

·大型队列研究·

体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用——中国双生子队列研究

陈松建¹ 高文静¹ 吕筠¹ 余灿清¹ 王胜锋¹ 黄涛¹ 孙点剑¹ 廖春晓¹
逢增昌² 俞敏³ 汪华⁴ 吴先萍⁵ 董忠⁶ 吴凡⁷ 江国虹⁸ 王晓节⁹ 刘彧¹⁰
邓健¹¹ 陆林¹² 曹卫华¹ 李立明¹

¹北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 100191; ²青岛市疾病预防控制中心 266033; ³浙江省疾病预防控制中心, 杭州 310051; ⁴江苏省疾病预防控制中心, 南京 210009; ⁵四川省疾病预防控制中心, 成都 610041; ⁶北京市疾病预防控制中心 100013; ⁷上海市疾病预防控制中心 200336; ⁸天津市疾病预防控制中心 300011; ⁹青海省疾病预防控制中心, 西宁 810007; ¹⁰黑龙江省疾病预防控制中心, 哈尔滨 150030; ¹¹邯郸市疾病预防控制中心 056001; ¹²云南省疾病预防控制中心, 昆明 650034

通信作者: 高文静, Email: pkuepigwj@126.com

【摘要】 目的 探究体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用。方法 利用中国双生子登记系统在 11 省/市募集的 12 107 对 ≥30 岁同性别双生子, 拟合单变量交互作用模型计算体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用。结果 调整年龄、性别后, 2 型糖尿病的遗传度为 0.56(0.31~0.84)。体力活动达标可降低 2 型糖尿病的遗传效应。体力活动达标双生子 2 型糖尿病的遗传度为 0.46(0.06~0.88), 低于相同模型中体力活动未达标双生子 2 型糖尿病的遗传度[0.68(0.36~0.94)]。结论 2 型糖尿病属于中度遗传疾病, 体力活动可修饰 2 型糖尿病的遗传效应。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 双生子研究; 基因环境交互作用

基金项目: 公益性行业科研专项(201502006, 201002007); 国家自然科学基金(81711530051)

Modification of physical activity on genetic effects of type 2 diabetes mellitus: a twin pairs cohort study in China

Chen Songjian¹, Gao Wenjing¹, Lyu Jun¹, Yu Canqing¹, Wang Shengfeng¹, Huang Tao¹, Sun Dianjianyi¹, Liao Chunxiao², Pang Zengchang², Yu Min³, Wang Hua⁴, Wu Xianping⁵, Dong Zhong⁶, Wu Fan⁷, Jiang Guohong⁸, Wang Xiaojie⁹, Liu Yu¹⁰, Deng Jian¹¹, Lu Lin¹², Cao Weihua¹, Li Liming¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; ²Qingdao Municipal Center for Disease Control and Prevention, Qingdao 266033, China; ³Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ⁴Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210008, China; ⁵Sichuan Center for Disease Control and Prevention, Chengdu 610041, China; ⁶Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; ⁷Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; ⁸Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; ⁹Qinghai Center for Disease Prevention and Control, Xining 810007, China; ¹⁰Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150030, China; ¹¹Handan Center for Disease Control and Prevention, Handan 056001, China; ¹²Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650037, China

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201023-01265

收稿日期 2020-10-23 本文编辑 李银鸽

引用本文: 陈松建, 高文静, 吕筠, 等. 体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用——中国双生子队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1167-1173. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20201023-01265.



Corresponding author: Gao Wenjing, Email: pkuepigwj@126.com

【Abstract】 Objective To explore the modification effect of physical activity on the genetic effects of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The univariate moderation model was fitted to calculate the modifying effect of physical activity on the genetic effects of T2DM based on the data of 12 107 pairs of same gender twins aged 30 years and older enrolled by the Chinese National Twin Registry in 11 provinces/cities in China. **Results** After adjusting for age and gender, the heritability of T2DM was 0.56 (0.31-0.84). Qualified physical activity could attenuate the genetic effects of T2DM. The heritability of T2DM in twin pairs with qualified physical activity was 0.46 (0.06-0.88), which was lower than that in twin pairs without qualified physical activity during the same model [0.68(0.36-0.94)]. **Conclusion** T2DM is a moderate genetic disease, physical activity can modify the genetic effects of T2DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Twin study; Gene-environment interaction

