 蛋白; 载脂蛋白(a)	LPA
141	脂蛋白脂酶	LPL - LIPD	LPL
142	v-maf 肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A (禽类)	MafA (转录因子) - RIPE3b1, hMafA, v-maf 肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A	MAFA
143	促分裂原激活的蛋白激酶 8 相互作用蛋白 1	IB1, JIP-1, JIP1, PRKM8IP, JNK-相互作用蛋白 1; PRKM8 相互作用蛋白; islet-brain 1	MAPK8IP1
144	甘露糖结合凝集素 (蛋白 C) 2, 可溶的(调理素缺陷)	COLEC1, HSMBPC, MBL, MBP, MBP1, 甘露糖结合凝集素 2, 可溶的(调理素缺陷); 甘露聚糖结合凝集素; 甘露聚糖结合蛋白; 甘露糖结合蛋白; 甘露糖结合蛋白 C; 可溶性甘露糖结合凝集素	MBL2

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
145	黑皮质素 4 受体	G 蛋白偶联受体 MC4	MC4R
146	黑色素浓集激素受体 1	G 蛋白-偶联受体 24 - GPR24, MCH1R, SLC1, G 蛋白-偶联受体 24; G-蛋白偶联受体 24 同种型 1, GPCR24	MCHR1
147	基质金属蛋白酶 12 (巨噬细胞弹性蛋白酶)	基质金属蛋白酶 (MMP), HME, MME, 巨噬细胞弹性蛋白酶; 巨噬细胞金属弹性蛋白酶; 基质金属蛋白酶 12; 基质金属蛋白酶 12 (巨噬细胞弹性蛋白酶)	MMP12
148	基质金属蛋白酶 14 (膜插入的)	基质金属蛋白酶 (MMP), MMP-X1, MT1-MMP, MTMMP1, 基质金属蛋白酶 14; 基质金属蛋白酶 14 (膜插入的); 膜型 1 金属蛋白酶; 膜型基质金属蛋白酶 1; 膜型-1 基质金属蛋白酶	MMP14
149	基质金属蛋白酶 2 (明胶酶 A, 72kDa 明胶酶, 72kDa IV 型胶原酶)	基质金属蛋白酶 (MMP), MMP-2, CLG4, CLG4A, MMP-II, MONA, TBE-1, 72kD IV 型胶原酶; 胶原酶 IV-A 型; 基质金属蛋白酶 2; 基质金属蛋白酶 2 (明胶酶 A, 72kD 明胶酶, 72kD IV 型胶原酶); 基质金属蛋白酶 2 (明胶酶 A, 72kDa 明胶酶, 72kDa IV 型胶原酶); 基质金属蛋白酶-II; 嗜中性粒细胞明胶酶	MMP2
150	基质金属蛋白酶 9 (明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶)	基质金属蛋白酶 (MMP), MMP-9, CLG4B, GELB, 92kD IV 型胶原酶; 明胶酶 B; 巨噬细胞明胶酶; 基质金属蛋白酶 9; 基质金属蛋白酶 9 (明胶酶 B, 92kD 明胶酶, 92kD IV 型胶原酶); 基质金属蛋白酶 9 (明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶); V 型胶原酶	MMP9
151	核受体共阻抑物 1	NCoR; 甲状腺激素和视黄酸受体相关共阻抑物 1	NCOR1
152	神经原性分化 1	neuroD (转录因子) - BETA2, BHF-1, NEUROD	NEUROD1
153	B 细胞中的 kappa 轻链多肽基因增强子的核因子 1(p105)	核因子, kappa B (NFkB); DNA 结合因子 KBF1; 核因子 NF-kappa-B p50 亚基; 核因子	NFKB1

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		kappa-B DNA 结合亚基	
154	神经生长因子, beta 多肽	B-型 神经营养生长因子 (BNGF) - beta-神经生长因子; 神经生长因子, beta 亚基	NGFB
155	非胰岛素依赖性糖尿病(普通, 2型) 1	NIDDM1	NIDDM1
156	非胰岛素依赖性糖尿病(普通, 2型) 2	NIDDM2	NIDDM2
157	非胰岛素依赖性糖尿病 3	NIDDM3	NIDDM3
158	nischarin (咪唑啉受体)	咪唑啉受体; IRAS; I-1 受体候选蛋白; 咪唑啉受体候选物; 咪唑啉受体抗血清选择的	NISCH
159	NF-kappaB 阻抑因子	NRF; ITBA4 基因; 转录因子 NRF; NF-kappa B 阻抑因子; NF-kappa B-阻抑因子	NKRF
160	neuronatin	Peg5	NNAT
161	一氧化氮合酶 2A	NOS, II 型; 一氧化氮合酶, 巨噬细胞	NOS2A
162	Niemann-Pick 病, C2 型	附睾分泌蛋白 1 - HE1, NP-C2, 附睾分泌蛋白; 附睾分泌蛋白 E1; 组织特异性分泌蛋白	NPC2
163	钠尿肽前体 B	B-型钠尿肽 (BNP), BNP, 脑型钠尿肽, pro-BNP?, NPPB	NPPB
164	核受体亚家族 1, 组 D, 成员 1	人类核受体 NR1D1 - EAR1, THRA1, THRAL, ear-1, hRev, Rev-erb-alpha; 甲状腺激素受体, alpha-样	NR1D1
165	核呼吸因子 1	NRF1; ALPHA-PAL; alpha palindromic-结合蛋白	NRF1
166	催产素, 前原- (后叶激素运载蛋白 I)	催产素 - OT, OT-NPI, 催产素-后叶激素运载蛋白 I; 催产素-后叶激素运载蛋白 I, 前蛋白原	OXT
167	嘌呤受体 P2Y, G-蛋白偶联的, 10	G 蛋白偶联受体 P2Y10 - P2Y10, G-蛋白偶联的嘌呤受体 P2Y10; P2Y 嘌呤受体 10; P2Y-样受体	P2RY10
168	嘌呤受体 P2Y, G-蛋白偶联的, 12	G 蛋白 - 偶联受体 P2Y12 - ADPG-R, HORK3, P2T(AC), P2Y(AC), P2Y(ADP), P2Y(cyc), P2Y12, SP1999, ADP-葡萄糖受体; G-蛋白偶联受体 SP1999; Gi-偶联 ADP 受体 HORK3;	P2RY12

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		P2Y 嘌呤受体 12; 血小板 ADP 受体; 嘌呤受体 P2RY12; 嘌呤受体 P2Y, G-蛋白偶联 12; 嘌呤受体 P2Y12; 推测的 G-蛋白 偶联受体	
169	嘌呤受体 P2Y, G-蛋白偶联的, 2	嘌呤受体 2 类型 Y (P2Y2) - HP2U, P2RU1, P2U, P2U1, P2UR, P2Y2, P2Y2R, ATP 受体; P2U 核苷酸受体; P2U 嘌呤受体 1; P2Y 嘌呤受体 2; 嘌呤受体 P2Y2; 嘌呤受体 P2Y2	P2RY2
170	结合孕激素相关子宫内膜蛋白 (胎盘蛋白 14, 妊娠相关子宫内膜 alpha-2-球蛋白, alpha 子宫蛋白)	妊娠相关蛋白-A; 妊娠相关蛋白-F; 妊娠相关蛋白-S; 孕酮相关子宫内膜蛋白	PAEP
171	成对盒基因 4	Pax4 (转录因子) - 成对结构域基因 4	PAX4
172	前-B-细胞集落增强因子 1	visfatin; 烟酰胺磷酸核糖基转移酶	PBEF1
173	磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 1 (PEPCK1)	PEPCK1; PEP 羧激酶; 磷酸丙酮酸羧化酶; 磷酸烯醇丙酮酸羧化酶	PCK1
174	蛋白原转换酶 枯草杆菌蛋白酶/kexin type 1	蛋白原转换酶 1 (PC1, PC3, PCSK1, 裂解胰岛素原)	PCSK1
175	胎盘生长因子, 血管内皮生长因子相关蛋白	胎盘生长因子 - PLGF, PIGF-2	PGF
176	磷酸肌醇-3-激酶, 催化的, alpha 多肽	PI3K, p110-alpha, PI3-激酶 p110 亚基 alpha; PtdIns-3-激酶 p110; 磷脂酰肌醇 3-激酶, 催化的, 110-KD, alpha; 磷脂酰肌醇 3-激酶, 催化的, alpha 多肽; 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸-3-激酶催化亚基, alpha 同种型	PIK3CA
177	磷酸肌醇-3-激酶, 调节亚基 1 (p85 alpha)	磷脂酰肌醇 3-激酶; 磷脂酰肌醇 3-激酶, 调节型, 1; 磷脂酰肌醇 3-激酶相关的 p-85 alpha; 磷酸肌醇-3-激酶, 调节亚基, 多肽 1 (p85 alpha); 磷脂酰肌醇 3-激酶, 调节亚基, 多肽 1 (p85 alpha)	PIK3R1
178	磷脂酶 A2, XIIA 组	PLA2G12, XII 组分泌型磷脂酶 A2; XIIA 组分泌型磷脂酶 A2	PLA2G12A
179	磷脂酶 A2, IID 组	磷脂酶 A2, 分泌型 - SPLASH, sPLA2S, 分泌型磷脂酶 A2s	PLA2G2D

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
180	纤溶酶原激活物, 组织	组织纤溶酶原激活物 (tPA), T-PA, TPA, alteplase; 纤溶酶原激活物, 组织型; reteplase; t-纤溶酶原激活物; 组织纤溶酶原激活物 (t-PA)	PLAT
181	patatin-样磷脂酶含结构域 2	脂肪组织脂酶, ATGL - ATGL, TTS-2.2, 脂肪甘油三酯脂酶; desnutrin; 转运-分泌蛋白 2.2; 甘油三酯水解酶	PNPLA2
182	阿黑皮素 (促肾上腺皮质激素 / beta-促脂解素 / alpha-黑素细胞刺激激素 / beta-黑素细胞刺激激素 / beta-内啡肽)	阿黑皮素 - beta-LPH; beta-MSH; alpha-MSH; gamma-LPH; gamma-MSH; 促肾上腺皮质激素; beta-内啡肽; met-脑啡肽; 促脂解素 beta; 促脂解素 gamma; 促黑素细胞激素 beta; N-末端肽; 促黑素细胞激素 alpha; 促黑素细胞激素 gamma; 原-ACTH-内啡肽; 促肾上腺皮质激素; 前阿片黑素细胞皮质激素; 促肾上腺皮质激素-促脂解素; 促肾上腺皮质激素; alpha-黑素细胞刺激激素; 促肾上腺皮质激素样中间肽	POMC
183	对氧磷酶 1 ESA, PON, 对氧磷酶	对氧磷酶 - ESA, PON, 对氧磷酶	PON1
184	过氧化物酶体增殖激活受体, alpha	过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR), NR1C1, PPAR, hPPAR, PPAR alpha	PPARA
185	过氧化物酶体增殖激活受体, delta	过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR), FAAR, NR1C2, NUC1, NUC1, NUC2, PPAR-beta, PPARB, 核激素受体 1, PPAR Delta	PPARD
186	过氧化物酶体增殖激活受体, gamma	过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR), HUMPPARG, NR1C3, PPARG1, PPARG2, PPAR gamma; 过氧化物酶体增殖激活受体 gamma; 过氧化物酶体增殖物激活受体 gamma; 过氧化物酶体增殖物激活受体 gamma 1; ppar gamma2	PPARG
187	过氧化物酶体增殖激活受体, gamma, 共激活物 1	Pgcl alpha; PPAR gamma 共激活物-1; 配体效应调节物 -6; PPAR gamma 共激活物变体形式	PPARGC1A

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		3	
188	蛋白磷酸酶 1, 调节(抑制)亚基 3A (糖原和肌质网结合亚基, 骨骼肌)	PP1G, PPP1R3, 蛋白磷酸酶 1 糖原相关的调节亚基; 蛋白磷酸酶 1 糖原结合调节亚基 3; 蛋白磷酸酶 1 型糖原靶向亚基; 丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白磷酸酶; 1 型蛋白磷酸酶骨骼肌糖原靶向亚基	PPP1R3A
189	蛋白磷酸酶 2A, 调节亚基 B' (PR 53)	蛋白磷酸酶 2A - PP2A, PR53, PTPA, PP2A, 亚基 B'; 磷酸酪氨酰磷酸酶激活物; 蛋白磷酸酶 2A, 调节亚基 B'	PPP2R4
190	蛋白激酶, AMP-激活的, beta 1 非催化亚基	腺苷一磷酸激酶? - AMPK, HAMPKb, 5'-AMP-激活的蛋白激酶 beta-1 亚基; AMP-激活的蛋白激酶 beta 1 非催化亚基; AMP-激活的蛋白激酶 beta 亚基; AMPK beta - 1 链; AMPK beta 1; 蛋白激酶, AMP-激活的, 非催化的, beta-1	PRKAB1
191	蛋白激酶, cAMP-依赖性, 催化性, alpha	PKA (激酶) - PKACA, PKA C-alpha; cAMP-依赖性蛋白激酶催化亚基 alpha; cAMP-依赖性蛋白激酶催化亚基 alpha, 同种型 1; 蛋白激酶 A 催化亚基	PRKACA
192	蛋白激酶 C, epsilon	PKC-epsilon - PKCE, nPKC-epsilon	PRKCE
193	蛋白酶体 (prosome, macropain) 26S 亚基, 非-ATPase, 9 (Bridge-1)	Bridge-1; 大鼠 Bridge 1 的同系物; 26S 蛋白酶体调节亚基 p27; 蛋白酶体 26S 非-ATPase 调节亚基 9	PSMD9
194	前列腺素 E 合酶	mPGES - MGST-IV, MGST1-L1, MGST1L1, PGES, PIG12, PP102, PP1294, TP53I12 其它命名: MGST1-样 1; 谷胱甘肽 S-转移酶 1-样 1; 微粒体谷胱甘肽 S-转移酶 1-样 1; p53-诱导的凋亡蛋白 12; p53-诱导的基因 12; 肿瘤蛋白 p53 诱导的蛋白 12	PTGES
195	前列腺素-内过氧化物合酶 2 (前列腺素 G/H 合酶和环加氧酶)	环加氧酶-2 (COX-2) - COX-2, COX2, PGG/HS, PGHS-2, PHS-2, hCox-2, 环加氧酶 2b; 前列腺素	PTGS2

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		G/H 合酶和环加氧酶; 前列腺素-内过氧化物合酶 2	
196	蛋白酪氨酸磷酸酶, 线粒体 1	PTPMT1 - PLIP, PNAS-129, NB4 凋亡/分化相关蛋白; PTEN-样磷酸酶	PTPMT1
197	肽 YY	PYY1	PYY
198	视黄醇结合蛋白 4, 血浆 (RBP4)	RBP4; 视黄醇结合蛋白 4, 血浆; 视黄醇结合蛋白 4, 间质	RBP4
199	再生胰岛衍生的 1 alpha (胰石蛋白, 胰线蛋白)	再生基因产物 (Reg); 蛋白-X; 胰石蛋白 1 alpha; 胰线蛋白; 再生蛋白 1 alpha; 胰岛细胞再生因子; 胰石蛋白, 分泌型; 郎氏胰岛再生蛋白	REG1A
200	抵抗素	抵抗素 - ADFS, FIZZ3, RETN1, RSTN, XCP1, C/EBP-epsilon 调节的骨髓特异性分泌型富半胱氨酸蛋白前体 1; 在炎症区 3 中发现	RETN
201	核糖体蛋白 S6 激酶, 90kDa, 多肽 1	S6-激酶 1 - HU-1, RSK, RSK1, S6K-alpha 1, (核糖体蛋白 S6 激酶, 90kD, 多肽 1); p90-RSK 1; 核糖体蛋白 S6 激酶 alpha 1; 核糖体蛋白 S6 激酶, 90kD, 1; 核糖体蛋白 S6 激酶, 90kD, 多肽 1	RPS6KA1
202	与糖尿病相关的 Ras-相关的	RAD, RAD1, REM3, RAS (RAD 和 GEM) 样 GTP 结合 3	RRAD
203	血清淀粉样 A1	血清淀粉样 A (SAA), PIG4, SAA, TP53I4, 肿瘤蛋白 p53 诱导的蛋白 4	SAA1
204	选择素 E (内皮细胞粘附分子 1)	E-选择素, CD62E, ELAM, ELAM1, ESEL, LECAM2, 白细胞内皮细胞粘附分子 2; 选择素 E, 内皮细胞粘附分子 1	SELE
205	serpin 肽酶抑制剂, clade A (alpha-1 抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶), 成员 6	皮质类固醇结合球蛋白; 运皮质激素蛋白; 皮质类固醇结合球蛋白; 丝氨酸(或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, clade A (alpha-1 抗蛋白酶, 抗胰蛋白酶), 成员 6	SERPINA6
206	serpin 肽酶抑制剂, 分化支 E (连接蛋白, 纤溶酶原激活物抑制剂 I 型), 成员 1	纤溶酶原激活物抑制剂-1 - PAI, PAI-1, PAI1, PLANH1, 纤溶酶原激活物抑制剂, I 型; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 丝氨酸(或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, 分化支 E (连接蛋白,	SERPINE1

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
		纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 1), 成员 1	
207	血清/糖皮质激素调节的激酶	血清/糖皮质激素调节的激酶 1 - SGK1, 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 SGK; 血清和糖皮质激素调节的激酶	SGK
208	性激素结合球蛋白	性激素结合球蛋白 (SHBG) - ABP, 性激素结合球蛋白(雄激素结合蛋白)	SHBG
209	硫氧还蛋白相互作用蛋白	Sirt1; SIR2alpha; sir2-like 1; sirtuin 1 型; sirtuin (沉默交配型信息调节 2, <i>S. cerevisiae</i> , 同系物) 1	SIRT1
210	溶质载体家族 2, 成员 10	葡萄糖转运蛋白 10 (GLUT10); ATS	SLC2A10
211	溶质载体家族 2, 成员 2	葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2)	SLC2A2
212	溶质载体家族 2, 成员 4	葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)	SLC2A4
213	溶质载体家族 7 (阳离子氨基酸转运蛋白, y+ 系统), 成员 1(ERR)	ERR - ATRC1, CAT-1, ERR, HCAT1, REC1L, 阳离子氨基酸转运蛋白 1; 亲嗜性逆转录病毒受体	SLC7A1
214	SNF1 样激酶 2	Sik2; 盐诱导激酶 2; 盐诱导丝氨酸/苏氨酸激酶 2	SNF1LK2
215	细胞因子信号传递阻抑物 3	CIS3, Cish3, SOCS-3, SSI-3, SSI3, STAT 诱导的 STAT 抑制剂 3; 细胞因子诱导的 SH2 蛋白 3	SOCS3
216	v-src 肉瘤 (Schmidt-Ruppin A-2) 病毒癌基因同系物 (禽类)	ASV, SRC1, c-SRC, p60-Src, 原癌基因酪氨酸蛋白激酶 SRC; 原癌基因 SRC, Rous 肉瘤; 酪氨酸激酶 pp60c-src; 酪氨酸蛋白激酶 SRC-1	SRC
217	固醇调节元件结合转录因子 1	固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c)	SREBF1
218	溶质载体家族 2, 成员 4	SMST, 促生长素抑制素-14, 促生长素抑制素-28	SST
219	促生长素抑制素受体 2	促生长素抑制素受体亚型 2	SSTR2
220	促生长素抑制素受体 5	促生长素抑制素受体 5 - 促生长素抑制素受体亚型 5	SSTR5
221	转录因子 1, 肝细胞的; LF-B1, 干细胞核因子(HNF1)	HNF1 $\alpha$ ; 白蛋白相邻因子 (albumin proximal factor); 肝细胞核因子 1; 青春晚期糖尿病 3; 干扰素产生调节因子 (HNF1)	TCF1
222	转录因子 2, 肝细胞的; LF-B3; 变体干细胞核因子	肝细胞核因子 2 - FJHN, HNF1B, HNF1beta, HNF2, LFB3, MODY5, VHNF1, 转录因子 2	TCF2

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
223	转录因子 7-样 2 (T-细胞特异性的, HMG-盒)	TCF7L2 - TCF-4, TCF4	TCF7L2
224	转化生长因子, $\beta 1$ (Camurati-Engelmann 病)	TGF- $\beta$ : TGF- $\beta 1$ 蛋白; 骨干发育不全 1, 进行性; 转化生长因子 $\beta 1$ ; 转化生长因子, $\beta 1$ ; 转化生长因子- $\beta 1$ , CED, DPD1, TGFB	TGFB1
225	谷氨酰胺转移酶 2 (C 多肽, 蛋白质-谷氨酰胺- $\gamma$ -谷氨酰基转移酶)	TG2, TGC, C 多肽; TGase C; TGase-H; 蛋白质-谷氨酰胺- $\gamma$ -谷氨酰基转移酶; 组织谷氨酰胺转移酶; 谷氨酰胺转移酶 2; 谷氨酰胺转移酶 C	TGM2
226	凝血栓蛋白 1	凝血栓蛋白 - THBS, TSP, TSP1, 凝血栓蛋白-1p180	THBS1
227	凝血栓蛋白, I 型, 含有结构域 1	TMTSP, UNQ3010, 凝血栓蛋白 I 型含有结构域 1; 凝血栓蛋白, I 型, 结构域 1; 具有凝血栓蛋白模块的跨膜分子	THSD1
228	肿瘤坏死因子 (TNF 超家族, 成员 2)	TNF-alpha (肿瘤坏死因子- $\alpha$ ) - DIF, TNF-alpha, TNFA, TNFSF2, APC1 蛋白; TNF 超家族, 成员 2; TNF, 巨噬细胞衍生的; TNF, 单核细胞衍生的; cachectin; 肿瘤坏死因子 $\alpha$	TNF
229	肿瘤坏死因子 (TNF 超家族, 成员 2)	肿瘤坏死因子受体 2 - DIF, TNF-alpha, TNFA, TNFSF2, APC1 蛋白; TNF 超家族, 成员 2; TNF, 巨噬细胞衍生的; TNF, 单核细胞衍生的; cachectin; 肿瘤坏死因子 $\alpha$	TNF
230	肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 1A	肿瘤坏死因子受体 1 基因 R92Q 多态性 - CD120a, FPF, TBPI1, TNF-R, TNF-R-I, TNF-R55, TNFAR, TNFR1, TNFR55, TNFR60, p55, p55-R, p60, 肿瘤坏死因子结合蛋白 1; 肿瘤坏死因子受体 1; 肿瘤坏死因子受体 1 型; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 受体	TNFRSF1A
231	肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 1B	可溶性坏死因子受体- CD120b, TBPII, TNF-R-II, TNF-R75, TNFBR, TNFR2, TNFR80, p75, p75TNFR, p75 TNF 受体; 肿瘤坏死因子 $\beta$ 受体; 肿瘤坏死因子结合蛋白 2; 肿瘤坏死因子受体 2	TNFRSF1B

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
232	色氨酸羟化酶 2	合成血清素的酶; 神经元色氨酸羟化酶, NTPH	TPH2
233	促甲状腺素释放激素	促甲状腺素释放激素	TRH
234	瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 V, 成员 1	vanilloid 受体 1 - VR1, 辣椒辣素受体; 瞬时受体电位 vanilloid 1a; 瞬时受体电位 vanilloid 1b; vanilloid 受体亚型 1, 辣椒辣素受体; 瞬时受体电位 vanilloid 亚家族 1 (TRPV1)	TRPV1
235	硫氧还蛋白相互作用蛋白	硫氧还蛋白结合蛋白 2; 由 1,25-二羟维生素 D-3 上调	TXNIP
236	硫氧还蛋白还原酶 2	TR; TR3; SELZ; TRXR2; TR-BETA; 含硒蛋白质 Z; 硫氧还蛋白还原酶 3; 硫氧还蛋白还原酶 $\beta$	TXNRD2
237	urocortin 3 (stresscopin)	archipelin, urocortin III, SCP, SPC, UCNI, stresscopin; urocortin 3	UCN3
238	解偶联蛋白 2 (线粒体, 质子载体)	UCPH, 解偶联蛋白 2; 解偶联蛋白-2	UCP2
239	上游转录因子 1	主要晚期转录因子 1	USF1
240	硬骨鱼紧张肽 2	PRO1068, U-II, UCN2, UII	UTS2
241	血管细胞粘附分子 1	(可溶性)血管细胞粘附分子-1, CD106, INCAM-100, CD106 抗原, VCAM-1	VCAM1
242	血管内皮生长因子	VEGF - VEGFA, VPF, 血管内皮生长因子 A; 血管通透因子	VEGF
243	vimentin	vimentin	VIM
244	血管活性肠肽	血管活性肠肽 - PHM27	VIP
245	血管活性肠肽受体 1	血管活性肠肽受体 1 - HVR1, II, PACAP-R-2, RCD1, RDC1, VIPR, VIRG, VPAC1, PACAP II 型受体; VIP 受体, I 型; 垂体腺苷酸环化酶激活多肽受体, II 型	VIPR1
246	血管活性肠肽受体 2	血管活性肠肽受体 2 - VPAC2	VIPR2
247	von Willebrand 因子	von Willebrand 因子, F8VWF, VWD, 凝血因子 VIII VWF	VWF
248	Wolfram 综合征 1 (wolframin)	DFNA14, DFNA38, DFNA6, DIDMOAD, WFRS, WFS, WOLFRAMIN	WFS1

DBRISKMARKER	正式名称	通用名称	Entrez Gene Link
249	互补中国仓鼠细胞 6 中的缺陷修复的 X-光修复	Ku 自身抗原, 70kDa; Ku 自身抗原 p70 亚基; thyroid-lupus 自身抗原 p70; CTC 盒结合因子 75 kDa 亚基; 甲状腺自身抗原 70kD (Ku 抗原); 甲状腺自身抗原 70kDa (Ku 抗原); ATP-依赖性 DNA 螺旋酶 II, 70 kDa 亚基	XRCC6
250	c-肽	c-肽	
251	皮质醇	皮质醇 - 氢化可的松是合成形式	
252	维生素 D3	维生素 D3	
253	雌激素	雌激素	
254	雌二醇	雌二醇	
255	洋地黄样因子	洋地黄样因子	
256	oxyntomodulin	oxyntomodulin	
257	硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)	硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)	
258	血清素 (5-羟色胺)	血清素 (5-羟色胺)	
259	抗 CD38 自身抗体	抗 CD38 自身抗体	
260	gad65 自身抗体	gad65 自身抗体表位	

本领域技术人员注意到上述 DBRISKMARKERS 来自不同系列的生理学和生物学途径，包括许多通常认为与糖尿病不相关的途径。为了便于进行分析，深入研究一个由大约 50 个公开的 DBRISKMARKERS 组成的代表性亚集，以阐述更重要的途径。图 1 是描述 DBRISKMARKER 生理学和生物学途径和分类的矩阵，参考 Kyoto University Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 途径数目和描述。将这些 KEGG 数据库查询(及随后更新该数据库的文献搜索)与查询相关群体的实际人血清样品的实验研究组合，如在实施例中详细描述。这样做是为了确定这组代表性 DBRISKMARKERS 的实际表达、翻译和血清存在水平，以便校准正常、前糖尿病期和糖尿病人的 DBRISKMARKER 结果。

在图 1 中，矩阵的突出显示的水平行表示最显著的生物学标记信号和组成本发明的 DBRISKMARKER 组的算法。突出显示的垂直数列表示 KEGG 途径数目及其描述，主要以对前糖尿病期或前糖尿病期疾病个体或

群体与正常非糖尿病群体进行分类的统计学最显著的 DBRISKMARKERS 表示。图中下方行中的总数仅表示突出显示的 DBRISKMARKERS。尽管对于列出的一或另一个 DBRISKMARKERS 的大多数列出的途径有广泛的通用表示方法，但是在更具统计学显著性的 DBRISKMARKERS 对较低显著性 DBRISKMARKERS 中显而易见不同浓度的途径。如下文所详述，这些不同 DBRISKMARKERS 在那些高显著性区域内的分组可以预示疾病进展阶段或速度的不同信号。

最强的信号来自细胞因子-细胞因子受体及脂肪细胞因子信号传导途径及尤其是在 Jak-STAT 信号传导途径上集中的炎症标记，集中一组标记包括 LEP (瘦素)和 HP (触珠蛋白)。另一重叠信号还包括 MAPK 及胰岛素信号传导途径，及感兴趣的 mTOR 信号传导途径，其来自 DBRISKMARKERS 包括 ILGFBP3 (胰岛素样生长因子结合蛋白 3)及 VEGF 这种 DBRISKMARKERS。这个组也具有重叠包含的 ECM-受体相互作用和细胞粘附分子(CAMs)途径，及补体和凝血级联和造血细胞系及 toll 样受体途径，也许表明内皮和血管改变，由 CD14 和 CSF1 (M-CSF)进一步表示。最后的信号包括 DBRISKMARKERS 如 VEGF 和 SELE (E-Selectin)集中于粘着斑、ECM 及血管和内皮重塑血管的其它途径上。与前糖尿病期风险状况相关的这些表达动力学保持确定和有效，但是确认这种独特的模式可以提供来自 DBRISKMARKERS 的在生物学方面更详细描述的和临床有效的信号，以及在组合生物学标记信号的 DBRISKMARKER 组算法中进行模式识别的机会。

上述讨论针对 DBRISKMARKERS 的亚集，上表中未列出的但是与这些生理学和生物学途径相关的其它 DBRISKMARKERS 和生物学标记被证明可以有益地提供这些研究的信号和信息。DBRISKMARKERS 总表中的其它参与者也是参与前糖尿病期的相关途径，其可发挥与前述生物学标记相等的功能。DBRISKMARKERS 另外呈现良好的生物学标记的某些特性，包括这两种生物学过程，及对于分析而言重要的特性如所述标记作为

噪音定量的有效信号及在有效样品基质如血清中的生物学利用度。这种要求通常限制了生物学 KEGG 途径的许多成员的实用性，这未必是通常发生的情况，仅在组成分泌物质的途径成员中经常发生，可进入细胞的浆膜的那些，以及基于由于细胞调往或者其它原因如内皮重塑或其它细胞更新或细胞坏死过程而引起细胞死亡而释放进血清中的那些，无论与前糖尿病期和糖尿病是否相关。然而，符合高标准 DBRISKMARKERS 的剩余和未来的生物学标记可能是非常有价值的。本发明包含前述 DBRISKMARKERS 的这种功能和统计学等价物。另外，基本上依赖于标记与新标记之间交叉相关性的这种另外的 DBRISKMARKERS 的统计学效用通常为在组内运转所需要，以详细描述经历的生物学的含义。

如图 2 所示出，前述 50 个代表性 DBRISKMARKERS 中的一些 DBRISKMARKERS 在组内是密切相关和集群的，因此升高或降低彼此的浓度(或者以彼此相反方向)。尽管这可能对在已知和先前披露的生物学途径中的新的和有用的 DBRISKMARKERS 提供了多个机会，我们的发明因此预测并要求作为所列出的生物标记的功能或统计学等价物的这些有用的生物标记的权利，并且这类相关性和 DBRISKMARKER 浓度在本文中如所参考和披露那样公开，其它生物学途径成员的潜在身份也是如此。

图 2 也示出了几种不同的标记模式，它们可用于将前糖尿病期和糖尿病从正常中诊断出来；从上述人类样品数据和该图中可以清楚地观察到几种特异性标记簇。如早前提到的，DBRISKMARKERS 提供了不同的途径和生理学信息，并且本发明的一个方面是得出 DBRISKMARKER 组的方法，它们提供了足够的信息用于改善传统的风险评价技术的性能。图 3 和图 4 包含了 KEGG 途径的列表，其中三个或更多个(在图 3 情况中)或者仅一个或两个(在图 4 情况中)上面所列的 DBRISKMARKERS 分别在相关途径中作为有色图标而突出显示。

先前已注意到许多所列出的各个标记当单独应用或者不作为 DBRISKMARKERS 多标记组的成员应用时，它们的浓度水平在正常、前

糖尿病期和糖尿病人群中仅显示极小的差异或不显示统计学显著的差异，因此不能被可靠地单独用于分类这三种状态的任何患者(正常、前糖尿病期或糖尿病)。先前还注意到，统计学显著性的一个通用测量是  $p$  值，其表明一项观察由偶然而非相关性或因果关系所导致的概率，优选地，这种  $p$  值为 0.05 或更低，代表有 95%偶然性所感兴趣的观察由非偶然导致。图 5 详细描述了我们的 50 个 DBRISKMARKERS 的完整代表性列表的这种统计学分析，公开了 DBRISKMARKER 浓度并基于已建立的单因素 ANOVA(方差分析)统计学技术研究所有三种对象群体的患者样品之间和之内的方差。特别值得注意的是 50 个所研究的 DBRISKMARKERS 中只有一个(IL-18)的  $p$  值低于 0.05，表明能可靠用于疾病分类；在许多情况中， $p$  值显示非常显著的随机几率在描述在对象群体之间和之内所观察到的浓度方差方面起决定性作用。可以得出结论，当单独采用时，这些 DBRISKMARKERS 在诊断糖尿病或前糖尿病期中的作用有限。

尽管这一单独的标记性能，但是我们的发明的主题是本发明的两个或更多个 DBRISKMARKERS 的某些特异性组合也可以用作多标记组，所述多标记组包含已知参与一或多种生理学或生物学途径的 DBRISKMARKERS 的组合，并且这样的信息可以被组合并通过使用各种统计学分类算法而使之是临床有用的，所述算法包括那些常用的算法如逻辑回归。事实上，本发明的更详细的主题是，这类算法当被优化而使得在一合理大的潜在起作用的 DBRISKMARKERS 组中它们的作为转化为 2 型糖尿病的风险的连续测量标准的临床分类性能最佳(由线性拟合统计学如  $R^2$  测得)时，它们通常将共享离散数目的多标记成分基序和组合中的一种。这些包括仅在先前测定的 DBRISKMARKERS 代表组内，围绕标记瘦素 (LEP)附近分组的强显著性，特别是瘦素、触珠蛋白 (HP)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3)和抵抗素(RETN)的各种排列和成分组合，包括但不限于每种前述标记的两或多种的各种亚集以及那些集合与额外标记的组合。一种替代使用瘦素及其支持性伙伴标记簇的通用策略涉及使用

