

· 论 著 ·

新生儿出生体重与母亲2型糖尿病关联的 双向孟德尔随机化研究

沈放如, 杨可, 刘厚璞, 朱家豪, 李迎君

杭州医学院公共卫生学院, 浙江 杭州 311399

摘要: **目的** 探讨新生儿出生体重与母亲2型糖尿病(T2DM)的关联,为早期预防孕产妇T2DM、改善母婴健康提供参考。**方法** 通过与新生儿出生体重、母亲T2DM相关的2项全基因组关联研究(GWAS)收集单核苷酸多态性位点(SNP)资料;采用逆方差加权法,以出生体重相关的26个SNP为工具变量,母亲T2DM为研究结局进行正向孟德尔随机化(MR)分析;以母亲T2DM相关的18个SNP作为工具变量,以新生儿出生体重的母体效应作为研究结局进行反向MR分析。采用Cochran Q检验异质性,采用MR-Egger回归法检验多效性,采用留一法检验结果的稳健性。**结果** Q检验显示存在异质性($P=0.019, 0.038$),均采用随机效应模型。MR分析结果显示,新生儿出生体重每增加1个标准差(≈ 488 g),母亲发生T2DM风险下降29.9% ($OR=0.701, 95\%CI: 0.547 \sim 0.899$);母亲患T2DM可导致新生儿出生体重增加0.074个标准差 ($OR=1.074, 95\%CI: 1.043 \sim 1.106$)。未发现工具变量的水平多效性 ($P=0.241, 0.188$)。逐个剔除SNP后,MR分析结果稳健。**结论** 新生儿出生体重与母亲T2DM发生风险之间存在双向关联。

关键词: 出生体重; 2型糖尿病; 孟德尔随机化

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2023) 05-0384-05

Association between neonatal birth weight and maternal type 2 diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization study

SHEN Fangru, YANG Ke, LIU Houpu, ZHU Jiahao, LI Yingjun

School of Public Health, Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 311399, China

Abstract: Objective To examine the association between neonatal birth weight and maternal type 2 diabetes (T2DM), so as to provide insights into the formulation of the early T2DM prevention and improvements of maternal and children health. **Methods** Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) were collected from two genome-wide association studies (GWAS) that examined the association between neonatal birth weight and maternal T2DM. Inverse variance weighted method was employed for forward Mendelian randomization with 26 birth weight-associated SNPs as instrumental variables and maternal T2DM as the study outcome and for reverse Mendelian randomization with 18 maternal T2DM-associated SNPs as instrumental variables and maternal effects of neonatal birth weight as the study outcome. The heterogeneity was examined using Cochran's Q test, and the pleiotropy was evaluated using MR-Egger regression, while the robustness of the results was evaluated using leave-one-out test. **Results** Cochran's Q test detected heterogeneity across two studies ($P=0.019, 0.038$), and random effect models were employed. Mendelian randomization showed that an increase in neonatal birth weight by per standard error (approximately 488 g) resulted a 29.9% reduction in the risk of maternal T2DM ($OR=0.701, 95\%CI: 0.547-0.899$), and maternal T2DM increased the neonatal birth weight by 0.074 standard errors ($OR=1.074, 95\%CI: 1.043-1.106$). No horizontal pleiotropy was seen for instrumental variables ($P=0.241, 0.188$). With each SNP excluded in turn, the results of Mendelian randomization study were robust. **Conclusion** There are bidirectional associations between neonatal birth weight and risk of maternal T2DM.

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.05.004

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202113023001)

作者简介: 沈放如, 本科在读

通信作者: 李迎君, E-mail: 2016034036@hmc.edu.cn

Keywords: birth weight; type 2 diabetes mellitus; Mendelian randomization

新生儿出生体重与母亲健康密切相关，常作为母亲妊娠期心脏代谢和脂质代谢的评价指标^[1-2]。多项队列研究显示，新生儿出生体重增加可导致母亲2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）发病风险升高^[3-4]。也有研究发现，新生儿出生体重受母体血糖水平的影响^[5-6]。既往队列研究为母亲T2DM与新生儿出生体重的因果关联提供了支持性依据，但同时受到孕产妇生活方式、饮食习惯、孕期体质指数（BMI）等混杂因素的影响，可能导致因果推断不准确^[7]。孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是一种使用单核苷酸多态性位点（single nucleotide polymorphism, SNP）作为工具变量，探索风险因素与结局之间是否存在因果效应的方法，因为它遵循“亲代等位基因随机分配给子代”的遗传定律，从而不受外界环境因素的干扰，可弥补观察性研究的不足^[8]。本研究旨在采用双向MR方法分析新生儿出生体重与母亲T2DM之间的因果关联，以便制定有效的早期防制策略，降低多代T2DM及其他相关慢性病的疾病负担。