Fund programs: Special Fund for Health Scientific Research in the Public Welfare (201502006, 201002007); National Natural Science Foundation of China (81711530051)

作为主要的慢性非传染性疾病之一,糖尿病已在 2019 年成为全球第九大死因,是各个地区、各个阶层共同面临的健康威胁^[1]。国际糖尿病联盟发布的第 9 版《全球糖尿病概览》指出,2019 年,全球 20~79 岁成年人糖尿病患病率约为 9.3%^[2]。2015-2017 年开展的甲状腺疾病、碘水平和糖尿病流行病学调查结果显示,我国≥18 岁成年人糖尿病患病率达 12.8%^[3]。2 型糖尿病是最常见的糖尿病类型,约占所有糖尿病病例的 90%^[4]。既往研究表明,糖尿病受遗传因素和环境因素的共同影响^[5],而遗传因素对糖尿病的作用是否会随环境暴露的改变而改变,即是否存在基因-环境交互作用^[6],值得进一步研究。

多项随机对照试验和 Meta 分析结果均表明体力活动可降低 2 型糖尿病发病风险^[7-9]。目前已有多篇文献通过单个基因位点或多个基因位点组成的遗传风险评分(genetic risk score, GRS)来探究 2 型糖尿病的基因-体力活动交互作用^[10-15],但未发现有研究考虑整体遗传背景与体力活动交互作用对 2 型糖尿病的影响。双生子人群具有遗传相似性,可将表型变异分解为遗传效应和环境效应,在整体遗传背景下探究 2 型糖尿病的遗传-体力活动交互作用^[16]。本研究基于中国双生子登记系统(Chinese National Twin Registry, CNTR)探究体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用。

对象与方法

1. 研究对象:为 CNTR 于 2011-2019 年,在 11 个省/市(包括青岛市、浙江省、江苏省、四川省、北京市、上海市、天津市、青海省、黑龙江省、河北省

邯郸市和云南省)开展的一、二期登记调查中年龄≥30 岁的双生子。研究对象的纳入标准:11 个项目点所在地常住居民;年龄≥30 岁同性别完整双胞胎;愿意参加 CNTR 调查,并正式签署知情同意书者。研究对象的排除标准:关键变量(卵型、年龄、糖尿病患病、糖尿病首诊年龄、体力活动)信息缺失或回答“不清楚”“不知道”者;分开抚养双生子;双生子任意一人被排除则此对双生子被排除。符合纳入标准的双生子共 31 680 人,剔除卵型仅通过问卷无法判断者 3 992 人,其他关键变量信息无法判断者 1 972 人,信息缺失者 768 人;剔除分开抚养双生子 734 人,最后共 24 214 名双生子纳入此次分析。

2. 方法及内容:

(1)2 型糖尿病患病情况:CNTR 采用统一的问卷对调查对象进行面访式问卷调查,根据问题“您是否曾被县/区级或以上医院诊断患有糖尿病?”判断研究对象是否患糖尿病。由于糖尿病常见类型为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠期糖尿病,且 1 型糖尿病发病年龄通常<30 岁^[17],2 型糖尿病患者约占所有糖尿病患者的 90%^[4],以及 CNTR 的研究对象不包含妊娠期妇女;因此,本研究将在区/县级医院诊断患有糖尿病且首诊年龄≥30 岁者定义为 2 型糖尿病患者。

(2)卵型鉴定:本研究采用问卷法对双生子卵型进行鉴定。同性别双生子根据问卷中“你们这对双生子长得像不像(请回答目前或近期的状况)”这一问题的答案进行判断。回答长得非常像很容易被外人混淆判定为同卵双生子(monozygotic twin, MZ);回答长得与普通兄弟姐妹差不多,外人通常可以区分则判定为异卵双生子(dizygotic twin,

DZ); 回答不清楚则不纳入此次研究。本课题组已验证使用该问卷法进行卵型鉴定和基因鉴定结果一致率达 0.88(95%CI: 0.82~0.92)^[18]。

(3) 体力活动: 一期登记调查中, 通过问题“您现在是否有每周至少 5 天、每天至少 30 分钟的中等强度或高强度的体力活动”直接判断研究对象是否具有充足的体力活动。二期登记调查中, 中等/高强度体力活动分别是根据问题“在过去的 7 天里, 有多少天进行过中等/高强度体力活动”, 同时询问“在上述有中等/高强度体力活动的日子中, 通常每天能做多长时间(累积)的中等/高强度的体力活动?(min)”来判断是否具有充足的体力活动。根据《中国居民膳食指南(2016)》中的推荐^[19], 将每周 ≥ 5 d、每天 30 min 中等/高强度体力活动定义为体力活动达标。