TNFR1 和 CD26, 通常地作为一簇使用, 但是也可以单独使用或与其它标记一起使用(包括与瘦素和三或更多个 DBRISKMARKERS 的组中其它提到的标记家族中的任一个一起使用)。通常比 LEP 的策略更少采用的第三个策略是大量使用或与更特异性的 DBRISKMARKERS 组合使用更一般化的炎症标记如 C-反应蛋白 (CRP)、高级糖基化终产物受体 (RAGE, 现称作 AGER)以及常见细胞因子、脂肪细胞因子和补体及凝血级联成员如 IL-18、ADIPONECTIN (ADIPOQ)、ADIPISIN (aka 补体因子 D 或 CFD) 和 PAI-1 (SERPINE1), 等等。

两种特异性较低或性能较低的生物标记如何被组合成新的更有用的用于诊断前糖尿病期的组合的一般概念是本发明的主题和关键方面。一个示例图 6 在显示每一单独标记的上面两组中给出了瘦素和触珠蛋白的单独标记性能。在左下组中, 显示了组合在一简单的临床分类规则中一起使用的两个测试, 其中如果一个标记高于其 ROC 限定的临床截止值水平(先前组中使用的那些), 则所测试的对象被认为是疾病的阳性组测试。这种类型的“不是 A 就是 B”规则在医学中是非常普遍的, 例如, 如果总胆固醇、HDL 或甘油三酯测量值中的任一个高于每一测试的某些单独截止值, 则认为患者是血脂异常的。

如左下组中示出的, 尽管测试保持了其灵敏性(更大的患者队列可能显示改进, 但是瘦素具有优异的起始性能, 仅有一个假阴性), 然而, 特异性急剧下降至比每一标记单独更差的水平, 这是由于出现更高数量的假阳性所致(一起为 58 例, 瘦素单独是 29 例, 触珠蛋白单独是 45 例)。更通常地, 当以这种方式一起使用两个标记时, 预期出现以特异性降低为代价的灵敏性改善。

相反, 在右下组中, 同样这两个标记被组合用标准逻辑回归算法一起测试。在这一方案中, 灵敏性被保持, 但特异性被增加至比每一标记单独所能达到的更高的水平。针对下面的 ROC 曲线中的所有截止值的逻辑算法方案被示出, 并且具有比每一标记单独更高的 AUC(不幸的是, 同样由

于疾病队列样品规模小，这一 AUC 差异不太有统计学显著性，然而，从前面的范畴分析可以清楚看出组合是一种优异的测试，具有更低的假阳性率和假阴性率)。

这一例子表明了若干概念。首先是当使用合适的数学和临床算法时，多个标记经常可以产生比各个成分更好的性能，这通常由灵敏性和特异性两方面显现，并且产生更大的 AUC。第二个关键概念是在现存的标记中经常有新的未被注意到的信息，这对于实现新的算法组合的特异性水平是需要的。最后一个概念是这种隐藏的信息甚至对于通常被认为本身具有亚最佳临床性能的标记也是有效的，正如例子中的触珠蛋白一样，灵敏性仅为 62.5%，特异性仅为 41.5%，在用一种算法一起测试这两个标记之前结论是不明显的。事实上，对于个体测试高假阳性率方面的亚最佳性能可以是良好的指标，指示一些重要的额外信息包含在测试结果内，即在不与第二种标记及数学算法组合时不会被阐明的信息。图 6 中的例子示出了实际的患者标记数据以及计算的糖尿病风险结局。

图 7 进一步证实多标记途径的协同作用以及通常不可预见的益处和影响。其证实当一种标记单独使用或甚至与一或几种其它标记一起使用时被认识到是有价值的权重决定因素时，在以额外生物标记形式添加新信息时其贡献也可能显著改变。所述曲线图描述了随着第二个至第 48 个标记被加入第一个标记在逻辑回归系数(或标记加载)中的变化。其表明随着将更多的标记和更多的信息提供给重新优化的算法，该标记的权重发生改变。这同样使用了实际例子表明本发明人如何开发本文公开的几种多标记途径，本发明人使用一种检索算法，其从含 50 个标记的组中寻找最佳的额外标记以在每一步骤中加入到算法中，用每一额外标记改善算法的输出或临床指数测量。图 8 示出了在每一 DBRISKMARKER 添加时的相同改善的性能，这是通过  $R^2$  相对于计算的参考糖尿病预期转化率曲线而测量的，即逐步添加多个 DBRISKMARKERS，使用“正向选择”算法在每一

给定的组大小比较所有可能的向组中的剩余添加，然后选择具有最高性能改善的添加。

这种正向选择技术的缺点是非逐步解(non-step wise solutions)的可能性，其中协同信息可以如下获得，即还测试“往回步骤(step backwards)”以再评价每个现存标记剩余贡献(如所指出的， $\beta$ 系数不改变)并测试可能被用来获得现在的组大小的遗留步骤(legacy steps)掩盖的这种协同性。这种正向和往回技术可以与一平衡因素组合以提供输入如何时更多的标记的额外复杂性超过了进一步标记添加的增益，这种检索技术通常称为“逐步式”算法。从图 8 的 R2 曲线图中可以清楚看到，如果均以优化方式采取每一步骤，额外标记的回报随着时间而降低，最终，就没有更多的相关临床信息被供给算法，并且额外的标记很大程度上带来复杂性和冗余信息，降低了算法的可利用性和可靠性。

可以使用若干技术产生这种最佳标记添加算法，确立每一步骤的优化 DBRISKMARKER 添加。图 9 描述了非逐步式技术-所有可能性的总列举，考虑到计算机功率方面的进展其可能性越来越增加-但是对于一定规模和复杂性的问题通常不被采用。所述曲线图描述了三维立方体，在 x、y 和 z 轴上列出了所有的标记。标记组合由基础立方体内部的内部立方体描绘，一种交互式用户界面使得观察者可以突出显示具有特异成员或性能水平的算法。所示立方体代表了总共超过 20 万个逻辑回归计算，覆盖了大约 60 个 DBRISKMARKERS 的所有可能的组合，每个均有截距、系数和 R2 被计算。悬挂在立方体内的“杆(rods)”代表高分布标记如瘦素、TNFR1 和 CD26，其对于一或多个第二种标记伙伴具有大大高过平均的算法性能，而不管它们的第三个伙伴是什么，因此画出了穿过立方体的直线。这种包括选择最佳 DBRISKMARKER 组合的机制的技术是本发明的一个固有部分，具有附加的益处，能够看到完整概率空间的完整趋势，即可能在更大的组中持续的趋势，并且使得更深地洞察标记相互关系和生物学，最终使得 DBRISKMARKER 组构建更高效。

图 10 是柱状图，描述了 R2 性能测量在先前在图 9 中示出的可能的三个标记组合的完整集合中的分布。很明显无论组构建中使用的技术如何，总有一相对较少数的高性能算法的部分。

其它统计学工具如因子和交叉标记相关性/协方差分析提供了组构建的更基本的方法。图 11 是数学聚类和分类树，示出图 1 和 2 示出的 DBRISKMARKERS 之间的 Euclidean 标准化距离。虽然这种分组可以或不可以提供对于理想的前糖尿病期算法的生物学和希望的信息含量的直接领悟，但是是用于具有相似信息量的标记的收集的因子分析方法的结果(见下文实施例关于常用的统计学技术的更详细的描述)。

图 12 以表格形式示出分为两个关键类别即关键个体标记和关键组合标记的选择的 DBRISKMARKERS，可用于构建各种类别的 DBRISKMARKER 组。如前所述，组合上各个 DBRISKMARKER 的位置与其提供的算法信息量增加密切相关，因此贡献的等级高度依赖于组合中其它 DBRISKMARKERS。

DBRISKMARKER 组由一系列单独的 DBRISKMARKER 成分组成。我们的研究使用 50 个代表性的 DBRISKMARKERS，有三种核心标记方法可单独或者当希望较大组合时组合应用，以达到 DBRISKMARKER 组的高性能：第一种，图 11 中的我们称为关键个体标记途径，其首先集中在瘦素上作为具有针对 R2 的最高的个体分布的核心标记，并持续穿过一列队的其它关键个体标记位置如触珠蛋白, ILGF1BP, RESISTIN, MMP2, ACE, COMPC4, 和 CD14。尽管这一途径的取代是可能的，但是几种正向检索算法已经证实了下方示出的核心标记次序是在用于从正常中诊断出前糖尿病期的代表性群体中的针对 R2 高相关性分布。总之，对于较小的组，较高的性能组通常首先选自在关键个体标记中列出的当 8 个标记位置的每一个均被占据时具有最高性能水平的核心标记。更早的位置如标记位置 1 (瘦素)通常具有最高分布的潜力。

另一种方法是使用我们在图 11 中定义为关键组合标记开始构建 DBRISKMARKER 组，它们主要通过集合中的密切相互作用而实现高性能，最特定的是 TNFR1 - CD26 配对，还配对和支持关键个体标记的各种成员，它们被鉴别为通用取代策略，仍能实现高总体 DBRISKMARKER 组性能。事实上，作为一个组，一些关键个体标记取代为关键组合标记对于超过一定规模的组是有利的，特别是当关键标记取代已经发生或者当组大小超过核心 8 个关键标记位置时。

关键组合标记不具有层级级别或者 TNFR1 与 CD26 及一些其它成员与关键个体标记特别是 E-选择素、MCSF 和 VEGF 的通常最前面的配对之外的级别。通常关键组合标记较迟加入 DBRISKMARKER 组构建方法中，当因子和信息冗余产生多个统计学相似的高效解以尽可能优化 DBRISKMARKER 组时加入。

最后，第三种方法是针对于更一般化的炎症细胞因子，脂肪细胞因子和凝血因子，包括 CRP、RAGE、IL-18、ADIPONECTIN、ACTIVIN\_A 及 ADIPISIN。这是用关键个体或关键组合标记开始的常用填补方法，因为一些这种多能标记(如 CRP 和 RAGE)的更一般化和广泛的信息量使其可以被加入许多不同组合中而不产生信息冗余。

本发明还描述了使用上述一般技术构建特异性 DBRISKMARKER 组的例子，非限于前述内容，根据我们的标记组合构建技术或者备选 DBRISKMARKERS 或也参与相同生理学和生物学途径的功能相同类别的生物学标记的适用性构建。

图 12 列出了使用根据本发明的方法选自位置分类的 3 个 DBRISKMARKERS 组成的 25 个高效 DBRISKMAKER 组合。当用于所述实施例和非糖尿病患者群中的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法具有计算的 R2 值，范围从 0.300 至 0.329。

图 13 列出了使用根据本发明的方法选自位置分类的 8 个 DBRISKMARKERS 组成的 25 个高效 DBRISKMAKER 组合，使用装配的

基本标记系列中的单一标记取代，使用具有 AIC 反馈环的往回检索算法(见下文所述方法)。当用于所述实施例和非糖尿病患者群中的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法具有计算的 R<sup>2</sup> 值，范围从 0.310 至 0.475。

图 14 列出了使用根据本发明的方法选自位置分类的 18 个 DBRISKMARKERS 组成的 55 个高效 DBRISKMAKER 组合，使用预先装配的起始标记系列中的三个选项的单一标记取代，使用具有 AIC 反馈环的往回检索算法(见下文所述方法)。当用于所述实施例和非糖尿病患者群中的样品时，使用所述组合的逻辑回归算法具有计算的 R<sup>2</sup> 值，范围从 0.523 至 0.6105。

可以使用本领域已知的任何方法在蛋白质或核酸水平确定 DBRISKMARKERS 的水平。例如，在核酸水平，可以使用特异性识别一或多个这些序列的探针的 Northern 和 Southern 杂交分析以及核糖核酸酶保护分析确定基因表达。或者，可以使用基于逆转录的 PCR(RT-PCR)测量表达，例如使用特异于不同表达的基因序列的引物进行。也可以在蛋白质水平确定表达，例如通过测量所述基因产物编码的肽的水平或其活性确定表达情况。这种方法为本领域所熟知，包括例如基于所述基因、适体或分子印迹编码的蛋白质的抗体进行的免疫测定。任何生物学材料均可用于检测/量化所述蛋白质或其活性。或者，可以根据被分析的每个蛋白质的活性选择合适的方法确定标记基因编码的蛋白质的活性。

DBRISKMARKER 蛋白质、多肽、突变体及其多态性可以通过任何适当的方式检测，但是通常通过将对象样品与结合 DBRISKMARKER 蛋白质、多肽、突变体或多态性的抗体接触，然后检测反应产物的存在与否。所述抗体可以是单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体，或者前述抗体的片段，如上文详述论述，检测反应产物的步骤可以通过任何合适的免疫测定进行。对象的样品通常是如上述生物体液，可以是与用于进行上述方法相同的生物体液样品。

根据本发明进行的免疫测定可以是均相分析或多相分析。在均相分析中，免疫学反应通常包括特异性抗体(例如抗 DBRISKMARKER 蛋白抗体)、标记的分析物及感兴趣的样品。从所述标记中产生的信号基于抗体与标记的分析物的结合而被直接或间接修饰。免疫学反应及其程度的检测均可以在均相溶液中进行。可利用的免疫化学标记包括自由基、放射性同位素、荧光染料、酶、噬菌体或辅酶。

在多相分析方法中，所述试剂通常是样品、抗体，及产生可检测信号的方式方法。可以使用如上述样品。抗体可以固定于支持物例如珠(如蛋白质 A 和蛋白质 G 琼脂糖珠)、平板或载玻片上，与怀疑含有抗原的样品在液相中接触。然后将所述支持物与液相分离，利用产生可检测信号的方式和方法检测所述固相或液相的可检测信号。将所述信号与样品中分析物的存在相关联。产生可检测信号的方式和方法包括使用放射性标记、荧光标记或酶标记。例如，如果被检测的抗原含有第二个结合位点，则可以将与这个位点结合的抗体与可检测基团缀合，并加入液相反应溶液中，之后进行分离步骤。所述固体支持物上可检测基团的存在表示测试样品中所述抗原的存在。合适的免疫测定的例子是寡核苷酸分析、免疫印迹、免疫荧光方法、化学发光方法、电子化学发光或者酶联免疫吸附测定法。

本领域技术人员熟知可用于进行本文所述方法的多种特异性免疫测定形式及其经改变的方式。通常见 E. Maggio, *Enzyme-Immunoassay*, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.)所述，也见 Skold 等的美国专利 No. 4,727,022 名称为 *Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application*、Forrest 等的美国专利 No. 4,659,678 名称为“*Immunoassay of Antigens*”、David 等美国专利 No. 4,376,110 名称为“*Immunometric Assays Using Monoclonal Antibodies*”、Litman 等美国专利 No. 4,275,149 名称为“*Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays*”、Maggio 等美国专利 No. 4,233,402 名称为“*Reagents and Method Employing*

Channeling,”及 Boguslaski 等美国专利 No. 4,230,767 名称为“Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label.”所述。

根据已知技术例如被动结合技术，可以将抗体与适于诊断分析的固体支持物缀合(例如珠如蛋白质 A 或蛋白质 G 琼脂糖珠，微球、平板、有例如橡胶或聚苯乙烯材料制成的载玻片或孔)。根据已知技术，可以将本文描述的载体另外与可检测的标记或基团缀合，例如放射性标记(例如  $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ )、酶标记(例如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶)及荧光标记(例如荧光素、Alexa、绿色荧光蛋白)。

抗体也可用于检测 DBRISKMARKER 蛋白质、多肽、突变体和多态性的翻译后修饰，例如酪氨酸磷酸化、苏氨酸磷酸化、丝氨酸磷酸化、糖基化(例如 O-GlcNAc)。这种抗体特异性检测感兴趣的蛋白质中磷酸化的氨基酸，可用于本文所述的免疫印迹、免疫荧光和 ELISA 测定中。这些抗体为本领域技术人员所熟知，并且可以商购。翻译后修饰也可以使用可测量的离子在基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF) (Wirth, U. et al. (2002) Proteomics 2(10): 1445-51)中确定。

对于已知具有酶活性的 DBRISKMARKER 蛋白质、多肽、突变体和多态性，所述活性可以在体外使用本领域已知的酶分析方法确定。这种分析方法包括但非限于激酶分析、磷酸酶分析、还原酶分析等。酶活性的动力学调节可以通过使用已知算法测量速率常数 KM，例如使用 Hill 图、Michaelis-Menten 等式、线性回归图如 Lineweaver-Burk 分析，及 Scatchard 图。

使用记录 DBRISKMARKER 序列的数据库提供的序列信息，可以使用本领域技术人员熟知的技术检测(如果存在的话)和测量 DBRISKMARKER 序列的表达。例如，记录相应于 DBRISKMARKER 序列的序列数据库或者本发明公开的序列中的序列可用于构建探针，以在例如 Northern 印迹分析或者特异性及优选量化扩增特异性核酸序列的方法中检测 DBRISKMARKER RNA 序列。再者，所述序列可例如用于构建引

物，以在例如基于扩增的检测方法如基于逆转录的聚合酶链反应(RT-PCR)的方法中特异性扩增 DBRISKMARKER 序列。当基因表达中的变化与基因扩增、缺失、多态性和突变体相关时，通过对比测试和参考细胞群中检测的 DNA 序列的相对量进行测试和参考细胞群中序列对比。

本发明公开的基因的表达可以在 RNA 水平使用本领域已知的任何方法测量。例如，可使用利用特异性识别一或多个这些序列的探针进行 Northern 杂交分析以确定基因表达。或者，可以使用基于逆转录的 PCR (RT-PCR)测量表达情况，例如使用特异于不同表达的序列的引物进行。

或者，可以测量 DBRISKMARKER 蛋白质和核酸代谢物。术语“代谢物”包括代谢过程的任何化学或生物化学产物，如通过生物分子(例如蛋白质、核酸、碳水化合物或脂质)的加工、裂解或消耗而产生的任何化合物。代谢物可以通过本领域技术人员已知的多种方式检测，包括折射率光谱法(RI)、紫外光谱法(UV)、荧光分析、放射化学分析、近红外光谱技术(近-IR)、核磁共振谱法(NMR)、光散射分析(LS)、质谱法、热裂解质谱、浊度法、色散 Raman 光谱法、气相色谱分析组合质谱法、液相层析组合质谱法、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF)、离子喷雾光谱组合质谱法、毛细管电泳、NMR 和 IR 检测(见 WO 04/056456 和 WO 04/088309 所述，所述文献在此以其全部内容并入作参考)。在这点上，可以使用上述检测方法或者本领域技术人员已知的其它方法测量其它 DBRISKMARKER 分析物。

### 试剂盒

本发明还包括包装在一起形成试剂盒形式的 DBRISKMARKER-检测试剂，例如特异性鉴别一或多个 DBRISKMARKER 核酸的核酸，其具有同源核酸序列如寡核苷酸序列，与 DBRISKMARKER 核酸的一部分或者 DBRISKMARKER 核酸编码的蛋白质的抗体互补。所述寡核苷酸可以是 DBRISKMARKER 基因的片段。例如所述寡核苷酸的长度可以是 200、150、100、50、25、10 或更少个核苷酸。所述试剂盒可含有在单独容器中

的核酸或抗体(已经结合固体基质或者与使其与基质结合的试剂一起单独包装)、对照配制品(阳性和/或阴性),和/或可检测的标记。试剂盒中可包含进行所述分析的说明书(例如书面文字、磁带、VCR、CD-ROM等)。所述分析可例如是本领域已知的 Northern 杂交或夹心 ELISA 形式。

例如, DBRISKMARKER 检测试剂可以固定在固体基质如有孔条带上以形成至少一个 DBRISKMARKER 检测位点。有孔条带的测量或检测区可包括含有核酸的多个位点。测试条带也可以含有阴性和/或阳性对照位点。或者,对照位点位于与测试条带分离的单独的条带上。任选地,不同的检测位点可含有不同量的固定的核酸,例如在第一个检测位点中具有较大量的核酸,而在随后的位点中具有较少量的核酸。当加入测试样品时,显示可检测的信号位点数目从数量上表明了样品中存在的 DBRISKMARKERS 的量。所述检测位点也可以是任何合适的可检测形状,通常是跨越测试条带宽度的条状或点状。

或者,所述试剂盒含有包含一或多个核酸序列的核酸基质阵列。所述阵列上的核酸特异性鉴别 DBRISKMARKERS 1-260 所示的一或多个核酸序列。在各个实施方案中,通过与阵列的结合可以鉴别 DBRISKMARKERS 1-260 所示的 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、40、50、100、125、150、175、200、210、220、230、240 或更多个序列的表达。所述基质阵列可以是固体基质,例如“芯片”,如美国专利 No.5,744,305 所述。或者,所述基质阵列可以是溶液阵列,例如 xMAP (Luminex, Austin, TX)、Cyvera (Illumina, San Diego, CA)、CellCard (Vitra Bioscience, Mountain View, CA) 及 Quantum Dots' Mosaic (Invitrogen, Carlsbad, CA)。

本领域技术人员可常规产生针对表 1 中任何 DBRISKMARKERS 的抗体,核酸探针,例如寡核苷酸探针,适体(aptamers), siRNA, 反义寡核苷酸。

## 实施例

### 实施例 1

通过分析得自一组 96 个正常、前糖尿病期、及糖尿病患者的人血清样品中的 64 种蛋白质确定蛋白质生物学标记。

试剂来源：使用大量不同的供应商的免疫学试剂作为分析的起始点，例如但非限于 Abazyme、Abnova、Affinity Biologicals、AntibodyShop、Biogenesis、Biosense Laboratories、Calbiochem、Cell Sciences、Chemicon International、Chemokine、Clontech、Cytolab、DAKO、Diagnostic BioSystems、eBioscience、Endocrine Technologies、Enzo Biochem、Eurogentec、Fusion Antibodies、Genesis Biotech、GloboZymes、Haematologic Technologies、Immunodetect、Immunodiagnostik、Immunometrics、Immunostar、Immunovision、Biogenex、Invitrogen、Jackson ImmunoResearch Laboratory、KMI Diagnostics、Koma Biotech、LabFrontier Life Science Institute、Lee Laboratories、Lifescreeen、Maine Biotechnology Services、Mediclone、MicroPharm Ltd.、ModiQuest、Molecular Innovations、Molecular Probes、Neoclone、Neuromics、New England Biolabs、Novocastra、Novus Biologicals、Oncogene Research Products、Orbigen、Oxford Biotechnology、Panvera、PerkinElmer Life Sciences、Pharmingen、Phoenix Pharmaceuticals、Pierce Chemical Company、Polymun Scientific、Polysciences、Inc.、Promega Corporation、Proteogenix、Protos Immunoresearch、QED Biosciences、Inc.、R&D Systems、Repligen、Research Diagnostics、Roboscreen、Santa Cruz Biotechnology、Seikagaku America、Serological Corporation、Serotec、SigmaAldrich、StemCell Technologies、Synaptic Systems GmbH、Technopharm、Terra Nova Biotechnology、TiterMax、Trillium Diagnostics、Upstate Biotechnology、US Biological、Vector Laboratories、

Wako Pure Chemical Industries、及 Zeptometrix。进行捕获抗体、检测抗体及分析物的搜索以进行夹心免疫测定。将所述试剂整理并编入目录。

免疫测定在三个步骤中进行：原型确定、确认和试剂盒发行。当分析中使用的两种抗体来自不同物种宿主时，使用标准 ELISA 进行原型确定。使用标准条件，在标准曲线中评估与辣根过氧化物酶缀合的抗宿主二级抗体。如果检测到良好的标准曲线，则进行下一步骤。具有相同宿主抗体的分析直接进行下一步(例如小鼠单克隆夹心分析)。

使用来自 Singulex, Inc. (St. Louis, MO)的 Zeptosense 检测平台进行操作分析确认。检测抗体首先与荧光染料 Alexa 647 缀合。使用标准 NHS 酯化学技术根据厂商指导进行缀合。一旦抗体被标记，则使用标准条件在夹心分析中检测所述分析。每个分析孔均于变性缓冲液中溶解，在平台上读出材料。

图 1 示出运行中的标准曲线的典型结果。一旦运行中的标准曲线被证实，则所述分析通常用于 24 个血清样品以确定临床样品中靶分析物的正常分布。确定测量所述分析的线性动态范围内生物学标记需要的血清量，继续进行所述分析到试剂盒释放(release)。对于最初的 39 个确认分析，使用平均 0.004 $\mu$ l/孔。

试剂盒的每个成分包括厂商、目录号、批次编号、原种及运行浓度、标准曲线及血清需求均汇编成每个生物学标记分析的标准操作程序。这个试剂盒用于检测临床样品。

从一些来源中收集样品。在所有情况中，可获得足够的临床情报以计算风险因子，使用 Stern et al. (2002)建立的模型。通常，从每项研究中可获得最基本的如下临床情报：收集日期、年龄、性别、身高、体重、腰围、BMI、种族、家族史、收缩压和舒张压、空腹血糖水平、胆固醇。使用标准方案收集样品，从收集时间开始在-80 $^{\circ}$ C贮存。

将临床样品在干冰上冷冻，每个样品均在-80 $^{\circ}$ C贮存。每个样品均通常具有与其相关的一些临床情报。将每个样品相关的临床情报在输入之前

进行标准化命名。然后将每个样品相关的所有临床情报输入相关数据库中。

使冷冻的临床样品等份解冻，并等分以在实验室中使用。每个临床样品均在冰上解冻，将等份分配于带有条形码的试管中(子管(daughter tubes))。将每个子管在-80℃贮存，直至需要进行免疫测定为止。然后将每个子管排列在样品平板中。进行分析的每个带条形码的试管排列成带条形码的 96 或 384 孔平板中(样品板)。通过相关数据库追踪从子管至样品板孔制图。

制备每个样品平板以进行免疫学分析。384 孔具有条形码的分析平板专用于一个生物学标记/平板。通常，根据每个分析需要的血清量从每个样品平板中获得 4-12 个分析平板。对样品平板进行一系列稀释，以保证临床样品在适当的稀释度进行每个免疫测定。然后将临床样品针对每个标记一式三份存放于分析平板中。再一次，在相关数据库中追踪每个样品平板孔至分析平板孔。然后使用标准免疫测定程序处理所述分析，在 Zeptosense 设备上读出分析平板。每轮含有大约 384 个临床样品的单一生物学标记的数据。然后将所得数据文件输入相关数据库中，计算标准曲线及计算每个样品每个生物学标记的浓度值。图 2 示出 92 个样品针对 25 个生物学标记的单一分子检测数据的实例。

针对每个样品指定的生物学标记值与原始临床情报再关联。使定量的生物学标记数据与每个样品相关的临床情报相关。超过 7.5 年糖尿病风险使用 Stern et al. (2002)建立的模型计算。所述临床模型是逻辑等式形式：

$$p = 1/(1 + e^{-x}),$$

其中

$$x = -13.415 + 0.028(\text{年龄}) + 0.661(\text{性别}) + 0.412(\text{MA}) + 0.079(\text{FG}) + 0.018(\text{SBP}) - 0.039(\text{HDL}) + 0.070(\text{BMI}) + 0.481(\text{家族史}).$$

在这个等式中， $p$  = 在 7.5 年中发生糖尿病的概率；年龄以年计算，性别如果是雌性为 1，雄性为 0；MA 如果是墨西哥人每个人为 1，非西班牙

牙白人为 0；FG = 空腹血糖值，以 mg/dL 表示；SBP = 收缩压，以 mm Hg 表示；HDL = 高密度脂蛋白胆固醇水平，以 mg/dL 表示；BMI = 体重指数，以 kg/m<sup>2</sup> 表示；家族史中如果至少一位亲人或兄弟姐妹具有糖尿病则为 1，无则为 0 (Stern et al. 2002)。

为了估计患者样品的风险性，对这些参数进行如下修改。首先，非洲裔美国人和西班牙人与墨西哥人包括在高风险组中，设定高血压的诊断标准为 SBP=150，SBP=125 不诊断为高血压。剩余的数据在临床记录中可获得。每个标记的原始浓度数据为 log<sub>10</sub> 转化及用作针对风险的 logit 转换的一些线性回归模型的输入值 (上述等式中的 x)。

基于每个单变量、双变量以及三变量通过标记组 x 对 log<sub>10</sub> 生物标记浓度的线性回归通过完全搜索所有组合来进行。模型的质量基于确定系数 R<sup>2</sup> 来判断。

基于 Akaike 信息标准(AIC)，使用前进、后退和逐步选择方法建立大于三个标记的模型。或者通过排除每个标记及搜索剩余的最佳置换而鉴别这些标记系列，其中“最佳”是具有最高 R<sup>2</sup> 值的标记。

通过向空模型一个接一个地加入单个变量直至使用所用标记而产生全模型。每个标记基于使用的全部标记组的确定系数选择。这些模型的选择配合用于计算任何单个模型的灵敏性和特异性。

使用主成分分析 (PCA)、分级(Hierarchical)聚类和简单相关研究生物学标记浓度的唯一性/相似性。使用碎石图、bi-plot 和样品投影(sample projections)绘图评估 PCA 的结果，以量化在这些标记中存在的独立变化。使用标准化(平均=0, sd=1)浓度的分级聚类基于欧氏(euclidian)距离作为距离度量，Ward's 方法作为凝聚方式。聚类用于鉴别具有相似行为的标记。

如下例证了用于根据本发明开发蛋白质生物学标记检测的方法。

分析物：C-反应蛋白

表 2：成分

成分	供应商	目录编号	Lot 编号
----	-----	------	--------

成分	供应商	目录编号	Lot 编号
C-反应蛋白	US Biologicals	C7907-26A	L5042910
捕获抗体	US Biologicals	C7907-09	L4030562
检测抗体	US Biologicals	C7907-10	L2121306M

将 NUNC Maxisorp 384-孔平板上的每个孔用于包被缓冲液(0.05 M 碳酸盐, pH 9.6; 稀释为 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 在应用之前立即制备)中稀释的 20  $\mu\text{l}$  捕获抗体包被, 在室温保温过夜。然后将该平板在 100  $\mu\text{l}$  洗涤缓冲液 A (具有 0.1% Tween 20 的 PBS)中洗涤 3 次, 在含有 1% BSA、5%蔗糖、0.05%  $\text{NaN}_3$  的 30  $\mu\text{l}$  PBS 缓冲液中在室温封闭至少 2 小时以捕获分析物。在保温后, 除去封闭缓冲液, 将封闭的平板在室温通风干燥至少 5 小时, 在 4 $^{\circ}\text{C}$  贮存或者进行 Zeptosense 分析。

将样品于分析缓冲液(含有 1% BSA、0.1% Triton X-100 的 BS 缓冲液)中 1:400 稀释。向该封闭并干燥的平板中加入 20  $\mu\text{l}$ /孔标准和稀释的未知样品, 在室温保温过夜。在保温后, 见平板在洗涤缓冲液 B(具有 0.02% Triton X-100 和 0.0001% BSA 的 BS 缓冲液)中洗涤 5 次, 将检测抗体 A647 于分析缓冲液中稀释为 50  $\text{ng}/\text{ml}$ , 以 20  $\mu\text{l}$ /孔的量加入孔中。使得该检测抗体在室温结合 2 小时, 之后将平板在 100  $\mu\text{l}$  洗涤缓冲液 B 中洗涤 5 次。使用于校准器中稀释为 100  $\text{ng}/\text{ml}$  的对照抗体产生标准曲线。制备校准稀释物的 100  $\text{ng}/\text{ml}$  至 0.01  $\text{pg}/\text{ml}$  系列稀释液(分析缓冲液+另外 5% BSA)。图 1 是使用 IL-1 受体拮抗剂的代表性标准曲线。以 20  $\mu\text{l}$ /孔的量加入洗脱缓冲液(4 M 尿素, 1 $\times$ BS 具有 0.02% Triton X-100 和 0.001% BSA), 在室温保温半小时, 之后在 Zeptosense 设备上分析样品。

应理解已经结合详细描述对本发明进行了描述, 前述内容只是例证了本发明而无限制本发明范围之意, 本发明的范围有所附权利要求书限定。本发明的其它方面、优势和修改在如下权利要求书的范围内。

## 参考文献

1. Aalto, K., L. Korhonen, et al. (2002). "Nerve growth factor in serum of children with systemic lupus erythematosus is correlated with disease activity." *Cytokine* **20**(3): 136-9.
2. Abate, N., M. Chandalia, et al. (2005). "ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 Diabetes." *Diabetes* **54**(4): 1207-13.
3. Adam, T. C., J. Jocken, et al. (2005). "Decreased glucagon-like peptide 1 release after weight loss in overweight/obese subjects." *Obes Res* **13**(4): 710-6.
4. Aguilar-Bryan, L., C. G. Nichols, et al. (1995). "Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion." *Science* **268**(5209): 423-6.
5. Al-Khalili, L., M. Forsgren, et al. (2005). "Enhanced insulin-stimulated glycogen synthesis in response to insulin, metformin or rosiglitazone is associated with increased mRNA expression of GLUT4 and peroxisomal proliferator activator receptor gamma co-activator 1." *Diabetologia* **48**(6): 1173-9.
6. Arosio, M., S. Porretti, et al. (2003). "Elevated circulating somatostatin levels in acromegaly." *J Endocrinol Invest* **26**(6): 499-502.
7. Astaneie, F., M. Afshari, et al. (2005). "Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients." *Arch Med Res* **36**(4): 376-81.
8. Authier, F., M. Kouach, et al. (2005). "Endosomal proteolysis of insulin-like growth factor-I at its C-terminal D-domain by cathepsin B." *FEBS Lett* **579**(20): 4309-16.
9. Baranowska, B., E. Wolinska-Witort, et al. (2005). "Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese women." *Neuro Endocrinol Lett* **26**(4): 293-6.
10. Baratta, R., R. Di Paola, et al. (2003). "Evidence for genetic epistasis in human insulin resistance: the combined effect of PC-1 (K121Q) and PPARgamma2 (P12A) polymorphisms." *J Mol Med* **81**(11): 718-23.
11. Beale, E. G., R. E. Hammer, et al. (2004). "Disregulated glyceroneogenesis: PCK1 as a candidate Diabetes and obesity gene." *Trends Endocrinol Metab* **15**(3): 129-35.
12. Bell, C. G., D. Meyre, et al. (2005). "Association of melanin-concentrating hormone receptor 1 5' polymorphism with early-onset extreme obesity." *Diabetes* **54**(10): 3049-55.
13. Beranek, M., K. Kankova, et al. (2002). "Polymorphisms in the von Willebrand factor gene are not associated with proliferative retinopathy in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus." *Ophthalmic Res* **34**(5): 327-30.