1 资料与方法

1.1 资料来源

与新生儿出生体重相关的全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）汇总数据来自WARRINGTON等^[9]对早期生长遗传学联盟（Early Growth Genetics Consortium, EGG联盟）和英国生物银行（UK biobank, UKB）数据（样本量为230 069人）的Meta分析。该研究通过新生儿出生时记录、产科/医疗记录、与母亲访谈或新生儿成年后自我报告收集出生体重信息，采用结构方程模型进行母体和胎儿遗传对新生儿出生体重影响的无偏估计，使用模型调整后的母体和胎儿效应估计值的置信区间确定仅具有母体效应并与新生儿出生体重显著相关的SNP。与母亲T2DM相关的GWAS汇总数据来自MAHAJAN等^[10]对欧洲女性（包括30 053例病例，434 336名对照）的性别差异化Meta分析。该研究采用固定效应元分析和逆方差加权法对T2DM关联数据进行汇总，并通过基因组控制的方法对未调整BMI的Meta分析进行残余膨胀校正。由于双向MR要求暴露与结局样本相互独立，本研究使用剔除了UKB受试者的女性T2DM相关的GWAS汇总数据。

1.2 方法

1.2.1 工具变量

工具变量应满足以下3个基本假

设：（1）与研究的暴露高度相关；（2）与任何其他影响结局的混杂因素都无关；（3）仅通过暴露影响结局，本身与结局无关^[11]。因此，本研究筛选出的工具变量与表型之间存在显著关联（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ， $r^2 < 0.001$ ，遗传距离=10 000 kb）且F检验值均大于10满足假设（1）。此外，本研究在phenoscanner数据库（<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk>）中检索了与工具变量相关的所有表型，排除了与结局和相关混杂因素有关的SNP（ $P < 5 \times 10^{-8}$ ）以避免多效性的影响，并采用MR-PRESSO检验剔除异常离群值^[8]满足假设（2）和假设（3）。工具变量筛选流程见图1。

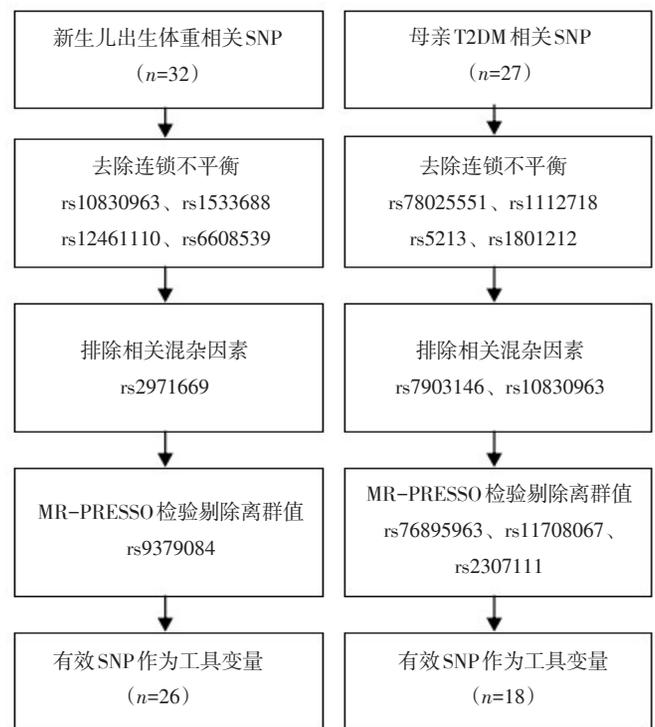


图1 工具变量筛选流程

Figure 1 Flow chart of screening of instrumental variables

1.2.2 双向MR研究设计

新生儿出生体重与母亲T2DM发病关联的正向MR分析以出生体重相关的26个SNP作为工具变量，以母亲T2DM作为研究结局；反向MR分析以母亲T2DM相关的18个SNP作为工具变量，以新生儿出生体重的母体效应作为研究结局。