3. 统计学分析: 采用 Stata/SE 16.0 软件进行描述性分析, 采用 R 3.5.3 软件和 OpenMx 2.17.2 程序包拟合结构方程模型(structural equation model, SEM), $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义。

(1) 描述性分析: 描述研究对象性别、年龄、卵型、体力活动水平和 2 型糖尿病患病情况等基本特征。年龄计算中位数和四分位数, 分类变量采用频数和构成比进行描述。以双生子对为单位, 将双生子两成员间 2 型糖尿病患病状态分为均患病、患病不一致、均不患病三组, 描述双生子两成员 2 型糖尿病患病状态一致性分布。差异的显著性通过单因素 logistic 回归模型参数检验进行判断, 双生子对内相关性通过随机效应单因素 logistic 回归模型控制。

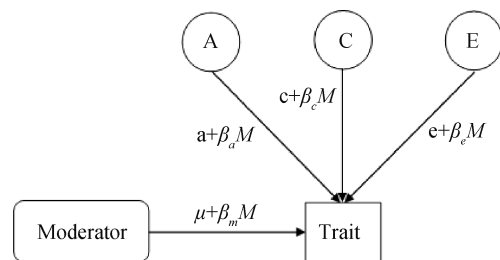
(2) 结构方程模型:

① 2 型糖尿病表型分解: SEM 将目标表型总的变异分解为遗传效应和环境效应, 遗传效应包含加性遗传变异(additive genetic variance, A)、非加性遗传变异(non-additive genetic variance, D), 环境效应包含共同环境变异(common environment variance, C)、特殊环境变异(special environment variance, E)。A 指等位基因的累加效应, D 指等位基因间相互作用引起的效应, C 指双生子两成员共同经历的环境效应, E 指双生子各自经历的特殊环境效应, 包括随机误差^[20]。由于 MZ 理论上共享全部基因, DZ 平均共享 50% 的基因^[21], 以上 4 种效应在 MZ 和 DZ 对内两成员间的相关系数分别为 A: 1.00, 0.50; D: 1.00, 0.25; C: 1.00, 1.00; E: 0, 0。

由于 2 型糖尿病患病状况为分类变量, 故在 SEM 中采用阈值模型进行分析^[22]。参考既往研究,

调整年龄、性别协变量^[5]。通过逐步拟合嵌套模型得到拟合程度最优的饱和模型, 并计算此模型中双生子两成员 2 型糖尿病患病的四分位相关系数 r_{MZ} 、 r_{DZ} 。若 $r_{MZ} < 2r_{DZ}$, 则下一步拟合 ACE 模型及其嵌套模型, 否则拟合 ADE 模型及其嵌套模型。采用最大似然法估计模型参数, 并根据 -2 倍对数似然比 (-2log likelihood, -2LL) 差异进行 χ^2 检验的结果确定参数是否对模型有贡献, 最后选择 AIC(Akaike's Information Criterion) 最小的模型作为最优拟合模型。

② 计算交互作用: 本研究中的遗传-体力活动交互作用指体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用, 由于本研究是利用双生子人群基于整体遗传背景研究交互作用, 因此称为遗传-体力活动交互作用。探究 2 型糖尿病遗传-体力活动交互作用有助于进一步理解 2 型糖尿病的发病机制, 对具有特定遗传背景的人群提供更有针对性的预防或治疗措施。本研究采用的交互作用模型为单变量 SEM 的衍生, 以 ACE 模型为例, 交互作用模型的基本原理见图 1^[23]。该模型将通径系数处理成修饰因子的线性函数表达式, a、c、e 分别为 A、C、E 的通径系数, μ 为常数; β_a 、 β_c 、 β_e 为修饰因子对 A、C、E 的修饰作用系数。模型中调整年龄、性别协变量。首先拟合包含所有参数的饱和模型, 其次依次令 β_a 、 β_c 、 β_e 及其随机组合为 0, 并根据 χ^2 检验结果和 AIC 值寻找最优拟合模型。若最优模型中包含 β_a 、 β_c 、 β_e , 则说明修饰因子分别对 A、C、E 存在修饰作用。特别地, 当最优模型中包含 β_a 且差异有统计学意义, 说明遗传变异对 2 型糖尿病的影响在不同体力活动水平间不一致, 即存在遗传-体力活动交互作用。进一步分别在体力活动均不达标、体力活动均达标的双生子中估计 2 型糖尿病的遗传度, 以更直观地展示体力活动对 2 型糖尿病遗传效应的修饰作用。



