

2型糖尿病与年龄相关性黄斑变性之间的因果关系：一项孟德尔随机化研究

刘 钊^{1,2}, 王秋元^{1,2}, 谢 仟², 蔡善君¹

引用: 刘钊, 王秋元, 谢仟, 等. 2型糖尿病与年龄相关性黄斑变性之间的因果关系: 一项孟德尔随机化研究. 国际眼科杂志 2023;23(9):1573-1577

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.31871261); 贵州省科技支撑计划项目 | No.黔科合支撑[2023]一般 265 |

作者单位: ¹(563003) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院眼科 贵州省眼科医院 国家眼病临床研究中心贵州省分中心 贵州省眼疾病特色重点实验室; ²(563003) 中国贵州省遵义市, 遵义医科大学

作者简介: 刘钊, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 蔡善君, 毕业于四川大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. caishanjun@163.com

收稿日期: 2023-04-27 修回日期: 2023-07-27

摘要

目的: 利用双样本孟德尔随机化 (MR) 分析 2 型糖尿病 (T2DM) 与年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 之间潜在的因果关系。

方法: 本研究提取 FinnGen 数据库中 T2DM 与 ARMD 数据, 将逆方差加权 (IVW) 作为主要分析方法, MR-Egger 回归和加权中位数 (WM) 作为补充方法分析二者之间的潜在关系, 利用 Cochran Q 检验、MR-Egger 回归截距进行敏感性分析, 并将 P 值作为研究结果指标。

结果: IVW 分析显示, T2DM 与渗出性 ARMD 之间存在因果关系 ($OR=1.14$, $95\%CI$ 1.01~1.28, $P=0.021$), 但与萎缩性 ARMD 的发病无明显关联 ($OR=0.96$, $95\%CI$ 0.86~1.07, $P=0.554$)。敏感性分析结果证实结果不存在异质性及多效性, 分析结果可靠。

结论: T2DM 与渗出性 ARMD 之间存在因果关系, 由于 ARMD 具有高致盲率, 认识和控制 ARMD 的危险因素对降低其患病率及早诊早治具有重要意义。

关键词: 2 型糖尿病; 渗出性年龄相关性黄斑变性; 萎缩性年龄相关性黄斑变性; 孟德尔随机化; 逆方差加权

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.9.30

Causality between type 2 diabetes mellitus and age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study

Zhao Liu^{1,2}, Qiu-Yuan Wang^{1,2}, Qian Xie², Shan-Jun Cai¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.31871261); Science and Technology Support Plan Project of Guizhou Province (No.2023265)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Guizhou Eye Hospital; Guizhou Branch of National Eye Disease Clinical Research Center; Special Key Laboratory of Ocular Diseases of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China; ²Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Shan-Jun Cai. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Guizhou Eye Hospital; Guizhou Branch of National Eye Disease Clinical Research Center; Special Key Laboratory of Ocular Diseases of Guizhou Province, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. caishanjun@163.com

Received: 2023-04-27 Accepted: 2023-07-27

Abstract

• AIM: To analyze the causality between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and age-related macular degeneration (ARMD) based on two-sample Mendelian randomization (MR).

• METHODS: T2DM and ARMD samples were extracted from the FinnGen database. Inverse variance weighted (IVW) was used as the main analysis method, MR-Egger and weighted median (WM) as supplementary methods to analyze the potential relationship between them. In addition, Cochran Q test and MR-Egger intercept were also used to analyze the sensitivity, and the P-value was used as the index of research results.

• RESULTS: IVW showed that T2DM was associated with the incidence of exudative ARMD ($OR=1.14$, $95\%CI$ 1.01~1.28, $P=0.021$), but it was not significantly associated with the incidence of atrophic ARMD ($OR=0.96$, $95\%CI$ 0.86~1.07, $P=0.554$). The results of sensitivity analysis confirmed that there was no heterogeneity and pleiotropy in this study, and the results were reliable.

