

·中国双生子人群队列研究·

中国双生子人群 2 型糖尿病分布特征

郑可¹ 高文静¹ 吕筠¹ 余灿清¹ 王胜锋¹ 黄涛¹ 孙点剑一¹ 廖春晓¹
庞元捷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,北京 100191;²青岛市疾病预防控制中心,青岛 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,北京 100013;⁷上海市疾病预防控制中心,上海 200336;⁸天津市疾病预防控制中心,天津 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 150090;¹¹邯郸市疾病预防控制中心,邯郸 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 描述中国双生子登记系统(CNTR)双生子的 2 型糖尿病分布特征,为揭示遗传和环境因素对 2 型糖尿病的影响提供线索和依据。方法 CNTR 2010–2018 年项目登记的所有双生子中,纳入≥30 岁且有完整登记信息的 18 855 对双生子作为研究对象。采用随机效应模型描述 2 型糖尿病的人群、地区分布特征以及对内一致性的分布。结果 研究对象年龄(42.8±10.2)岁,同卵双生子(MZ)10 339 对,异卵双生子(DZ)8 516 对。全人群中 2 型糖尿病报告患病率为 2.2%,MZ 和 DZ 报告患病率差异无统计学意义。双生子对内分析发现 2 型糖尿病 MZ 同病率为 38.2%,DZ 为 16.0%,差异有统计学意义($P<0.001$),在不同性别、年龄和地区中 MZ 同病率均大于 DZ($P<0.05$)。进一步分层分析,在北方,仅在<60 岁人群中发现 MZ 同病率大于 DZ($P<0.05$);而南方,≥60 岁男性 MZ 同病率也大于 DZ($P<0.05$)。结论 本研究的双生子人群 2 型糖尿病报告患病率低于一般人群,在不同性别、年龄和地区中均提示遗传因素在 2 型糖尿病中起作用,但其作用大小可能不尽相同。

【关键词】 糖尿病,2 型; 双生子研究; 同病率; 现况研究

基金项目:公益性行业科研专项(201502006, 201002007)

A descriptive analysis on type 2 diabetes in twins in China

Zheng Ke¹, Gao Wenjing¹, Lyu Jun¹, Yu Canqing¹, Wang Shengfeng¹, Huang Tao¹, Sun Dianjianyi¹,
Liao Chunxiao¹, Pang Yuanjie², 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, 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 210009, China; ⁵Sichuan Provincial 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

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210705-00520

收稿日期 2021-07-05 本文编辑 李银鸽

引用格式:郑可,高文静,吕筠,等.中国双生子人群 2 型糖尿病分布特征[J].中华流行病学杂志,2022,43(5):634-640.

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210705-00520.

Zheng K, Gao WJ, Lyu J, et al. A descriptive analysis on type 2 diabetes in twins in China[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(5):634-640. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210705-00520.



300011, China; ⁹Qinghai Center for Diseases Prevention and Control, Xining 810007, China; ¹⁰Heilongjiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Harbin 150090, China; ¹¹Handan Center for Disease Control and Prevention, Handan 056001, China; ¹²Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming 650034, China

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

【Abstract】 Objective To describe the distribution characteristics of type 2 diabetes in twins in Chinese National Twin Registry (CNTR), provide clues and evidence for revealing the influence of genetic and environmental factors for type 2 diabetes. **Methods** Of all twins registered in the CNTR during 2010-2018, a total 18 855 twin pairs aged ≥ 30 years with complete registration information were included in the analysis. The random effect model was used to describe the population and area distribution characteristics and concordance of type 2 diabetes in twin pairs. **Results** The mean age of the subjects was (42.8 \pm 10.2) years, the study subjects included 10 339 monozygotic (MZ) twin pairs and 8 516 dizygotic (DZ) twin pairs. The self-reported prevalence rate of type 2 diabetes was 2.2% in total population and there was no significant difference between MZ and DZ. Intra-twin pairs analysis showed that the concordance rate of type 2 diabetes was 38.2% in MZ twin pairs, and 16.0% in DZ twin pairs, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The concordance rate of type 2 diabetes in MZ twin parts was higher than that in DZ twin pairs in both men and women, in different age groups and in different areas ($P < 0.05$). Further stratified analysis showed that in northern China, only MZ twin pairs less than 60 years old were found to have a higher concordance rate of type 2 diabetes compared with DZ twin pairs ($P < 0.05$). In southern China, the co-prevalence rate in male MZ twin pairs aged ≥ 60 years was still higher than that in DZ twin pairs ($P < 0.05$). **Conclusion** The twin pairs in this study had a lower self-reported prevalence of type 2 diabetes than the general population. The study results suggested that genetic factors play a role in type 2 diabetes prevalence in both men and women, in different age groups and in different areas, however, the effect might vary.