注: A 为加性遗传效应, C 为共同环境效应, E 为特殊环境效应, M 为修饰因子的主效应; a、c、e 为对应通径系数, β_a 、 β_c 、 β_e 为对应的交互作用系数, μ 为常数项, β_m 为修饰因子回归系数

图 1 双生子单变量遗传-环境交互作用模型

结 果

1. 一般情况:本研究共纳入 12 107 对≥30 岁的同性别双生子,其中 MZ 8 182 对(67.58%),男性双生子 7 789 对(64.33%)。MZ 年龄中位数大于 DZ (42 岁 vs. 41 岁),差异有统计学意义。体力活动均达标的双生子对在 DZ、MZ 中占比分别为 36.05%、37.61%,差异无统计学意义。MZ 两成员均患 2 型糖尿病者共 109 对(1.33%),多于 DZ (21 对, 0.54%),差异有统计学意义($P<0.001$),提示 2 型糖尿病可能受遗传因素的影响。见表 1。

在体力活动均不达标和体力活动均达标的双生子对中,MZ 两成员均患糖尿病的比例高于 DZ (1.50% vs. 0.58%, 1.17% vs. 0.43%),差异均有统计学意义(表 2)。体力活动均达标的 MZ 中,2 型糖尿病患病一致率(1.17%)低于体力活动均不达标的 MZ(1.50%),提示体力活动可能修饰遗传因素对 2 型糖尿病的作用,即可能存在 2 型糖尿病遗传-体力活动的统计学交互作用。

2. 2 型糖尿病表型分解:拟合效果最优的饱和模型中,MZ、DZ 两成员 2 型糖尿病的四分相关系数及其 95%CI 分别为 0.87 (95%CI: 0.83~0.90)、0.59 (95%CI: 0.45~0.70),提示 $r_{MZ}<2r_{DZ}$,故采用 ACE 模型估计 2 型糖尿病的遗传度。在 ACE 模型及其嵌套模型中,ACE 模型的拟合优度与饱和模型差异无统计学意义($P=0.586$),AE、CE 模型拟合优度显著低于 ACE 模型($P<0.05$)。故 2 型糖尿病患病的最优模型为 ACE 模型,说明 2 型糖尿病的变异可分解为加性遗传效应、共同环境效应、特殊环境效应。2 型糖尿病的遗传度为 0.56(0.31~0.84)(表 3)。

3. 2 型糖尿病遗传-体力活动交互作用:由 2 型糖尿病遗传度估计的结果可知,2 型糖尿病的变异可分解为加性遗传效

应、共同环境效应、特殊环境效应 3 部分,故采用基于 ACE 模型的遗传-体力活动交互作用模型。模型拟合结果见表 4。在全模型及其嵌套模型中,全模型的 AIC 最小为-44 386.1,因此全模型为最优拟合模型,说明体力活动对 2 型糖尿病的加性遗传效应、共同环境效应、特殊环境效应均有修饰作用。体力活动对加性遗传效应的修饰作用系数 β_6 为-0.34(-0.56~-0.08),表明体力活动可降低遗传效应对 2 型糖尿病的影响。

进一步分别在体力活动均达标和体力活动均不达标的双生子中计算 2 型糖尿病的遗传度。体力活动均达标的双生子中,最优拟合模型为 ACE 模型,2 型糖尿病的遗传度为 0.46(0.06~0.88)。体力活动均不达标的双生子中,最优拟合模型为 AE