采用逆方差加权法研究母亲T2DM发病与新生儿出生体重的因果关联。逆方差加权法假设所有的工具变量均为有效工具变量，不考虑截距项的存在并且用结局方差的倒数作为权重进行模型拟合^[12]。采用MR-Egger回归法、加权中位数法对MR分析结果进

行验证和稳定性检验。MR-Egger 回归法用结局方差的倒数作为权重进行拟合，评估暴露对结局的效应^[12]。加权中位数法假设一半工具变量有效，分析暴露与结局之间的因果关联^[13]。

1.2.3 敏感性分析 采用留一法、森林图检验结果的稳健性。留一法依次剔除每个 SNP 后计算剩余 SNP 的结果，当其结果与 MR 分析总效应量基本一致时，提示分析结果是稳健的^[8]。采用 Cochran Q 进行异质性检验， $P < 0.05$ 表示存在异质性^[8]。采用 MR-Egger 回归法进行多效性检验，截距项 $P < 0.05$ 表明结果存在水平多效性^[12]。

1.3 统计分析 采用 R 4.2.0 软件 TwoSampleMR

0.5.6、MRPRESSO 1.0 程序包统计分析，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的正向 MR 分析结果 Q 检验显示存在异质性 ($P < 0.05$)，故采用随机效应模型。结果显示，新生儿出生体重每增加 1 个标准差 ($\approx 488 \text{ g}$ ^[14])，母亲 T2DM 发生风险下降 29.9% ($OR = 0.701$, $95\%CI: 0.547 \sim 0.899$)，见表 1 和图 2。MR-Egger 回归法未发现工具变量的水平多效性 ($P = 0.241$)。逐个剔除 SNP 后，MR 结果稳健，见图 3。

表 1 新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的双向 MR 分析结果

Table 1 Bidirectional MR study of association between neonatal birth weight and maternal T2DM

暴露	结局	SNP	分析方法	OR 值	95%CI	P 值	多效性检验	异质性检验
新生儿出生体重	母亲 T2DM	26	逆方差加权法	0.701	0.547~0.899	5.08×10^{-3}	0.241	0.019
			MR-Egger 回归法	0.456	0.217~0.959	4.93×10^{-2}		
			加权中位数法	0.719	0.538~0.961	2.59×10^{-2}		
母亲 T2DM	新生儿出生体重	18	逆方差加权法	1.074	1.043~1.106	1.64×10^{-6}	0.188	0.038
			MR-Egger 回归法	1.160	1.036~1.300	2.08×10^{-2}		
			加权中位数法	1.092	1.055~1.130	3.89×10^{-7}		

2.2 新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的反向 MR 分析结果 Q 检验显示存在异质性 ($P < 0.05$)，故采用随机效应模型。结果显示，母亲患 T2DM 可导致新生儿出生体重增加 0.074 个标准差 ($OR = 1.074$, $95\%CI: 1.043 \sim 1.106$)，见表 1 和图 4。MR-Egger 回归法未发现工具变量的水平多效性 ($P = 0.188$)。逐个剔除 SNP 后，MR 分析结果稳健，见图 5。

3 讨论

本研究通过双向 MR 法发现新生儿出生体重与母亲 T2DM 存在双向关联，为孕产妇产前血糖干预及产后早期筛查指标提供了依据，有助于优化妇幼保健措施，降低易感人群 T2DM 的发病风险。

正向 MR 分析结果显示，新生儿低出生体重可增加母亲患 T2DM 的风险，与 JAMES-TODD 等^[15]发现足月低出生体重儿的母亲 T2DM 发病风险增加 ($HR = 1.620$, $95\%CI: 1.010 \sim 2.590$) 的结果一致。也有部分观察性研究报道，新生儿高出生体重与母亲患 T2DM 的长期风险有关^[3-4]。但 T2DM 作为一种代谢性疾病，受环境与遗传等多种因素的共同影响^[16]，这些研究未考虑到母亲饮食、生活习惯和孕期 BMI