【Key words】 Type 2 diabetes; Twin study; Concordance rate; Cross-sectional study

Fund programs: Special Fund for Health Scientific Research in the Public Welfare (201502006, 201002007)

最新全球疾病负担研究报道,根据伤残调整寿命年(disability-adjusted life-year),2019年全球疾病负担中糖尿病排在第8位^[1],高血糖导致死亡人数650万^[2]。2019年,全球20~79岁成年人糖尿病患病率约为9.3%,而中国糖尿病患者人数多达1.16亿人^[3]。根据最新的《中国居民营养与慢性病状况报告》,我国2019年 ≥ 18 岁居民糖尿病患病率为11.9%^[4]。可见,糖尿病对全球乃至我国都造成了重大的疾病负担,加强对糖尿病的预防和控制至关重要。其中,2型糖尿病是最常见的糖尿病类型,糖尿病人群中2型糖尿病占90%以上^[5-6]。

目前2型糖尿病的分布特征描述多基于一般人群展开^[7-8],但此分布特征基本不考虑遗传因素的影响。采用双生子这一特殊人群进行描述,不仅可以平衡宫内环境的影响,还能根据同卵双生子(monozygotic twins, MZ)和异卵双生子(dizygotic twins, DZ)本身的遗传差异,描述不同遗传背景下的2型糖尿病分布特征,提供遗传因素作用的线索,但此类描述国内较少。中国双生子登记系统(Chinese National Twin Registry, CNTR)是中国最大的双生子登记系统,为分析遗传和环境因素对慢性

病的影响提供了重要的资源^[9]。本研究旨在利用CNTR中 ≥ 30 岁双生子的登记数据,描述中国双生子2型糖尿病的分布状况,为认识我国双生子人群的2型糖尿病提供基础数据,从而为其遗传流行病学病因研究提供线索和依据。

对象与方法

1. 研究对象:基于CNTR中2010-2018年在11个项目地区(山东省、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、河北省和云南省)获得的124 801名研究对象的登记数据,剔除信息登记时未满30岁($n=85\ 279$)、三胞胎($n=78$)或单胞胎($n=464$)、糖尿病等关键变量缺失($n=920$)、双生子对信息均登记不全或重复($n=350$),最终纳入37 710名(18 855对) ≥ 30 岁双生子。研究对象均已签署知情同意书,研究方案已通过北京大学生物医学伦理委员会审核批准(IRB00001052-11029/14021)。

2. 研究变量:

(1)基本信息:CNTR采用统一的面访式问卷

调查获取研究对象的社会人口学信息(包括性别、年龄、地区、文化程度、婚姻状况等)。11个项目地区根据秦岭-淮河为界划分南北方,山东省、北京市、天津市、河北省、黑龙江省为北方,浙江省、江苏省、四川省、上海市、青海省及云南省为南方。

(2)糖尿病患病情况:通过问卷调查时调查对象自报获得,根据对问题“您是否曾被县/区级或以上医院诊断患有糖尿病?”的回答,确定研究对象是否患病。研究对象的回答需以医生的明确诊断为准,而不是仅根据本人主诉或症状。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^[10],2型糖尿病患者约占所有糖尿病患者的90%^[5-6],以及CNTR的研究对象不包含妊娠期妇女,故本研究将在区/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。