表 1 双生子对基本信息分布

基本特征	DZ	MZ	合计	P 值
对数(%)	3 925(32.42)	8 182(67.58)	12 107(100.00)	
年龄(岁)	41(34.00,49.00)	42(35.00,50.00)	42(35.00,49.00)	<0.001
性别(%)				
女	1 373(34.98)	2 945(35.99)	4 318(35.67)	-
男	2 552(65.02)	5 237(64.01)	7 789(64.33)	0.280
体力活动达标(%)				
否-否	1 890(48.15)	3 943(48.19)	5 833(48.18)	-
是-是	1 415(36.05)	3 077(37.61)	4 492(37.10)	0.330
不一致	620(15.80)	1 162(14.20)	1 782(14.72)	0.060
2 型糖尿病患病(%)				
否-否	3 790(96.56)	7 908(96.65)	11 698(96.62)	-
是-是	21(0.54)	109(1.33)	130(1.07)	<0.001
不一致	114(2.90)	165(2.02)	279(2.31)	0.003

注: MZ:同卵双生子;DZ:异卵双生子;数据以双生子对的形式呈现,1 对双生子有 2 人;年龄描述方式为 $P_{50}(P_{25},P_{75})$;P 值为单因素线性、logistic 和多项 logistic 回归模型的参数检验结果

表 2 不同体力活动水平双生子两成员 2 型糖尿病患病一致性分布

分 组	DZ	MZ	合计	P 值
体力活动均不达标(%)				
均患病	11(0.58)	59(1.50)	70(1.20)	0.004
不一致	59(3.12)	63(1.60)	122(2.09)	<0.001
均不患病	1 820(96.30)	3 821(96.90)	5 641(96.71)	-
体力活动均达标(%)				
均患病	6(0.43)	36(1.17)	42(0.93)	0.021
不一致	34(2.40)	64(2.08)	98(2.18)	0.515
均不患病	1 375(97.17)	2 977(96.75)	4 352(96.89)	-
体力活动达标不一致(%)				
均患病	4(0.65)	14(1.20)	18(1.01)	0.269
不一致	21(3.39)	38(3.27)	59(3.31)	0.912
均不患病	595(95.96)	1 110(95.53)	1 705(95.68)	-

注: MZ:同卵双生子;DZ:异卵双生子;数据以双生子对的形式呈现,1 对双生子有 2 人;P 值为单因素多项 logistic 回归模型中以均不患病为对照组的参数检验结果

表 3 2 型糖尿病患病 ACE 模型及其嵌套模型拟合结果

模型	方差组分			模型拟合参数					
	A	C	E	-2LL	df	AIC	$\Delta-2LL$	Δdf	P 值
ACE	0.56(0.31~0.84)	0.31(0.03~0.54)	0.13(0.10~0.17)	4 030.62	24 207	-44 383.38	0.30	1	0.586^a
AE	0.87(0.83~0.90)	-	0.13(0.10~0.17)	4 035.43	24 208	-44 380.57	4.82	1	0.028
CE	-	0.81(0.76~0.84)	0.19(0.16~0.24)	4 056.23	24 208	-44 359.77	25.61	1	<0.001

注:模型中调整年龄、性别;A:加性遗传效应;C:共同环境效应;E:特殊环境效应;-2LL:-2 倍对数似然函数值;df:自由度;AIC:Akaike's information criterion; Δ :嵌套模型与饱和模型的差值;^aP 值为 ACE 模型与饱和模型拟合优度差异性检验结果;黑体为最优拟合模型及参数估计

表 4 2 型糖尿病遗传-体力活动交互作用模型拟合结果

模型	交互作用系数			模型拟合参数					
	β_a	β_c	β_e	-2LL	df	AIC	$\Delta-2LL$	Δdf	P 值
全模型	-0.34(-0.56~-0.08)	0.31(0.01~0.63)	0.11(-0.01~0.25)	4 023.91	24 205	-44 386.1	-	-	-
$\beta_a=0$	-	-0.50(-0.76~0.10)	0.09(-0.03~0.22)	4 026.38	24 206	-44 385.6	2.46	1	0.117
$\beta_c=0$	-0.14(-0.41~0.11)	-	-0.72(-0.85~-0.59)	4 027.94	24 206	-44 384.1	4.03	1	0.045
$\beta_e=0$	-0.36(-0.55~-0.15)	0.30(0.01~0.61)	-	4 026.88	24 206	-44 385.1	2.96	1	0.085
$\beta_a=0, \beta_e=0$	-0.19(-0.45~0.04)	-	-	4 030.93	24 207	-44 383.1	7.02	2	0.030
$\beta_a=0, \beta_c=0$	-	-0.49(-0.74~-0.09)	-	4 028.33	24 207	-44 385.7	4.42	2	0.110
$\beta_a=0, \beta_e=0$	-	-	0.14(0.01~0.28)	4 029.30	24 207	-44 384.7	5.39	2	0.068
$\beta_a, \beta_c, \beta_e$ 均为 0	-	-	-	4 033.63	24 208	-44 382.4	9.71	3	0.021