14. Bernassola, F., M. Federici, et al. (2002). "Role of transglutaminase 2 in glucose tolerance: knockout mice studies and a putative mutation in a MODY patient." Faseb J **16**(11): 1371-8.
15. Bertherat, J., F. Tenenbaum, et al. (2003). "Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study." J Clin Endocrinol Metab **88**(11): 5353-60.
16. Bluher, M., R. Unger, et al. (2002). "Relation between glycaemic control, hyperinsulinaemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or Type II Diabetes." Diabetologia **45**(2): 210-6.
17. Boucher, J., B. Masri, et al. (2005). "Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity." Endocrinology **146**(4): 1764-71.
18. Boutin, P., C. Dina, et al. (2003). "GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity." PLoS Biol **1**(3): E68.
19. Brackenridge, A., E. R. Pearson, et al. (2006). "Contrasting insulin sensitivity of endogenous glucose production rate in subjects with hepatocyte nuclear factor-1beta and -1alpha mutations." Diabetes **55**(2): 405-11.
20. Bruun, J. M., C. Verdich, et al. (2003). "Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men." Eur J Endocrinol **148**(5): 535-42.
21. Bullmann, C., J. Kotzka, et al. (2002). "Identification of a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene in familial central Diabetes insipidus." Exp Clin Endocrinol Diabetes **110**(3): 134-7.
22. Carroll, J. S., E. W. Seely, et al. (2001). "Digitalis-like factor response to hyperinsulinemia accompanying a euglycemic hyperinsulinemic clamp or oral glucose tolerance test." Life Sci **69**(7): 829-37.
23. Chen, M. B., A. J. McAinch, et al. (2005). "Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle of obese type 2 diabetics." J Clin Endocrinol Metab **90**(6): 3665-72.
24. Chen, M. P., F. M. Chung, et al. (2006). "Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 Diabetes Mellitus." J Clin Endocrinol Metab **91**(1): 295-9.
25. Cho, Y. M., M. D. Ritchie, et al. (2004). "Multifactor-dimensionality reduction shows a two-locus interaction associated with Type 2 Diabetes Mellitus." Diabetologia **47**(3): 549-54.
26. Chouchane, L., J. Danguir, et al. (2001). "Genetic variation in the stress protein hsp70-2 gene is highly associated with obesity." Int J Obes Relat Metab Disord **25**(4):

462-6.

27. Clemmons, D. R., M. Sleevi, et al. (2005). "Recombinant, nonglycosylated human insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) is degraded preferentially after administration to type II diabetics, resulting in increased endogenous glycosylated IGFBP-3." J Clin Endocrinol Metab **90**(12): 6561-8.
28. Collin, G. B., J. D. Marshall, et al. (2002). "Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 Diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome." Nat Genet **31**(1): 74-8.
29. Cosson, E., A. F. Bringuier, et al. (2005). "Fas/Fas-Ligand pathway is impaired in patients with type 2 Diabetes. Influence of hypertension and insulin resistance." Diabetes Metab **31**(1): 47-54.
30. Cryns, K., T. A. Sivakumaran, et al. (2003). "Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, Diabetes Mellitus, and psychiatric disease." Hum Mutat **22**(4): 275-87.
31. Cummings, D. E., J. Q. Purnell, et al. (2001). "A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans." Diabetes **50**(8): 1714-9.
32. Dantz, D., J. Bewersdorf, et al. (2002). "Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycemia." J Clin Endocrinol Metab **87**(2): 835-40.
33. Delplanque, J., F. Vasseur, et al. (2002). "Mutation screening of the urocortin gene: identification of new single nucleotide polymorphisms and association studies with obesity in French Caucasians." J Clin Endocrinol Metab **87**(2): 867-9.
34. Dempfle, A., A. Hinney, et al. (2004). "Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index." J Med Genet **41**(10): 795-800.
35. Du, K., S. Herzig, et al. (2003). "TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver." Science **300**(5625): 1574-7.
36. Dzienis-Straczkowska, S., M. Straczkowski, et al. (2003). "Soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance." Diabetes Care **26**(3): 875-80.
37. Esposito, K., R. Marfella, et al. (2004). "Plasma interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 Diabetes." Diabetes Care **27**(1): 272.
38. Faraj, M., P. J. Havel, et al. (2003). "Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects." J Clin Endocrinol Metab **88**(4): 1594-602.
39. Feng, X., Z. Guo, et al. (2002). "Identification of a negative response element in the human inducible nitric-oxide synthase (hiNOS) promoter: The role of NF-kappa B-

- repressing factor (NRF) in basal repression of the hiNOS gene." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(22): 14212-7.
40. Feng, Y., Q. Wang, et al. (2005). "SGK1-mediated fibronectin formation in diabetic nephropathy." Cell Physiol Biochem **16**(4-6): 237-44.
41. Fernandez-Real, J. M., M. Broch, et al. (2003). "CD14 monocyte receptor, involved in the inflammatory cascade, and insulin sensitivity." J Clin Endocrinol Metab **88**(4): 1780-4.
42. Fernandez-Real, J. M., M. Pugeat, et al. (2002). "Serum corticosteroid-binding globulin concentration and insulin resistance syndrome: a population study." J Clin Endocrinol Metab **87**(10): 4686-90.
43. Fontaine, C., G. Dubois, et al. (2003). "The orphan nuclear receptor Rev-Erbalpha is a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma target gene and promotes PPARgamma-induced adipocyte differentiation." J Biol Chem **278**(39): 37672-80.
44. Forbes, J. M., S. R. Thorpe, et al. (2005). "Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy." J Am Soc Nephrol **16**(8): 2363-72.
45. Fukui, M., Y. Kitagawa, et al. (2005). "Association between alcohol consumption and serum dehydroepiandrosterone sulphate concentration in men with Type 2 Diabetes: a link to decreased cardiovascular risk." Diabet Med **22**(10): 1446-50.
46. Gavrilu, A., J. L. Chan, et al. (2005). "Circulating melanin-concentrating hormone, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone levels in relation to body composition: alterations in response to food deprivation and recombinant human leptin administration." J Clin Endocrinol Metab **90**(2): 1047-54.
47. George, S., J. J. Rochford, et al. (2004). "A family with severe insulin resistance and Diabetes due to a mutation in AKT2." Science **304**(5675): 1325-8.
48. Ghosh, S., E. R. Hauser, et al. (1998). "A large sample of finnish diabetic sib-pairs reveals no evidence for a non-insulin-dependent Diabetes Mellitus susceptibility locus at 2qter." J Clin Invest **102**(4): 704-9.
49. Ghosh, S., R. M. Watanabe, et al. (1999). "Type 2 Diabetes: evidence for linkage on chromosome 20 in 716 Finnish affected sib pairs." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(5): 2198-203.
50. Gonzalez, M., C. Flores, et al. (2004). "Cell signalling-mediating insulin increase of mRNA expression for cationic amino acid transporters-1 and -2 and membrane hyperpolarization in human umbilical vein endothelial cells." Pflugers Arch **448**(4): 383-94.
51. Gouni-Berthold, I., E. Giannakidou, et al. (2004). "Association between the PPARalpha L162V polymorphism, plasma lipoprotein levels, and atherosclerotic

- disease in patients with Diabetes Mellitus type 2 and in nondiabetic controls." Am Heart J **147**(6): 1117-24.
52. Grant, S. F., G. Thorleifsson, et al. (2006). "Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 Diabetes." Nat Genet **38**(3): 320-3.
53. Gunton, J. E., R. N. Kulkarni, et al. (2005). "Loss of ARNT/HIF1beta mediates altered gene expression and pancreatic-islet dysfunction in human type 2 Diabetes." Cell **122**(3): 337-49.
54. Gylvin, T., R. Nolsoe, et al. (2004). "Mutation analysis of suppressor of cytokine signalling 3, a candidate gene in Type 1 Diabetes and insulin sensitivity." Diabetologia **47**(7): 1273-7.
55. Haap, M., C. Thamer, et al. (2002). "Metabolic characterization of a woman homozygous for the Ser113Leu missense mutation in carnitine palmitoyl transferase II." J Clin Endocrinol Metab **87**(5): 2139-43.
56. Hamid, Y. H., S. A. Urhammer, et al. (2004). "Variation in the interleukin-6 receptor gene associates with type 2 Diabetes in Danish whites." Diabetes **53**(12): 3342-5.
57. Hansen, S. K., C. S. Rose, et al. (2005). "Variation near the hepatocyte nuclear factor (HNF)-4alpha gene associates with type 2 Diabetes in the Danish population." Diabetologia **48**(3): 452-8.
58. Hara, K., M. Horikoshi, et al. (2005). "Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 Diabetes." Diabetologia **48**(7): 1307-14.
59. Hart, L. M., R. P. Stolk, et al. (1999). "Prevalence of variants in candidate genes for type 2 Diabetes Mellitus in The Netherlands: the Rotterdam study and the Hoorn study." J Clin Endocrinol Metab **84**(3): 1002-6.
60. Hasegawa, G., M. Ohta, et al. (2005). "Increased serum resistin levels in patients with type 2 Diabetes are not linked with markers of insulin resistance and adiposity." Acta Diabetol **42**(2): 104-9.
61. Hauache, O. M., A. F. Reis, et al. (2005). "Estimation of Diabetes risk in Brazilian population by typing for polymorphisms in HLA-DR-DQ, INS and CTLA-4 genes." Dis Markers **21**(3): 139-45.
62. He, Z. H. and L. H. Ma (2005). "The aerobic fitness (VO<sub>2</sub> peak) and alpha-fibrinogen genetic polymorphism in obese and non-obese Chinese boys." Int J Sports Med **26**(4): 253-7.
63. Herlihy, O. M., B. A. Barrow, et al. (2002). "Hyperglycaemic siblings of Type II (non-insulin-dependent) diabetic patients have increased PAI-1, central obesity and insulin resistance compared with their paired normoglycaemic sibling." Diabetologia **45**(5): 635-41.

64. Hernandez, C., E. Carrasco, et al. (2005). "Somatostatin molecular variants in the vitreous fluid: a comparative study between diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy and nondiabetic control subjects." Diabetes Care **28**(8): 1941-7.
65. Hirai, S., M. Yamanaka, et al. (2005). "Activin A inhibits differentiation of 3T3-L1 preadipocyte." Mol Cell Endocrinol **232**(1-2): 21-6.
66. Horike, N., H. Takemori, et al. (2003). "Adipose-specific expression, phosphorylation of Ser794 in insulin receptor substrate-1, and activation in diabetic animals of salt-inducible kinase-2." J Biol Chem **278**(20): 18440-7.
67. Hotamisligil, G. S. and B. M. Spiegelman (1994). "Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-Diabetes link." Diabetes **43**(11): 1271-8.
68. Hristova, M. and L. Aloe (2006). "Metabolic syndrome--neurotrophic hypothesis." Med Hypotheses **66**(3): 545-9.
69. Humpert, P. M., S. Kopf, et al. (2006). "Plasma sRAGE is independently associated with urinary albumin excretion in type 2 Diabetes." Diabetes Care **29**(5): 1111-3.
70. Ide, A., E. Kawasaki, et al. (2002). "Genetic association between interleukin-10 gene promoter region polymorphisms and type 1 Diabetes age-at-onset." Hum Immunol **63**(8): 690-5.
71. Illig, T., F. Bongardt, et al. (2004). "Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 Diabetes." J Clin Endocrinol Metab **89**(10): 5053-8.
72. Itoh, Y., Y. Kawamata, et al. (2003). "Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40." Nature **422**(6928): 173-6.
73. Jayagopal, V., E. S. Kilpatrick, et al. (2004). "The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 Diabetes: implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance." Diabetes Care **27**(1): 278-80.
74. Jinchuan, Y., W. Zonggui, et al. (2004). "Upregulation of CD40--CD40 ligand system in patients with Diabetes Mellitus." Clin Chim Acta **339**(1-2): 85-90.
75. Johannesen, J., A. Pie, et al. (2001). "Linkage of the human inducible nitric oxide synthase gene to type 1 Diabetes." J Clin Endocrinol Metab **86**(6): 2792-6.
76. Johansen, T., C. Laurino, et al. (2005). "Reduction of adiposity with prolonged growth hormone treatment in old obese rats: effects on glucose handling and early insulin signaling." Growth Horm IGF Res **15**(1): 55-63.
77. Kalina, A., C. Szalai, et al. (2002). "Association of plasma lipid levels with apolipoprotein E polymorphism in Type 2 Diabetes." Diabetes Res Clin Pract **56**(1): 63-8.

78. Kalmar, T., I. Seres, et al. (2005). "Correlation between the activities of lipoprotein lipase and paraoxonase in type 2 Diabetes Mellitus." Diabetes Metab **31**(6): 574-80.
79. Kaneto, H., T. A. Matsuoka, et al. (2005). "A crucial role of MafA as a novel therapeutic target for Diabetes." J Biol Chem **280**(15): 15047-52.
80. Kim, H. S., S. Yumkham, et al. (2005). "C-terminal part of AgRP stimulates insulin secretion through calcium release in pancreatic beta Rin5mf cells." Neuropeptides **39**(4): 385-93.
81. Kim, J. H., H. D. Shin, et al. (2005). "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha promoter polymorphisms are associated with early-onset type 2 Diabetes Mellitus in the Korean population." Diabetologia **48**(7): 1323-30.
82. Kim, M. J., M. Maachi, et al. (2006). "Increased adiponectin receptor-1 expression in adipose tissue of impaired glucose-tolerant obese subjects during weight loss." Eur J Endocrinol **155**(1): 161-5.
83. Koka, V., W. Wang, et al. (2006). "Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications." Circulation **113**(10): 1353-60.
84. Konheim, Y. L. and J. K. Wolford (2003). "Association of a promoter variant in the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 Diabetes Mellitus in Pima Indians." Hum Genet **113**(5): 377-81.
85. Koo, S. H., L. Flechner, et al. (2005). "The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism." Nature **437**(7062): 1109-11.
86. Kotnik, P., J. Nielsen, et al. (2005). "Altered expression of COX-1, COX-2, and mPGES in rats with nephrogenic and central Diabetes insipidus." Am J Physiol Renal Physiol **288**(5): F1053-68.
87. Lakka, T. A., H. M. Lakka, et al. (2005). "Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study." Eur Heart J **26**(19): 2018-25.
88. Laukkanen, O., J. Lindstrom, et al. (2005). "Polymorphisms in the SLC2A2 (GLUT2) gene are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 Diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study." Diabetes **54**(7): 2256-60.
89. Laukkanen, O., J. Pihlajamaki, et al. (2004). "Polymorphisms of the SUR1 (ABCC8) and Kir6.2 (KCNJ11) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 Diabetes. The Finnish Diabetes Prevention Study." J Clin Endocrinol Metab **89**(12): 6286-90.
90. Lee, S. W., K. E. Song, et al. (2005). "Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 Diabetes." Diabetes Res Clin Pract

69(2): 175-9.

91. Legakis, I., T. Mantzouridis, et al. (2005). "Positive correlation of galanin with glucose in type 2 Diabetes." Diabetes Care **28**(3): 759-60.
92. Lewitt, M. S., K. Hall, et al. (2005). "Altered response of insulin-like growth factor-binding protein 1 to nutritional deprivation in type 2 Diabetes Mellitus." Metabolism **54**(3): 275-80.
93. Lim, H. S., A. D. Blann, et al. (2004). "Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in Diabetes Mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention." Circulation **109**(21): 2524-8.
94. Lindgren, C. M., M. M. Mahtani, et al. (2002). "Genomewide search for type 2 Diabetes Mellitus susceptibility loci in Finnish families: the Botnia study." Am J Hum Genet **70**(2): 509-16.
95. Lo, J. C., X. Zhao, et al. (2006). "The association of genetic polymorphisms in sex hormone biosynthesis and action with insulin sensitivity and Diabetes Mellitus in women at midlife." Am J Med **119**(9 Suppl 1): S69-78.
96. Maedler, K., A. Fontana, et al. (2002). "FLIP switches Fas-mediated glucose signaling in human pancreatic beta cells from apoptosis to cell replication." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(12): 8236-41.
97. Magnusson, M., O. Melander, et al. (2004). "Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 Diabetes without overt cardiovascular disease." Diabetes Care **27**(8): 1929-35.
98. Mallone, R. and P. C. Perin (2006). "Anti-CD38 autoantibodies in type 2 Diabetes." Diabetes Metab Res Rev **22**(4): 284-94.
99. Mannucci, E., L. Pala, et al. (2005). "Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in Diabetes Mellitus." Diabetologia **48**(6): 1168-72.
100. Marchal-Victorion, S., N. Vionnet, et al. (2002). "Genetic, pharmacological and functional analysis of cholecystokinin-1 and cholecystokinin-2 receptor polymorphism in type 2 Diabetes and obese patients." Pharmacogenetics **12**(1): 23-30.
101. Marculescu, R., G. Endler, et al. (2002). "Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 Diabetes." Diabetes **51**(12): 3582-5.
102. Marques, R. G., M. J. Fontaine, et al. (2004). "C-peptide: much more than a byproduct of insulin biosynthesis." Pancreas **29**(3): 231-8.
103. Marselli, L., L. Trincavelli, et al. (2004). "The role of peripheral benzodiazepine receptors on the function and survival of isolated human pancreatic islets." Eur J Endocrinol **151**(2): 207-14.

104. Mathieu, C., C. Gysemans, et al. (2005). "Vitamin D and Diabetes." Diabetologia **48**(7): 1247-57.
105. Miele, C., A. Riboulet, et al. (2003). "Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate (IRS) signaling through a protein kinase C alpha-mediated mechanism." J Biol Chem **278**(48): 47376-87.
106. Migdalis, L., T. Thomaidis, et al. (2001). "Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neuropathy in type II diabetic patients." Clin Auton Res **11**(4): 259-63.
107. Milewicz, A., E. Mikulski, et al. (2000). "Plasma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 Diabetes Mellitus." Int J Obes Relat Metab Disord **24 Suppl 2**: S152-3.
108. Minn, A. H., C. Hafele, et al. (2005). "Thioredoxin-interacting protein is stimulated by glucose through a carbohydrate response element and induces beta-cell apoptosis." Endocrinology **146**(5): 2397-405.
109. Mironczuk, K., A. Okruszko, et al. (2005). "Interleukin 18 and sICAM-1 serum levels in families with type 1 Diabetes Mellitus." Rocz Akad Med Bialymst **50**: 151-4.
110. Mitamura, Y., A. Tashimo, et al. (2002). "Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy." Diabetes Care **25**(12): 2352.
111. Miyake, Y., H. Eguchi, et al. (2003). "Glucose intolerance and serum aminotransferase activities in Japanese men." J Hepatol **38**(1): 18-23.
112. Miyawaki, K., Y. Yamada, et al. (1999). "Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(26): 14843-7.
113. Mohlke, K. L., A. D. Skol, et al. (2005). "Evaluation of SLC2A10 (GLUT10) as a candidate gene for type 2 Diabetes and related traits in Finns." Mol Genet Metab **85**(4): 323-7.
114. Mustafa, S., T. Vukovich, et al. (2004). "Haptoglobin phenotype and gestational Diabetes." Diabetes Care **27**(9): 2103-7.
115. Nair, S., Y. H. Lee, et al. (2004). "11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1: genetic polymorphisms are associated with Type 2 Diabetes in Pima Indians independently of obesity and expression in adipocyte and muscle." Diabetologia **47**(6): 1088-95.
116. Nakagawa, T., H. Furuta, et al. (2005). "Molecular scanning of the betacellulin

- gene for mutations in type 2 diabetic patients." Diabetes Res Clin Pract **68**(3): 188-92.
117. Nomura, S., A. Shouzu, et al. (2005). "5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist increases circulating adiponectin in patients with type 2 Diabetes." Blood Coagul Fibrinolysis **16**(6): 423-8.
118. Noshmehr, H., E. D'Amico, et al. (2005). "Fatty acid translocase (FAT/CD36) is localized on insulin-containing granules in human pancreatic beta-cells and mediates fatty acid effects on insulin secretion." Diabetes **54**(2): 472-81.
119. O'Connell, T. and D. R. Clemmons (2002). "IGF-I/IGF-binding protein-3 combination improves insulin resistance by GH-dependent and independent mechanisms." J Clin Endocrinol Metab **87**(9): 4356-60.
120. Ohki-Hamazaki, H., K. Watase, et al. (1997). "Mice lacking bombesin receptor subtype-3 develop metabolic defects and obesity." Nature **390**(6656): 165-9.
121. Okazawa, K., Y. Yoshimasa, et al. (2005). "The haplotypes of the IRS-2 gene affect insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 Diabetes." Diabetes Res Clin Pract **68**(1): 39-48.
122. Pagliarini, D. J., S. E. Wiley, et al. (2005). "Involvement of a mitochondrial phosphatase in the regulation of ATP production and insulin secretion in pancreatic beta cells." Mol Cell **19**(2): 197-207.
123. Patti, M. E., A. J. Butte, et al. (2003). "Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and Diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(14): 8466-71.
124. Repaske, D. R., J. A. Phillips, 3rd, et al. (1990). "Molecular analysis of autosomal dominant neurohypophyseal Diabetes insipidus." J Clin Endocrinol Metab **70**(3): 752-7.
125. Rodgers, J. T., C. Lerin, et al. (2005). "Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1." Nature **434**(7029): 113-8.
126. Rose, C. S., J. Ek, et al. (2005). "A -30G>A polymorphism of the beta-cell-specific glucokinase promoter associates with hyperglycemia in the general population of whites." Diabetes **54**(10): 3026-31.
127. Rosmond, R., M. Chagnon, et al. (2003). "Increased abdominal obesity, insulin and glucose levels in nondiabetic subjects with a T29C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene." Horm Res **59**(4): 191-4.
128. Roth, S. M., M. A. Schrage, et al. (2002). "IGF2 genotype and obesity in men and women across the adult age span." Int J Obes Relat Metab Disord **26**(4): 585-7.
129. Rudofsky, G., Jr., P. Reismann, et al. (2004). "Reduction of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 Diabetes reduces NF-kappaB activation in

- PBMCs." Horm Metab Res **36**(9): 630-8.
130. Salopuro, T., J. Lindstrom, et al. (2004). "Common variants in beta2- and beta3-adrenergic receptor genes and uncoupling protein 1 as predictors of the risk for type 2 Diabetes and body weight changes. The Finnish Diabetes Prevention Study." Clin Genet **66**(4): 365-7.
  131. Sano, H., S. C. Liu, et al. (2002). "Insulin receptor substrate 4 associates with the protein IRAS." J Biol Chem **277**(22): 19439-47.
  132. Sauvaget, D., V. Chauffeton, et al. (2004). "In vitro transcriptional induction of the human apolipoprotein A-II gene by glucose." Diabetes **53**(3): 672-8.
  133. Scassa, M. E., A. S. Guberman, et al. (2004). "Hepatic nuclear factor 3 and nuclear factor 1 regulate 5-aminolevulinate synthase gene expression and are involved in insulin repression." J Biol Chem **279**(27): 28082-92.
  134. Schlosser, M., J. P. Banga, et al. (2005). "Dynamic changes of GAD65 autoantibody epitope specificities in individuals at risk of developing type 1 Diabetes." Diabetologia **48**(5): 922-30.
  135. Several (2006). "Nature Medicine Special Issue on Metabolic Syndrome." Nature Medicine **12**(1): 26-80.
  136. Several (2006). "Third Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome." Diabetes Care **29**: 2165-2174.
  137. Shaat, N., M. Ekelund, et al. (2005). "Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational Diabetes Mellitus." Diabetologia **48**(12): 2544-51.
  138. Shimomura, I., R. E. Hammer, et al. (1998). "Insulin resistance and Diabetes Mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy." Genes Dev **12**(20): 3182-94.
  139. Shumay, E., X. Song, et al. (2002). "pp60Src mediates insulin-stimulated sequestration of the beta(2)-adrenergic receptor: insulin stimulates pp60Src phosphorylation and activation." Mol Biol Cell **13**(11): 3943-54.
  140. Siddiq, A., F. Lepretre, et al. (2005). "A synonymous coding polymorphism in the alpha2-Heremans-schmid glycoprotein gene is associated with type 2 Diabetes in French Caucasians." Diabetes **54**(8): 2477-81.
  141. Sivitz, W. I., S. M. Wayson, et al. (2003). "Leptin and body fat in type 2 Diabetes and monodrug therapy." J Clin Endocrinol Metab **88**(4): 1543-53.
  142. Song, K. H., S. H. Ko, et al. (2005). "Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for deteriorating renal function in type 2 diabetic patients with overt proteinuria." Diabetes Care **28**(7): 1718-23.

143. Sosa-Pineda, B. (2004). "The gene Pax4 is an essential regulator of pancreatic beta-cell development." Mol Cells **18**(3): 289-94.
144. Southgate, R. J., C. R. Bruce, et al. (2005). "PGC-1alpha gene expression is down-regulated by Akt- mediated phosphorylation and nuclear exclusion of FoxO1 in insulin-stimulated skeletal muscle." Faseb J **19**(14): 2072-4.
145. Spranger, J., A. Kroke, et al. (2003). "Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 Diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study." Diabetes **52**(3): 812-7.
146. Taniguchi, A., M. Fukushima, et al. (2005). "Soluble E-selectin, leptin, triglycerides, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients." Metabolism **54**(3): 376-80.
147. Tayebjee, M. H., H. S. Lim, et al. (2004). "Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 Diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy." Diabetes Care **27**(8): 2049-51.
148. Terazono, K., H. Yamamoto, et al. (1988). "A novel gene activated in regenerating islets." J Biol Chem **263**(5): 2111-4.
149. Theodorakis, M. J., O. Carlson, et al. (2004). "Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance." Diabetes Care **27**(7): 1692-8.
150. Thomas, G. N., J. A. Critchley, et al. (2003). "Renin-angiotensin system gene polymorphisms and retinopathy in chinese patients with type 2 Diabetes." Diabetes Care **26**(5): 1643-4.
151. Thomas, M. K., K. M. Yao, et al. (1999). "Bridge-1, a novel PDZ-domain coactivator of E2A-mediated regulation of insulin gene transcription." Mol Cell Biol **19**(12): 8492-504.
152. Tohjima, T., N. Honda, et al. (1998). "Decreased activity of arachidonate 12-lipoxygenase in platelets of Japanese patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus." Metabolism **47**(3): 257-63.
153. Tokuyama, Y., K. Matsui, et al. (2004). "Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population." Diabetes Res Clin Pract **66**(1): 63-9.
154. Torres, S. H., J. B. De Sanctis, et al. (2004). "Inflammation and nitric oxide production in skeletal muscle of type 2 diabetic patients." J Endocrinol **181**(3): 419-27.
155. Tsiavou, A., E. Hatziagelaki, et al. (2005). "Correlation between intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production by CD4+ and CD8+ lymphocytes and

- IFN-gamma gene polymorphism in patients with type 2 Diabetes Mellitus and latent autoimmune Diabetes of adults (LADA)." *Cytokine* **31**(2): 135-41.
156. Tsuchida, H., M. Bjornholm, et al. (2002). "Gene expression of the p85alpha regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects." *Pflugers Arch* **445**(1): 25-31.
157. Ukkola, O., M. Chagnon, et al. (2003). "Genetic variation at the adipsin locus and response to long-term overfeeding." *Eur J Clin Nutr* **57**(9): 1073-8.
158. Ukkola, O., J. Salonen, et al. (2005). "Role of candidate genes in the lipid responses to intensified treatment in Type 2 Diabetes." *J Endocrinol Invest* **28**(10): 871-5.
159. Um, S. H., F. Frigerio, et al. (2004). "Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity." *Nature* **431**(7005): 200-5.
160. Vanttinen, M., P. Nuutila, et al. (2005). "Single nucleotide polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor delta gene are associated with skeletal muscle glucose uptake." *Diabetes* **54**(12): 3587-91.
161. Vettor, R., G. Milan, et al. (2005). "Review article: adipocytokines and insulin resistance." *Aliment Pharmacol Ther* **22 Suppl 2**: 3-10.
162. Wahab, N. A., L. Schaefer, et al. (2005). "Glomerular expression of thrombospondin-1, transforming growth factor beta and connective tissue growth factor at different stages of diabetic nephropathy and their interdependent roles in mesangial response to diabetic stimuli." *Diabetologia* **48**(12): 2650-60.
163. Wakabayashi, M., H. Ohi, et al. (2006). "Acquired Loss of Erythrocyte Complement Receptor Type 1 in Patients with Diabetic Nephropathy Undergoing Hemodialysis." *Nephron Exp Nephrol* **104**(3): e89-e95.
164. Wautier, M. P., E. Boulanger, et al. (2004). "AGEs, macrophage colony stimulating factor and vascular adhesion molecule blood levels are increased in patients with diabetic microangiopathy." *Thromb Haemost* **91**(5): 879-85.
165. Wei, F. Y., K. Nagashima, et al. (2005). "Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion." *Nat Med* **11**(10): 1104-8.
166. Wolford, J. K., K. A. Yeatts, et al. (2005). "Sequence variation in PPARG may underlie differential response to troglitazone." *Diabetes* **54**(11): 3319-25.
167. Wu, B., J. Takahashi, et al. (2005). "Variants of calpain-10 gene and its association with type 2 Diabetes Mellitus in a Chinese population." *Diabetes Res Clin Pract* **68**(2): 155-61.
168. Xue, Y. M., L. Zhou, et al. (2002). "Correlation between angiotensin II type 1

- receptor gene polymorphism and type 2 Diabetes Mellitus complicated by hypertension." Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao **22**(5): 444-6.
169. Yagui, K., F. Shimada, et al. (1998). "A missense mutation in the CD38 gene, a novel factor for insulin secretion: association with Type II Diabetes Mellitus in Japanese subjects and evidence of abnormal function when expressed in vitro." Diabetologia **41**(9): 1024-8.
170. Yang, Q., T. E. Graham, et al. (2005). "Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 Diabetes." Nature **436**(7049): 356-62.
171. Yang, Y., E. K. Chung, et al. (2003). "Diversity in intrinsic strengths of the human complement system: serum C4 protein concentrations correlate with C4 gene size and polygenic variations, hemolytic activities, and body mass index." J Immunol **171**(5): 2734-45.
172. Ye, L., Y. Xu, et al. (2002). "[Association of polymorphism in neurogenic differentiation factor 1 gene with type 2 Diabetes]." Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi **19**(6): 484-7.
173. Zacharova, J., J. L. Chiasson, et al. (2005). "Leptin receptor gene variation predicts weight change in subjects with impaired glucose tolerance." Obes Res **13**(3): 501-6.
174. Zeggini, E., J. Parkinson, et al. (2004). "Association studies of insulin receptor substrate 1 gene (IRS1) variants in type 2 Diabetes samples enriched for family history and early age of onset." Diabetes **53**(12): 3319-22.
175. Zhang, J., R. I. Holt, et al. (2005). "Plasma adiponectin concentrations are independently predicted by fat insulin sensitivity in women and by muscle insulin sensitivity in men." Diabetes Care **28**(3): 755-6.
176. Zhu, F., L. Ji, et al. (2002). "[The role of urotensin II gene in the genetic susceptibility to type 2 Diabetes in Chinese population]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **82**(21): 1473-5.
177. Zimmermann, R., J. G. Strauss, et al. (2004). "Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase." Science **306**(5700): 1383-6.