比较MZ和DZ的表型同病率是确定该表型是否受遗传因素影响的经典方法^[11-12],本研究中的同病率定义为在患有2型糖尿病的双生子对(双生子对两成员中有一人及以上者患有2型糖尿病)中,两人均患2型糖尿病的双生子对的比例,即均患2型糖尿病双生子对/(均患2型糖尿病双生子对+患病不一致双生子对)。

(3)卵型判定:CNTR双生子卵型判定结合问卷问题“双生子两人长得像不像?”以及性别、年龄进行判定,性别、年龄相同且长得像判定为MZ,长得不像或性别不同则判定为DZ。本项目组已评估问卷法判断的卵型结果与基因鉴定的“金标准法”一致率达86.98%^[13],满足大型流行病学调查的要求。

3. 质量控制:CNTR在研究设计、现场实施、数据收集阶段均具有完善的三级质量控制体系,所有调查员均经过严格统一的规范化培训,保证现场调查数据的质量。在分析数据前,对所有数据进行了质量评估和清理,研究对象的协变量中文化程度缺失率为1.7%;婚姻状况缺失率为1.8%;调查对象主要居住地(城乡)由于某些项目点未收集,缺失率为61.9%;其余均无数据缺失,未发现逻辑错误。

4. 统计学分析:由于双生子对两个成员间的非独立性,本研究采用随机效应模型(random effect model, REM)的线性回归、logistic回归和多项logistic回归,双生子对编号(即每对双生子共同的编号)为随机效应。模型调整卵型、年龄、性别和地区,计算不同卵型和人群特征的分布以及2型糖尿

病的报告患病率,并检验是否存在卵型差异。此外利用双生子对匹配的特点,描述双生子对内基本特征和2型糖尿病患病一致性分布。为避免性别影响,进一步在同性别双生子对内描述2型糖尿病同病率的人群和地区分布情况。分类变量采用构成比,连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 描述。使用Stata 15.0软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:研究共纳入 ≥ 30 岁的双生子18 855对,年龄(42.8 \pm 10.2)岁,北方占57.1%。MZ 10 339对,DZ 8 516对。不同卵型双生子的年龄、地区和婚姻状况差异有统计学意义($P<0.05$),与DZ组相比,MZ组的平均年龄较大,南方、农村地区、已婚者占比较高。本研究双生子人群总体2型糖尿病报告患病率为2.2%,不同卵型组间2型糖尿病报告患病率不同,同卵组高于异卵组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2. 2型糖尿病的卵型分布特征:本研究中双生子在不同人群和地区特征的2型糖尿病分布存在差异(表2)。随年龄增长患病率呈现增长趋势;城镇地区患病率高于农村地区($P<0.001$);文化程度为初/高中者患病率高于小学及以下者;超重、肥胖者的患病率高于正常体重者(均 $P<0.001$)。MZ和DZ的报告患病率差异无统计学意义(表1)。在不同人群和地区特征亚组分析中,部分亚组中MZ患病率高于DZ,但均未发现卵型间差异有统计学意义(均 $P>0.05$)。此外,双生子的出生顺序、BMI分别与卵型对2型糖尿病存在交互作用。

3. 双生子对内2型糖尿病一致率分布情况:由于MZ对共享100%遗传背景,DZ对共享50%遗传背景,若MZ同病率大于DZ,则提示可能受遗传因素的影响,遗传度不为零^[14]。本研究中179对(0.9%)双生子对均患2型糖尿病,453对(2.4%)双生子对患2型糖尿病不一致,同病率为28.3%。其中MZ同病率为38.2%,DZ同病率为16.0%,MZ大于DZ($P<0.001$),提示2型糖尿病可能受遗传因素的影响。进一步分性别进行分析,无论男性或女性,都表现出MZ同病率高于DZ的趋势。见表3,图1。