• CONCLUSION: There is a causal relationship between T2DM and exudative ARMD. Considering the high rate of blindness caused by ARMD, it is of great significance to recognize and control the risk factors of ARMD to reduce its prevalence rate and early diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; exudative age-related macular degeneration; atrophic age-related macular degeneration; Mendelian randomization; inverse variance weighted

Citation: Liu Z, Wang QY, Xie Q, et al. Causality between type 2 diabetes mellitus and age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(9):1573-1577

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是老年人群低视力乃至失明的主要原因^[1]。目前全球 ARMD 的总患病率约为 8.69% (年龄 45~85 岁), 预计到 2040 年, 患者数量将增长至 2.88 亿^[2]。因此, 对于 ARMD 危险因素的研究及预防成为目前临床工作中的重要研究方向。2007 年, Klein 等^[3]进行的一项观察性研究发现, 糖尿病病史与晚期渗出性 ARMD 的发病相关。但 Chakravarthy 等^[4]进行的一项荟萃分析表明, 糖尿病病史与 ARMD 的发病无明确联系。分析上述研究结果的差异可能是由于观察性流行病学研究中固有的偏见或混杂因素 (如样本量小, 人口统计特征的异质性, 反向原因和选择偏见) 导致的。尽管随机对照试验是确定暴露与结果之间因果关系的黄金标准, 但由于混杂因素和反向因果关系, 依然可能出现偏差^[5]。因此, 本研究利用单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 结合孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 分析的方法研究暴露 (T2DM) 和结果 (ARMD) 之间的关系^[6-7]。与传统的观察性研究相比, MR 不容易受到混杂因素的影响。

1 资料和方法

1.1 资料 本研究数据使用 FinnGen 数据库 (<https://www.finnngen.fi/en>) 中全基因组关联分析 (Genome Wide Association Study, GWAS) 公共可用数据, 纳入暴露 (T2DM) 公共可用数据集 (病例组 17268 例, 对照组 184778 例, 欧洲人群), 同时根据《中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南 (2023 年)》^[2] 将结局 (ARMD) 公共可用数据集分为渗出性 ARMD 数据集 (病例组 2114 例, 对照组 206601 例, 欧洲人群) 和萎缩性 ARMD 数据集 (病例组 2469 例, 对照组 206221 例, 欧洲人群)。研究设计满足以下条件: (1) 遗传工具可预测目标暴露 ($P < 5 \times 10^{-8}$); (2) 遗传工具与潜在的混杂因素无关; (3) 遗传工具仅通过目标暴露影响结果^[7]。

1.2 方法

1.2.1 SNPs 的筛查 IVs 的筛查条件: $P < 5 \times 10^{-8}$, 连锁不平衡 (LD, $r^2 \leq 0.001$), 满足 Hardy-Weinberg 平衡 (H-W), 遗传距离 $< 10\ 000\text{kb}$ 。收集每个 SNP 的主要等位基因、等位基因频率、 β 值、 P 值和标准误差^[8]。计算 IVs 的 F 值, 确保 $F > 10$ 的 IVs 被纳入研究, 以避免弱 IVs 所引起的偏差^[9]。此外, 通过 Phenosanner 平台筛查后发现 rs55993634 与 ARMD 存在关联, 予以排除。经数据协调后, 最终本研究纳入 30 个 SNPs。

1.2.2 MR 分析方法 采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW)、加权中位数 (weighted median, WM)、MR-Egger 回归并结合森林图分析 T2DM 与 ARMD 之间的潜在关系以保证结果的可靠性^[10-11]。当 $P < 0.05$ 时证明暴露 (T2DM) 与结果 (ARMD) 之间存在因果关系^[10-11]。

1.2.3 敏感性分析 采用 Cochran Q 检验的 P 值判断分析

结果是否存在异质性, 当 $P \geq 0.05$ 时, 认为因果分析不存在异质性^[12-14]。漏斗图也用于检测异质性, 当 SNPs 分布对称时表示结果不存在异质性^[13-14]。多效性通过 MR-Egger 回归进行评估, 并结合散点图中 MR-Egger 回归截距进行分析^[13]。此外, 为了评估每个 SNP 的影响, 使用留一分析计算每个 SNP 的综合影响^[7]。