注: $\beta_a, \beta_c, \beta_e$:加性遗传效应、共同环境效应、特殊环境效应的交互作用系数;-2LL:-2 倍对数似然函数值;df:自由度;AIC:Akaike's information criterion; Δ :嵌套模型与饱和模型的差值;黑体为最优拟合模型及其模型拟合参数

表 5 不同体力活动水平双生子 2 型糖尿病患病 ACE 模型及其嵌套模型拟合结果

分组模型	方差组分			模型拟合参数					
	A	C	E	-2LL	df	AIC	$\Delta-2LL$	Δdf	P 值
体力活动均达标									
ACE	0.46(0.06~0.88)	0.38(0.00~0.76)	0.16(0.10~0.24)	1 404.92	8 979	-16 553.08	6.78	3	0.079^a
AE	0.84(0.77~0.90)	-	0.16(0.10~0.23)	1 407.09	8 980	-16 552.91	2.17	1	0.141
CE	-	0.79(0.71~0.86)	0.21(0.14~0.29)	1 410.16	8 980	-16 549.84	5.24	1	0.022
体力活动均不达标									
ACE	0.68(0.36~0.94)	0.24(0.00~0.55)	0.08(0.05~0.13)	1 898.30	11 661	-21 423.70	3.54	3	0.316 ^a
AE	0.92(0.87~0.95)	-	0.08(0.05~0.13)	1 899.88	11 662	-21 424.12	1.58	1	0.209
CE	-	0.84(0.79~0.89)	0.16(0.11~0.21)	1 923.10	11 662	-21 400.90	24.80	1	<0.001

注:所有模型中均调整年龄、性别;A:加性遗传效应;C:共同环境效应;E:特殊环境效应;-2LL:-2 倍对数似然函数值;df:自由度;AIC:Akaike's information criterion; Δ :嵌套模型与饱和模型的差值;^aP 值为 ACE 模型与饱和模型拟合优度差异性检验结果;黑体为最优拟合模型及参数估计

模型,为了更好地与体力活动均达标的双生子进行比较,选择 ACE 模型计算体力活动均不达标双生子 2 型糖尿病的遗传度。ACE 模型中,体力活动均不达标双生子 2 型糖尿病的遗传度为 0.68(0.36~0.94),高于体力活动均达标双生子 2 型糖尿病的遗传度,进一步说明充足的中等或高强度体力活动可降低加性遗传效应对 2 型糖尿病的影响。

讨 论

本研究利用 CNTR 一、二期登记系统中 ≥ 30 岁

的同性别双生子数据分析得出 2 型糖尿病表型变异可分解为加性遗传效应、共同环境效应、特殊环境效应,2 型糖尿病的遗传度为 0.56(0.31~0.84),属于中度遗传。本研究发现体力活动与 2 型糖尿病遗传效应存在交互作用,体力活动可降低遗传效应对 2 型糖尿病的影响。

本研究发现存在 2 型糖尿病遗传-体力活动交互作用,该结果和普通人群中基于基因位点的研究结果一致。基于基因位点的研究发现了多个与体力活动存在交互作用的 2 型糖尿病相关基因。芬兰糖尿病预防研究发现 ADRA2B、PPARG、

SLC2A2、ABCC8 基因和体力活动存在交互作用^[12-13,15]。例如,携带 ADRA2B 12Glu 等位基因者中,高水平休闲时间体力活动比低水平休闲时间体力活动 2 型糖尿病发病风险更低^[15],说明高水平休闲时间体力活动可降低 ADRA2B 12Glu 等位基因引起的 2 型糖尿病发病风险增加。He 等^[11]研究发现,在女性中 IRS1 基因的 rs1522813 和体力活动水平间存在交互作用($P=0.007$):低体力活动者中,携带 A 等位基因可增加 39% 的 2 型糖尿病发病风险;而高体力活动者中,A 等位基因引起的 2 型糖尿病发病风险增加无统计学意义($P=0.78$)。以上研究结果和本研究结果一致。体力活动可降低 2 型糖尿病的遗传效应,可能是由于体力活动降低了某些危险基因对 2 型糖尿病的影响。