为了描述2型糖尿病同病率在不同年龄和地区的分布情况,进一步进行各年龄组和南、北方分层分析,同时为避免性别的影响,仅纳入同性别双

表 1 研究对象的基本特征分布

基本特征	全样本	同卵双生子	异卵双生子	P 值
双生子对数	18 855	10 339	8 516	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.8±10.2	43.5±10.4	41.8±9.9	<0.001
性别(%)				
异性别	7 106(18.8)	-	7 106(100.0)	-
男	20 030(53.1)	13 464(67.2)	6 566(32.8)	
女	10 574(28.1)	7 214(68.2)	3 360(31.8)	0.207 ^a
地区(%)				
南方	16 186(42.9)	9 384(58.0)	6 802(42.0)	
北方	21 524(57.1)	11 294(52.5)	10 230(47.5)	<0.001
主要居住地(%)				
农村	8 726(60.7)	4 903(56.2)	3 823(43.8)	
城镇	5 639(39.3)	3 111(55.2)	2 528(44.8)	0.002
文化程度(%)				
小学及以下	7 041(19.0)	3 895(55.3)	3 146(44.7)	
初/高中	23 369(63.1)	12 863(55.0)	10 506(45.0)	0.754
大专及以上	6 646(17.9)	3 577(53.8)	3 069(46.2)	0.186
婚姻状况(%)				
未婚	2 534(6.8)	1 267(50.0)	1 267(50.0)	
已婚	34 497(93.2)	19 046(55.2)	15 451(44.8)	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.4±3.2	23.5 ±3.2	23.4±3.3	0.670
BMI 分组(%)				
正常体重	21 798(57.8)	11 891(54.6)	9 907(45.4)	
低体重	1 335(3.5)	710(53.2)	625(46.8)	0.412
超重	11 729(31.1)	6 555(55.9)	5 174(44.1)	0.048
肥胖	2 848(7.6)	1 522(53.4)	1 326(46.6)	0.352
2型糖尿病患病(%)	811(2.2)	485(59.8)	326(40.2)	0.199

注:连续变量采用 $\bar{x} \pm s$, 分类变量采用频数(%);由于双生子的非独立性,采用随机效应的线性、logistic 和多项 logistic 回归模型检验研究对象基本特征的卵型分布差异;低体重(BMI<18.5 kg/m²)、正常体重(18.5 kg/m² ≤ BMI<24.0 kg/m²)、超重(24.0 kg/m² ≤ BMI<28.0 kg/m²)、肥胖(BMI ≥ 28.0 kg/m²);文化程度缺失 654 人,婚姻状况缺失 679 人,主要居住地缺失 23 345 人;^a去除异性别双生子后,不同卵型性别差异检验的 P 值

生子对。2型糖尿病同病率在不同年龄、地区均表现为 MZ 大于 DZ, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示 2 型糖尿病在该双生子的不同年龄和地区亚组中遗传度均不为零(表 4)。此外,同病率在不同亚组表现趋势不同,女性同病率高于男性,60~69 岁年龄组同病率最高,北方同病率高于南方(表 3, 4)。考虑到性别、年龄和地区的相互影响,对性别、地区、年龄组 3 个维度进一步细分,见表 5。在 20 个细分亚组中,基本呈现 MZ 同病率大于 DZ 的趋势,个别亚组例外(3 个亚组双生子人数不足,无差异性检验结果,表中所示 P 值为“-”;另有 3 个女性亚组, MZ 同病率点估计值低于 DZ,但是差异无统计学意义)。在北方地区,仅在 <60 岁人群中 MZ 同病率大于 DZ 且差异有统计学意义($P < 0.05$);而

在南方地区,男性 ≥ 60 岁人群仍提示受遗传因素影响。MZ 和 DZ 同病率的差异可以进一步提示遗传的作用大小,根据 Holzinger^[15]提出的公式:

$$h^2 = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{100\% - C_{DZ}}$$

其中, h^2 表示遗传度, C_{MZ} 表示 MZ 同病率, C_{DZ} 表示 DZ 同病率, 分别计算 20 个亚组的粗遗传度。见图 2。不同亚组粗遗传度不同,没有明显的随年龄、性别或南北方变化的趋势。