调节为绝对关系

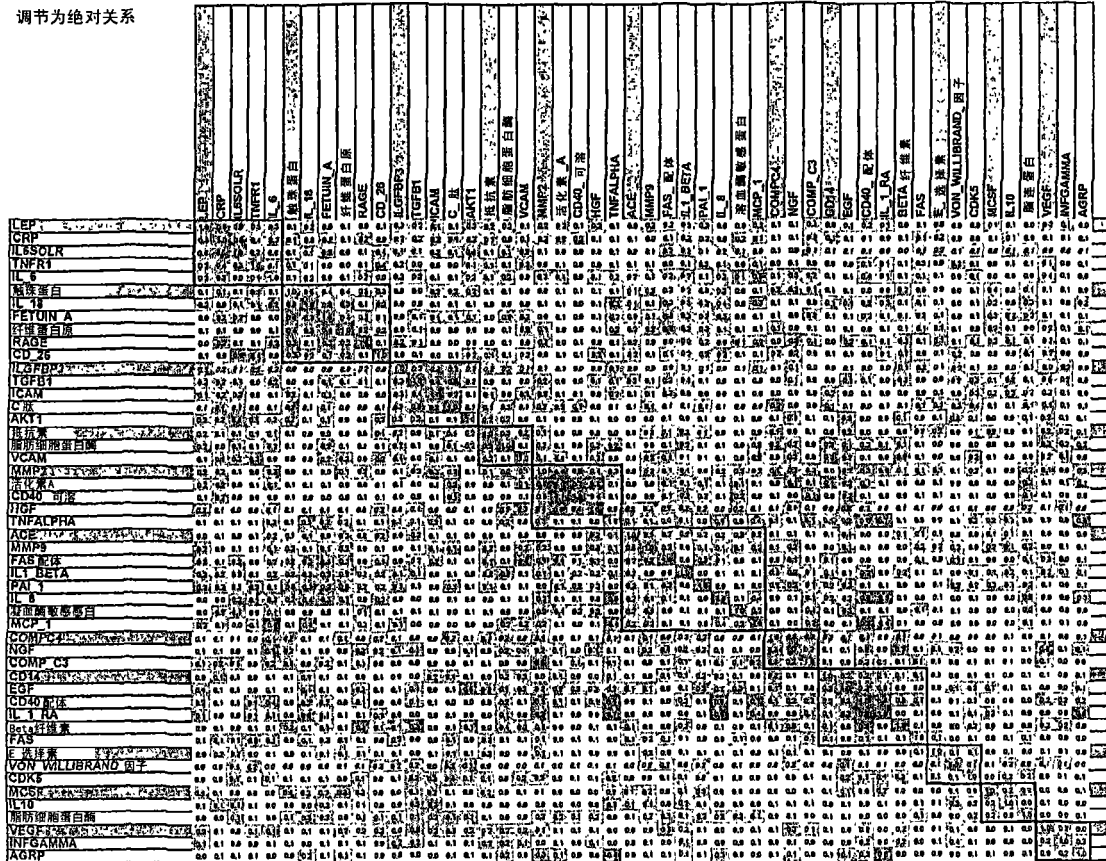


图2

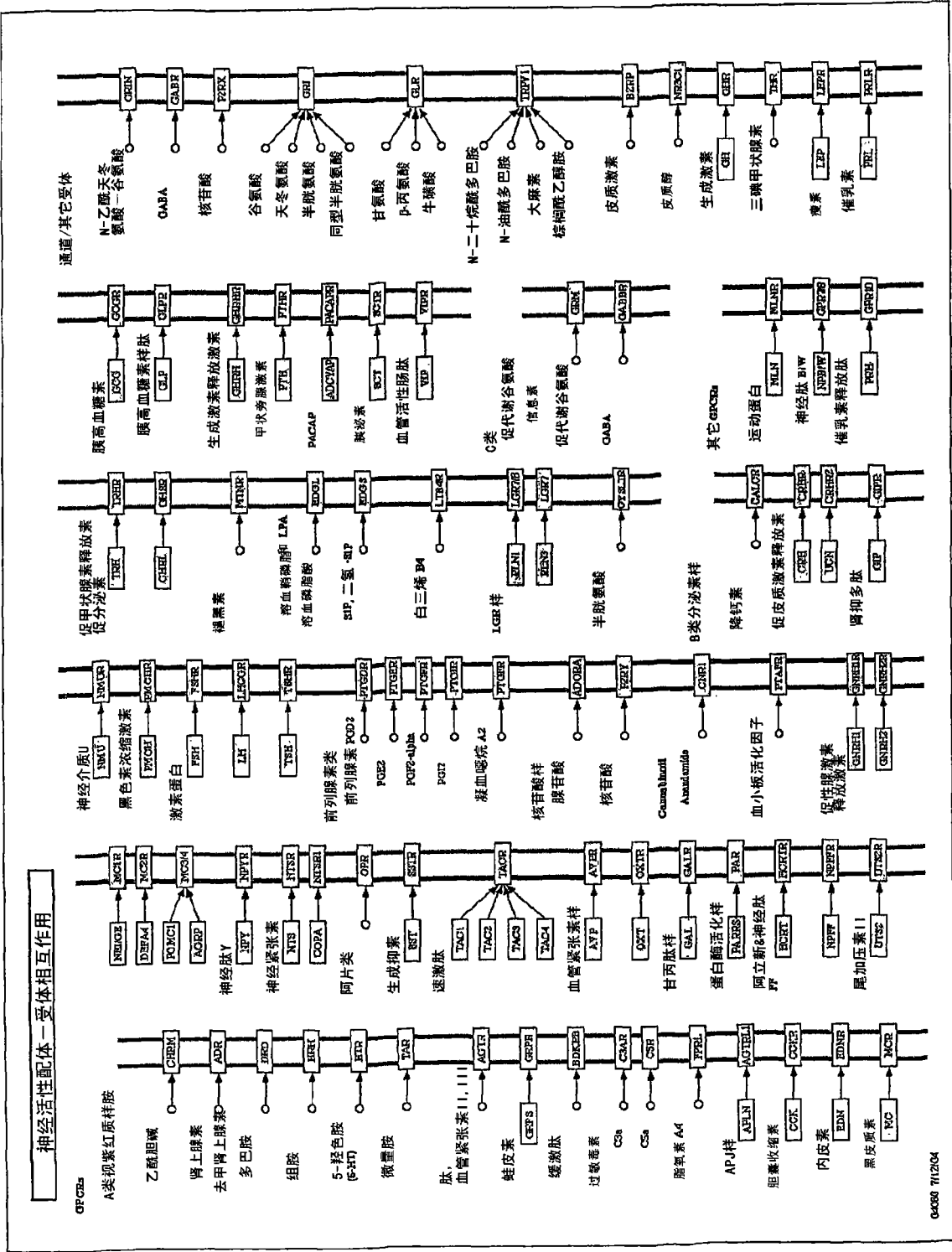


图3A

04080 7/12/04

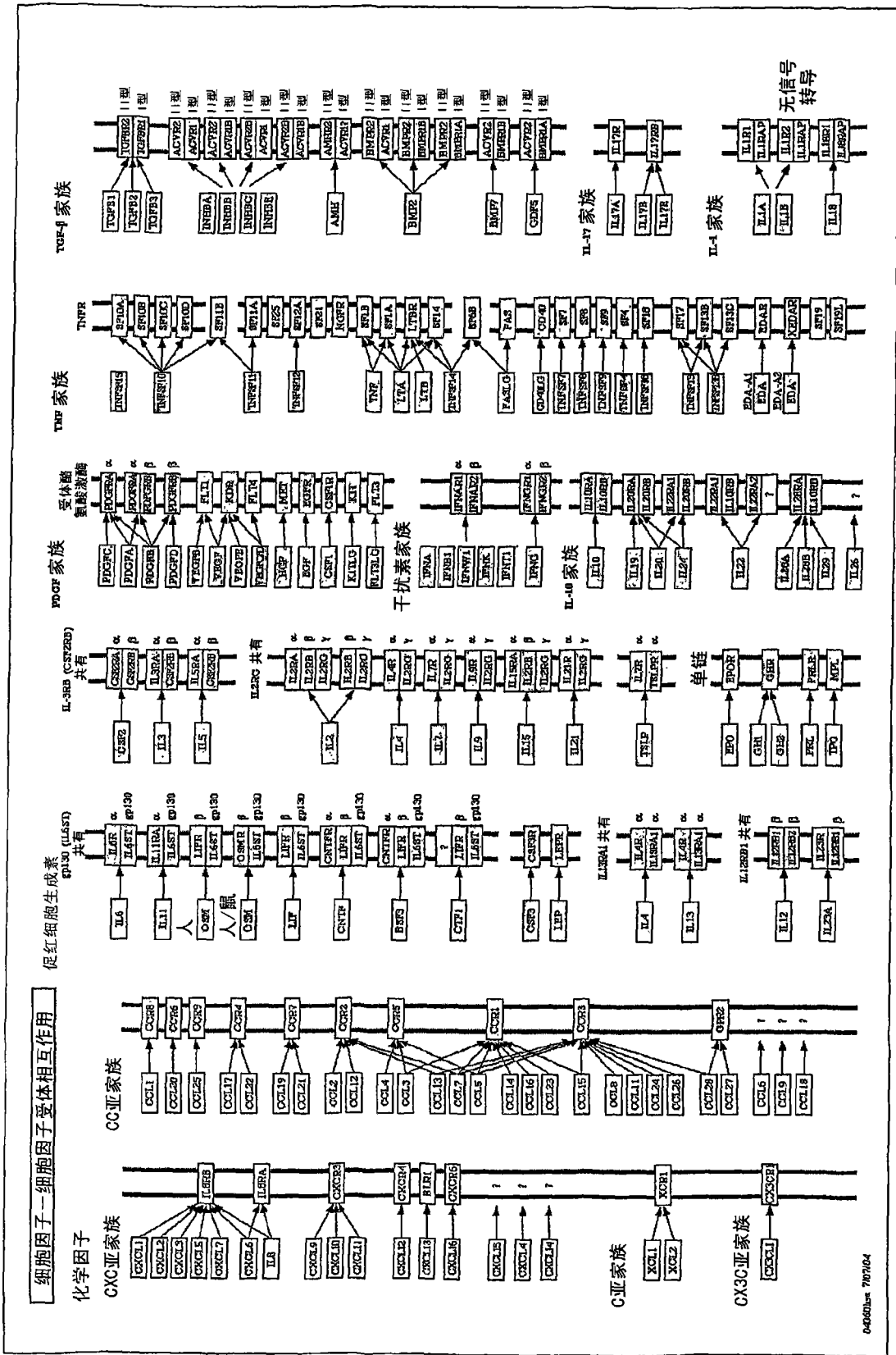


图3B

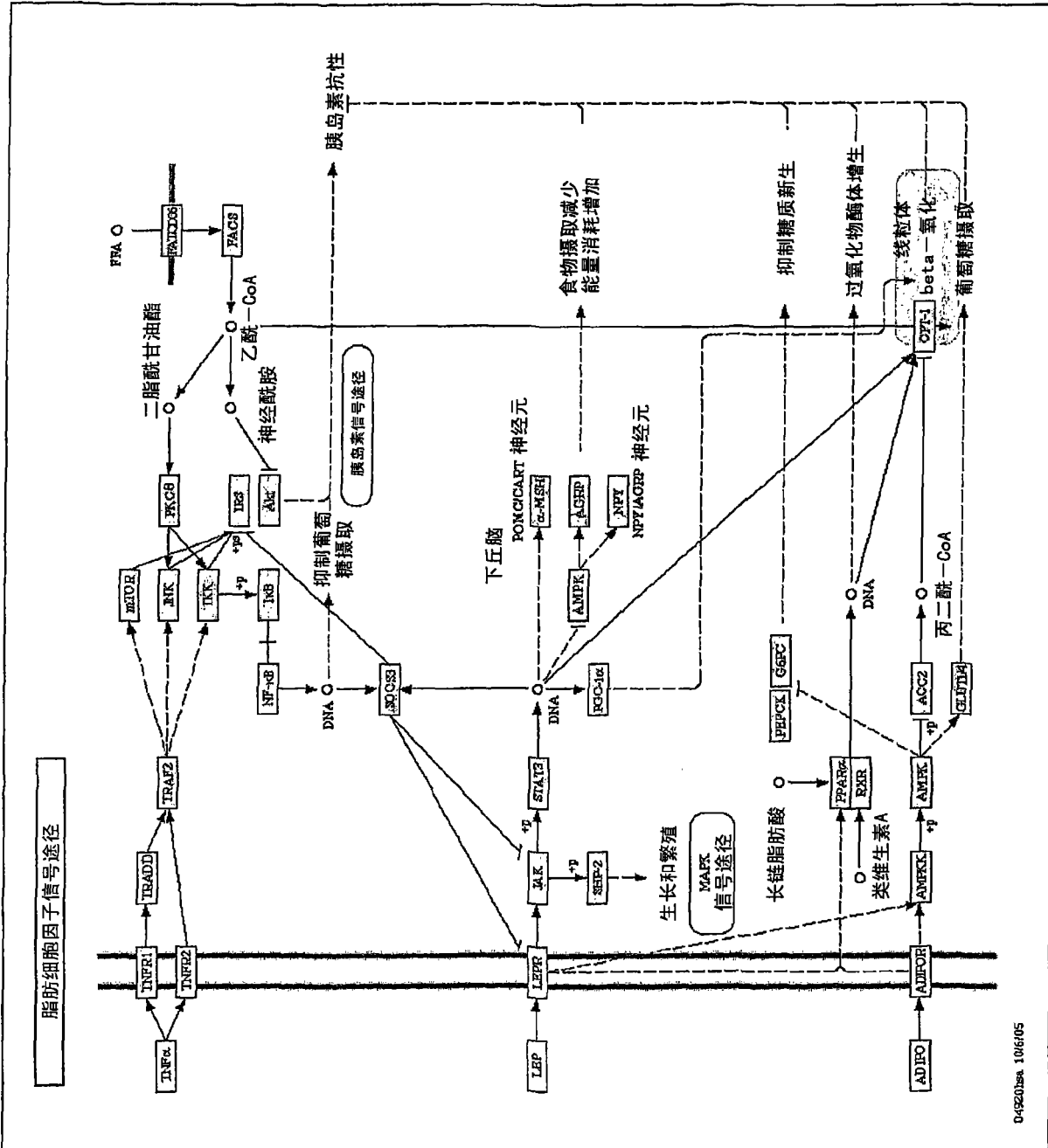


图3C

04920bsk 10/16/05

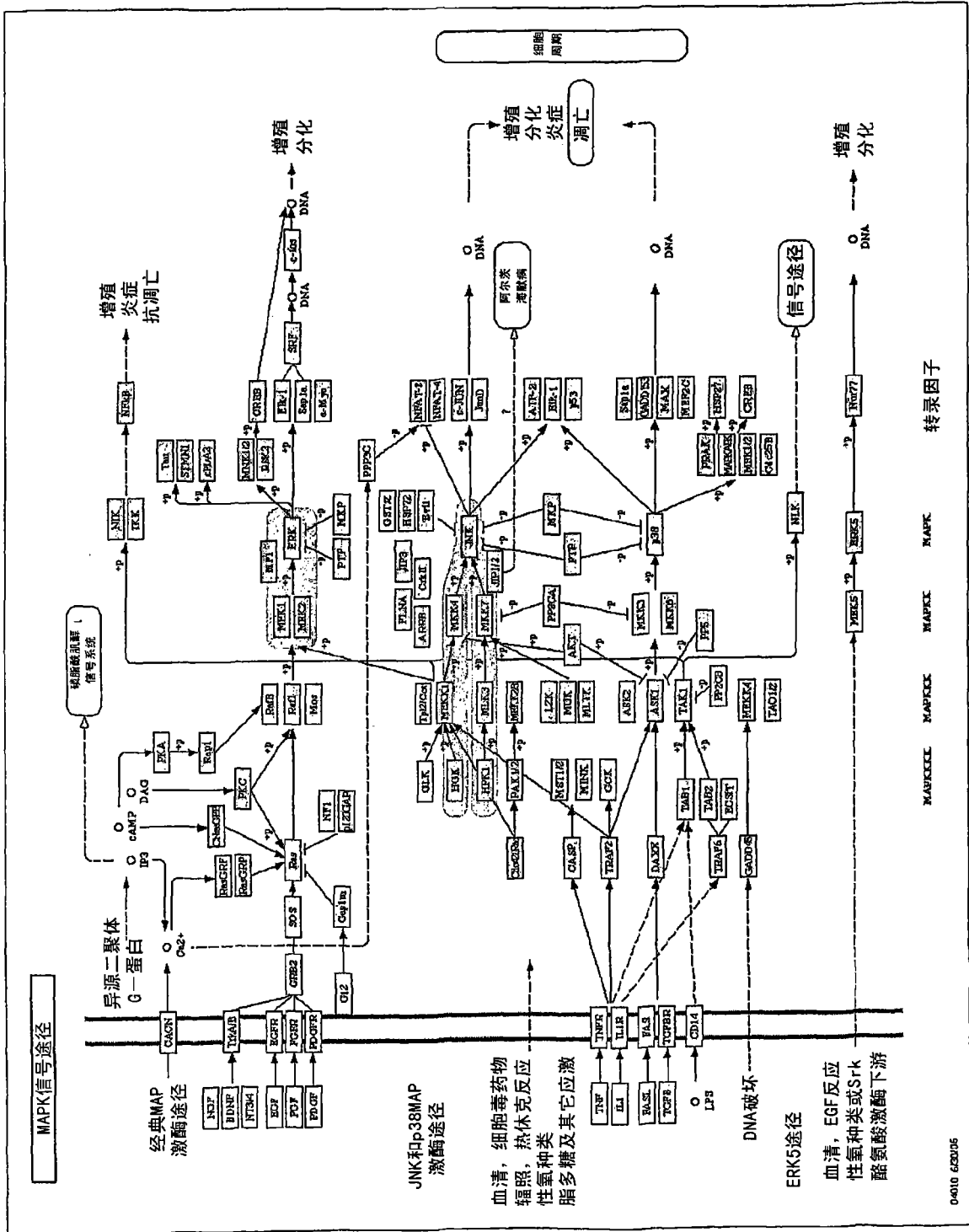


图3D





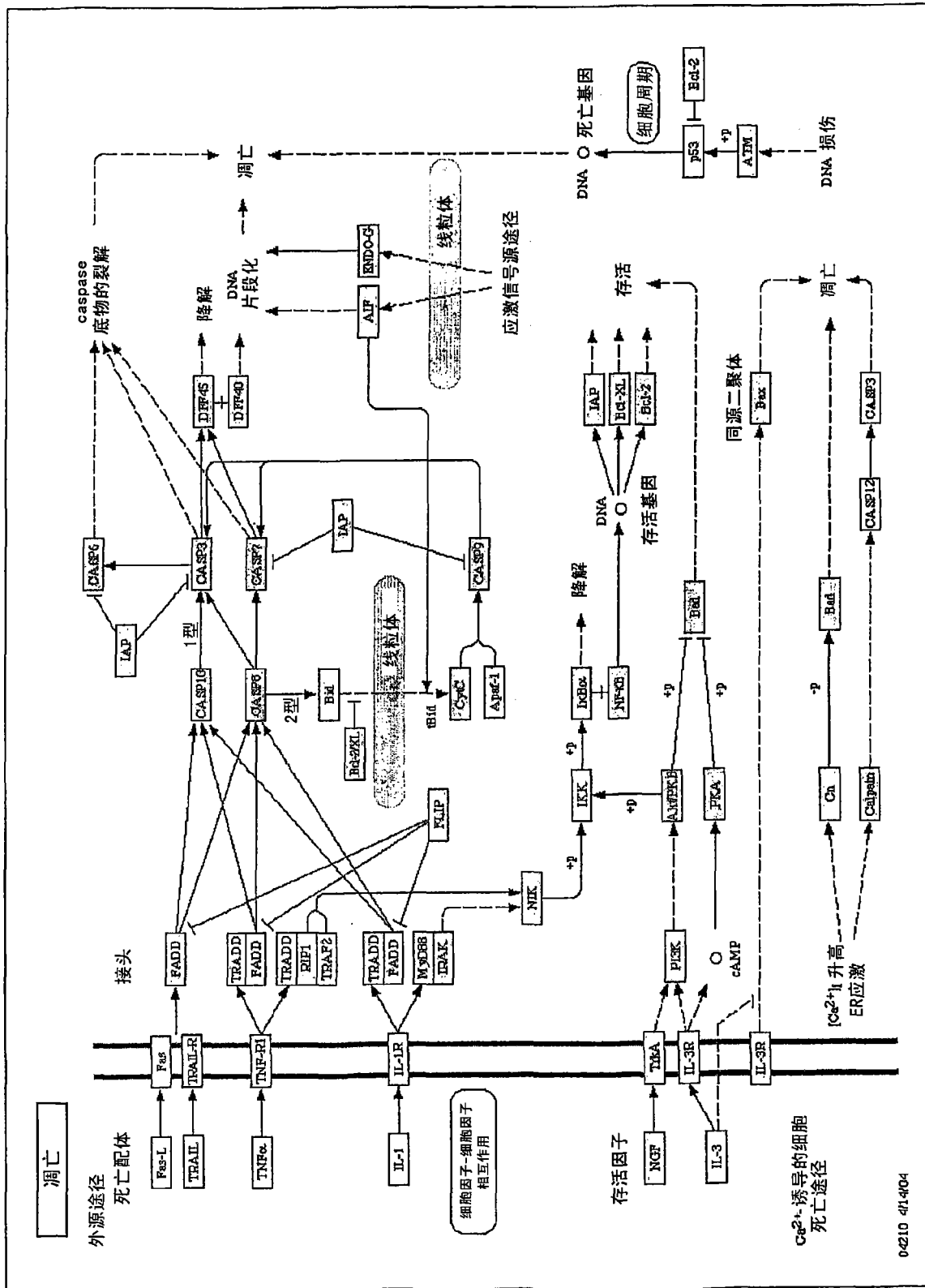
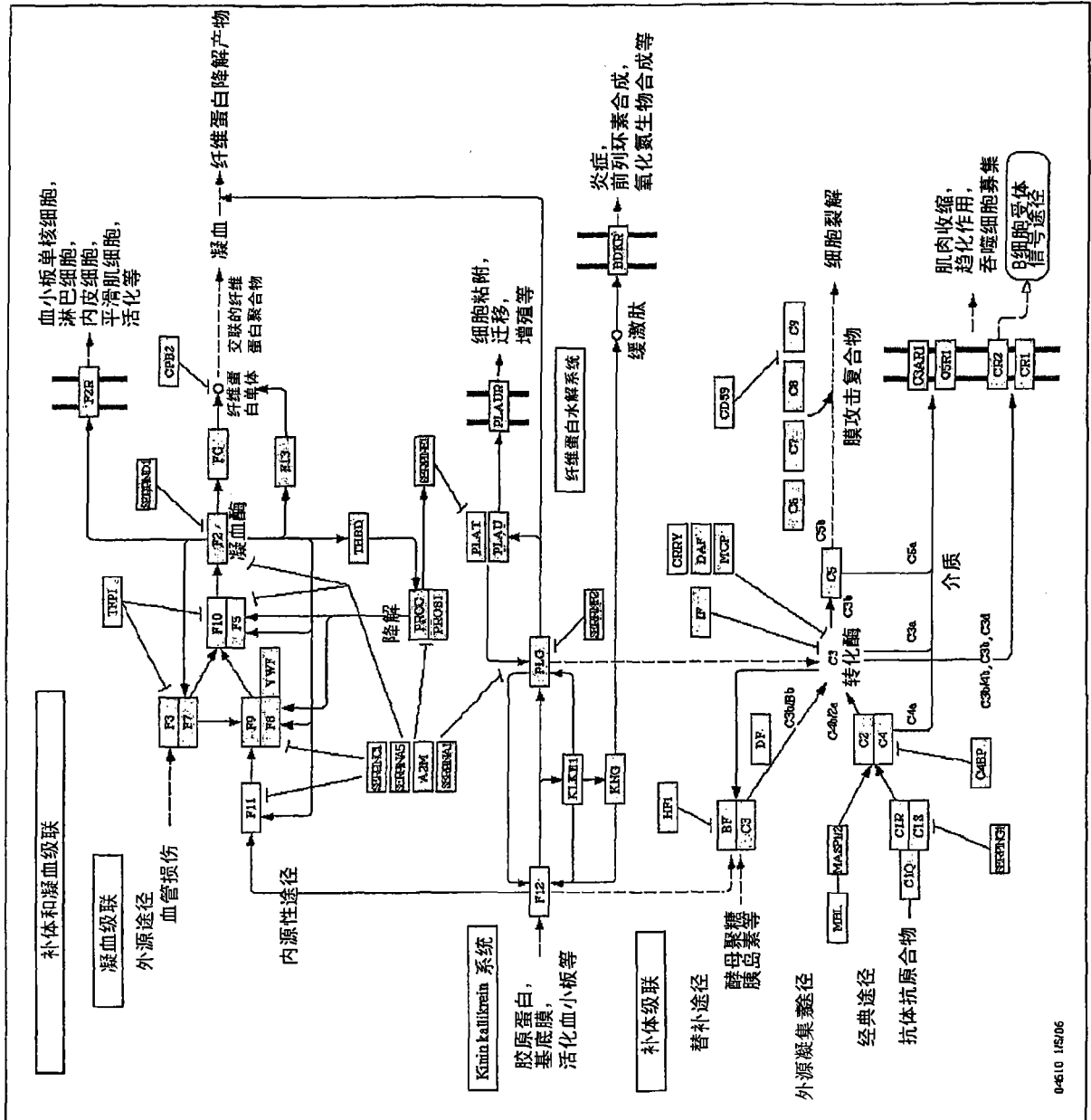