等混杂因素的影响，因此可能放大了巨大儿与母亲 T2DM 之间的关联^[7]。

反向 MR 分析结果显示，母亲 T2DM 可导致新生儿出生体重增加，与 CHEN 等^[17]的研究结论一致。多项观察性研究也报告了母亲患 T2DM 与新生儿出生体重大于胎龄儿的风险有关：STRØM-ROUM 等^[5]研究发现，母亲患 T2DM 可导致新生儿出生体重增加 192 g ($95\%CI: 166 \sim 233 \text{ g}$)；TYRRELL 等^[6]基于英国生物样本库的研究发现母亲患 T2DM 可导致新生儿出生体重增加 59 g ($95\%CI: 36 \sim 54 \text{ g}$)。多数学者认为 T2DM 主要通过 2 种途径影响胎儿生长：一是通过改变母体血糖间接影响胎儿生长^[18]，二是通过母体遗传效应直接影响胎儿生长^[19]。本研究结果支持母体遗传效应对新生儿出生体重的调控作用。

本研究的局限主要在于未从新生儿出生体重的母体效应 GWAS 汇总数据中排除 T2DM 患者，虽然对其中与 T2DM 相关的 SNP 进行了排除，不会影响结果的稳健性，但可能在一定程度上导致结果的异质性。本研究对象为欧洲人群，影响结果的外推，今后应使用多地区人群样本进一步验证。

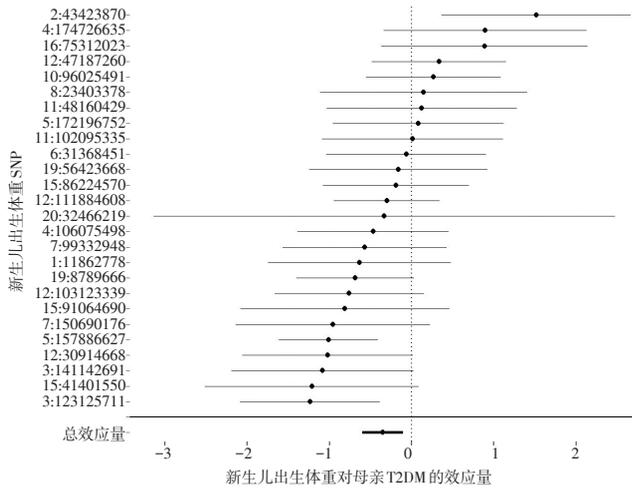


图2 新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的正向 MR 分析森林图

Figure 2 Forest plot for forward MR of the association between neonatal birth weight and maternal T2DM

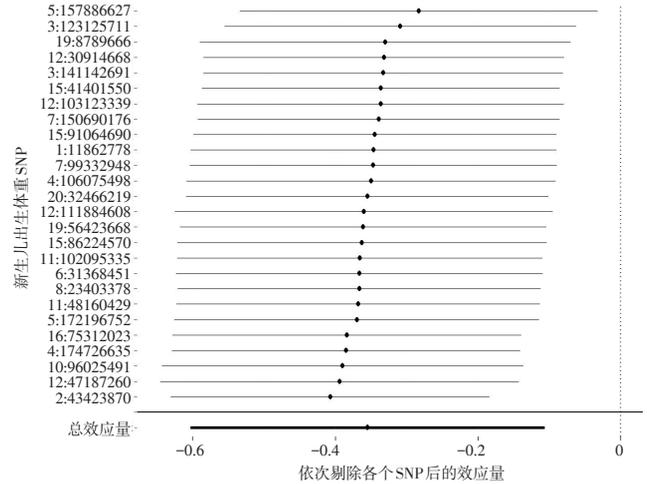


图3 逐个剔除 SNP 后新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的正向 MR 分析森林图

Figure 3 Forest plot for forward MR of the association between neonatal birth weight and maternal T2DM after removal of SNPs one by one

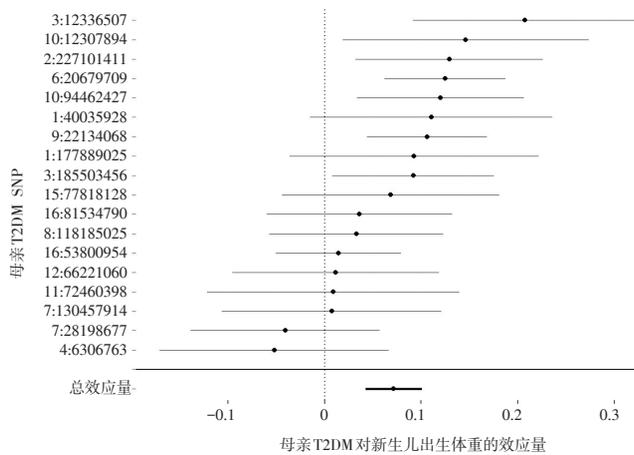


图4 新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的反向 MR 分析森林图

Figure 4 Forest plot for reverse MR of the association between neonatal birth weight and maternal T2DM