2 结果

2.1 MR 分析 IVW 分析显示, T2DM 与渗出性 ARMD 的发病存在联系, 且增加了渗出性 ARMD 的发病风险 ($OR = 1.14, 95\%CI\ 1.01 \sim 1.28, P = 0.021$), MR-Egger 回归分析结果 ($OR = 1.30, 95\%CI\ 1.01 \sim 1.67, P = 0.049$) 支持上述结论。尽管 WM 分析结果 ($OR = 1.10, 95\%CI\ 0.93 \sim 1.30, P = 0.257$) 并无统计学意义, 但其结果的方向与上述两种分析方法相同 (表 1), 由于 IVW 分析结果最具判断价值, 且该结果与森林图相吻合 (图 1), 因此认为 T2DM 与渗出性 ARMD 的发病相关。IVW、WM、MR-Egger 回归分析结果均显示, T2DM 与萎缩性 ARMD 的发病无相关性。上述结果表明, T2DM 患者发生渗出性 ARMD 的风险增加, 但与发生萎缩性 ARMD 无明显联系。

2.2 敏感性分析 异质性分析结果显示, 对于渗出性 ARMD, IVW 分析 (Cochran $Q = 24.68, P = 0.694$) 和 MR-Egger 回归分析 (Cochran $Q = 23.38, P = 0.713$) 均未出现异质性; 对于萎缩性 ARMD, IVW 分析 (Cochran $Q = 30.99, P = 0.365$) 和 MR-Egger 回归分析 (Cochran $Q = 29.07, P = 0.408$) 也均未出现异质性。多效性分析结果显示, 渗出性 ARMD (Intercept = $-0.018, P = 0.264$) 和萎缩性 ARMD (Intercept = $-0.020, P = 0.184$) 的分析结果均不存在多效性。散点图分析也证明了上述结果 (图 2)。漏斗图表明可能的干扰因素对因果联系产生影响的可能性较小 (图 3)。留一敏感性分析表明, 依次剔除 T2DM 的每个 SNP 后, 剩余的 SNPs 对分析结果未产生显著影响 (图 4)。

3 讨论

本研究通过双样本 MR 分析发现, T2DM 与渗出性 ARMD 发生之间存在潜在因果关系, 为后续进一步研究提供了有利的参考。

IVW 方法评估每个 SNP 对结果的影响, 并以结果作为权重进行 Meta 分析, 以评价综合因果效应^[15]。本研究中, IVW 假设认为这些 SNPs 无多效性, 同时考虑到 GWAS 的结果多为表型标准化后做出来的, 故认为结果和暴露之间是正比例关系, 此外, IVW 的统计效能也最具有参考价值^[15]。因此, 本研究将 IVW 分析作为 MR 分析的主要方法, 将 WM、MR-Egger 回归以及森林图分析作为补充分析方法以提高研究结果的可靠性。本研究发现, T2DM 患者发生渗出性 ARMD 的风险增加, 但与萎缩性 ARMD 的发生无明显联系。Lee 等^[16]通过一项回顾性队列研究也同样证明 T2DM 患者发生渗出性 ARMD 的几率增加。但 Chakravarthy 等^[4]通过一项大型 Meta 分析发现, 糖尿病病史与 ARMD 的发生发展之间并无确定联系。导致上述研

表 1 T2DM 与 ARMD 发病风险之间因果关系的 MR 分析结果

分组	IVW		WM		MR-Egger	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
渗出性 ARMD	1.14 (1.01~1.28)	0.021	1.10 (0.93~1.30)	0.257	1.30 (1.01~1.67)	0.049
萎缩性 ARMD	0.96 (0.86~1.07)	0.554	0.90 (0.77~1.06)	0.228	1.12 (0.88~1.42)	0.354