图 3G

图 3H



0-610 1/25/06

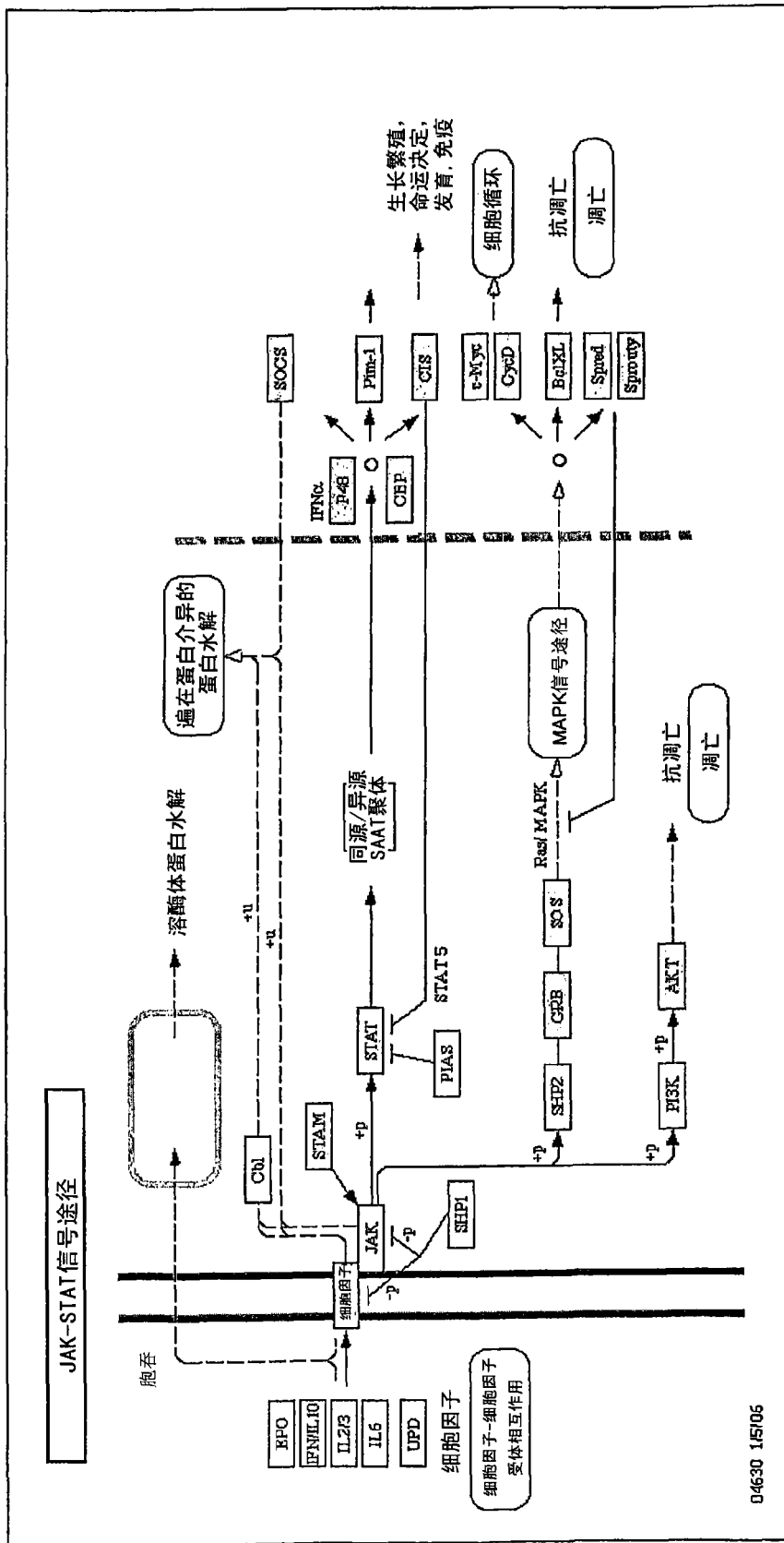


图31





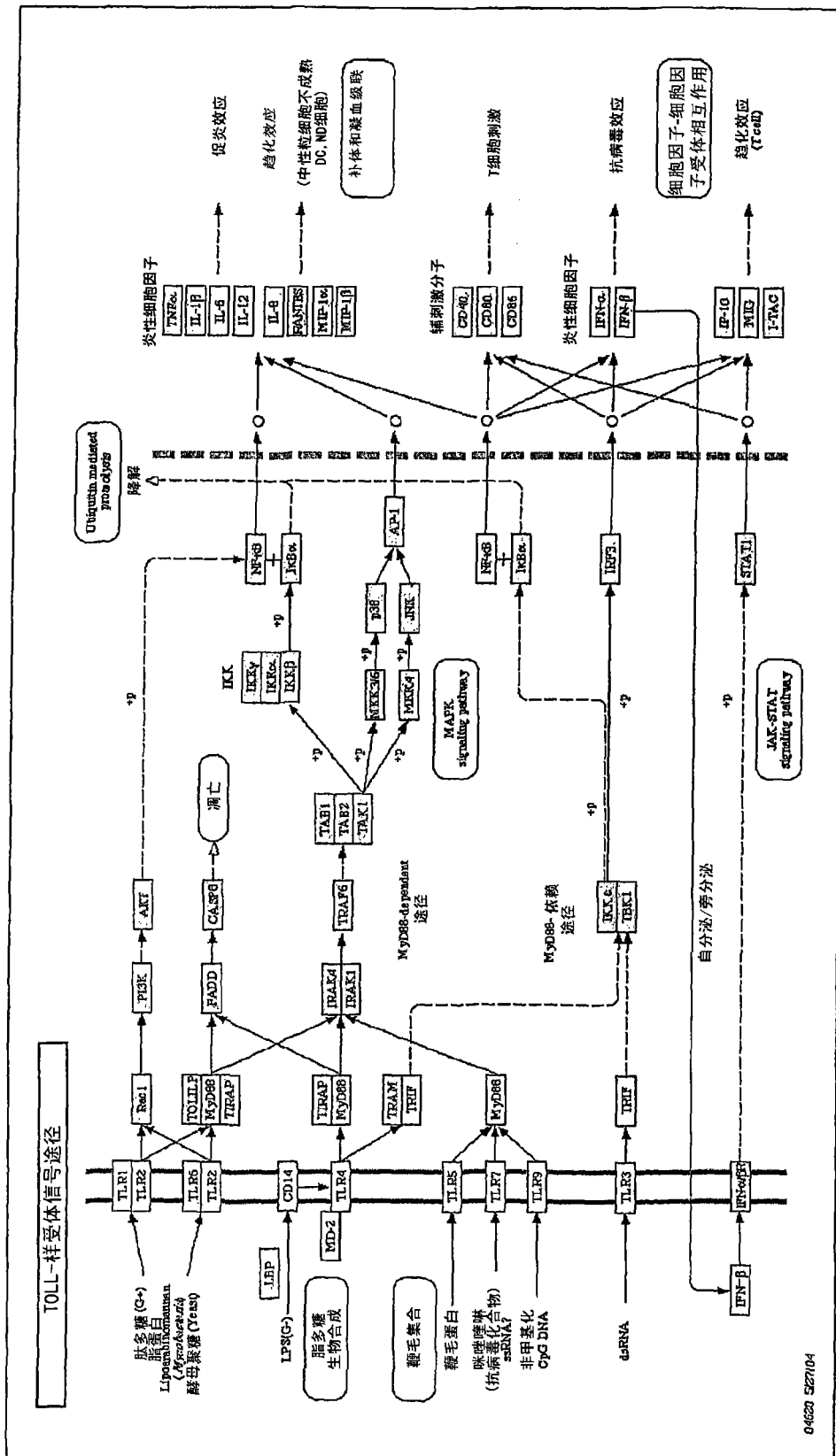


图3L

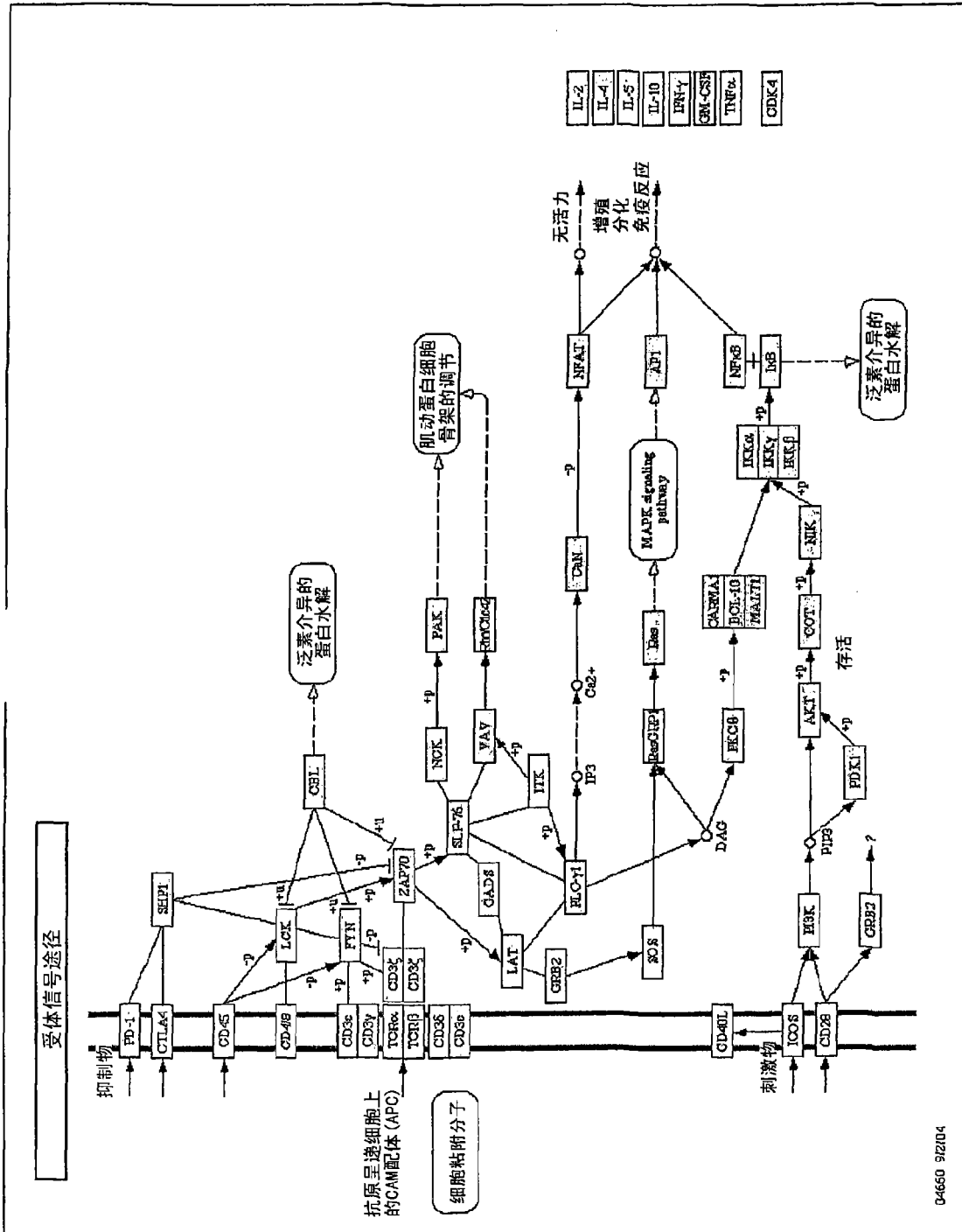


图 3M

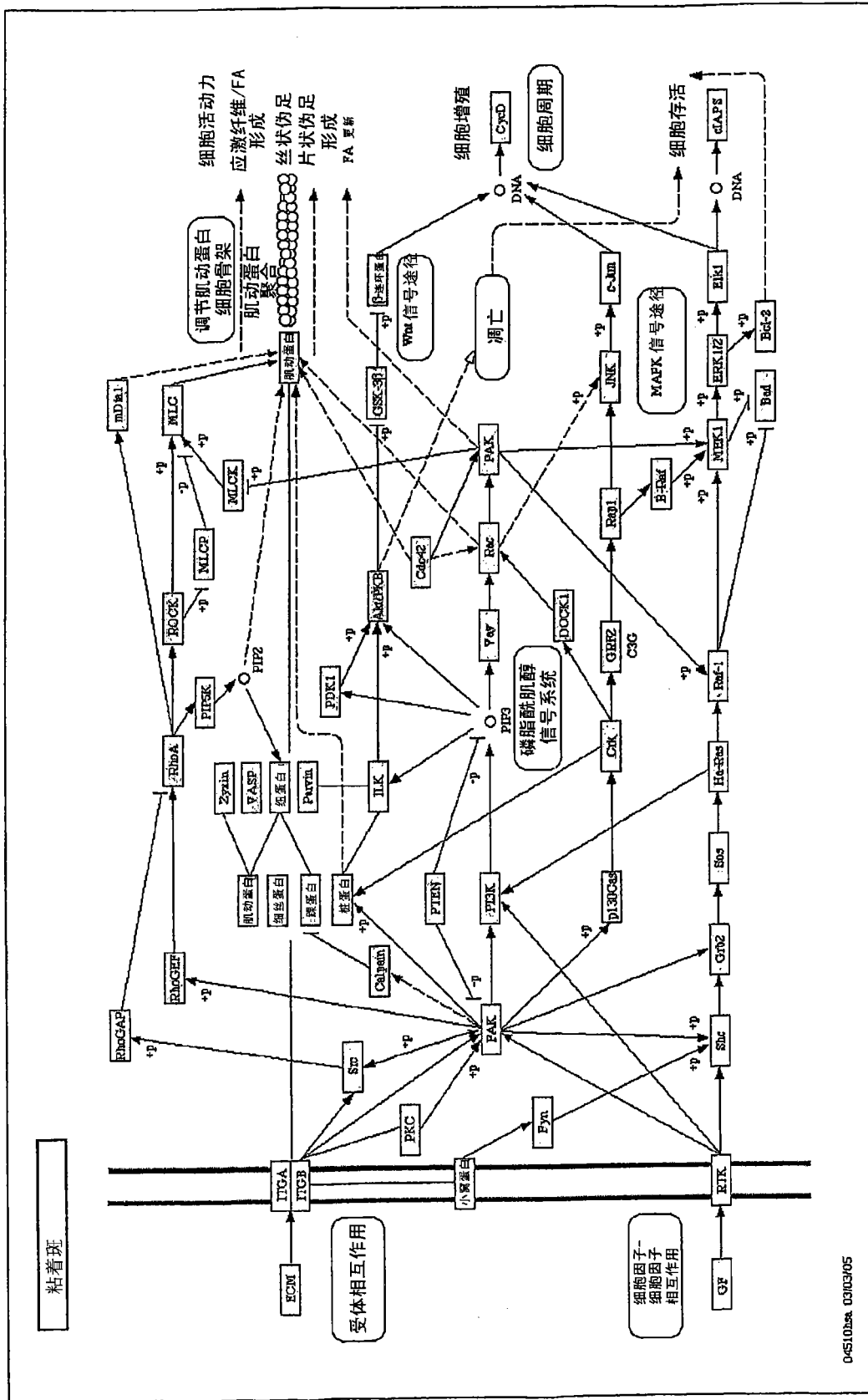


图3N

045102a 03103/05

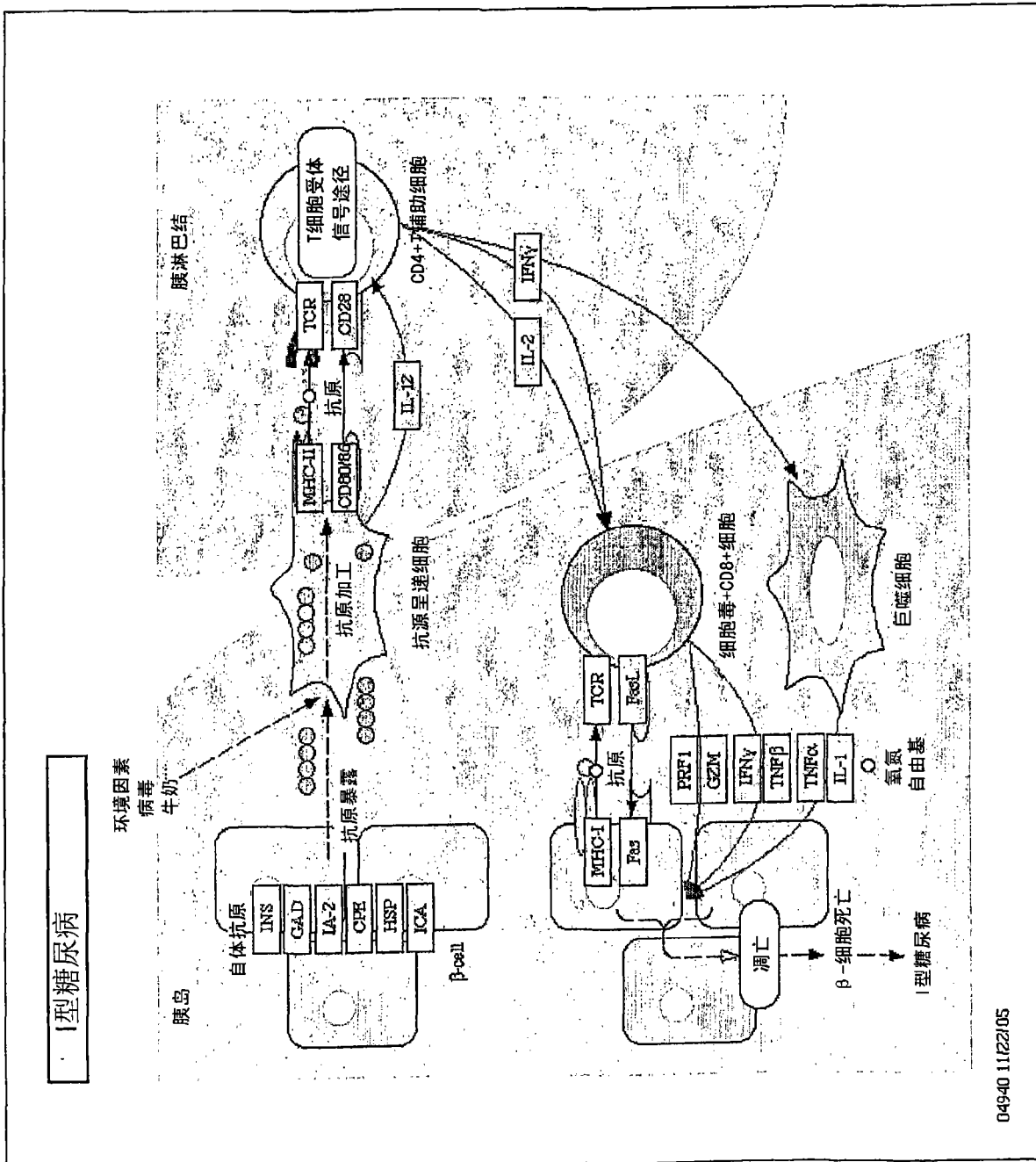


图 30

04940 11122105

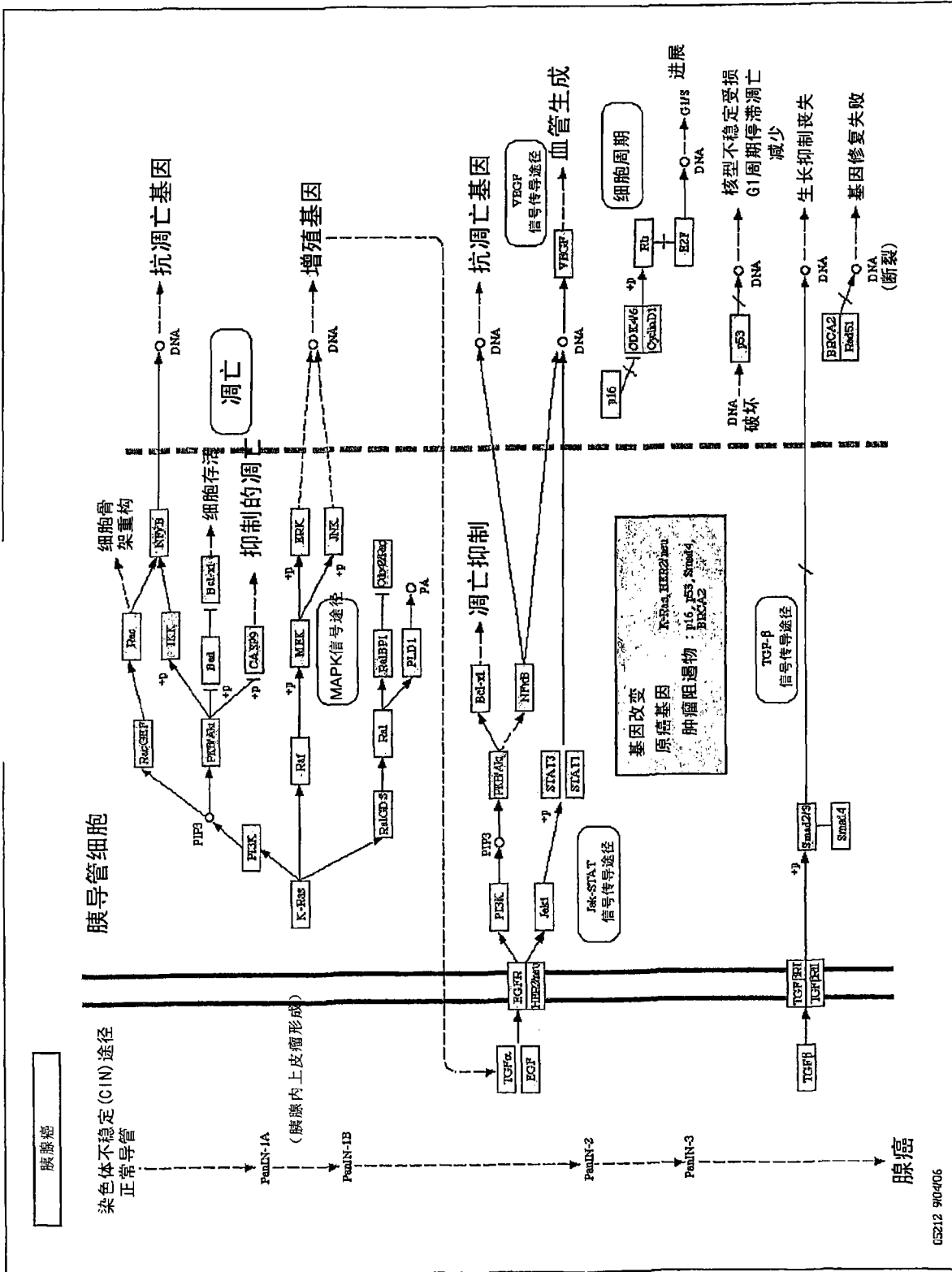


图3P

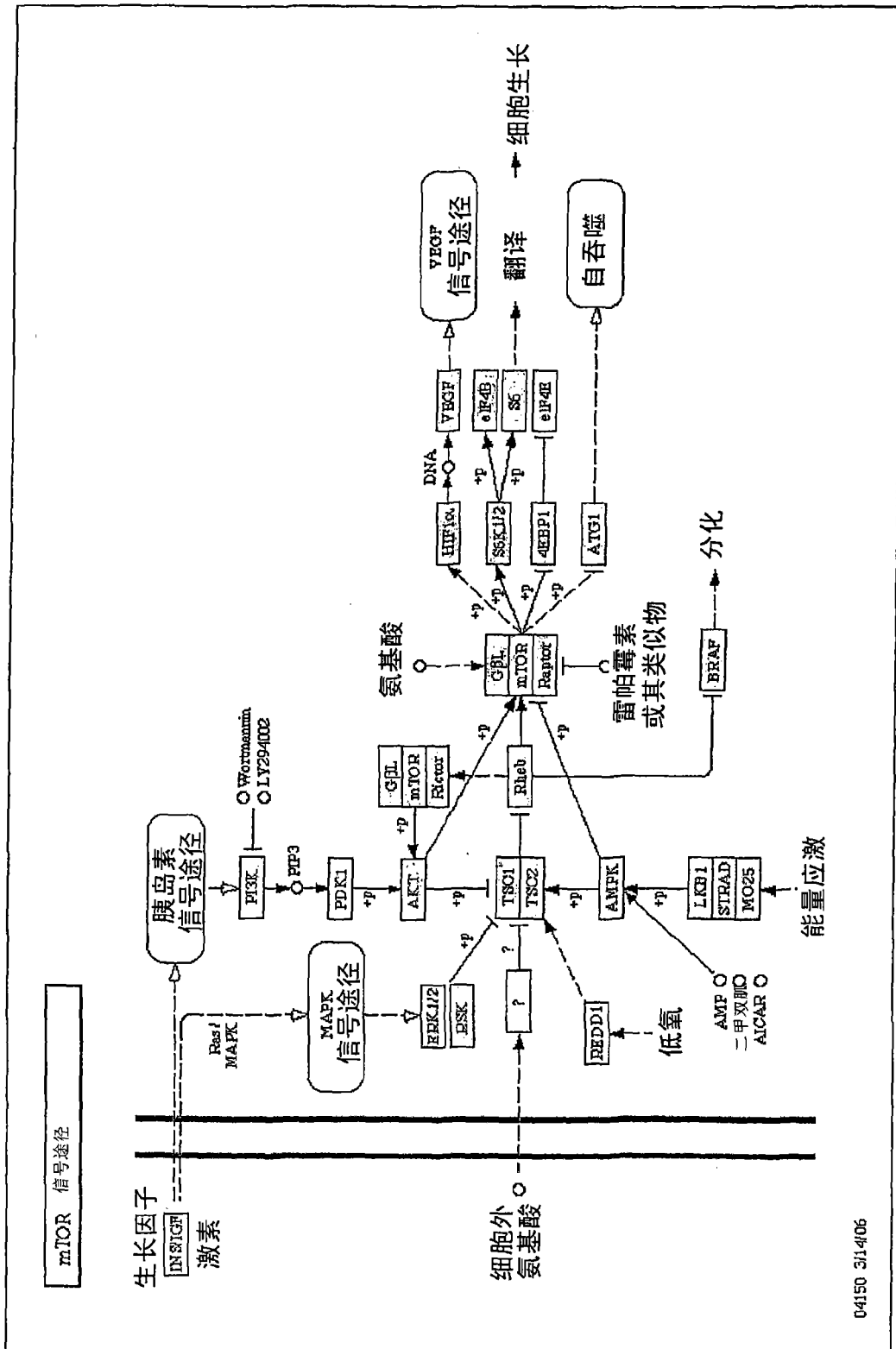


图30

04150 3/14/06

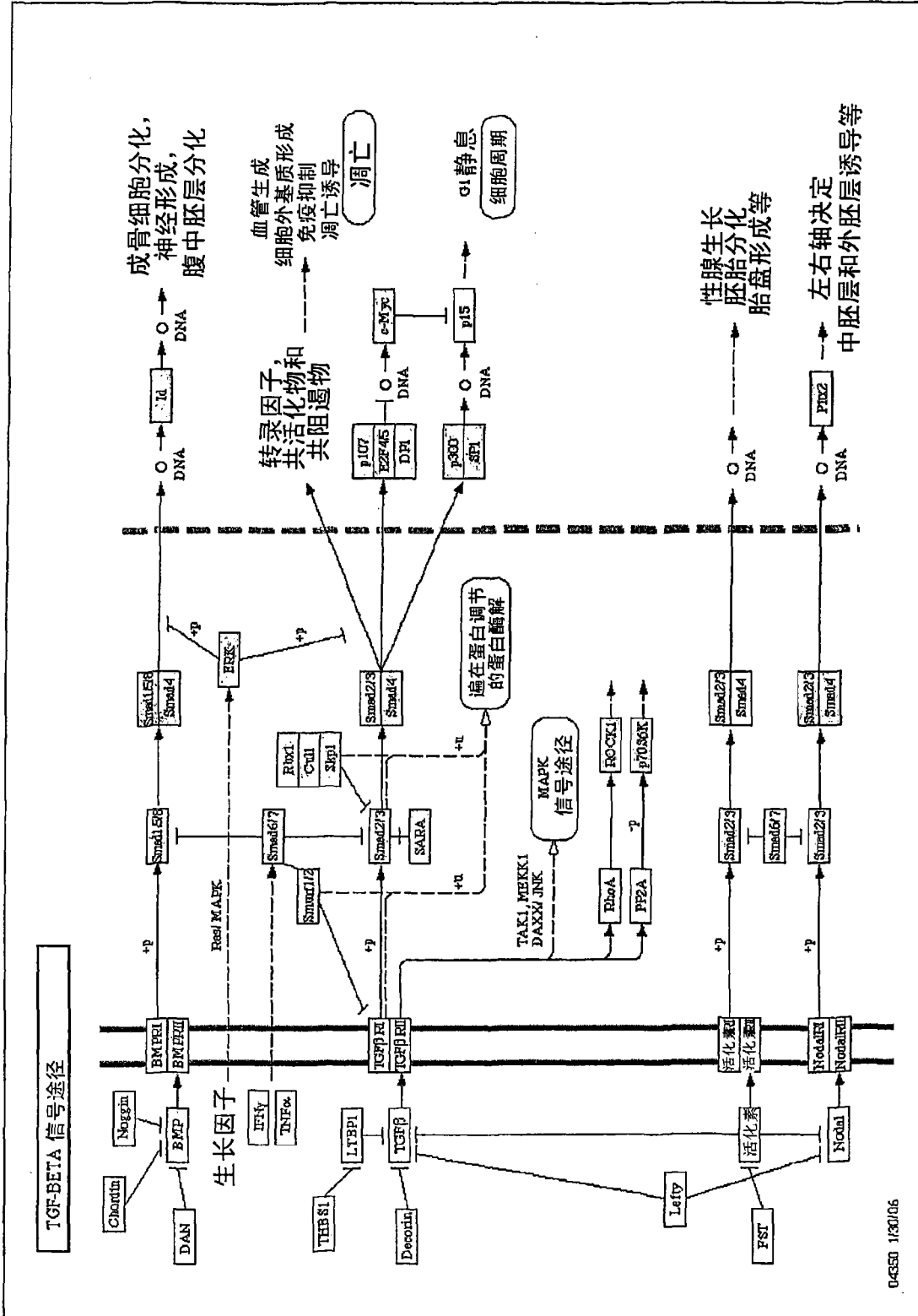


图 3R



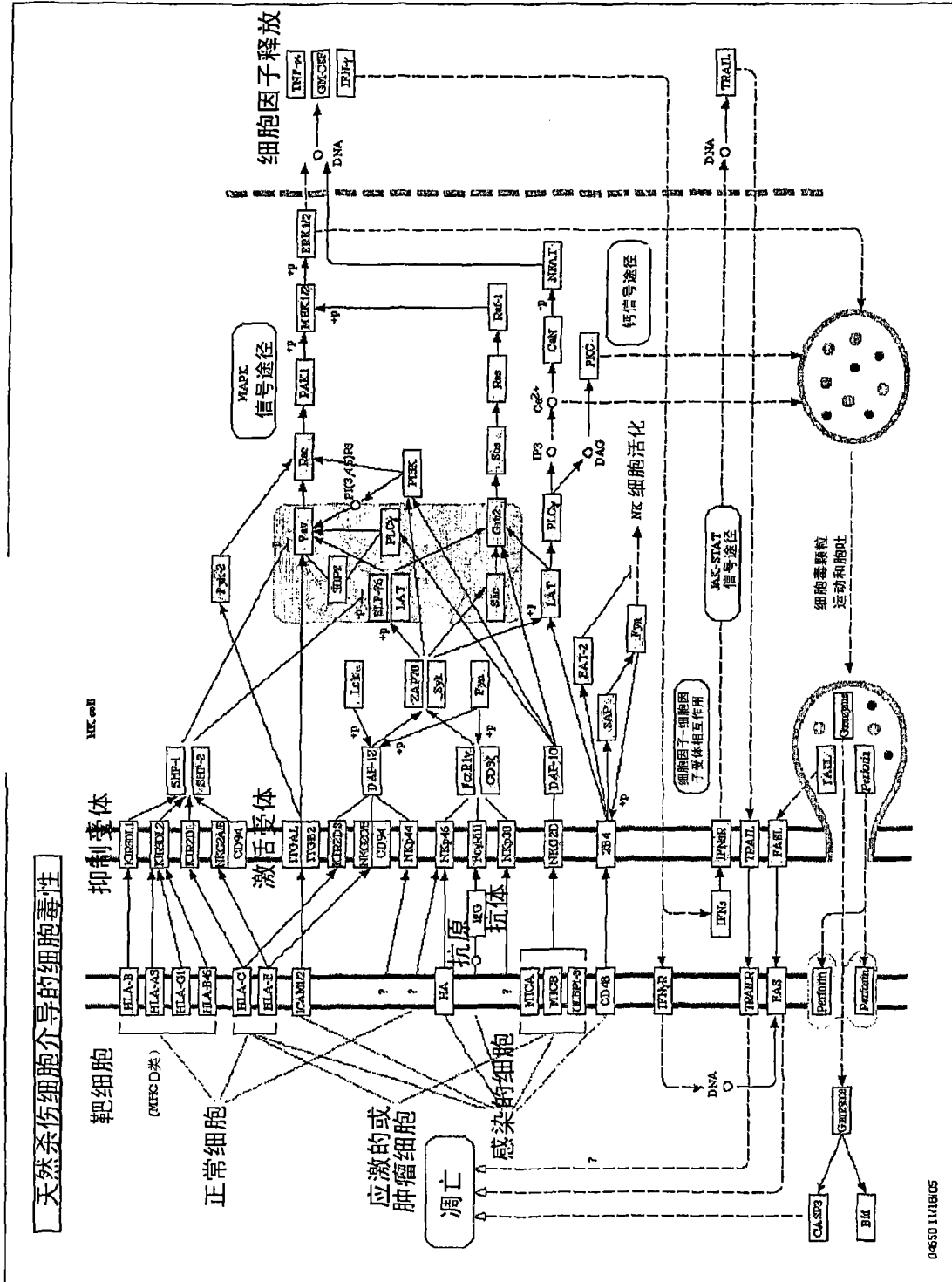


图3T

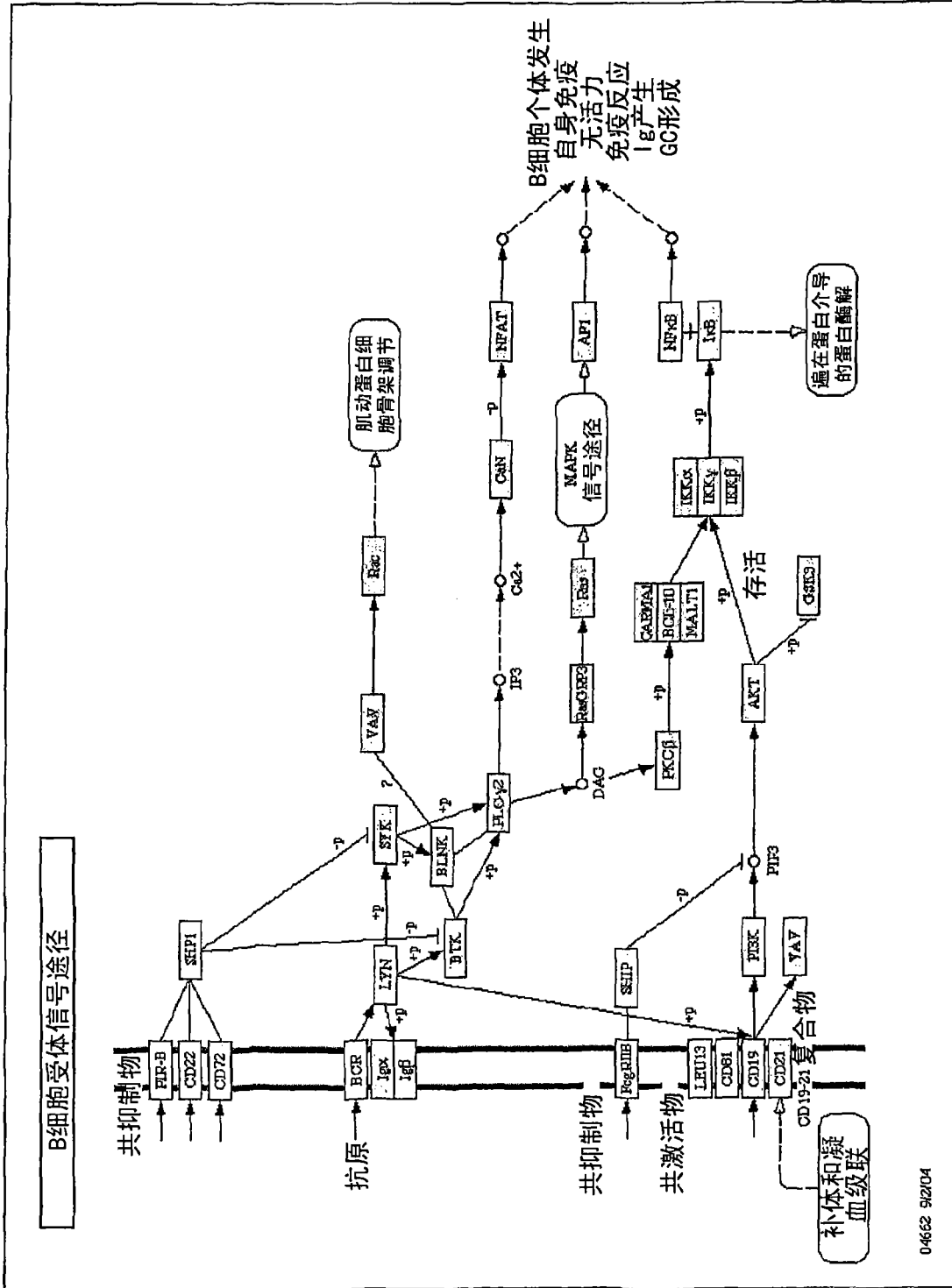


图3U