体力活动对 2 型糖尿病加性遗传效应的修饰作用可能和体力活动影响 2 型糖尿病相关基因的表达有关。体力活动可改变 DNA 甲基化状态,从而影响基因的表达^[24-27]。Rönn 等^[27]研究发现,6 个月的体力活动干预可使 1 009 个 CpG 位点 DNA 甲基化水平改变不低于 5%;体力活动干预后和干预前相比,21 个 2 型糖尿病相关基因的 DNA 甲基化水平发生了改变,其中, HHEX、IGF2BP2、JAZF1、TCF2L2 基因 DNA 甲基化水平增加,mRNA 表达降低。Nitert 等^[26]研究发现,体力活动不仅可改变 2 型糖尿病相关基因的 DNA 甲基化水平,还可改变参与胰岛素信号通路,淀粉、蔗糖代谢通路、骨骼肌中葡萄糖摄取相关基因的甲基化水平,影响相应基因的表达。此外,体力活动还可调节微小 RNA 的表达,其中,如 miR-92 等微小 RNA 和 2 型糖尿病患病存在关联^[28-29],提示体力活动可能通过微小 RNA 的表达影响 2 型糖尿病相关基因的表达。

本研究基于中国乃至亚洲地区最大的双生子登记系统,纳入 12 107 对双生子,统计效能较大。双生子人群具有同时出生,共享母体宫内环境,早期家庭环境等特点,这种天然匹配在研究复杂疾病中具有独特的优势^[30]。再者,利用双生子遗传相似性,可从整体遗传背景角度探究 2 型糖尿病基因-环境交互作用。本研究的局限性主要有:第一,糖尿病患病情况以及体力活动水平均为研究对象自报,可能存在报告偏倚;第二,2 型糖尿病的判定方式为患有糖尿病,且首诊年龄 ≥ 30 岁,虽然糖尿病患者中 90% 以上都是 2 型糖尿病患者,1 型糖尿病患病年龄大多 < 30 岁且本研究未包含妊娠期妇女,但还是可能存在一定程度的错分偏倚。第三,

本研究为横断面研究,可能存在反向关联的问题,但目前已有多项前瞻性研究支持体力活动可降低 2 型糖尿病发病风险的观点;第四,本研究未考虑 2 型糖尿病的其他危险因素。

综上所述,2 型糖尿病受遗传效应、共同环境效应、特殊环境效应的影响。本研究发现体力活动可修饰 2 型糖尿病的遗传效应,体力活动达标可降低遗传因素对 2 型糖尿病患病的影响。因此,对于 2 型糖尿病的病因,不仅需关注环境暴露或遗传因素单独对 2 型糖尿病的影响,还应进一步探究遗传因素-环境的交互作用。对于 2 型糖尿病的防治,应进一步重视提高体力活动水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. The top 10 causes of death [EB/OL]. (2020-11-09) [2021-03-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] Saeedi PY, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843. DOI:10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [3] Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [4] Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(9): 1119-1120. DOI: 10.1111/dme.12791.
- [5] 甘凤夏, 高文静, 吕筠, 等. 中国成年双生子人群的糖尿病遗传度研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(4):389-393. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.004. Gan FX, Gao WJ, Lyu J, et al. Analysis on the heritability of diabetes, based on data from the Chinese adult twins[J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(4):389-393. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.004.
- [6] Ottman R. Gene-environment interaction: definitions and study designs[J]. *Prev Med*, 1996, 25(6): 764-770. DOI: 10.1006/pmed.1996.0117.
- [7] Aune D, Norat TRS, Leitzmann M, et al. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response Meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(7):529-542. DOI:10.1007/s10654-015-0056-z.
- [8] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512.
- [9] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(18):1343-1350. DOI:10.1056/NEJM200105033441801.