讨 论

本研究基于 CNTR 在 11 个地区募集的登记数据,最终纳入 18 855 对 ≥ 30 岁双生子描述 2 型糖尿病的分布特征。本研究双生子人群总体 2 型糖尿病报告患病率为 2.2%。为了比较本研究双生子人群与一般人群的 2 型糖尿病患病率,采用全国第 6 次人口普查数据进行标准化,本研究中,双生子 2 型糖尿病年龄标化患病率为 3.6%,低于基于中国 31 个省份的一般人群年龄标化患病率 7.8%^[8]。可见本研究双生子人群 2 型糖尿病患病率低于一般人群研究,可能的原因:本研究采取自报可能会引起患病率的低估;本研究为志愿登记系统,志愿参加双生子登记者可能表现更为健康;此外还可能是由于双生子的宫内的生长发育与普通单胎不同^[16]。与本研究不同的是,一项双生子队列研究发现老年双生子的 2 型糖尿病患病率和发病率高于单胎^[17],不一致双生子联盟(DISCOTWIN)报告 2 型糖尿病患病率为 2.6%~12.3%^[18]。2 型糖尿病的患病率是否与一般人群存在差异,差异是否受到年龄等因素影响有待进一步的研究。此外,本研究发现双生子人群的 2 型糖尿病分布特征存在人群和地区差异,但总体上与一般人群中的分布一致,即 2 型糖尿病患病率随年龄增长而增高,城镇高于农村,超重和肥胖高于正常体重者^[19-20]。

双生子人群的特殊性在于能够通过 MZ 和 DZ 同病率的比较,确定性状是否受遗传的影响,以及遗传和环境作用的相对大小,是研究受遗传和环境因素共同影响的复杂疾病的一种独特方法。MZ 和

表 2 2 型糖尿病的卵型分布特征

特征	2 型糖尿病 (%)				合计 P 值	交互作用 P 值
	同卵双生子	异卵双生子	P 值	合计		
同性别						
女	2.3	1.7	0.791	2.1	-	0.478
男	2.4	2.0	0.692	2.3	0.556	
异性别						
女	-	2.0	-	2.0	-	
男	-	1.9	-	1.9	0.762	
年龄组 (岁)						
30~	0.3	0.4	0.126	0.4	-	0.688
40~	2.4	1.6	0.758	1.8	<0.001	
50~	4.6	4.8	0.667	5.1	<0.001	
60~	7.6	8.1	0.727	8.3	<0.001	
70~	8.4	6.8	0.577	8.2	<0.001	
地区						
南方	2.4	2.2	0.074	2.3	-	0.067
北方	2.3	1.7	0.390	2.0	0.127	
主要居住地						
农村	1.8	1.4	0.747	1.6	-	1.000
城镇	3.1	2.1	0.635	2.7	<0.001	
出生顺序						
先出生	2.4	1.7	0.086	2.1	-	0.024
后出生	2.3	2.1	0.393	2.2	0.232	
文化程度						
小学及以下	2.0	1.8	0.959	1.9	-	0.265
初/高中	2.5	2.1	0.781	2.3	0.028	
大专及以上	2.6	1.9	0.974	2.2	0.269	
婚姻状况						
未婚	2.5	1.5	0.501	2.1	-	0.355
已婚	2.4	2.0	0.400	2.2	0.704	
BMI 分组						
正常体重	1.9	1.2	0.125	1.6	-	0.013
低体重	1.3	1.8	0.278	1.5	0.857	
超重	2.7	2.7	0.161	2.7	<0.001	
肥胖	4.6	4.0	0.751	4.4	<0.001	

注:采用分层随机效应 logistic 回归模型检验不同特征下 2 型糖尿病患病率的卵型差异;采用随机效应 logistic 回归模型检验 2 型糖尿病的基本特征分布差异,分别以女性、30~39 岁、南方、农村地区、先出生、小学及以下、未婚人群、体重正常为对照;采用随机效应 logistic 回归模型检验基本特征和卵型对 2 型糖尿病的交互作用;构成比 (%) 调整年龄、性别、地区

DZ 同病率比较的前提是他们的流行病学特征、患病率具有可比性。不同卵型的 2 型糖尿病患病率差异无统计学意义,并且在不同性别、年龄、地理位置、主要居住地、出生顺序、文化程度、婚姻状况和 BMI 分组中 MZ 和 DZ 的患病率差异均无统计学意义,表明 MZ 和 DZ 之间具有可比性,后续双生子对