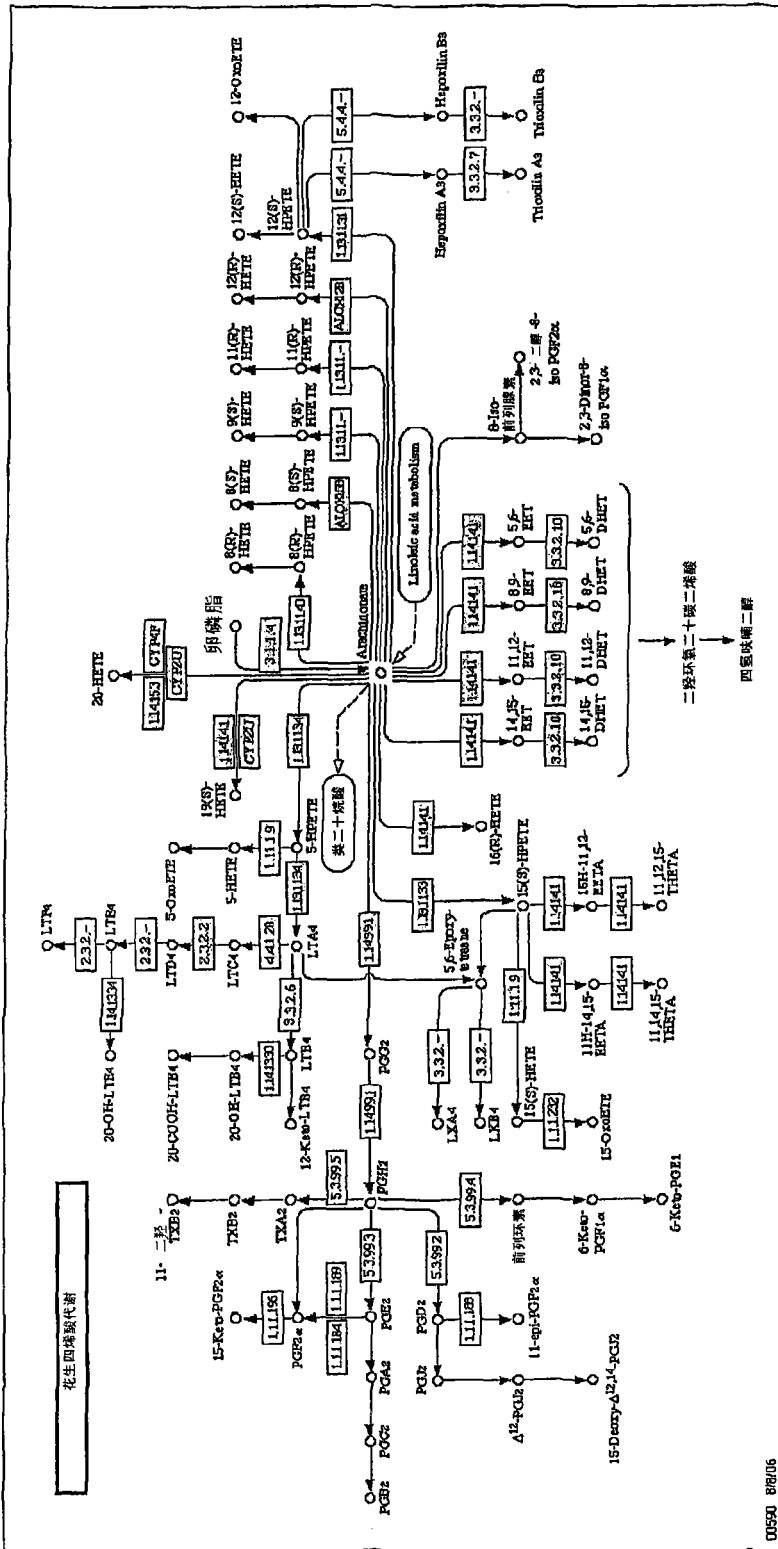


图 3X

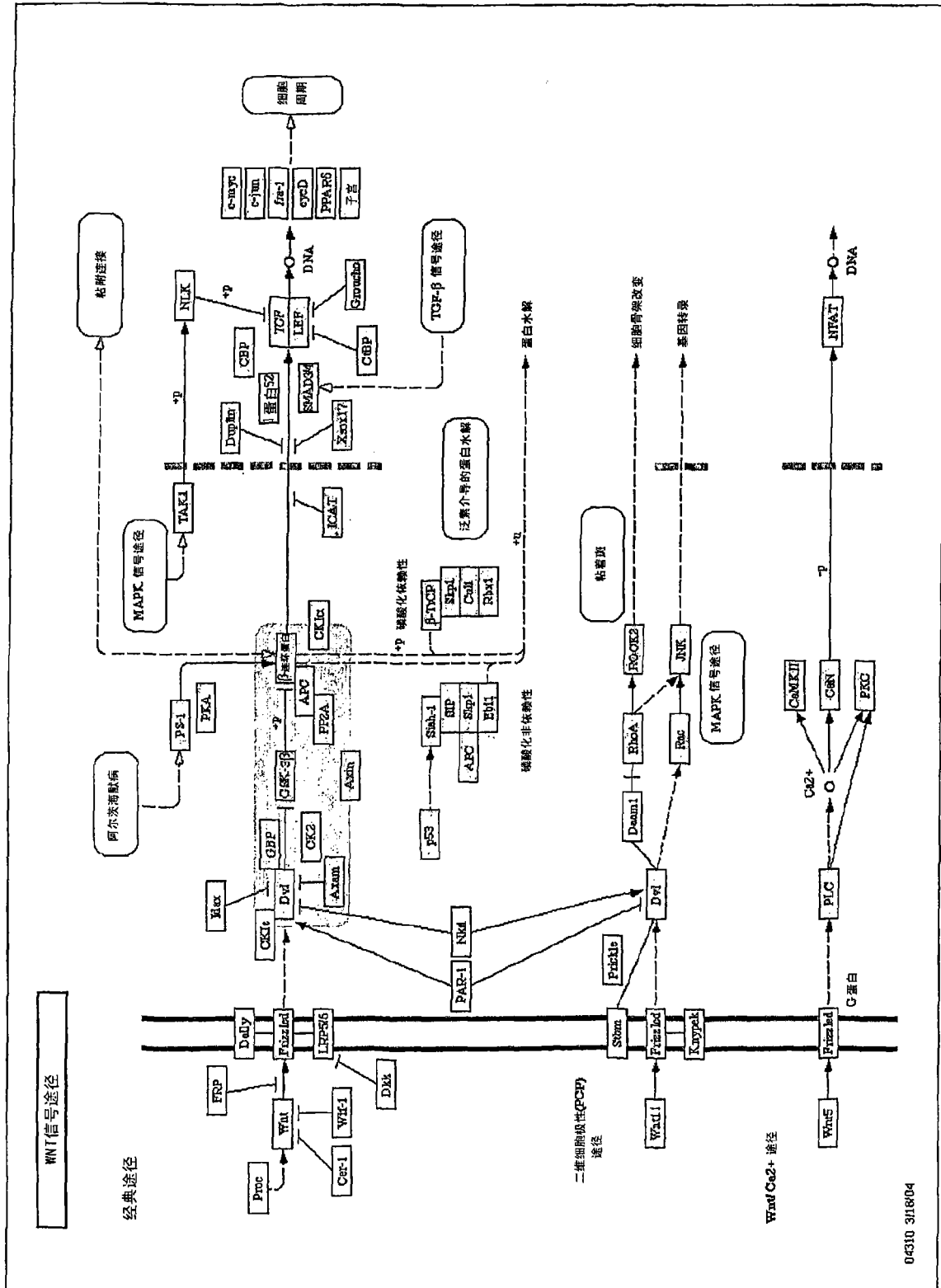


图 3Y

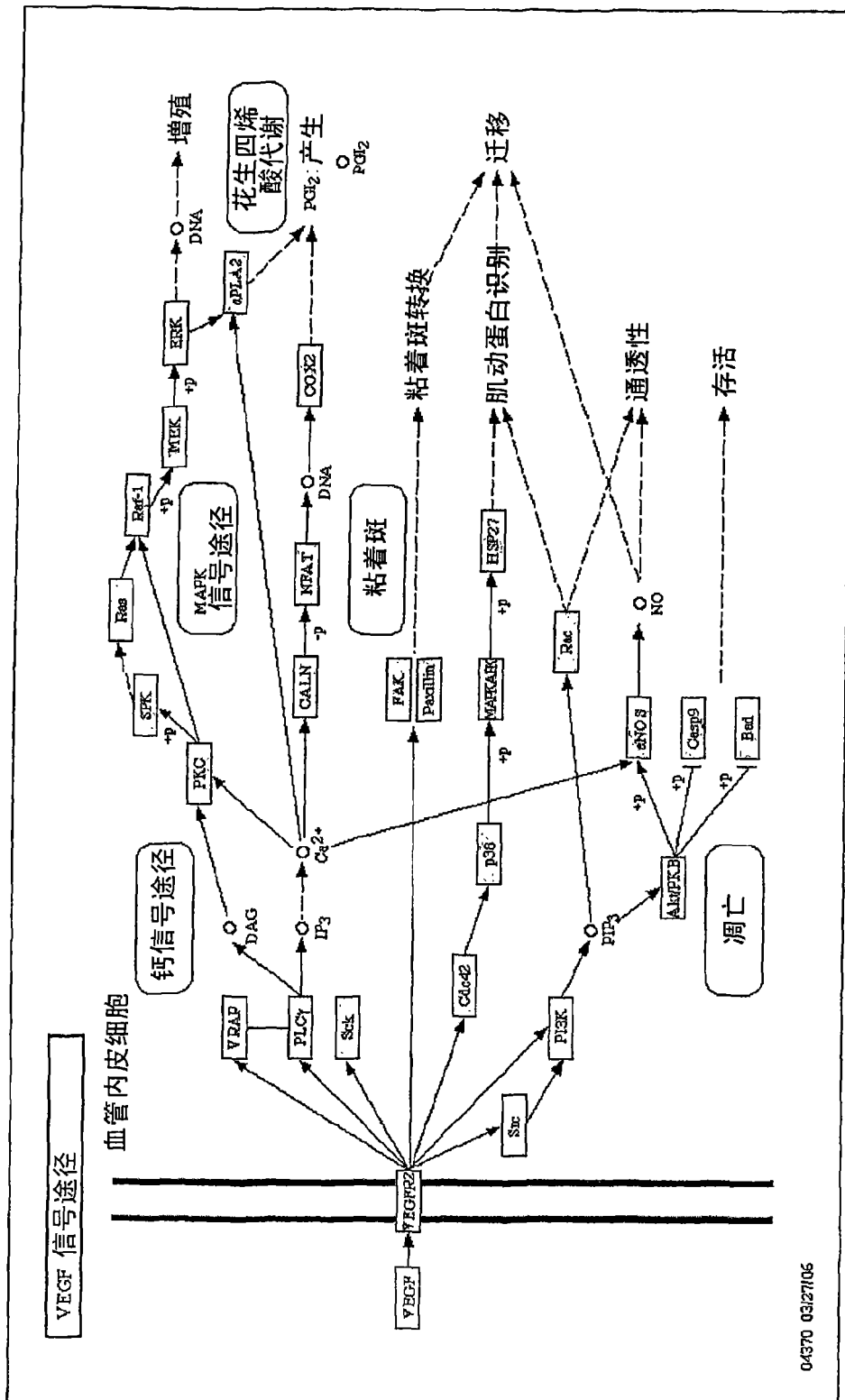
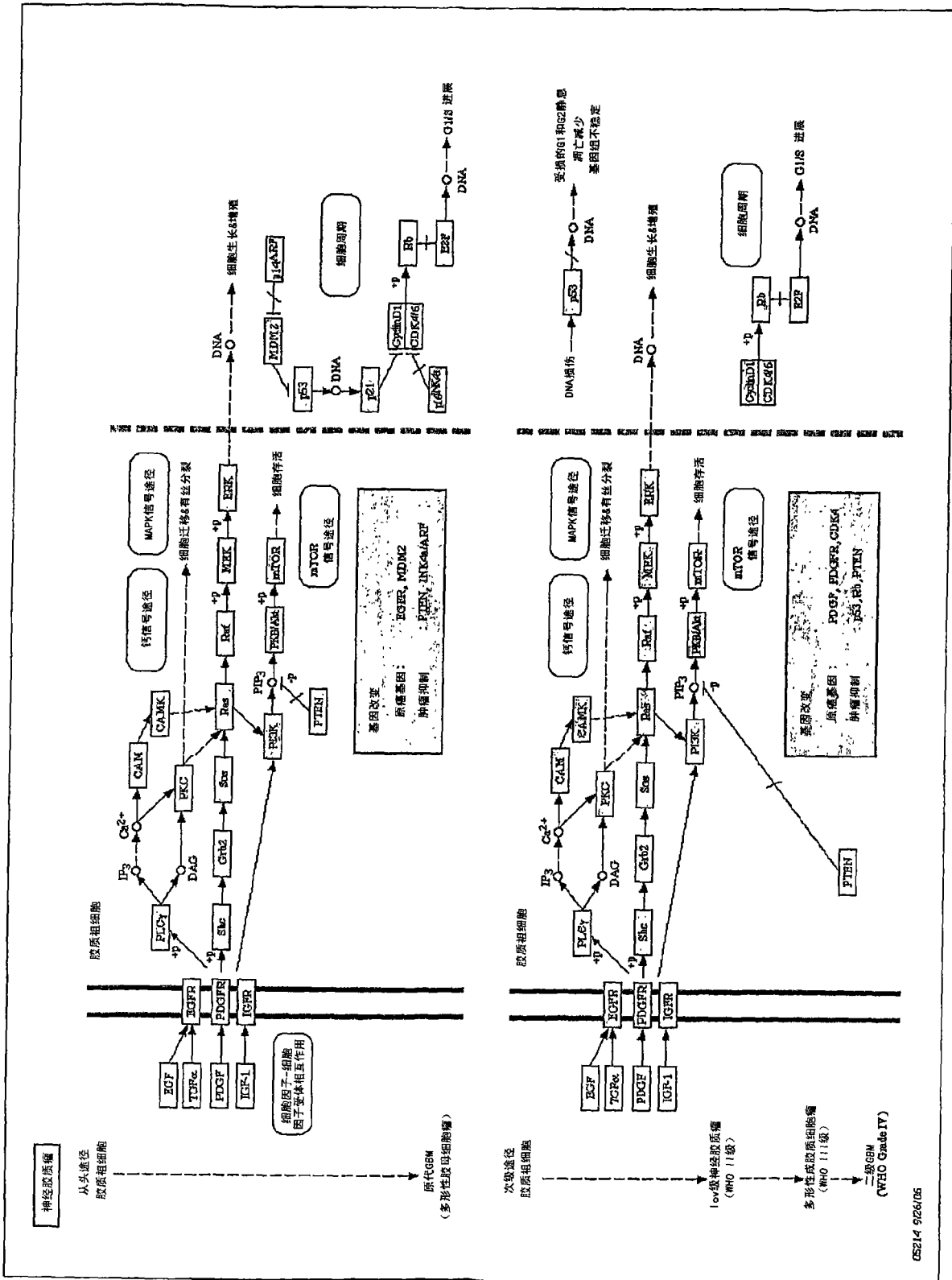


图3Z









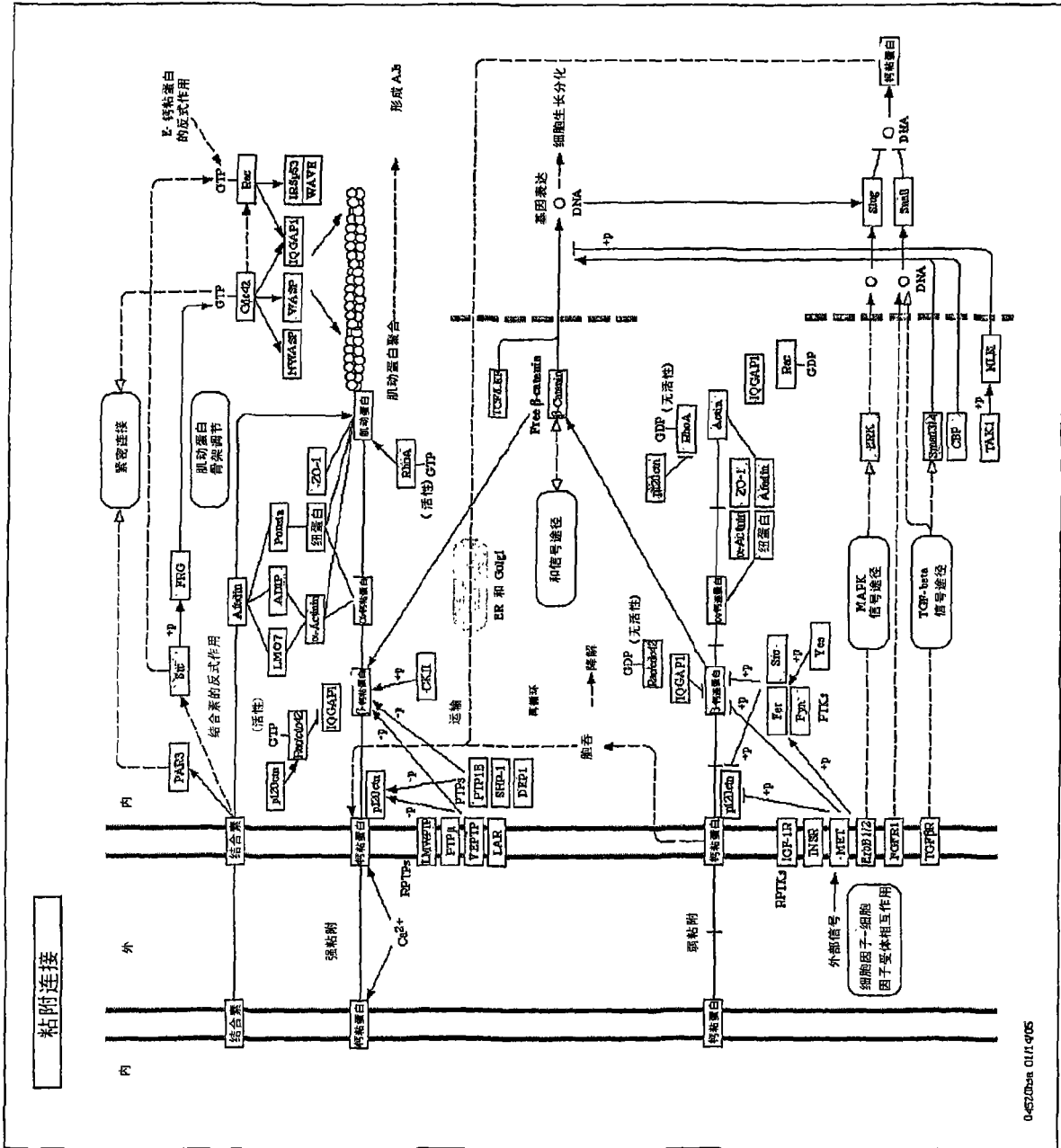


图3EE

0-62Dher 0111/005

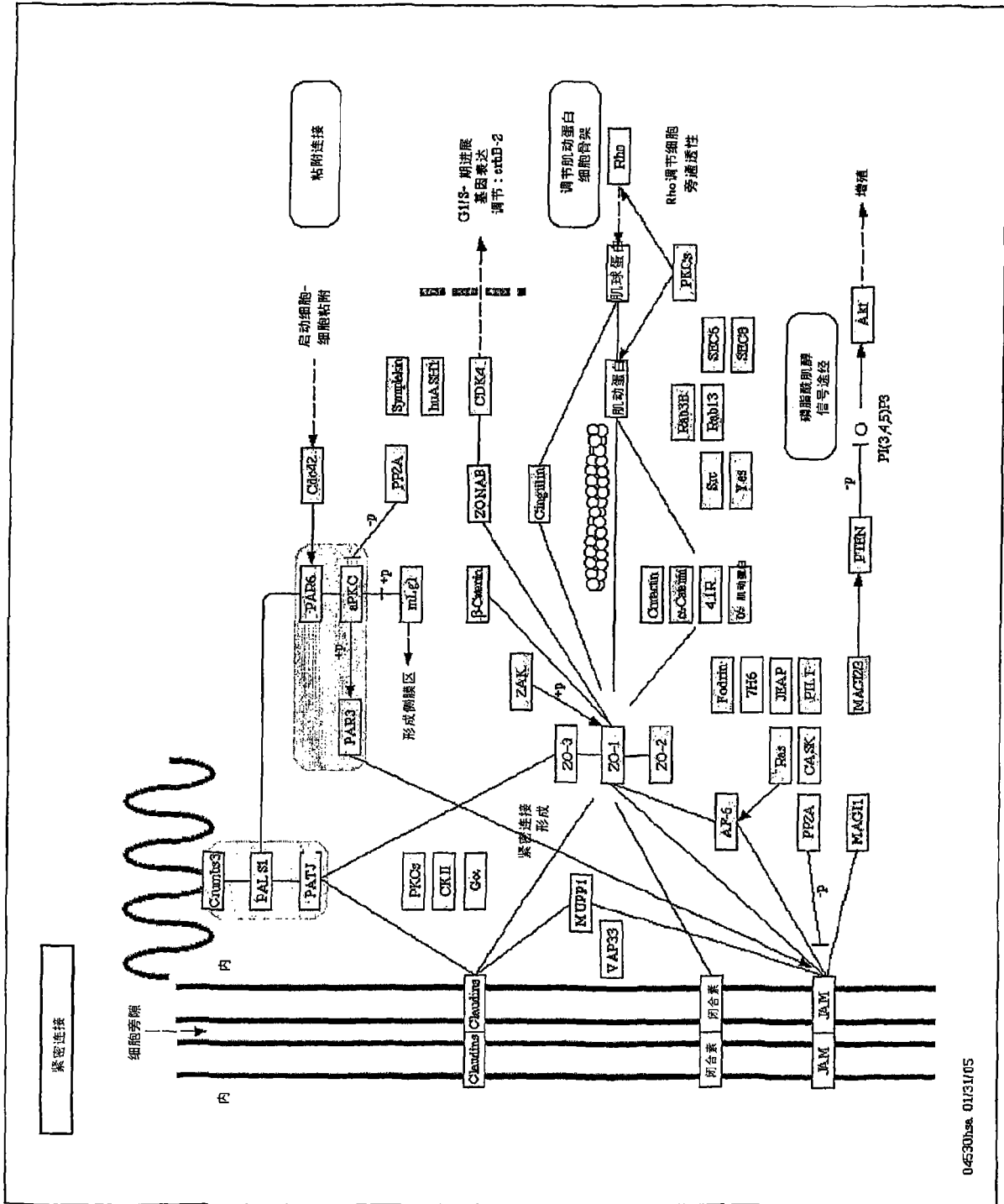


图3FF

045300sa.01/31/05

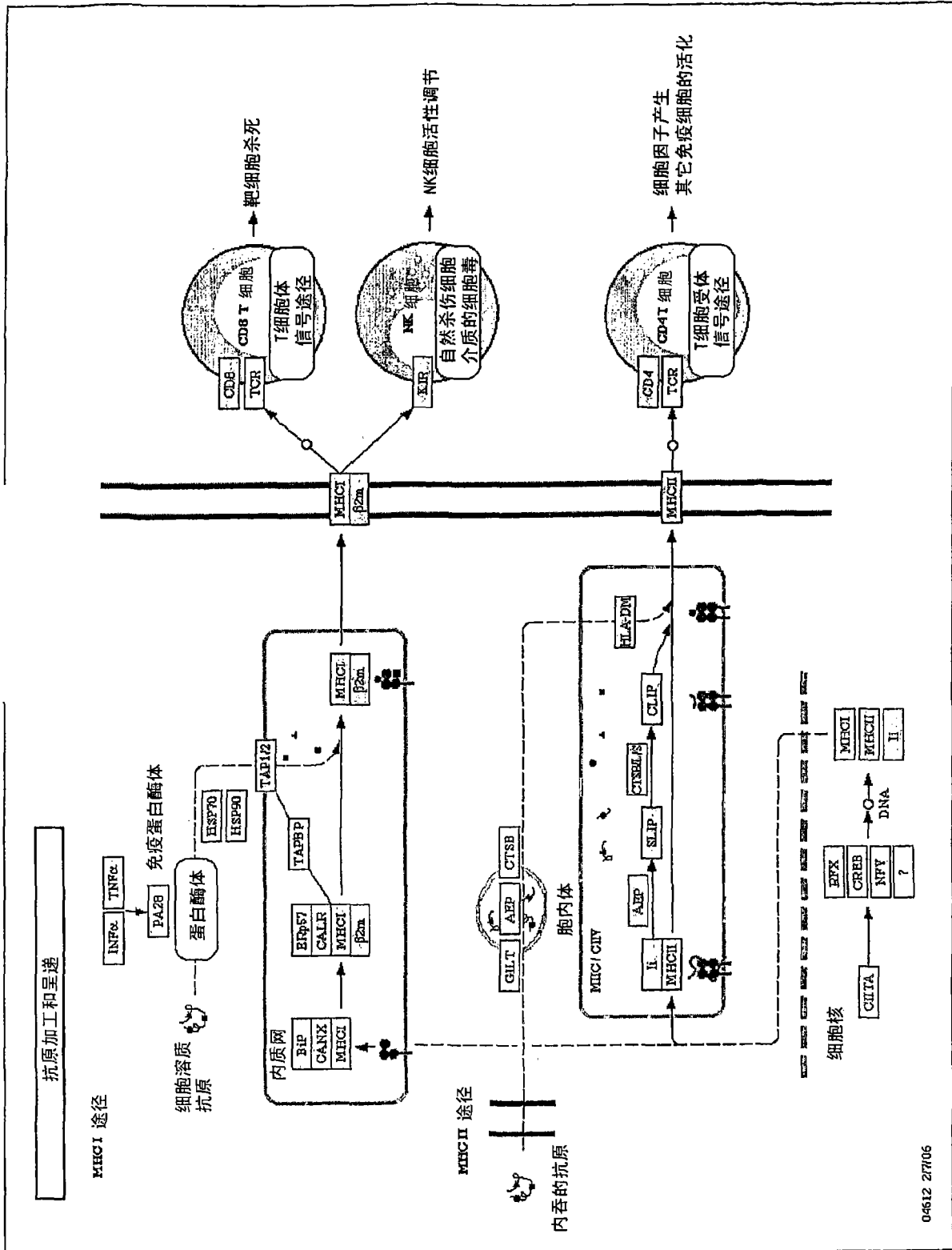
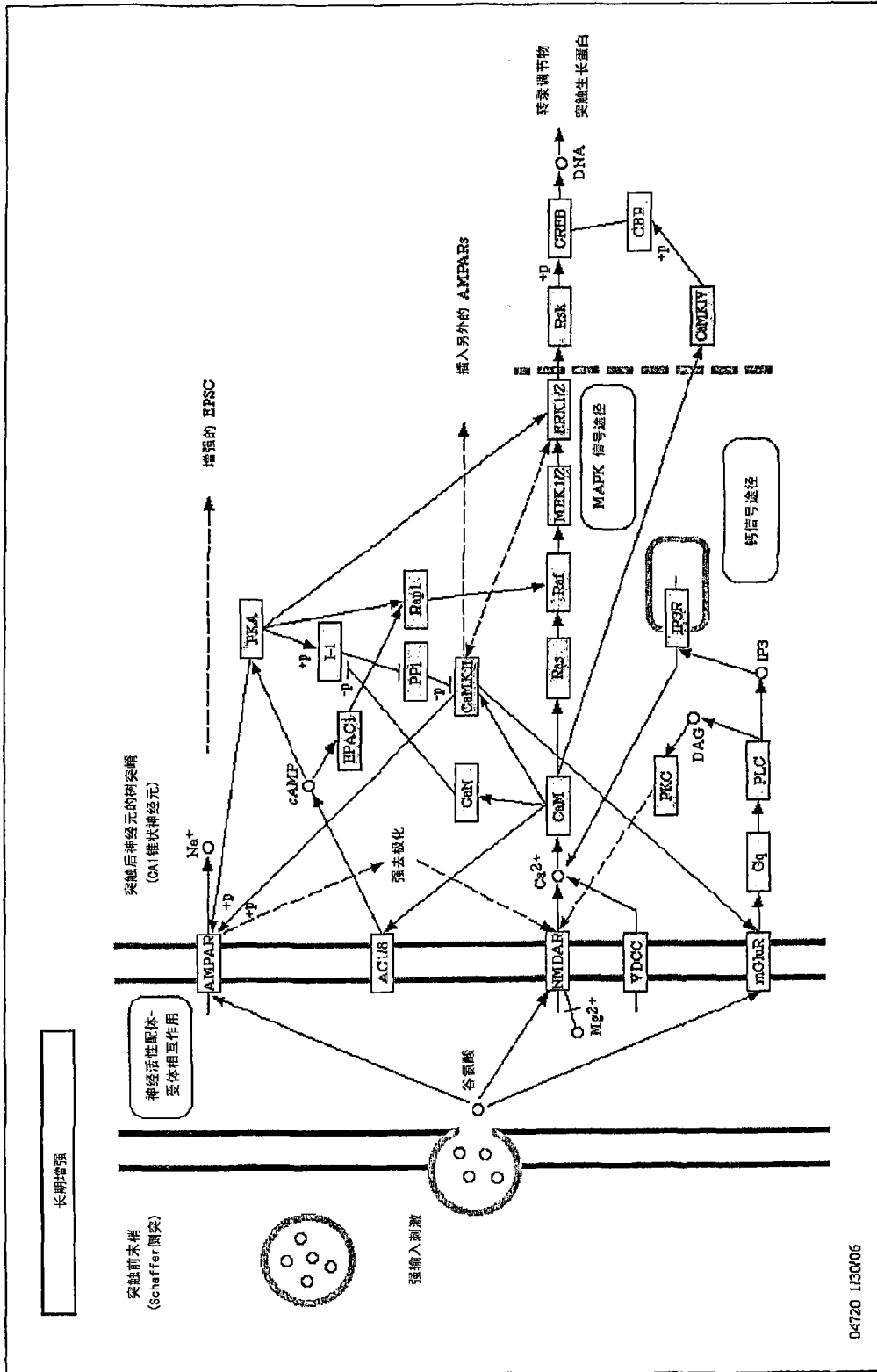


图 3GG



D-4720 1/30/05

图3HH

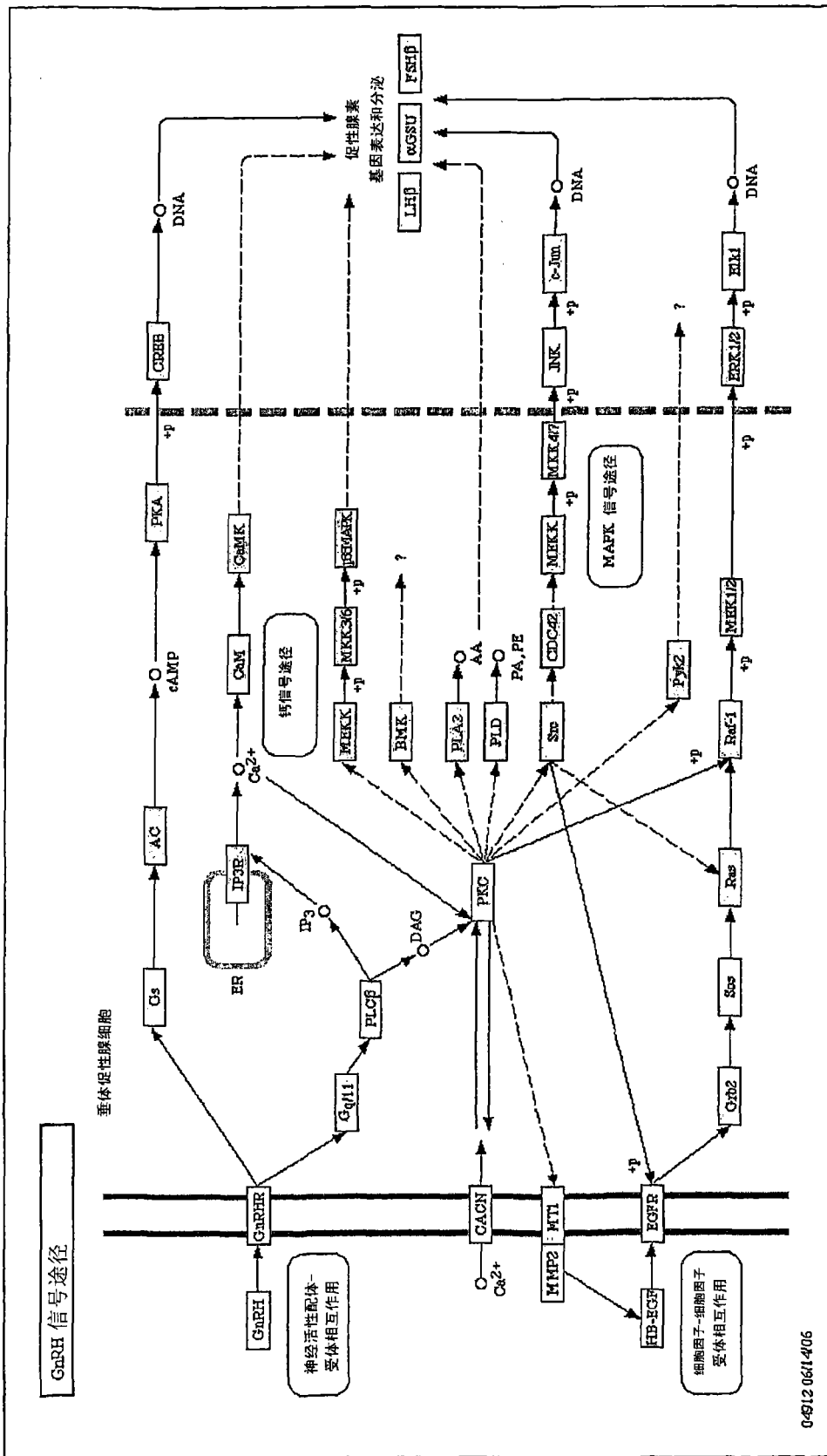


图311

0-912 06114/05



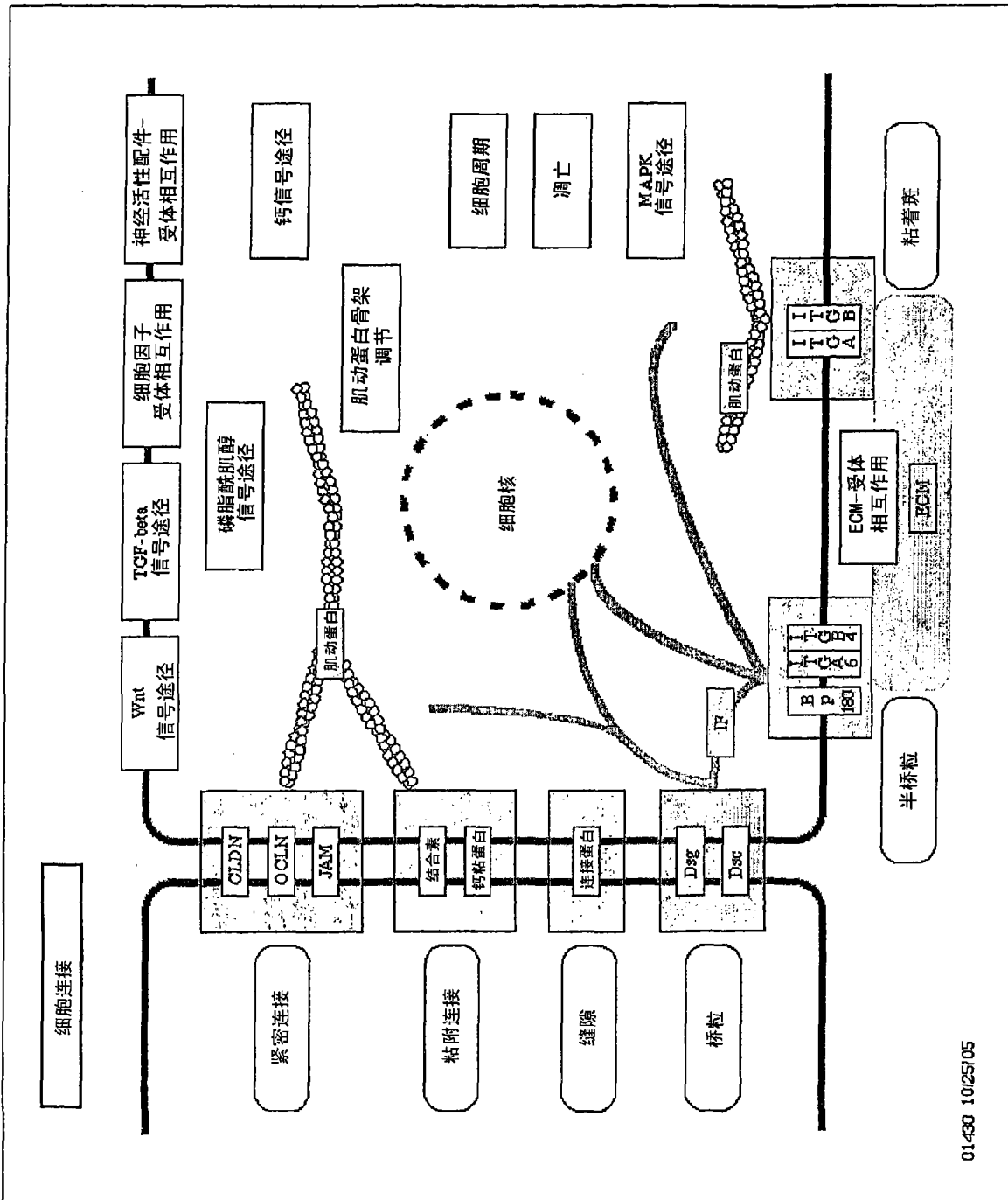
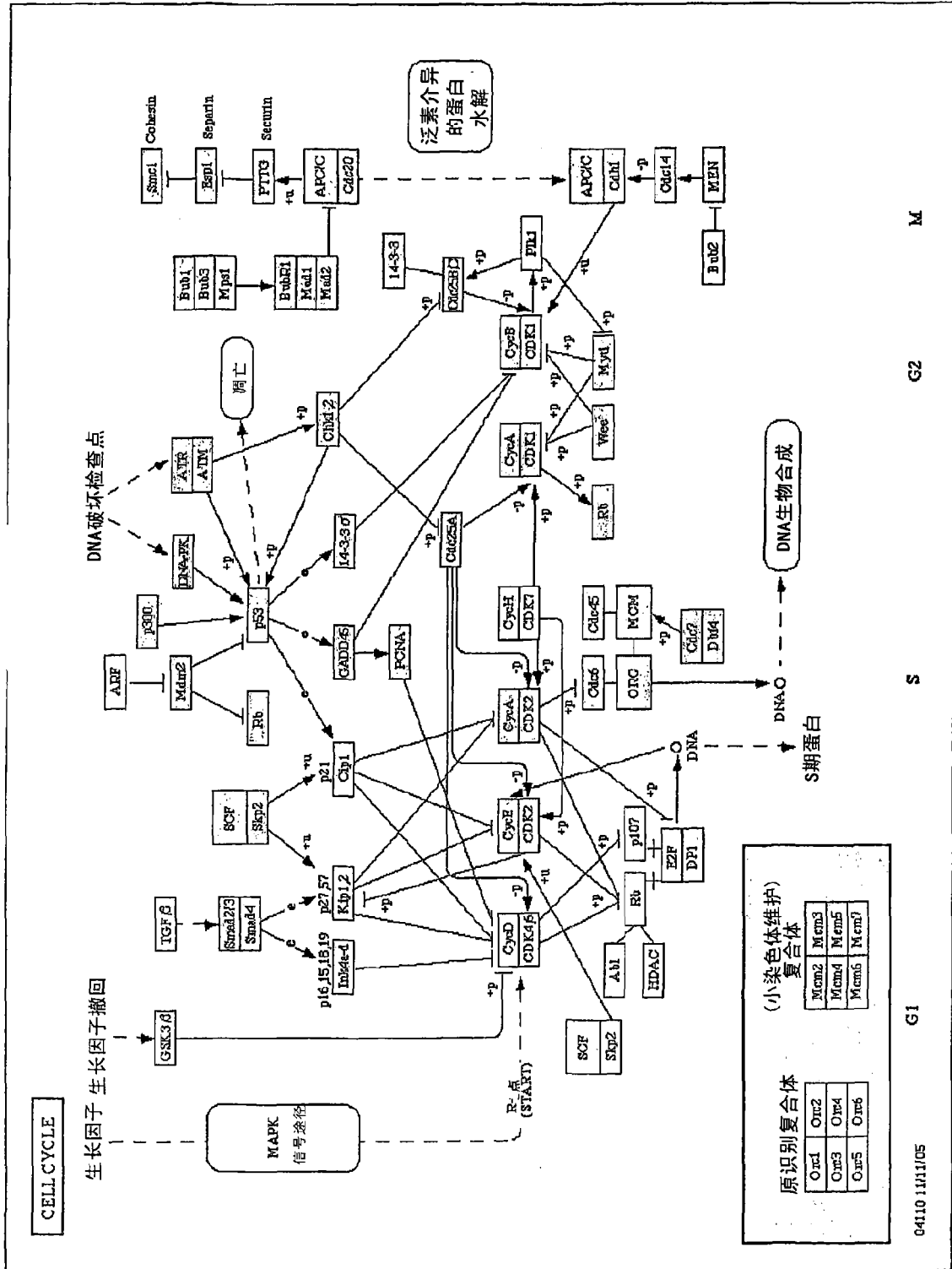