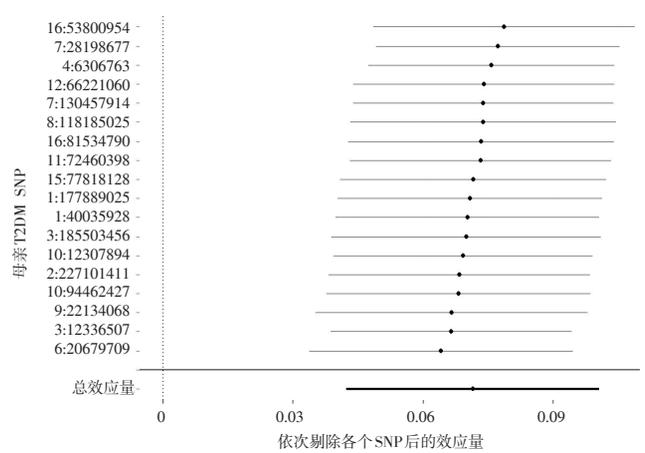


图5 逐个剔除 SNP 后新生儿出生体重与母亲 T2DM 关联的反向 MR 分析森林图

Figure 5 Forest plot for reverse MR of the association between neonatal birth weight and maternal T2DM after removal of SNPs one by one

参考文献

[1] SARAVANAN P. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health [J]. *Lancet Diabetes Endo*, 2020, 8 (9): 793-800.
 [2] METZGER B E, LOWE L P, DYER A R, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (19): 1991-2002.
 [3] NAVAR K V, SECHER N J, OVESEN P G, et al. Offspring preterm birth and birth size are related to long-term risk of maternal diabetes [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28 (5): 427-432.
 [4] NHAM T, READ S H, GIANNAKEAS V, et al. The association between offspring birthweight and future risk of maternal diabetes: a population-based study [J/OL]. *Diabetic Med*, 2022, 40 (2)

[2023-03-31]. <https://doi.org/10.1111/dme.14991>.

[5] STRØM-ROUM E M, JUKIC A M, ESKILD A. Offspring birthweight and placental weight—does the type of maternal diabetes matter? A population-based study of 319 076 pregnancies [J]. *Acta Obstet Gyn Scan*, 2021, 100 (10): 1885-1892.
 [6] TYRRELL J S, YAGHOOTKAR H, FREATHY R M, et al. Parental diabetes and birthweight in 236 030 individuals in the UK biobank study [J]. *Int J Epidemiol*, 2013, 42 (6): 1714-1723.
 [7] CHIA A R, CHEN L W, LAI J S, et al. Maternal dietary patterns and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10 (4): 685-695.

(下转第 409 页)