内患病差异分析不受到人群和地区的干扰。

本研究中 MZ、DZ 的同病率分别为 38.2%、16.0%。在不同性别、年龄和地区中 MZ 同病率均大于 DZ 且差异有统计学意义,提示遗传因素在 2 型糖尿病中起作用,且不受双生子的人群特征和地理分布的影响。女性同病率高于男性,60~69 岁年龄组同病率最高。与既往芬兰双生子大型队列研究结果一致,该研究 MZ 2 型糖尿病同病率为 20.4%,DZ 为 8.8%,其中 >60 岁的女性双生子同病率最高^[12]。一项澳大利亚的大样本双生子研究发现,2 型糖尿病先证者一致率 MZ 为 58%,DZ 为 11%,提示 2 型糖尿病受遗传因素影响^[21]。利用 CNTR 进行的中国双生子研究显示,我国 ≥25 岁双生子人群糖尿病遗传度为 0.41(0.15~0.75),女性双生子遗传效应高于男性,年龄越大,遗传效应越小^[22]。国外研究报告的糖尿病遗传度与我国不尽相同,一项巴西的研究报告 FPG 的遗传度为 32.8%^[23]。DISCOTWIN 包含欧洲地区及澳大利亚共 9 个双生子队列研究发现糖尿病的遗传度为 72%^[18]。美国华盛顿双生子队列报告 >45 岁双生子 2 型糖尿病遗传度为 52%,而 <45 岁双生子遗传度为零^[24]。一项韩国双生子研究显示糖尿病遗传度为 0.85^[25]。

进一步分层分析显示,性别、年龄和地区不同,其遗传效应大小可能存在差异。在北方,仅在 <60 岁人群中发现 2 型糖尿病的遗传作用,而在南方,≥60 岁的男性仍受遗传因素影响,提示遗传因素与地理位置因素可能存在交互作用。未发现女性 ≥60 岁人群可能的遗传效应,与 Poulsen 等^[17]的研究结果一致,该研究对 60~80 岁老年双生子 10 年随访发现 MZ 和 DZ 的累积同病率差异无统计学意义,遗传因素影响较小。利用同病率计算不同亚组粗遗传度发现,没有明显的随年龄、性别或南北方变化的趋势。

总的来说,本研究的发现提示 2 型糖尿病的遗传作用,且不受双生子的人群特征和地理分布影响。但根据进一步的分层分析,遗传效应大小可能存在性别、年龄和地区差异,我国女性以及北方 ≥60 岁双生子 2 型糖尿病受遗传影响可能性较小,需要进一步进行分层遗传度定量分析,探索我国不同人群和地区中 2 型糖尿病受遗传影响的情况。本研究中双生子对内分析结果进一步验证了 2 型糖尿病受遗传因素影响,提供了人群和地区分布差异的线索,并增加了我国双生子人群中 2 型糖尿病患

表 3 双生子对 2 型糖尿病一致性的分布

变 量	人数	同卵双生子			异卵双生子				P 值
		男性	女性	小计	男性	女性	异性别	小计	
全部双生子对数	18 855	6 732	3 607	10 339	3 283	1 680	3 553	8 516	
均不患糖尿病对数	18 223	6 483	3 505	9 988	3 161	1 639	3 435	8 235	
均患糖尿病对数(a)	179	86	48	134	19	9	17	45	
患病不一致对数(b)	453	163	54	217	103	32	101	236	<0.001
患病双生子对数(a+b)	632	249	102	351	122	41	118	281	
同病率[a/(a+b), %]	28.3	34.5	47.1	38.2	15.6	22.0	14.4	16.0	<0.001

注:采用 χ^2 检验不同卵型之间 2 型糖尿病一致性的差异;患病双生子对数指双生子对两成员中有一人及以上者患有 2 型糖尿病的对数

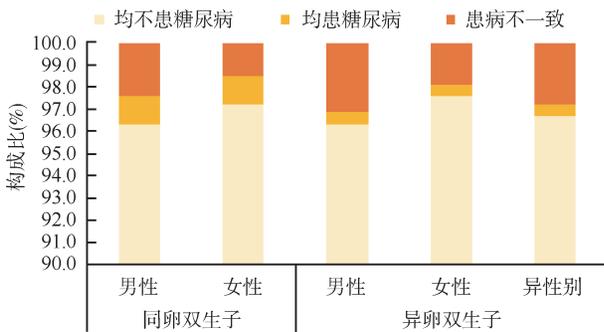


图 1 双生子对 2 型糖尿病一致性的分布

表 4 同性别双生子对 2 型糖尿病同病率分布特征 (n=514 对)