图 3KK

01:430 10/25/05







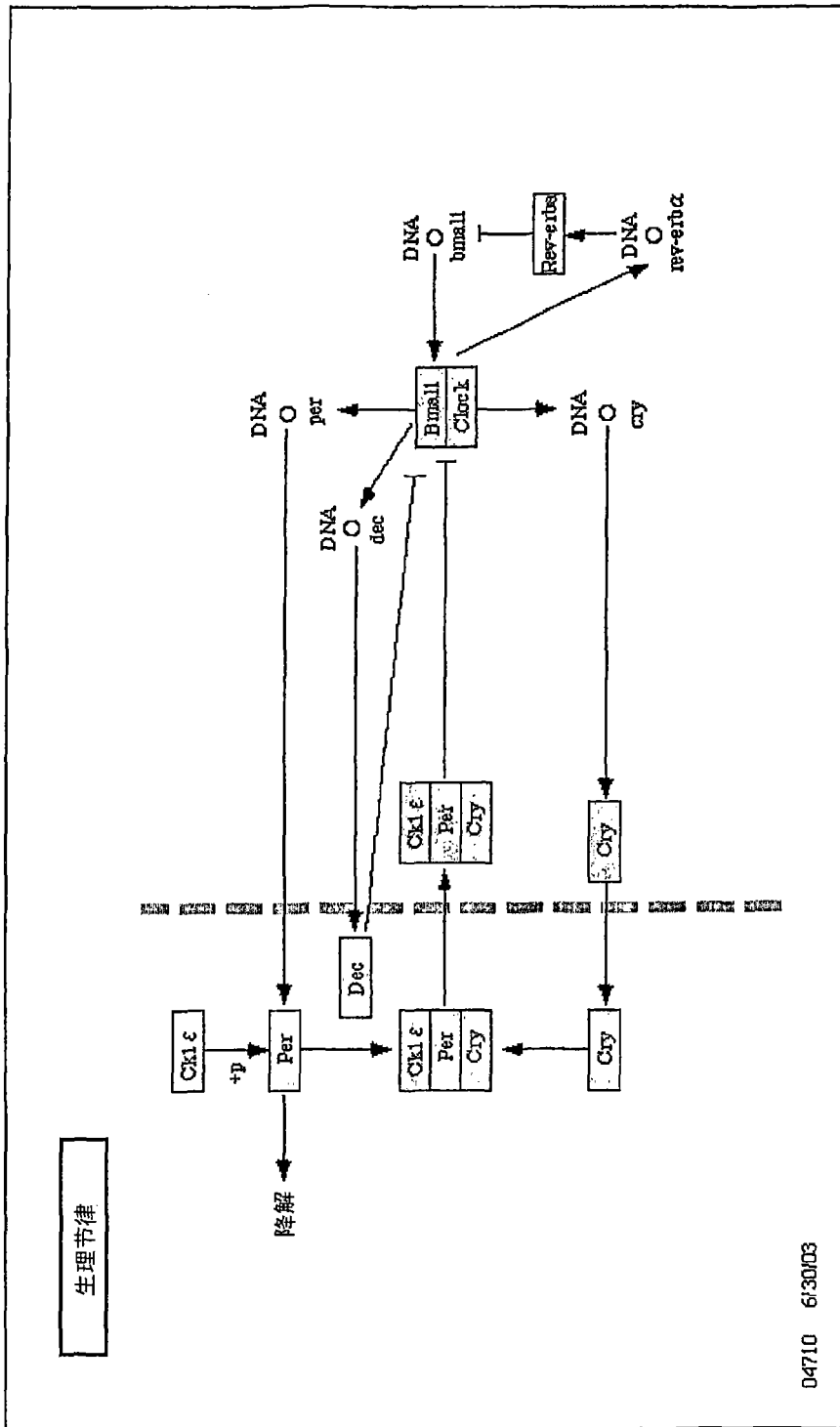


图 300

D4710 6/30/03

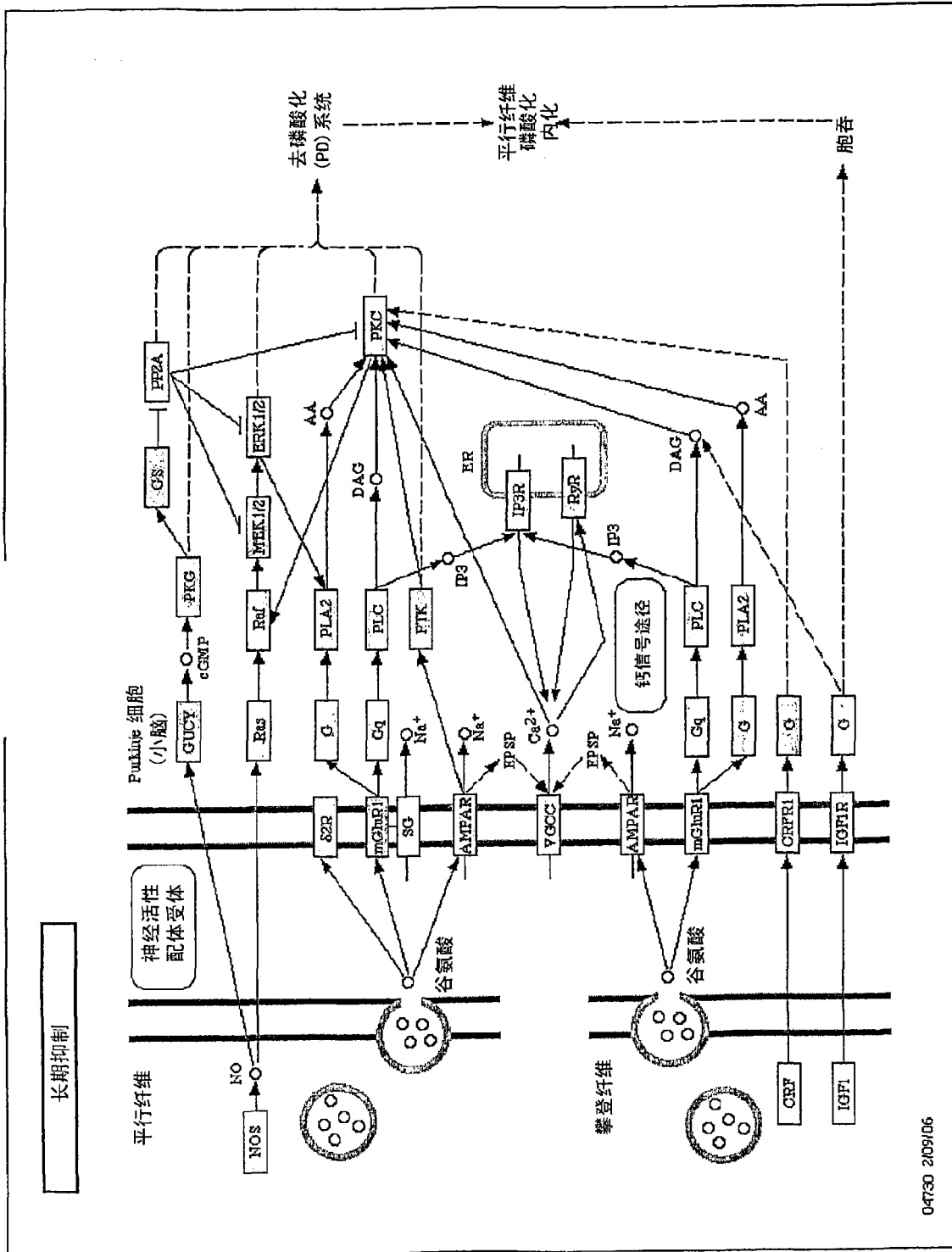


图 3PP

04730 2/09/06



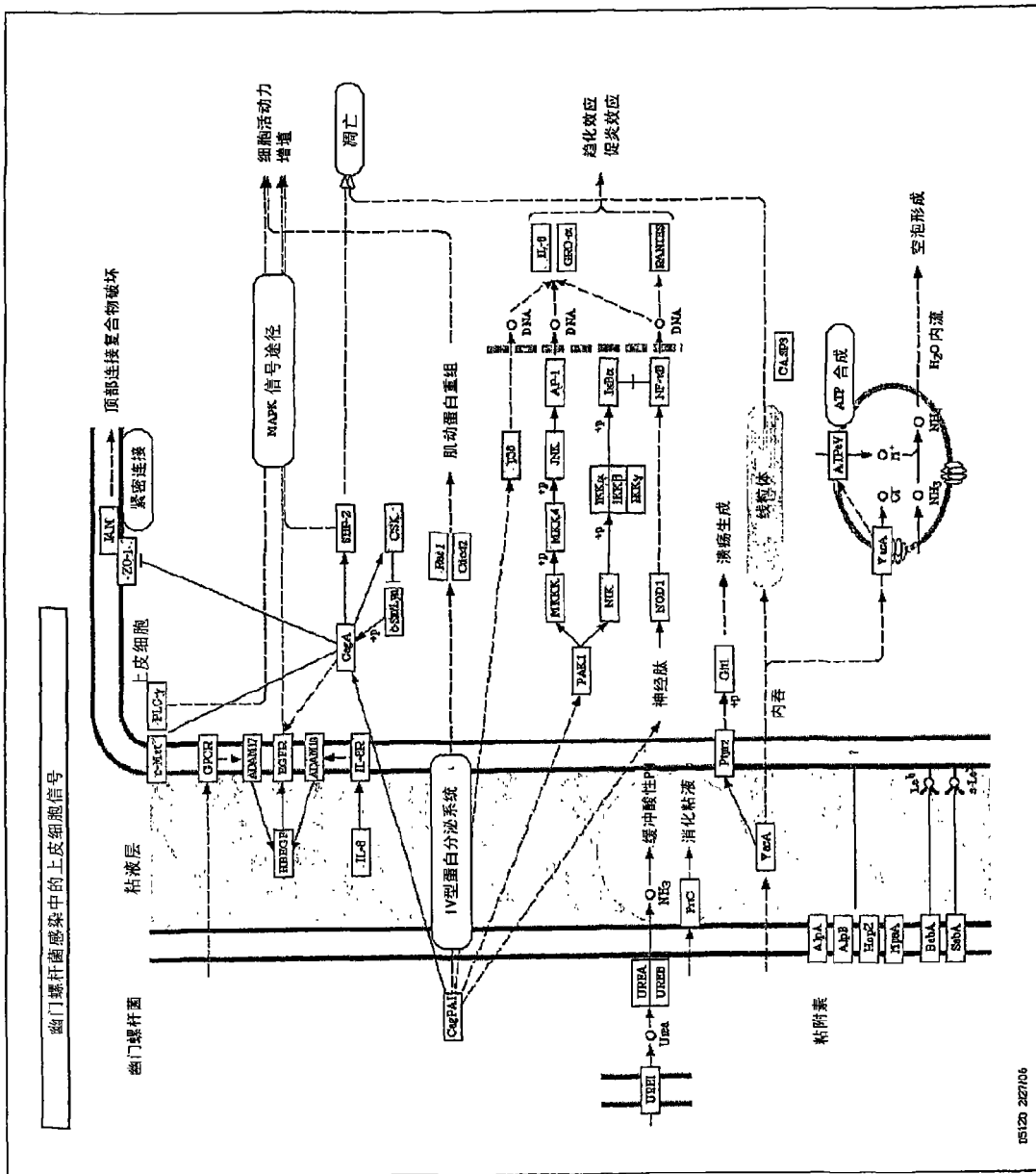


图 3RR

US 2006/0227106

- hsa00251 谷氨酸代谢 2572 GAD2; 谷氨酸脱羧酸2 (胰岛和脑, 65kDa) [EC:4.1.1.15] [SP:DCE2\_人] 2875 GPT; 谷丙转氨酶 (丙氨酸氨基转移酶) [EC:2.6.1.2] [SP:ALAT1\_人]
- hsa00252 丙氨酸和天冬氨酸代谢 2572 GAD2; 谷氨酸脱羧酸2 (胰岛和脑, 65kDa) [EC:4.1.1.15] [SP:DCE2\_人] 2875 GPT; 谷丙转氨酶(丙氨酸氨基转移酶) [EC:2.6.1.2] [SP:ALAT1\_人]
- hsa00430 牛磺酸和次生磺酸代谢 2572 GAD2; 谷氨酸脱羧酸2 (胰岛和脑, 65kDa) [EC:4.1.1.15] [SP:DCE2\_人] 2678 GGT1; 谷氨酰转移酶 1 [EC:2.3.2.2]
- hsa00500 淀粉和葡萄糖代谢 2645 GCK; 葡糖激酶(己糖激酶 4, 年轻人成年发病型糖尿病2) [EC:2.7.1.2] [SP:HKK4\_人] 5167 ENPP1; 外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 [EC:3.1.4.1 3.6.1.9] [SP:ENPP1\_人]
- hsa00770 泛酸和CoA生物合成 23411 SIRT1; sirtuin (沉默交配型信息调节2同系物) 1 (S. 酿酒酵母) [EC:3.5.1.-] 5167 ENPP1; 外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 [EC:3.1.4.1 3.6.1.9] [SP:ENPP1\_人]

图 4A

hsa02010 ABC 转运子—总体 10060 ABCC9; ATP- 结合盒, 亚家族—  
 C (CFTR/MRP), 成员 9 6833 ABCC8; ATP- 结合盒, 亚家族C  
 (CFTR/MRP), 成员 8 [SP:ABCC8\_ 人]  
hsa04140 自噬调节 3458 IFNG; 干扰素, gamma  
 [SP:IFNG\_ 人 ] 3630 INS; 胰岛素 [SP:INS\_ 人]  
hsa04330 切迹信号途径 1387 CREBBP, RSTS; CREB 结合蛋白  
 (Rubinstein-Taybi 综合征) [EC:2.3.1.48] [SP:CBP\_ 人] 2033 EP300; E1A  
 结合蛋白 p300 [EC:2.3.1.48] [SP:EP300\_ 人]  
hsa04540 缝隙连接 1950 EGF; 表皮生长因子(beta- 胃抑素 )  
 [SP:EGF\_ 人] 5566 PRKACA; 蛋白激酶, cAMP- 多肽, 催化性, alpha  
 [EC:2.7.11.11] [SP:KAPCA\_ 人]  
hsa04742 味觉诱导 2784 GNB3; 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G  
 蛋白), beta 多肽 3 [SP:GBB3\_ 人] 5566 PRKACA; 蛋白激酶, cAMP-  
 多肽, 催化性, alpha [EC:2.7.11.11] [SP:KAPCA\_ 人]  
hsa05010 阿尔茨海默病 348 APOE; 载脂蛋白E [SP:APOE\_ 人 ] 4023  
 LPL; 脂蛋白脂酶 [EC:3.1.1.34] [SP:LIPL\_ 人]  
hsa05050 Dentatorubropallidolysian 萎缩 (DRPLA) 3630 INS; 胰岛素  
 [SP:INS\_ 人] 3643 INSR; 胰岛素受体 [EC:2.7.10.1] [SP:INSR\_ 人]

图4B

hsa00010糖酵解/糖原异生 2645 GCK; 葡萄糖酶 ( 己糖激酶 4, 年轻人成年发病型糖尿病 2) [EC:2.7.1.2] [SP:H XK4\_人]  
 hsa00020柠檬酸循环 (TCA循环) 5105 PCK1; 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 ( 可溶 ) [EC:4.1.1.32] [SP:PPCKC\_人]  
 hsa00052葡萄糖代谢 2645 GCK; 葡萄糖酶 ( 己糖激酶 4, 年轻人成年发病型糖尿病 2) [EC:2.7.1.2] [SP:H XK4\_人]  
 hsa00071脂肪酸代谢 1374 CPT1A; 肉碱棕榈酰转移酶1A ( 肝 ) [EC:2.3.1.21] [SP:CPT1A\_人]  
 hsa00140 C21-类固醇激素代谢 3290 HSD11B1, HSD11B, HSD11; 羟基类固醇 (11-beta) 脱氢酶 1 [EC:1.1.1.146] [SP:DHI1\_人]  
 hsa00150雄激素和雌激素代谢 3290 HSD11B1, HSD11B, HSD11; 羟基类固醇 (11-beta) 脱氢酶 1 [EC:1.1.1.146] [SP:DHI1\_人]  
     hsa00230嘌呤代谢 5167 ENPP1;  
 外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 [EC:3.1.4.1 3.6.1.9] [SP:ENPP1\_人]  
     hsa00240嘧啶代谢 10587 TXNRD2; 硫氧还蛋白还原酶2 [EC:1.8.1.9]  
     hsa00330丙氨酸和天冬氨酸代谢 4843 NOS2A, NOS2; 一氧化氮合酶 2A ( 可诱导, 肝细胞 ) [EC:1.14.13.39] [SP:NOS2A\_人]

**图 4C**

hsa00361 gamma-六氯环己烷降解 5444 PON1, PON;  
 对氧磷酶 1 [EC:3.1.1.2 3.1.8.1] [SP:PON1\_人]  
hsa00363 双酚A降解 5444 PON1, PON; 对氧磷酶 1 [EC:3.1.1.2  
 3.1.8.1] [SP:PON1\_人]  
hsa0380 色氨酸代谢 121278 TPH2; 色氨酸羟化酶 2  
 [EC:1.14.16.4]  
hsa00410 beta-丙氨酸代谢 2572 GAD2; 谷氨酸脱羟酶 2  
 ( 胰岛和脑, 65kDa) [EC:4.1.1.15] [SP:DCE2\_人]  
hsa00450 硒基氨基酸代谢 2678 GGT1; gamma- 谷氨酰转移酶 1  
 [EC:2.3.2.2]  
hsa00460 氰基氨基酸代谢 2678 GGT1; gamma- 谷氨酰转移酶 1  
 [EC:2.3.2.2]  
hsa00480 谷胱甘肽代谢 2678 GGT1; gamma- 谷氨酰转移酶 1  
 [EC:2.3.2.2]  
hsa00521 链霉素生物合成 2645 GCK; 葡萄糖激酶 ( 已糖激酶 4,  
 年轻人成年发病型糖尿病 2) [EC:2.7.1.2] [SP:HKK4\_人]  
hsa00561 糖脂代谢 4023 LPL; 脂蛋白脂肪酶 [EC:3.1.1.34]  
 [SP:LIPL\_人]

图4D

- hsa00564 甘油磷脂代谢 26279 PLA2G2D; 磷脂酶 A2,  
 group IID [EC:3.1.1.4] [SP:PA2GD\_人]  
hsa00565 酰磷脂代谢 26279 PLA2G2D; 磷脂酶 A2, 组 IID  
 [EC:3.1.1.4] [SP:PA2GD\_人]  
hsa00591 亚油酸代谢 26279 PLA2G2D; 磷脂酶 A2, 组 IID  
 [EC:3.1.1.4] [SP:PA2GD\_人]  
hsa00620 丙酮酸代谢 5105 PCK1; 磷酸烯醇丙酮酸羧化酶1  
 (可溶) [EC:4.1.1.32] [SP:PPCKC\_人]  
hsa00650 **Butanoate** 代谢 2572 GAD2; 谷氨酸脱羧酶 2 (胰岛和脑, 65kDa) [EC:4.1.1.15] [SP:DCE2\_人]  
hsa00710 碳固定 2875 GPT; 谷丙转氨酶 (丙氨酸氨基转移酶)  
 [EC:2.6.1.2] [SP:ALAT1\_人]  
hsa00740 核黄素代谢 5167 ENPP1; 外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1  
 1 [EC:3.1.4.1 3.6.1.9] [SP:ENPP1\_人]  
hsa00860 卟啉和叶绿素代谢 2495 FTH1; 转铁蛋白, 重  
 多肽 1 [EC:1.16.3.1]  
hsa00930 **Caprolactam** 降解 23411 SIRT1; sirtuin (沉默交配型信息调节2同系物) 1 (酿酒酵母) [EC:3.5.1.-]

图4E

hsa04070 磷脂酰肌醇信号系 5295 PIK3R1;  
 磷酸肌醇-3-激酶, 调节亚基1 (p85 alpha)  
hsa04340 Hedgehog 信号途径 5566 PRKACA; 蛋白激酶,  
 cAMP- 依赖性, 催化性, alpha [EC:2.7.11.11] [SP:KAPCA\_人]  
hsa04360 轴突指导 1020 CDK5; 细胞周期蛋白-蛋白激酶5  
 [EC:2.7.11.22] [SP:CDK5\_人]  
hsa04740 嗅觉转换 5566 PRKACA; 蛋白激酶, cAMP-  
 依赖性, 催化性, alpha [EC:2.7.11.11] [SP:KAPCA\_人]  
hsa05130 致病性大肠杆菌感染 - EHEC 929 CD14;  
 CD14  
 分子 [SP:CD14\_人]  
hsa05131 致病性大肠杆菌感染 - EPEC 929 CD14;  
 CD14  
 分子 [SP:CD14\_人]

图4F

脂连蛋白  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	6542868.54	89625.559	6521781235
高风险	10	808925.88	80892.588	10528888658
T2DM	12	528480.814	44040.051	513491655.7

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	2148325387.1	2	1073162693.5	1.732198	0.182614	3.095433
组内	5.68976E+11	82	6185380649			
总	5.91438E+11	94				

MMP 2  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	28598.4005	391.75091	1058604.026
高风险	10	930.088316	93.008832	6843.283837
T2DM	12	884.809141	82.075678	6981.502424

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1570312.28	2	785156.13	0.948131	0.391965	3.095433
组内	78347075.99	92	828659.5216			
总	77917398.25	94				

脂肝素  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	72	38824.8138	539.22055	9577956.613
高风险	10	2468.33812	246.83391	92229.04139
T2DM	9	1232.27003	136.91111	45182.58514

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1638559.728	2	769279.864	0.068853	0.908239	3.100069
组内	702580151.7	88	7883978.898			
总	704218711.4	90				

CD 14  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	71	32496.8878	457.84483	9473555.625
高风险	10	1205.19913	120.51991	11567.36236
T2DM	12	1027.7661	85.64634	866.8058249

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	2137669.004	2	1068834.502	0.146033	0.885196	3.097898
组内	683283627.8	90	7395595.865			
总	685421295.8	92				

C肽  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	58	63068928.2	1087343.6	4.64372E+11
高风险	8	8201364.14	775170.52	1.90543E+11
T2DM	7	5597223.32	799174.78	1.78902E+11

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1.08498E+12	2	5.42442E+11	1.314847	0.275038	3.127079
组内	2.88784E+13	70	4.1262E+11			
总	2.99613E+13	72				

选择素  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	55.8085624	0.7704322	3.182492264
高风险	10	5.7882001	0.57882	0.054859411
T2DM	12	6.78818557	0.5655138	0.05894185

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.738194311	2	0.369097155	0.147402	0.86315	3.095433
组内	230.5697385	82	2.804018868			
总	231.1079329	84				

凝血敏感蛋白  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	9881.11828	135.35806	5519.722029
高风险	10	1205.24016	120.52401	1413.828806
T2DM	12	1647.15071	137.25893	4124.888976

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1877.186905	2	938.5934525	0.188734	0.84888	3.095433
组内	462718.9359	92	5029.531912			
总	464596.1228	94				

CCK5  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	42411.5377	580.97997	248285.8934
高风险	10	6206.08128	620.60813	422404.8224
T2DM	12	4783.82808	398.65176	30991.42176

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	380889.7878	2	190444.8939	0.785732	0.454332	3.095433
组内	22019208.08	92	239339.2291			
总	22400108.84	94				

TGF beta  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	64	31.240978	0.5785365	0.281648009
高风险	5	3.94154426	1.1693088	2.110748108
T2DM	7	6.21317849	0.8875969	1.36538353

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	2.011782731	2	1.005891365	2.008883	0.142838	3.142809
组内	31.58020607	63	0.501273112			
总	33.5919898	65				

VEGF-F  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	70	6.15025145	0.0879363	0.051858478
高风险	9	0.92214089	0.0691257	0.004816677
T2DM	12	0.52242148	0.0435351	0.004924717

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.021343265	2	0.010671633	0.268931	0.774847	3.100069
组内	3.67078425	88	0.041713571			
总	3.692127515	90				

CD 28  
总结

组	计数	和	平均数	方差
低风险	73	443.878998	6.0777857	36.32781052
高风险	10	51.8528875	5.1852887	11.77891101
T2DM	12	48.7064733	4.0588728	8.007917952

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	45.32878467	2	22.66439234	0.741944	0.479015	3.095433
组内	2810.353354	92	30.54731906			
总	2855.682138	94				

图5A

CD40 配体

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	68	60.6622740	0.7434168	2.353579205
高风险	9	8.68173481	0.9040372	1.499309624
T2DM	12	3.13483416	0.2812362	0.014717775

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	3.068581949	2	1.534290975	0.776874	0.463041	3.102692
组内	169.8461861	86	1.974955841			
总	172.9147671	88				

ICAM

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	657951.274	7643.1691	138217124.2
高风险	10	62685.3848	6268.5386	6271426.29
T2DM	12	150355.923	12529.66	122402684.8

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	330052498.2	2	165026249.1	1.326749	0.26959	3.065433
组内	11417505909	92	124103318.8			
总	11747557406	94				

MCP-1

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	12.7041982	0.17403	0.068862761
高风险	10	1.92984893	0.1929847	0.023707361
T2DM	12	1.50720988	0.1256008	0.006167099

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.030123188	2	0.015061584	0.207798	0.812761	3.065433
组内	6.868322797	92	0.07249177			
总	6.898445985	94				

TNFR1

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	90.7624704	0.4212528	0.030242829
高风险	10	4.69868054	0.4698681	0.068332705
T2DM	12	5.6748568	0.4729056	0.032638912

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.042772821	2	0.02138611	0.6426	0.528287	3.065433
组内	3.061867748	92	0.033281062			
总	3.104640569	94				

TNF-alpha

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	54	10.8547721	0.1991906	0.31846084
高风险	8	0.2739028	0.0342378	0.004746004
T2DM	9	0.03828268	0.0040326	8.35764E-08

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.418438171	2	0.209219086	0.848202	0.432242	3.131872
组内	16.76318082	68	0.246370306			
总	17.17181899	70				

CRP

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	4076.08479	63.291498	89302.84377
高风险	10	212.833453	21.283346	985.1048514
T2DM	12	188.816571	16.734631	858.4205968

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	34408.18666	2	17204.09327	0.315819	0.728679	3.065433
组内	5011668.62	92	64474.84813			
总	5046066.708	94				

WWF

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	169148.408	2317.0741	798987.669
高风险	10	23138.815	2313.8815	1352008.917
T2DM	12	27707.8274	2308.9856	556249.1815

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	708.2908181	2	354.145309	0.00043	0.99957	3.065433
组内	7580688.08	92	824007.4868			
总	7580979.32	94				

FcEln A

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	75065722.5	1028297.8	9.41046E+11
高风险	10	6690878.12	669087.81	7.06018E+11
T2DM	12	12709887.4	1059157.3	7.41438E+11

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	1.18248E+12	2	5.9124E+11	0.668803	0.51681	3.065433
组内	8.22052E+13	92	8.94187E+11			
总	8.34577E+13	94				

IL6sol R

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	68.3474016	0.9362659	0.782664893
高风险	10	7.66039142	0.7660391	0.440052771
T2DM	12	5.14767605	0.428973	0.091606452

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	2.75771922	2	1.37885961	2.069043	0.132144	3.065433
组内	81.3110054	92	0.665423972			
总	84.06872462	94				

Comp C3

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	73	712273662	9757173.3	2.89652E+14
高风险	10	67648057.2	6764805.7	8.7179E+13
T2DM	12	64683480.3	5412788.4	4.23251E+13

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	2.47746E+14	2	1.23873E+14	0.519782	0.586386	3.065433
组内	2.19282E+16	92	2.39317E+14			
总	2.21729E+16	94				

MCSF

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	70	4.63982282	0.0662232	0.000943884
高风险	8	0.5742226	0.0630265	0.000221064
T2DM	11	0.85918923	0.0669272	0.000142482

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.000396976	2	0.000198488	0.26254	0.777893	3.101296
组内	0.088327226	87	0.00078937			
总	0.088724202	89				

EGF

ANOVA

图5B

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	12.8940381	0.1763061	0.023769094
高风险	10	1.67682459	0.1876825	0.020567532
T2DM	11	1.98168695	0.1801534	0.033131163

Beta纤维索  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	10	0.50122079	0.0501221	0.014374195
高风险	3	0.09379773	0.0312659	0.002264183
T2DM	3	0.02187234	0.0072908	1.0489E-05

FAS  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	89.8700145	1.3870835	0.08978971
高风险	10	14.8615121	1.4861512	0.275636169
T2DM	11	17.2362318	1.5669301	0.076675824

RAGE  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	0.89968022	0.0124066	6.72843E-05
高风险	10	0.14755707	0.0147557	6.68198E-05
T2DM	11	0.13777404	0.0125249	0.000105694

瘦素  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	331.357709	4.8021904	68.32520979
高风险	10	86.9143631	8.6914363	102.0044553
T2DM	11	73.5949725	6.690452	44.13600452

AgRP  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	62	1.21526255	0.0196008	0.000705036
高风险	8	0.07956911	0.0099481	2.89373E-05
T2DM	10	0.1045882	0.0104588	8.98104E-05

ILGFBP3  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	1358.80915	18.869571	22.88739622
高风险	10	182.890594	18.289059	28.12214859
T2DM	11	172.725089	15.702281	6.586759577

抵抗素  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	1431.43619	19.881058	91.34763269
高风险	10	194.100243	19.410024	102.8132046
T2DM	11	232.683922	21.143983	96.42608118

IL1RA  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	83	33.843918	0.637205	3.715229918
高风险	10	2.01804782	0.2018048	0.010442467
T2DM	11	2.22946189	0.2026788	0.01217808

IL5  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	0.1085559	0.0016077	6.87579E-06
高风险	10	0.02705913	0.0027059	6.4704E-06
T2DM	11	0.02321809	0.0021107	3.22869E-06

IL1b  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	68	728.586007	10.7145	70.82159007
高风险	10	129.897417	12.989742	95.87878545
T2DM	10	108.389488	10.838948	15.47093721

CD40 可溶  
总结

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	67	0.59702437	0.0087724	0.000721443

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.000865748	2	0.000432873	0.018085	0.982081	3.097898
组内	2.20393512	90	0.024488169			
总	2.204820866	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.00442972	2	0.00221486	0.215008	0.809347	3.805555
组内	0.133917065	13	0.010301315			
总	0.138346816	15				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.35916304	2	0.17957652	1.679819	0.192235	3.097698
组内	6.822354059	90	0.109216046			
总	9.081507109	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	4.64414E-05	2	2.27207E-05	0.357212	0.700811	3.097698
组内	0.005724501	90	6.36026E-05			
总	0.005769942	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	171.3334078	2	85.66670388	1.241448	0.293898	3.097698
组内	6210.490898	90	69.00545153			
总	6381.824046	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.001225764	2	0.000612882	1.072104	0.347341	3.115366
组内	0.044018039	77	0.000571863			
总	0.045243803	79				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	95.95508023	2	47.97764012	2.210979	0.115612	3.097698
组内	1952.971568	90	21.69968408			
总	2048.926591	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	18.85723729	2	9.428618644	0.100957	0.904074	3.097698
组内	8405.281574	90	93.39201749			
总	8424.138812	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	1.766943134	2	0.883471567	0.31038	0.734036	3.109311
组内	230.5599977	81	2.846419725			
总	232.3269408	83				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	1.46265E-06	2	7.31326E-07	1.103052	0.336304	3.097698
组内	0.000599702	90	6.66002E-08			
总	0.000591328	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	48.33982841	2	23.16991421	0.342672	0.710847	3.103839
组内	5747.184079	85	67.61404798			
总	5795.523907	87				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	Fcrit
组间	0.000756818	2	0.000378409	0.671642	0.514091	3.129307

图 5C

高风险	9	0.02802166	0.0031213	1.6834E-05
T2DM	9	0.01481475	0.0016461	3.36272E-06

AKT1

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	33	16.3035467	0.6646529	4.388196821
高风险	5	0.95889016	0.193378	0.120489378
T2DM	9	0.05190289	0.0173009	7.1753E-05

IL-5

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	53	25.1476338	0.4744837	0.850037547
高风险	9	7.20889009	0.8008836	5.197743633
T2DM	10	1.10225678	0.1102257	0.046298416

活化素A

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	59	32.8673282	0.6886781	1.442015651
高风险	7	0.85091747	0.1215596	0.004949432
T2DM	9	1.9728777	0.2192197	0.09898285

ACE

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	17679.869	248.28888	30281.08223
高风险	10	2393.00582	239.30058	21884.09882
T2DM	11	3793.80834	344.87349	40837.8526

MMP-9

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	24407.8218	338.98753	47822.662804
高风险	10	2857417.87	285741.79	48593207870
T2DM	11	4237.68434	382507.67	28134880726

IL-10

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	60	1.1944029	0.0199087	0.007257848
高风险	9	0.04898088	0.005212	2.4724E-05
T2DM	11	0.03850812	0.0033187	3.68082E-06

VCAM

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	67304.4461	795.89508	195153.4251
高风险	10	7139.96228	713.99623	148428.2382
T2DM	11	8328.29215	848.02658	208208.0699

INF-gamma

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	1.88999756	0.0276389	5.18101E-05
高风险	10	0.28601804	0.0286016	4.892E-06
T2DM	11	0.29716724	0.0270143	3.31149E-06

HGF

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	21.4838351	0.2981088	0.387871718
高风险	10	2.72221033	0.272221	0.020828655
T2DM	11	2.67441317	0.2431295	0.01191665

FAS-Lg

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	12.7821734	0.1775302	0.008134941
高风险	10	1.98281004	0.198281	0.001692512
T2DM	11	2.05300538	0.1866369	0.005045334

NGF

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	256.580674	3.5654288	405.1253301
高风险	10	43.8273289	4.3827329	58.0394388
T2DM	11	8.20710187	0.7461002	1.490273146