- [10] Brito EC, Lyssenko V, Renström F, et al. Previously associated type 2 diabetes variants may interact with physical activity to modify the risk of impaired glucose regulation and type 2 diabetes: a study of 16 003 Swedish adults[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6):1411-1418. DOI:10.2337/db08-1623.
- [11] He MA, Workalemahu T, Cornelis MC, et al. Genetic variants near the IRS1 gene, physical activity and type 2 diabetes in US men and women[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1579-1582. DOI:10.1007/s00125-011-2123-7.
- [12] Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. Physical activity modifies the effect of SNPs in the SLC2A2 (GLUT2) and ABCC8 (SUR1) genes on the risk of developing type 2 diabetes[J]. *Physiol Genom*, 2007, 31(2):264-272. DOI:10.1152/physiolgenomics.00036.2007.
- [13] Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, et al. SNPs in PPARG associate with type 2 diabetes and interact with physical activity[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2008, 40(1):25-33. DOI:10.1249/mss.0b013e318159d1cd.
- [14] Klimentidis YC, Chen Z, Arora A, et al. Association of physical activity with lower type 2 diabetes incidence is weaker among individuals at high genetic risk[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12):2530-2534. DOI:10.1007/s00125-014-3380-z.
- [15] Laaksonen DE, Siitonen N, Lindström J, et al. Physical activity, diet, and incident diabetes in relation to an ADRA2B polymorphism[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(2):227-232. DOI:10.1249/01.mss.0000246998.02095.bf.
- [16] Rijdsdijk FV, Sham PC. Analytic approaches to twin data using structural equation models[J]. *Briefings Bioinform*, 2002, 3(2):119-133. DOI:10.1093/bib/3.2.119.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1):4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [18] Wang BQ, Gao WJ, Yu CQ, et al. Determination of zygosity in adult Chinese twins using the 450K methylation array versus questionnaire data[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0123992. DOI:10.1371/journal.pone.0123992.
- [19] 中国营养学会. 中国居民膳食指南 2016[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016. Chinese Nutrition Society. The Chinese dietary guidelines 2016[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [20] Neale MC, CARDON LR. Methodology for genetic studies of twins and families[M]. Dordrecht, The Netherlands: Springer, 1992. DOI:10.1007/978-94-015-8018-2.
- [21] 李立明, 高文静, 胡永华, 等. 方兴未艾的双生子研究[J]. *北京大学学报:医学版*, 2012, 44(3):331-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2012.03.002. Li LM, Gao WJ, Hu YH, et al. The ascendant twin studies[J]. *J Peking Univ: Health Sci*, 2012, 44(3):331-333. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2012.03.002.
- [22] Benckek PH, Morris NJ. How meaningful are heritability estimates of liability? [J]. *Human Genet*, 2013, 132(12):1351-1360. DOI:10.1007/s00439-013-1334-z.
- [23] Purcell S. Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis[J]. *Twin Res*, 2002, 5(6):554-571. DOI:10.1375/136905202762342026.
- [24] Barrès R, Yan J, Egan B, et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(3):405-411. DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.001.
- [25] Fabre O, Ingerslev LR, Garde C, et al. Exercise training alters the genomic response to acute exercise in human adipose tissue[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(8):1033-1050. DOI:10.2217/epi-2018-0039.
- [26] Nitert MD, Dayeh T, Volkov P, et al. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(12):3322-3332. DOI:10.2337/db11-1653.
- [27] Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(6):e1003572. DOI:10.1371/journal.pgen.1003572.
- [28] Bork-Jensen J, Scheele C, Christophersen DV, et al. Glucose tolerance is associated with differential expression of microRNAs in skeletal muscle: results from studies of twins with and without type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(2):363-373. DOI:10.1007/s00125-014-3434-2.
- [29] Keller P, Volleard NBJ, Gustafsson T, et al. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 110(1):46-59. DOI:10.1152/jappphysiol.00634.2010.
- [30] Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond[J]. *Nat Rev Genetics*, 2002, 3(11):872-882. DOI:10.1038/nrg932.

中华流行病学杂志第八届编辑委员会通讯编委组成人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

鲍倡俊	陈曦	陈勇	冯录召	高培	高立冬	高文静	郭巍	胡晓斌
黄涛	贾存显	贾曼红	姜海	金连梅	靳光付	荆春霞	寇长贵	李曼
李霓	李希	李杏莉	林玫	林华亮	刘昆	刘莉	刘森	马超
毛宇嵘	潘安	彭志行	秦天	石菊芳	孙凤	汤奋扬	汤后林	唐雪峰
王波	王娜	王鑫	王海俊	王丽萍	席波	谢娟	闫笑梅	严卫丽
燕虹	杨鹏	杨祖耀	姚应水	余灿清	喻荣彬	张本	张茂俊	张周斌
郑莹	郑英杰	周蕾	朱益民					