特 征		同病率(%)		P 值
		同卵双生子	异卵双生子	
年龄组(岁)	30~	36.8	4.8	<0.001
	40~	34.6	11.4	<0.001
	50~	37.2	19.6	0.001
	60~	44.7	30.6	0.040
	70~	36.4	0.0	0.013
地区	南方	34.9	19.8	0.001
	北方	41.5	14.6	<0.001

注:采用 χ^2 检验不同特征研究对象同病率的卵型分布差异

病一致性的本土化数据。

本研究具有一定的优势。本研究基于 CNTR, 覆盖全国 11 个省市, 是国内少有的关注双生子人群的 2 型糖尿病分布情况的大样本研究, 本研究结果能较准确的描述我国双生子这一特殊人群的 2 型糖尿病分布情况。本研究利用双生子人群特殊性, 分析双生子对内 2 型糖尿病的一致性分布以及卵型差异, 能够提供 2 型糖尿病是否受到遗传因素作用的线索, 为进一步探讨遗传和环境因素对 2 型糖尿病的影响研究提供方向和依据。本研究具有局限性。本研究使用同病率来确定遗传因素对 2 型糖尿病作用的影响, 结果受人群中基础患病率的影响较大, 且无法利用两个都未患病的双生子对信息^[26]。此外, 本研究中所涉及的变量信息主要

表 5 同性别双生子对 2 型糖尿病同病率分层分布 (n=514 对)

性别	地区	年龄组(岁)	双生子对数		同病率(%)		P 值
			同卵双生子	异卵双生子	同卵双生子	异卵双生子	
男性	南方	30~	5	7	40.0	0.0	0.010
		40~	40	10	27.5	20.0	0.494
		50~	45	25	20.0	20.0	1.000
		60~	28	19	42.9	21.1	0.029
		70~	10	3	50.0	0.0	0.027
	北方	30~	9	8	33.3	0.0	0.011
		40~	35	23	48.6	8.7	<0.001
		50~	42	15	42.9	33.3	0.361
		60~	29	9	27.6	11.1	0.151
		70~	6	3	16.7	0.0	0.289
女性	南方	30~	0	3	-	33.3	-
		40~	11	4	18.2	25.0	0.680
		50~	19	6	57.9	0.0	<0.001
		60~	13	4	53.8	75.0	0.288
		70~	4	0	50.0	-	-
	北方	30~	5	3	40.0	0.0	0.074
		40~	18	7	33.3	0.0	0.013
		50~	15	10	46.7	10.0	0.006
		60~	15	4	73.3	75.0	0.924
		70~	2	0	0.0	-	-