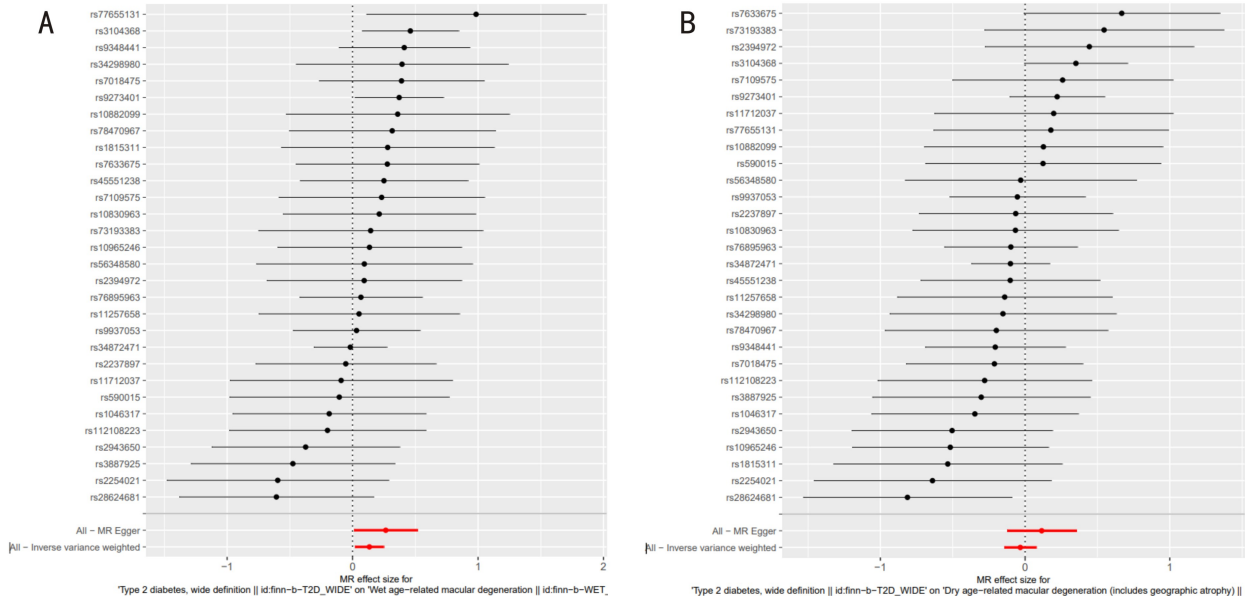


图 1 SNPs 森林图分析 A: 渗出性 ARMD; B: 萎缩性 ARMD。

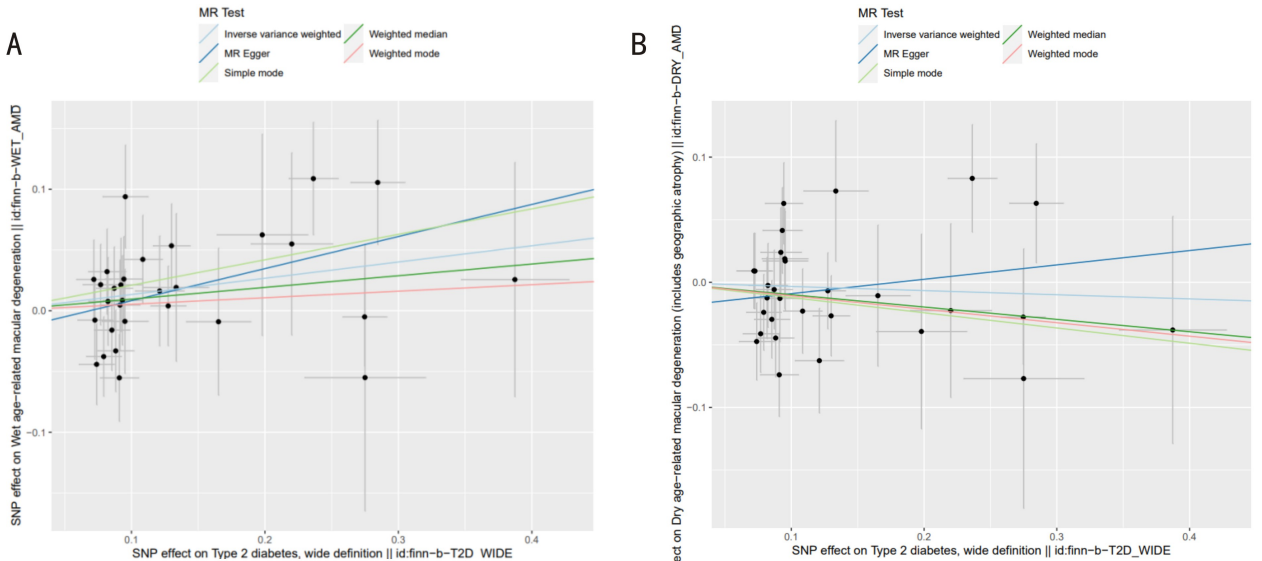


图 2 SNPs 散点图分析 A: 渗出性 ARMD; B: 萎缩性 ARMD。

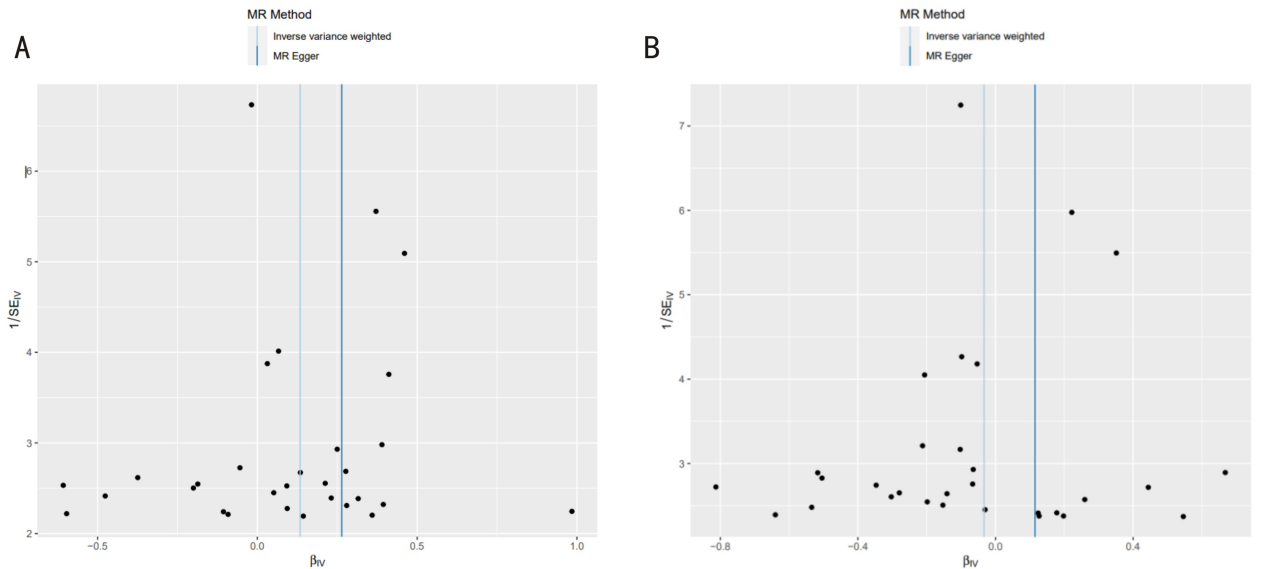


图 3 T2DM 与 ARMD 基因预测漏斗图 A: 渗出性 ARMD; B: 萎缩性 ARMD。

究结果差异的原因可能是样本量、人口统计特征的异质性
 及选择偏见等,本研究通过 MR 分析 T2DM 与 ARMD 之间

的潜在联系,有效避免了上述干扰因素,使得分析结果更
 具参考价值。

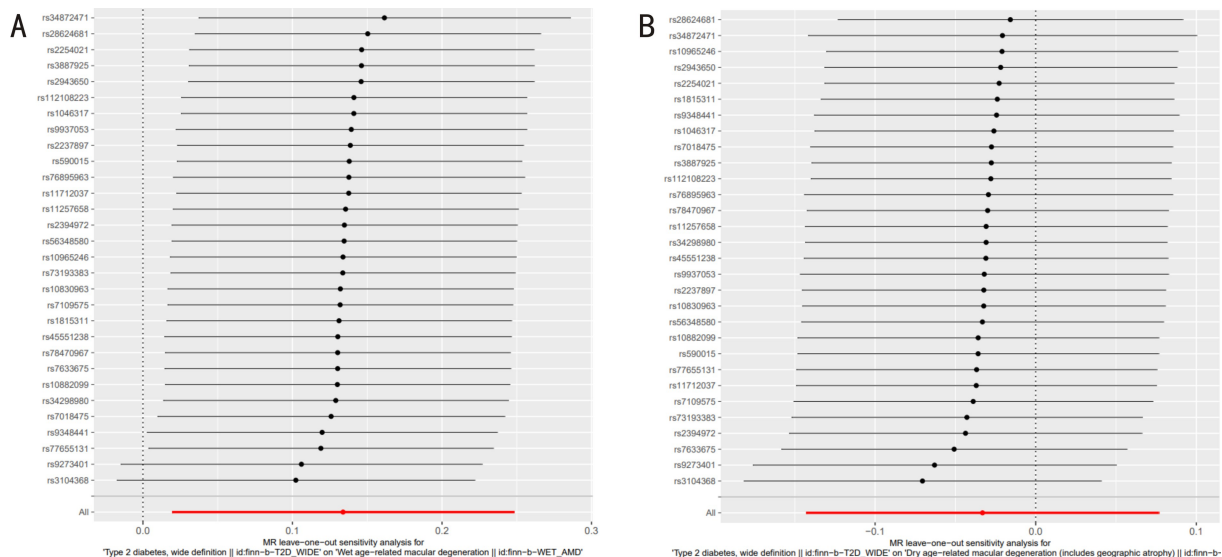


图4 SNPs留一分析 A:渗出性ARMD;B:萎缩性ARMD。

如果研究结果存在异质性则表明分析结果受到混杂因素的干扰导致数据的准确性受到影响^[17]。