参考文献

- [1] 陈湃韩, 陈慧峰, 邹剑明. 低剂量电离辐射长期接触健康效应研究进展 [J]. 中国辐射卫生, 2022, 31 (1): 99-104.
- [2] 张曼宇, 刘宁, 陈惠鹏, 等. 低剂量电离辐射与放射工作人员甲状腺激素的剂量-反应关系 [J]. 中国辐射卫生, 2021, 30 (4): 397-401, 406.
- [3] 董瑞凤, 吴庆东, 苏丽霞, 等. 职业照射与甲状腺功能损伤研究进展 [J]. 中国职业医学, 2022, 49 (1): 111-115, 120.
- [4] 易井萍, 戴亚欣, 张永利, 等. 舟山市居民碘营养水平及甲状腺结节患病率调查 [J]. 预防医学, 2018, 30 (6): 600-602.
- [5] 任艳军, 张铁威, 刘庆敏, 等. 杭州市居民膳食模式与甲状腺癌的病例对照研究 [J]. 预防医学, 2020, 32 (11): 1081-1085.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 职业性外照射个人监测规范: GBZ 128—2019 [S]. 2019.
- [7] 齐素芹, 杜汉其, 刘安生, 等. 武汉市 2017 年放射工作人员个人剂量监测结果分析 [J]. 中国职业医学, 2020, 47 (5): 618-621.
- [8] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 电离辐射防护与辐射源安全防护基本标准: GB 18871—2002 [S]. 2002.
- [9] 鲁碧峰, 殷文军, 徐甜, 等. 低剂量 X 射线电离辐射与放射工作人员甲状腺功能的关联分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40 (10): 733-736.
- [10] 徐汉丽, 刘丹. 电离辐射对心血管内科医务人员甲状腺功能的影响 [J]. 中国辐射卫生, 2022, 31 (5): 626-630.
- [11] LIN Z, CHEN L, FANG Y, et al. Longitudinal study on the correlations of thyroid antibody and thyroid hormone levels after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma with radiation-induced hypothyroidism [J]. Head Neck, 2014, 36 (2): 171-175.
- [12] 杨智勇, 钱小莲. 南京市 4 209 例放射工作人员甲状腺功能结果分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32 (15): 1898-1900, 1904.
- [13] 杨勇, 王强, 俞爱青, 等. 低剂量电离辐射对放射工作人员甲状腺的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32 (3): 354-358.
- [14] SOSIC-JURJEVIC B, FILIPOVIC B, MILOSEVIC V, et al. Chronic estradiol exposure modulates thyroid structure and decreases T4 and T3 serum levels in middle-aged female rats [J]. Horm Res, 2005, 63 (1): 48-54.
- [15] 买哈巴·木合塔尔, 古丽达娜·塔布斯别克, 马晓薇, 等. 碘和雌激素水平与甲状腺乳头状癌的关联研究 [J]. 预防医学, 2022, 34 (6): 577-580.

收稿日期: 2023-01-13 修回日期: 2023-04-07 本文编辑: 吉兆洋

(上接第 387 页)

- [8] CARNEGIE R, ZHENG J, SALLIS H M, et al. Mendelian randomisation for nutritional psychiatry [J]. Lancet Psychiat, 2020, 7 (2): 208-216.
- [9] WARRINGTON N M, BEAUMONT R N, HORIKOSHI M, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors [J]. Nat Genet, 2019, 51 (5): 804-814.
- [10] MAHAJAN A, TALIUN D, THURNER M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps [J]. Nat Genet, 2018, 50 (11): 1505-1513.
- [11] EVANS D M, SMITH D G. Mendelian randomization: new applications in the coming age of hypothesis-free causality [J]. Annu Rev Genom Hum G, 2015, 16: 327-350.
- [12] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method [J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32 (5): 377-389.
- [13] BOWDEN J, SMITH D G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. Genet Epidemiol, 2016, 40 (4): 304-314.
- [14] ZENG P, ZHOU X. Causal association between birth weight and adult diseases: evidence from a Mendelian randomization analysis [J/OL]. Front Genet, 2019, 10 [2023-03-31]. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00618>.
- [15] JAMES-TODD T M, KARUMANCHI S A, HIBERT E L, et al. Gestational age, infant birth weight, and subsequent risk of type 2 diabetes in mothers: Nurses' Health Study II [J/OL]. Prev Chronic Dis, 2013, 10 [2023-03-31]. <http://dx.doi.org/10.5888/pcd10.120336>.
- [16] EVANS D M, MOEN G H, HWANG L D, et al. Elucidating the role of maternal environmental exposures on offspring health and disease using two-sample Mendelian randomization [J]. Int J Epidemiol, 2019, 48 (3): 861-875.
- [17] CHEN J, BACELIS J, SOLE-NAVAIS P, et al. Dissecting maternal and fetal genetic effects underlying the associations between maternal phenotypes, birth outcomes, and adult phenotypes: a mendelian-randomization and haplotype-based genetic score analysis in 10 734 mother-infant pairs [J/OL]. PLoS One, 2020, 17 (8) [2023-03-31]. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003305>.
- [18] LI J H, SZCZERBINSKI L, DAWED A Y, et al. A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas [J]. Diabetes, 2021, 70 (1): 293-300.
- [19] BEAUMONT R N, WARRINGTON N M, CAVADINO A, et al. Genome-wide association study of offspring birth weight in 86 577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics [J]. Hum Mol Genet, 2018, 27 (4): 742-756.

收稿日期: 2023-01-13 修回日期: 2023-03-31 本文编辑: 徐文璐