注:采用 χ^2 检验不同特征研究对象同病率的卵型分布差异

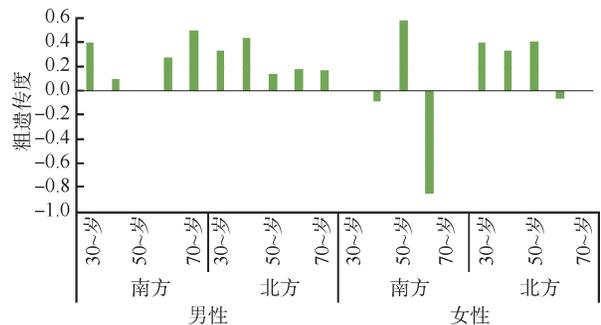


图 2 同性别双生子对 2 型糖尿病粗遗传度分布

通过研究对象自报获得, 可能存在信息偏倚。

综上所述, 本研究通过 CNTR 登记的

18 855 对≥30 岁双生子的数据分析发现,双生子人群的 2 型糖尿病分布存在人群和地区差异,既符合一般人群的规律,又有双生子自身特点。双生子对内一致性分析提示 2 型糖尿病为可遗传的性状,但在不同性别、年龄和地区的遗传效应大小可能存在差异。2 型糖尿病是由遗传和环境因素共同作用的复杂疾病,今后利用双生子人群进行 2 型糖尿病不一致的双生子配对病例对照和队列研究将有助于阐明遗传和环境因素对 2 型糖尿病的影响,从而更好地制定有效的疾病预防控制策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 郑可:统计学分析、论文撰写;高文静、曹卫华:研究制定、论文审阅;吕筠、余灿清、王胜锋、黄涛、孙剑一、廖春晓、庞元捷:论文审阅;逢增昌、俞敏、汪华、吴先萍、董忠、吴凡、江国虹、王晓节、刘彧、邓健、陆林:采集数据;李立明:研究制定、经费支持

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258):1223-1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- [3] Saeedi P, 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.
- [4] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. *营养学报*, 2020, 42(6):521. DOI:CNKI:SUN:YYXX.0.2020-06-003. Report on Nutrition and Chronic Diseases in China (2020)[J]. *J Nutri*, 2020, 42(6): 521. DOI: CNKI: SUN: YYXX. 0. 2020-06-003.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [7] 王丽敏, 陈志华, 张梅, 等. 中国老年人群慢性病患病状况和疾病负担研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3):277-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.005. Wang LM, Chen ZH, Zhang M, et al. Study of the prevalence and disease burden of chronic disease in the elderly in China. [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40(3): 277-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.03.005.
- [8] 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.
- [9] Gao W, Cao W, Lv J, et al. The Chinese national twin registry: a 'gold mine' for scientific research[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(3):299-308. DOI:10.1111/joim.12926. 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. Chinese guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 edition)[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2018, 10(1): 4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [11] Tishler PV, Carey VJ. Can comparison of MZ- and DZ-twin concordance rates be used invariably to estimate heritability? [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2007, 10(5): 712-717. DOI:10.1375/twin.10.5.712.
- [12] Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland[J]. *Diabetologia*, 1992, 35(11): 1060-1067. DOI:10.1007/BF02221682.
- [13] 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.
- [14] Ulf-Møller CJ, Svendsen AJ, Viemose LN, et al. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 47(4): 538-544. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.007.
- [15] Holzinger KJ. The relative effect of nature and nurture influences on twin differences[J]. *J Educ Psychol*, 1929, 20(4):241-248. DOI:10.1037/h0072484.
- [16] Hall JG. Twinning[J]. *Lancet*, 2003, 362(9385): 735-743. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14237-7.
- [17] Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins[J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1350-1355. DOI:10.2337/db08-1714.
- [18] Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, et al. The concordance and heritability of type 2 Diabetes in 34, 166 twin pairs from international twin registers: the discordant Twin (DISCOTWIN) consortium[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2015, 18(6):762-771. DOI:10.1017/thg.2015.83.
- [19] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2):88-98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.
- [20] Hu C, Jia WP. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1):3-11. DOI:10.2337/dbi17-0013.
- [21] Condon J, Shaw JE, Luciano M, et al. A study of diabetes mellitus within a large sample of Australian twins[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2008, 11(1):28-40. DOI:10.1375/twin.11.1.28.
- [22] 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.
- [23] de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, et al. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9:32. DOI:10.1186/1471-2350-9-32.
- [24] Avery AR, Duncan GE. Heritability of Type 2 diabetes in the Washington state twin registry[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2019, 22(2):95-98. DOI:10.1017/thg.2019.11.
- [25] Sung J, Lee K, Song YM, et al. Genetic and baseline metabolic factors for incident diabetes and HbA_{1c} at follow-up: the healthy twin study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(4):376-384. DOI:10.1002/dmrr.2619.
- [26] 吕筠, 李立明. 双生子研究中二分结局变量的统计分析方法[J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(1): 58-61. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2003.01.016. Lv J, Li LM. Statistical analysis of dichotomous outcome variables in twin studies[J]. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(1): 58-61. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2003.01.016.