因此,本研究采用 Cochran Q 检验的 P 值以及漏斗图进行异质性分析,结果表明,对于渗出性 ARMD,IVW 分析 (Cochran $Q = 24.68, P = 0.694$) 和 MR-Egger 回归分析 (Cochran $Q = 23.38, P = 0.713$) 均未出现异质性,同样,对于萎缩性 ARMD,IVW 分析 (Cochran $Q = 30.99, P = 0.365$) 和 MR-Egger 回归分析 (Cochran $Q = 29.07, P = 0.408$) 也均未出现异质性。同时,漏斗图表明 SNPs 分布基本对称,进一步证明本研究结果受到其他混杂因素干扰的可能性较小,MR 分析结果可靠。此外,MR 分析的基本原则是 IVs 只通过暴露影响结果,如果 IVs 可以避免暴露直接影响结果,则该 MR 分析结果无意义^[17]。根据研究结果是否存在多效性可以判断该原则成立与否,因此,本研究通过 MR-Egger 回归截距进行了多效性检测,研究结果表明,渗出性 ARMD (Intercept = $-0.018, P = 0.264$) 和萎缩性 ARMD (Intercept = $-0.020, P = 0.184$) 的分析结果均不存在多效性,进一步证明了本研究结果的有效性及其可靠性。

ARMD 是老年人群低视力乃至失明的主要原因^[1],2040 年全球 ARMD 患者数量预计将达到 2.88 亿^[2]。我国 70 岁以上人群 ARMD 的患病率为 20.2%^[18],且随着我国人口老龄化的加剧,ARMD 患者数量也在持续上升。对于早期及中期 ARMD,既往研究发现补充抗氧化维生素、叶黄素、玉米黄质及矿物质等可延缓视力损伤速度及减少视力严重下降的患者比例^[19-24]。因此,ARMD 的早期诊断及积极监测对于该病的预后至关重要。据国家统计局第七次全国人口普查数据^[25]显示,2020 年我国老年人口 (≥ 60 岁) 占总人口的 18.7% (2.604 亿),其中约 30% 的老年人罹患糖尿病且 T2DM 占 5% 以上。随着人口老龄化的不断加剧及科学的不断进步,部分学者开始分析 T2DM 与 ARMD 这两种老年性疾病之间的联系,但既往研究对于两者的关系仍存有争议^[3-4,16],目前尚不能明确 T2DM 与 ARMD 的发病是否存在可能的联系。同时,尚无大型随机对照研究系统性分析及比较 T2DM 与 ARMD 发病之间的因果关系。