组内	0.040680788	72	0.000563344
总	0.041317408	74	

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1.233823087	2	0.616911543	0.165486	0.847249	3.244818
组内	140.8084233	38	3.705484824			
总	142.0422464	40				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	2.279264359	2	1.13963218	0.612324	0.408379	3.128644
组内	86.19158645	69	1.249153427			
总	88.47085081	71				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1.946778456	2	0.973389228	0.832506	0.439159	3.125784
组内	83.01509521	71	1.169228693			
总	84.96187166	73				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	93250.48471	2	46625.24236	1.522937	0.883638	3.097868
组内	2755379.971	90	30615.33301			
总	2848630.435	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	7378504381	2	3689252190	0.607021	0.448387	3.097868
组内	4.11486E+12	90	4572062478			
总	4.16865E+12	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.033732071	2	0.016866036	0.336371	0.716112	3.116366
组内	0.428436706	77	0.0055641			
总	0.432167778	79				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	98320.63327	2	49160.31664	0.251188	0.778421	3.097868
组内	17256638.33	90	191731.637			
总	17352158.87	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	1.36458E-05	2	6.8229E-06	0.14783	0.62701	3.097868
组内	0.004161013	90	4.61224E-05			
总	0.004164659	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.03183246	2	0.015916226	0.051629	0.949709	3.097868
组内	27.83221625	90	0.309245847			
总	27.8641487	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.004193302	2	0.002096651	0.654597	0.522108	3.097868
组内	0.288256725	90	0.0032064			
总	0.292450027	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	90.1533857	2	45.07669285	0.130079	0.871214	3.097868
组内	28381.10686	90	316.4567407			

图5D

IL18

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	18.6022506	0.2663846	0.018316381
高风险	10	4.02510087	0.4025101	0.018740797
T2DM	11	3.86827781	0.3516616	0.026416589

纤维蛋白原

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	1433743283	19913101	2.66421E+16
高风险	9	139702020	15522447	1.67628E+14
T2DM	11	164372209	14942928	6.16979E+13

Comp C4

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	60315521.1	837716.67	1.03688E+12
高风险	10	10257949.7	1025795	7.4479E+11
T2DM	11	16149482	1468134.7	9.81511E+11

PAL-1

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	107104567	148.76634	9938.151053
高风险	10	1696.60152	169.65015	11810.75339
T2DM	11	2039.16962	185.37906	6932.53864

触珠蛋白

组	计数	总数	平均数	方差
低风险	72	361781883	5024748.4	3.4984E+13
高风险	10	70483933.5	7048393.4	3.66077E+13
T2DM	11	48270115.5	4388192.3	1.10864E+13

总	29471.26005	92
---	-------------	----

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	0.238046784	2	0.119023392	6.180198	0.003055	3.097698
组内	1.733294714	80	0.01925883			
总	1.971341499	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	3.48802E+14	2	1.74401E+14	0.08125	0.922031	3.09887
组内	1.91038E+17	89	2.14647E+16			
总	1.81385E+17	91				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	3.88984E+12	2	1.94492E+12	1.843507	0.149164	3.097698
组内	9.00655E+13	90	1.0073E+12			
总	9.3954E+13	92				

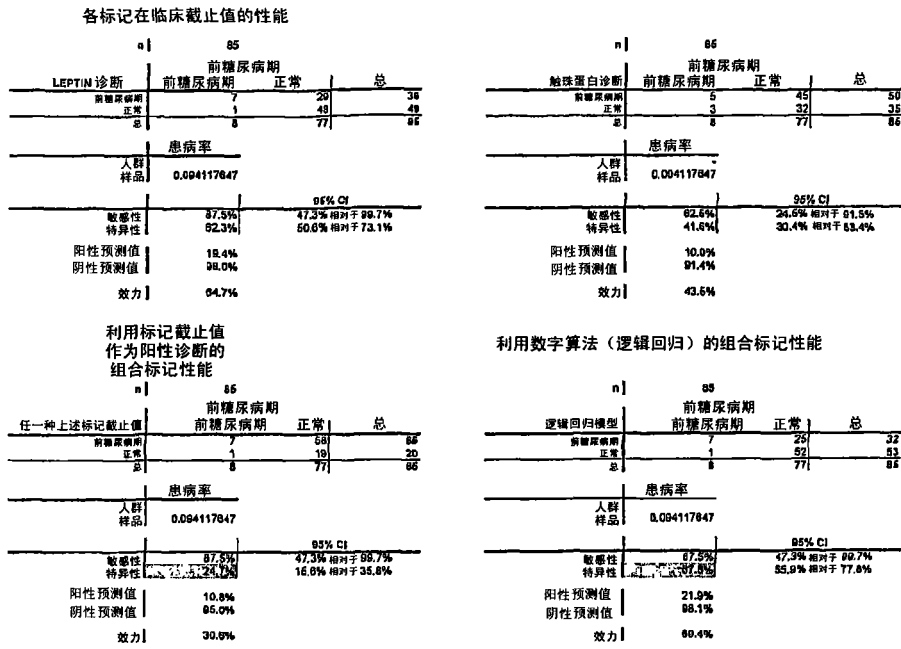
ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	31833.83714	2	15916.91857	1.627942	0.202061	3.097698
组内	874430.8717	90	9715.898574			
总	906264.7088	92				

ANOVA

方差源	SS	df	MS	F	P值	F crit
组间	4.34501E+13	2	2.17251E+13	0.664559	0.517008	3.097698
组内	2.9422E+15	90	3.26911E+13			
总	2.98565E+15	92				

图5E



组合标记性能相对于单个标记-Roc曲线分析

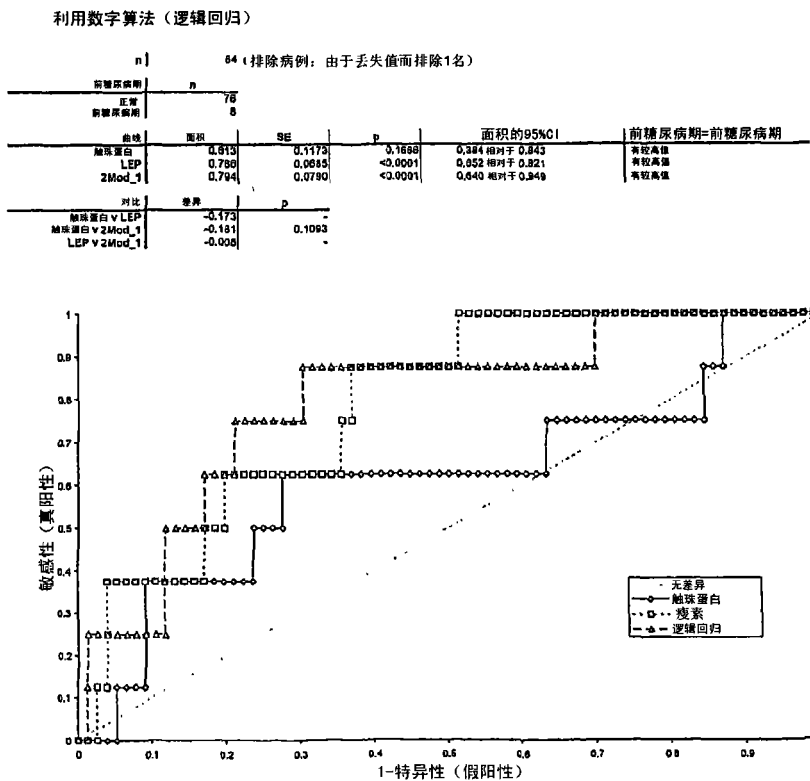


图6

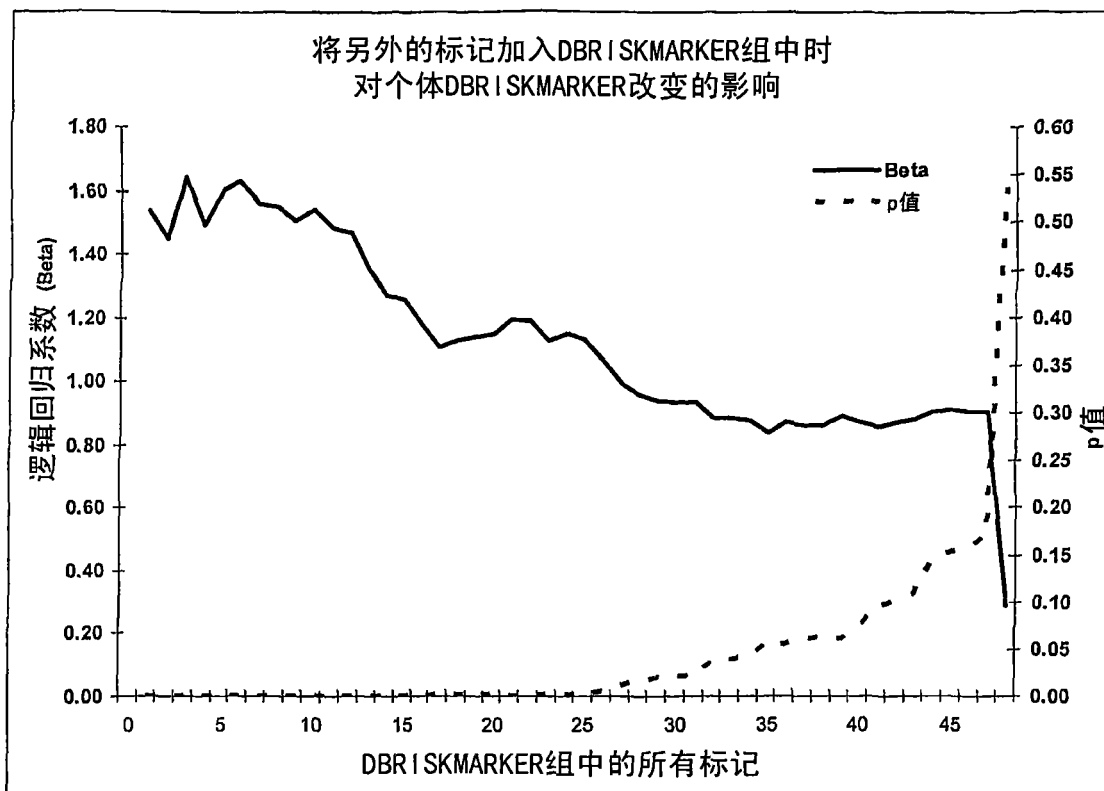


图7

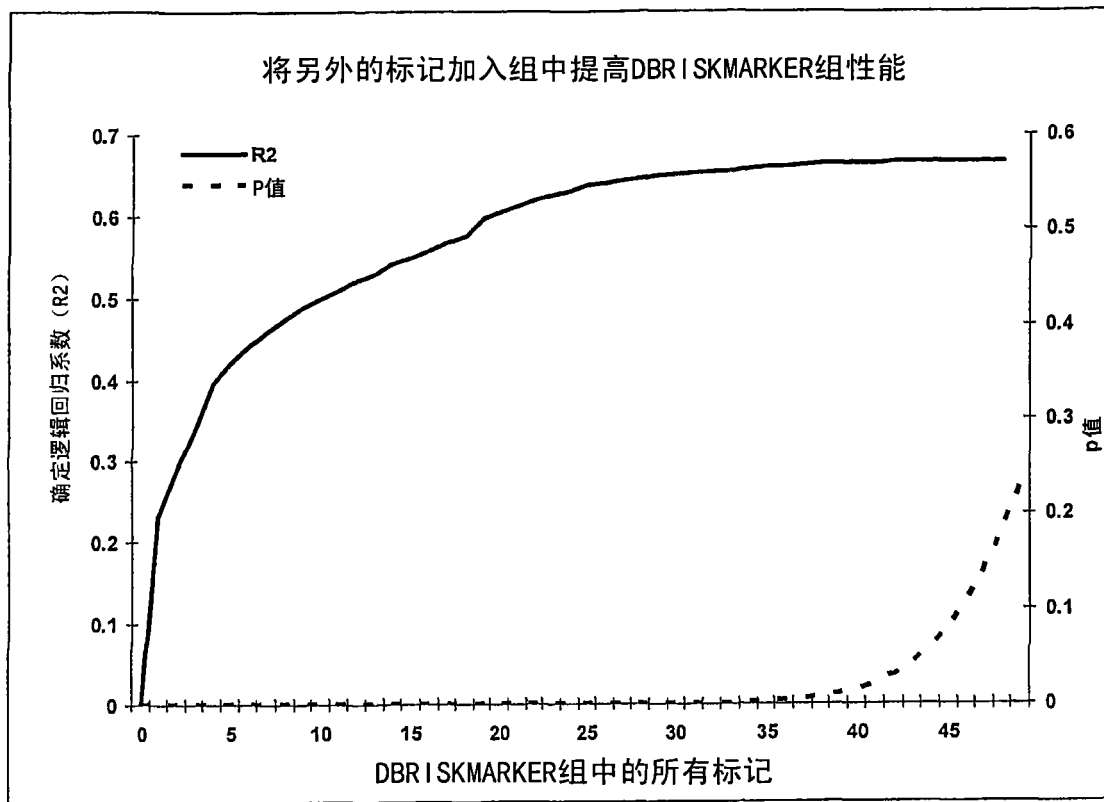


图8

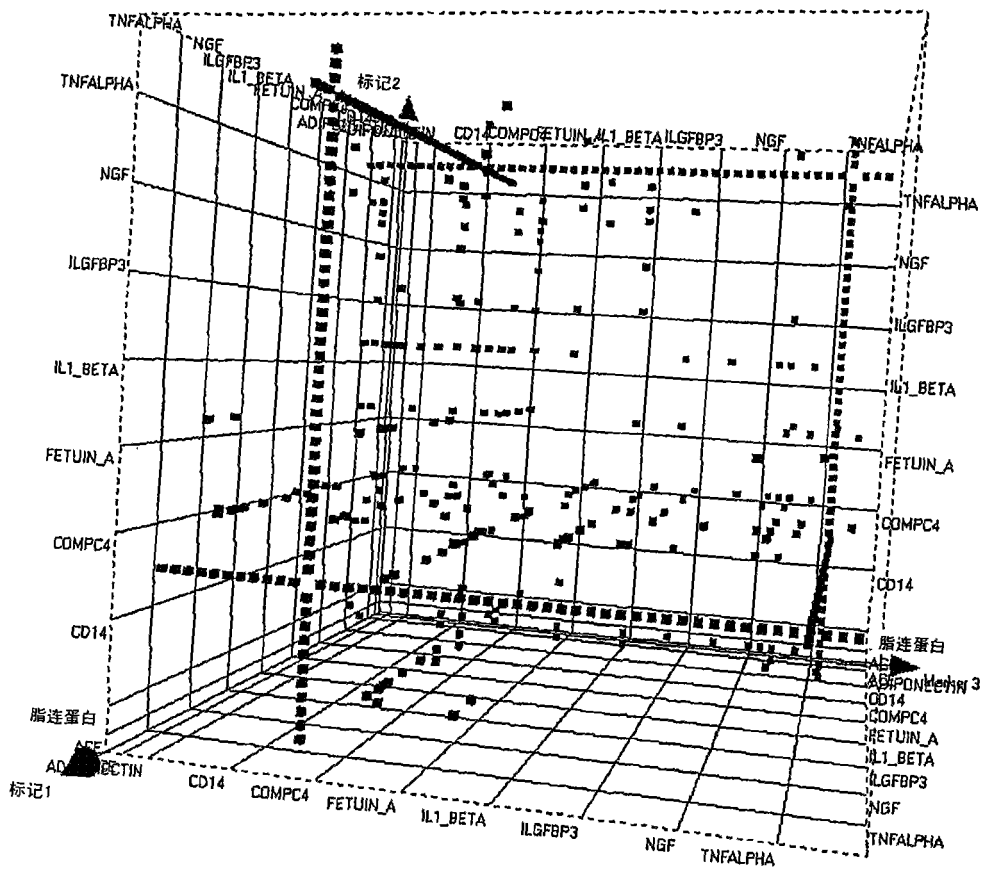


图9

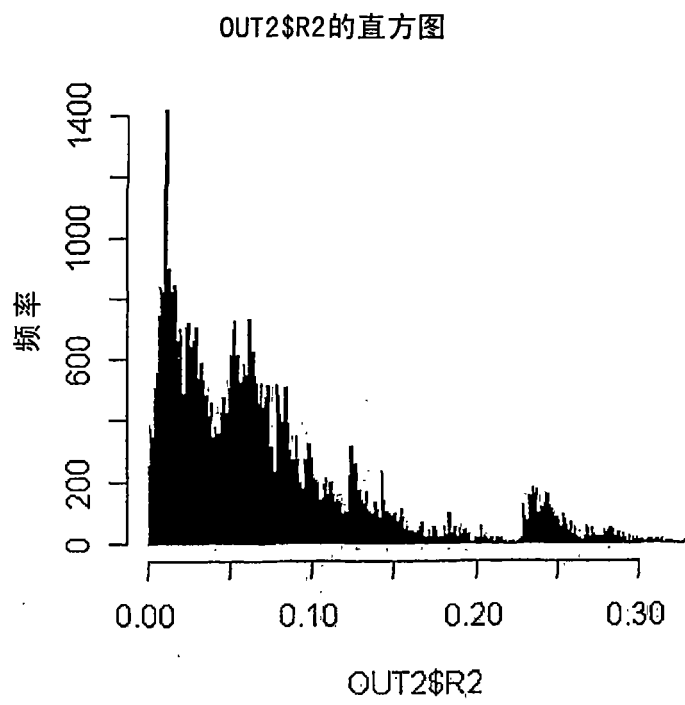


图10

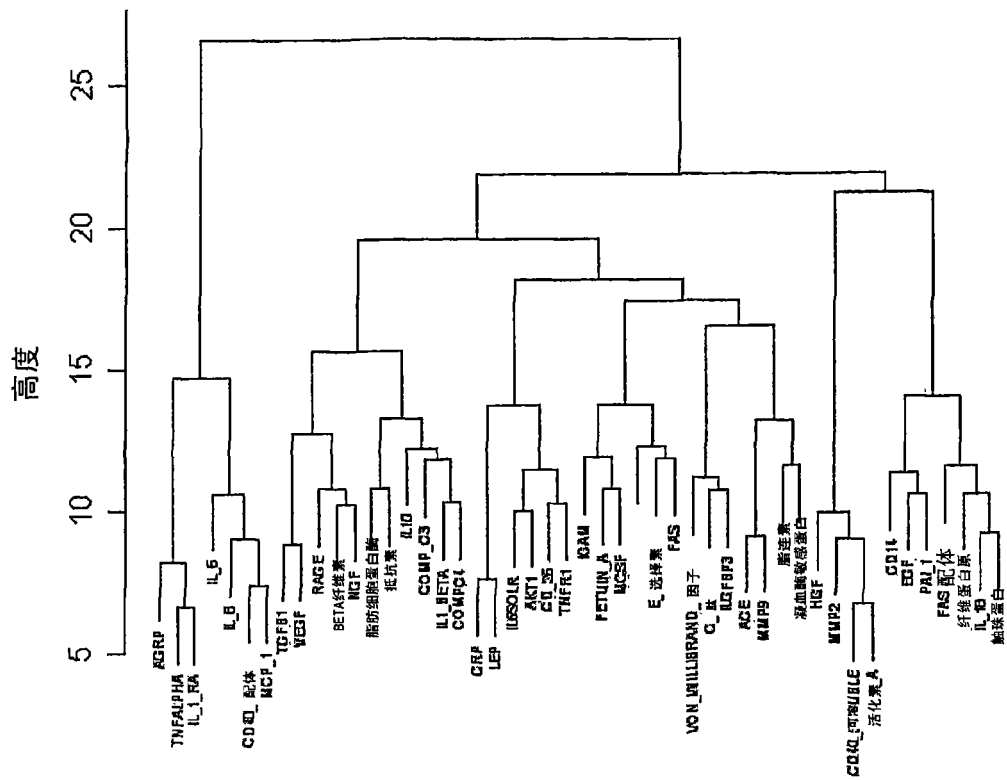


图11

关键个体标记

标记位置 核心标记	1 瘦素	2 触珠蛋白	3 ILGFBP3	4 抵抗素	5 MMP2	6 ACE	7 COMP4	8 CD14
常与其结合	触珠蛋白 ILGFBP3 CD28 RAGE 脂连蛋白	LEP ILGFBP3 TNFR1 脂连蛋白 CRP 脂肪细胞蛋白	LEP 触珠蛋白 抵抗素 TNFR1 CRP	LEP 触珠蛋白 TNFR1-CD28 CRP RAGE	LEP 触珠蛋白 抵抗素 TNFR1-CD28 IL-18 脂肪细胞蛋白 PAL-1 CRP	LEP 触珠蛋白 抵抗素 TNFR1-CD28 PAL-1 IL-18 脂肪细胞蛋白 CRP	LEP 触珠蛋白 TNFR1-CD28 RAGE IL-18 脂连蛋白 CRP	LEP CRP 触珠蛋白 TNFR1-CD28 RAGE IL-18 脂连蛋白
关键标记 取代方案	CRP TNFR1-CD28 IL6GDR 脂肪细胞蛋白 CD40_配体	IL-18 TNFR1-CD28 RAGE FETUIN_A 脂连蛋白 HGF	脂肪细胞蛋白 TNFR1-CD28 E_选择素 ICAM CD40_配体 RAGE C_肽 脂连蛋白 VEGF	MCSF TNFR1-CD28 脂肪细胞蛋白 活化素_A INFGAMMA	TNFR1-选择素 MCSF 纤维蛋白原	CD-28 E_选择素 纤维蛋白原	E_选择素 VEGF MCSF 活化素_A C_肽 ICAM	E_选择素 MCSF CD-28 ICAM FAS CD40_SOLUBLE

关键组合标记

标记位置 可选替代方案	9 E_选择素	10 MCSF	11 VEGF	12 TNFR1	13 CD_20	14 纤维蛋白原	15 AGRIP	16 TNFALPHA
取代方案	脂肪细胞蛋白 IL6GDR MMP2	ICAM 脂肪细胞蛋白 活化素_A	CD40_配体 脂肪细胞蛋白 INFGAMMA	ICAM 活化素_A HGF	HGF 活化素_A ICAM	活化素_A CD40_配体 ICAM	MMP2 INFGAMMA 活化素_A	CD40_配体 脂肪细胞蛋白 IL_8

标记位置 可选替代方案	17 MCP_1	18 TGFBI	19 COMP_C3	20 AKT1
取代方案	活化素_A MMP2 IL_8	ICAM C_肽 活化素_A	ICAM 脂肪细胞蛋白 MMP2	活化素_A 脂肪细胞蛋白 ICAM

图12

	DBRISKMARKER1	DBRISKMARKER2	DBRISKMARKER3
3-组1	LEP	触珠蛋白	ILGFBP3
3-组2	LEP	TNFR1	CD 26
3-组3	LEP	CD 26	ILGFBP3
3-组4	LEP	触珠蛋白	C 肽
3-组5	LEP	触珠蛋白	脂连素
3-组6	LEP	触珠蛋白	MCSF
3-组7	LEP	RAGE	ILGFBP3
3-组8	LEP	触珠蛋白	脂肪细胞蛋白酶
3-组9	LEP	RESISTIN	ILGFBP3
3-组10	LEP	触珠蛋白	抵抗素
3-组11	LEP	触珠蛋白	CD 26
3-组12	LEP	触珠蛋白	COMPC4
3-组13	LEP	触珠蛋白	MMP2
3-组14	LEP	RAGE	CD 26
3-组15	LEP	触珠蛋白	ACE
3-组16	LEP	触珠蛋白	RAGE
3-组17	LEP	触珠蛋白	ILGFBP3
3-组18	LEP	HGF	ILGFBP3
3-组19	LEP	触珠蛋白	ICAM
3-组20	LEP	触珠蛋白	E 选择素
3-组21	LEP	MMP2	ILGFBP3
3-组22	LEP	CD 26	脂连素
3-组23	LEP	RAGE	抵抗素
3-组24	LEP	触珠蛋白	VEGF
3-组25	LEP	TNFR1	ILGFBP3

图 13

	DBRISKMARKER1	DBRISKMARKER2	DBRISKMARKER3	DBRISKMARKER4	DBRISKMARKER5	DBRISKMARKER6	DBRISKMARKER7	DBRISKMARKER8
8-组1	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组2	CRP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组3	TNFR1	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组4	IL6SOLR	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组5	LEP	IL-18	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组6	LEP	CD 28	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组7	LEP	FRAGC	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组8	LEP	髓珠蛋白	ADIPSIN	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组9	LEP	髓珠蛋白	CD 28	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组10	LEP	髓珠蛋白	E-选择素	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组11	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	MCSF	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组12	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	CD 28	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组13	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	ADIPSIN	MMP2	ACE	COMPC4	CD14
8-组14	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	E-选择素	ACE	COMPC4	CD14
8-组15	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MCSF	ACE	COMPC4	CD14
8-组16	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	纤维蛋白酶原	ACE	COMPC4	CD14
8-组17	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	CD 28	COMPC4	CD14
8-组18	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	E-选择素	COMPC4	CD14
8-组19	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	纤维蛋白酶原	COMPC4	CD14
8-组20	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	E-选择素	CD14
8-组21	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	VEGF	CD14
8-组22	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	MCSF	CD14
8-组23	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	E-选择素
8-组24	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	MCSF
8-组25	LEP	髓珠蛋白	ILGFBP3	瘦素	MMP2	ACE	COMPC4	CD 28

图14

n		80	
前糖尿病期	n		
正常	61		
前糖尿病期	19		

曲线	面积	SE	p	面积的95%CI	分类-前糖尿病期
3 DBRISKMARKER 组	0.704	0.0753	0.0033	0.557 相对于 0.852	
8 DBRISKMARKER 组	0.800	0.0535	<0.0001	0.695 相对于 0.905	有较高值
18 DBRISKMARKER 组	0.841	0.0554	<0.0001	0.733 相对于 0.950	有较高值

对比	差异	p
3 Panel v 8 组	-0.096	0.1151
3 Panel v 18 组	-0.137	0.0461
8 Panel v 18 组	-0.041	0.3098

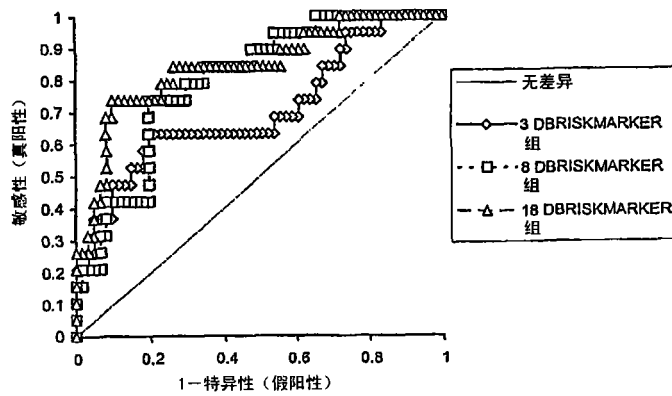


图15

n | 84 (排除的病例: 由于缺失值排除1例)

分类	n
正常	64
前糖尿病期	20

曲线	面积	SE	p	面积的95%CI	分类=前糖尿病期
触珠蛋白	0.612	0.0748	0.0675	0.465相对于0.758	有较高值
ILGFBP3	0.566	0.0795	0.2017	0.411相对于0.722	有较高值
LEP	0.730	0.0671	0.0003	0.599相对于0.862	有较高值

对比	差异	p
触珠蛋白 v ILGFBP3	0.045	-
触珠蛋白 v LEP	-0.119	-
ILGFBP3 v LEP	-0.164	-

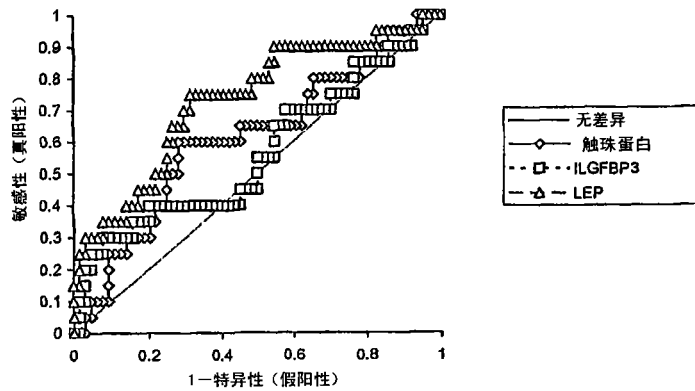
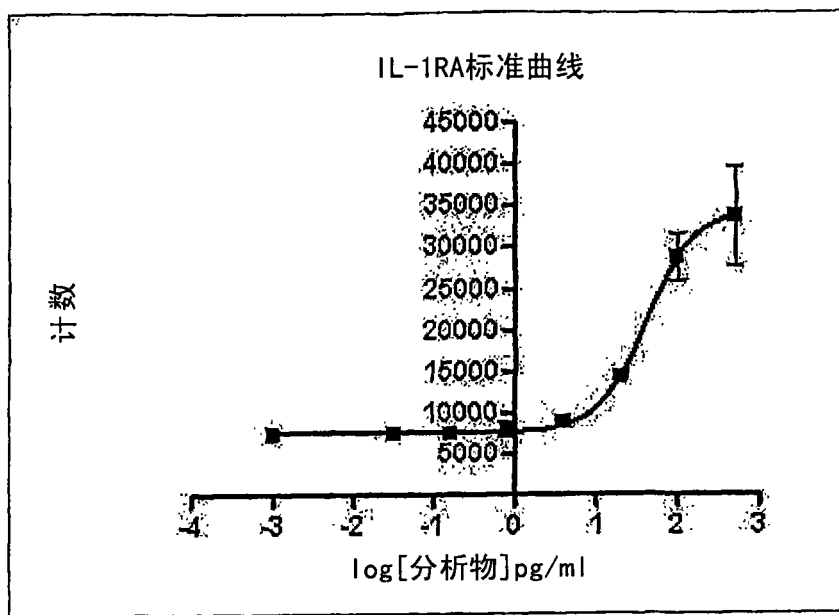


图16



IL-1受体激动剂标准曲线

图17

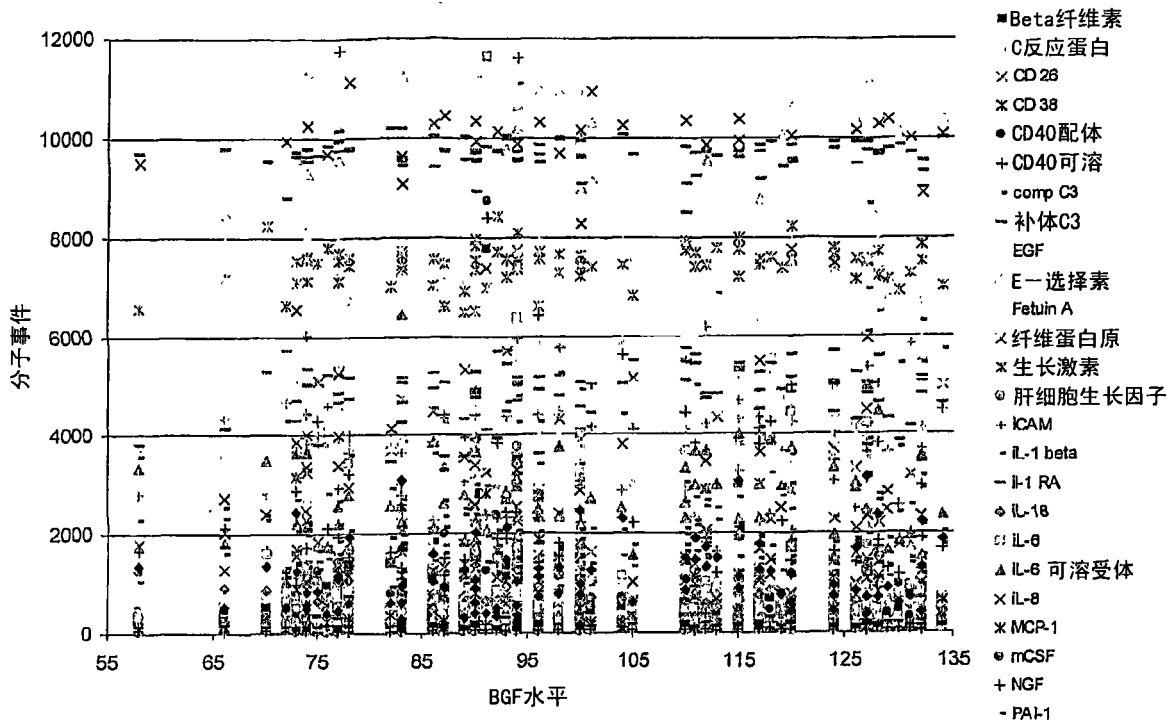


图18

专利名称(译)	糖尿病相关标记及其应用方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN101326439A</a>	公开(公告)日	2008-12-17
申请号	CN200680046454.6	申请日	2006-10-11
当前申请(专利权)人(译)	特提斯生物科技有限公司		
[标]发明人	M·乌尔代亚 M·麦克纳 P·阿伦斯多尔夫		
发明人	M·乌尔代亚 M·麦克纳 P·阿伦斯多尔夫		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/567		
CPC分类号	G01N33/5091 G01N33/48714 G01N33/6893 G01N2800/042 G01N2800/52		
代理人(译)	康健 林晓红		
优先权	60/725462 2005-10-11 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了使用生物标记鉴别患有糖尿病或处于前糖尿病期疾病的对象的方法、鉴别处于发生糖尿病或前糖尿病期疾病风险中的对象的方法、区别性诊断糖尿病或前糖尿病期疾病相关疾病与其它疾病或处于糖尿病亚类疾病的方法、评估患者的糖尿病或前糖尿病期疾病进展的风险的方法、评估对糖尿病或前糖尿病期对象的治疗效力的方法，及选择治疗糖尿病或前糖尿病期疾病的治疗方案的方法。

The image shows a detailed patent classification table, likely an IPC or CPC classification. It consists of multiple columns and rows. The columns represent different classification levels or codes, and the rows represent specific classification entries. The text is in Chinese and includes various alphanumeric codes and descriptive phrases related to the patent's technical field, such as '糖尿病' (diabetes) and '生物标记' (biomarkers). The table is dense with information, typical of a patent classification document.