本研究通过 MR 分析 T2DM 与 ARMD 发病之间可能的因果关系以期为后续临床工作提供参考。结果表明,

T2DM 与渗出性 ARMD 的发病存在潜在联系,T2DM 可能促进渗出性 ARMD 的发生。结合既往研究结果认为 T2DM 可能通过引起视网膜微血管的损伤及视网膜结构的改变最终促进渗出性 ARMD 的发生^[26],同时晚期糖基化终末产物的积累和氧化应激或线粒体功能障碍等炎症反应对血流动力学的干扰也与 ARMD 的发生发展密切相关^[27-28]。因此,应该鼓励 T2DM 患者规律地进行眼底病专科复诊以密切监测渗出性 ARMD 及糖尿病相关性视网膜病变的发生。此外,建议及早筛查 T2DM 以预测发生渗出性 ARMD 的风险有利于更多的 T2DM 无症状患者早期诊断,早期治疗。

综上所述,本研究结果表明 T2DM 与渗出性 ARMD 之间存在因果关系。由于 ARMD 具有高致盲率,认识和控制 ARMD 的危险因素对降低其患病率及早诊早治具有重要意义。

参考文献

- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-related macular degeneration preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020; 127 (1):P1-P65
- 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 中国年龄相关性黄斑变性临床诊疗指南(2023年). *中华眼科杂志* 2023;59(5):347-366
- Klein R, Deng YZ, Klein BE, et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol* 2007;143 (3):473-483
- Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010;10:31
- Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized controlled trials. *Chest* 2020;158(1S):S79-S87
- Lee K, Lim CY. Mendelian randomization analysis in observational epidemiology. *J Lipid Atheroscler* 2019;8(2):67-77
- Li L, Ren QY, Zheng Q, et al. Causal associations between gastroesophageal reflux disease and lung cancer risk: a Mendelian randomization study. *Cancer Med* 2023;12(6):7552-7559
- Cai JH, He L, Wang HX, et al. Genetic liability for prescription opioid use and risk of cardiovascular diseases: a multivariable Mendelian randomization study. *Addiction* 2022;117(5):1382-1391

- 9 Zeng YJ, Cao S, Yang H. The causal role of gastroesophageal reflux disease in anxiety disorders and depression: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Psychiatry* 2023;14:1135923
- 10 Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *Eur J Epidemiol* 2017;32(5):377-389
- 11 Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression; the role of the I_2 statistic. *Int J Epidemiol* 2016;45(6):1961-1974
- 12 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol* 2015;44(2):512-525
- 13 Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators. *Am J Epidemiol* 2013;178(7):1177-1184
- 14 Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res* 2014;41:1-25
- 15 Birney E. Mendelian randomization. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2022;12(4):a041302
- 16 Lee H, Han KD, Shin J. Association between glycemic status and age-related macular degeneration: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes Metab* 2023;49(3):101442
- 17 Li X, Cheng SM, Cheng JD, et al. Habitual coffee consumption increases risk of primary open-angle glaucoma: a Mendelian randomization study. *Ophthalmology* 2022;129(9):1014-1021
- 18 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1294-1302
- 19 Research Group AR EDS2. Lutein + Zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(19):2005-2015
- 20 李婵, 任伟, 隋永杰. 叶黄素干预对早期年龄相关性黄斑变性患者视功能的影响. *国际眼科杂志* 2017;17(11):2109-2111
- 21 Souied EH, Delcourt C, Querques G, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology* 2013;120(8):1619-1631
- 22 Huang YM, Dou HL, Huang FF, et al. Changes following supplementation with lutein and Zeaxanthin in retinal function in eyes with early age-related macular degeneration: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2015;99(3):371-375
- 23 Piatti A, Croce A, Mazzacane D, et al. Effect of 2-year nutritional supplementation on progression of age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(2):376-381
- 24 Ma L, Yan SF, Huang YM, et al. Effect of lutein and Zeaxanthin on macular pigment and visual function in patients with early age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(11):2290-2297
- 25 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版). *中国糖尿病杂志* 2022;30(1):2-51
- 26 Tan TN, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol* 2023;13:1077669
- 27 Das UN. Diabetic macular edema, retinopathy and age-related macular degeneration as inflammatory conditions. *Arch Med Sci* 2016;12(5):1142-1157
- 28 Whitcup SM, Nussenblatt RB, Lightman SL, et al. Inflammation in retinal disease. *Int J Inflam* 2013;2013:724648