

# 血糖特征与结直肠良性肿瘤因果关联的孟德尔随机化研究

雷蕾<sup>1</sup>, 陈玥桥<sup>2</sup>, 马豪<sup>1</sup>, 刘傲男<sup>1</sup>, 杨艳芳<sup>1</sup>

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院流行病与卫生统计学系, 四川 成都 610041

2. 重庆市江北区疾病预防控制中心

**摘要:** **目的** 探索血糖特征(空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗)与结直肠良性肿瘤(结直肠腺瘤、直肠良性肿瘤、结肠良性肿瘤)发病之间的因果关系。**方法** 血糖特征的工具变量数据来自 MAGIC 和 GLGCL 联盟, 结直肠良性肿瘤的全基因组数据来源于 FinnGen 联盟。研究采用随机效应逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW)、MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median method, WMM)三种回归模型对四项血糖特征与结直肠良性肿瘤的因果关系进行孟德尔随机化分析。**结果** IVW 模型计算结果显示空腹血糖( $OR=0.999$ ,  $95\%CI: 0.997 \sim 1.001$ )、空腹胰岛素( $OR=1.002$ ,  $95\%CI: 0.998 \sim 1.006$ )、糖化血红蛋白( $OR=1.001$ ,  $95\%CI: 0.999 \sim 1.004$ )、胰岛素抵抗( $OR=0.999$ ,  $95\%CI: 0.997 \sim 1.002$ )与结直肠腺瘤之间无因果关系;空腹血糖( $OR=0.909$ ,  $95\%CI: 0.684 \sim 1.209$ )、空腹胰岛素( $OR=1.220$ ,  $95\%CI: 0.706 \sim 2.107$ )、糖化血红蛋白( $OR=0.678$ ,  $95\%CI: 0.440 \sim 1.046$ )、胰岛素抵抗( $OR=1.161$ ,  $95\%CI: 0.810 \sim 1.663$ )与直肠良性肿瘤之间无因果关系;空腹血糖( $OR=0.966$ ,  $95\%CI: 0.836 \sim 1.116$ )、空腹胰岛素( $OR=1.318$ ,  $95\%CI: 0.906 \sim 1.916$ )、糖化血红蛋白( $OR=1.124$ ,  $95\%CI: 0.882 \sim 1.431$ )、胰岛素抵抗( $OR=1.071$ ,  $95\%CI: 0.875 \sim 1.311$ )与结肠良性肿瘤之间均无因果关联。**结论** 本研究没有发现空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗与结直肠腺瘤、直肠良性肿瘤、结肠良性肿瘤发病之间的因果关系的证据。

**关键词:** 血糖特征; 结直肠肿瘤; 孟德尔随机化; 因果关系

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)05-788-09

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202308409

## A Mendelian randomized study on the causal relationship between glyceemic traits and benign colorectal neoplasm

LEI Lei\*, CHEN Yue-qiao, MA Hao, LIU Ao-nan, YANG Yan-fang

\*Chongqing Jiangbei District Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 610041, China

**Abstract:** **Objective** To explore the causal relationship between the characteristics of glyceemic traits (fasting blood glucose, fasting insulin, glycosylated hemoglobin, and insulin resistance) and benign colorectal neoplasm (colorectal adenomas, benign rectal neoplasm, and benign colon neoplasm). **Methods** The instrumental variables of blood glucose characteristics were extracted from MAGIC and GLGCL alliance, and the genome-wide data of colorectal benign tumors came from Finn-Gen alliance. In this study, random effect inverse-variance weighted method (IVW), MR-Egger regression, and weighted median method (WMM) were used to analyze the causal relationship between four glyceemic traits and benign colorectal neoplasm. **Results** The results of IVW model showed that there was no causal relationship between fasting blood glucose ( $OR=0.999$ ,  $95\%CI: 0.997-1.001$ ), fasting insulin ( $OR=1.002$ ,  $95\%CI: 0.998-1.006$ ), glycosylated hemoglobin ( $OR=1.001$ ,  $95\%CI: 0.999-1.004$ ), insulin resistance ( $OR=0.999$ ,  $95\%CI: 0.997-1.002$ ), and colorectal adenoma. There was no causal relationship between fasting blood glucose ( $OR=0.909$ ,  $95\%CI: 0.684-1.209$ ), fasting insulin ( $OR=1.220$ ,  $95\%CI: 0.706-2.107$ ), glycosylated hemoglobin ( $OR=0.678$ ,  $95\%CI: 0.440-1.046$ ), insulin resistance ( $OR=1.161$ ,  $95\%CI: 0.810-1.663$ ) and rectal benign tumor. There was no causal relationship between fasting blood glucose ( $OR=0.966$ ,  $95\%CI: 0.836-1.116$ ), fasting insulin ( $OR=1.318$ ,  $95\%CI: 0.906-1.916$ ), glycosylated hemoglobin ( $OR=1.124$ ,  $95\%CI: 0.882-1.431$ ), insulin resistance ( $OR=1.071$ ,  $95\%CI: 0.875-1.311$ ) and benign tumors of colon. **Conclusion** There is no evidence of causal relationships of fasting blood glucose, fasting insulin, glycosylated hemoglobin, and insulin resistance with colorectal adenomas, benign rectal neoplasm, and benign colon neoplasm.

**Keywords:** Glyceemic traits; Colorectal neoplasms; Mendelian randomization; Causality

作者简介: 雷蕾(1998—),女,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学

通信作者: 杨艳芳, E-mail: yang2009@scu.edu.cn

在全世界范围内的癌症中, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是第三大死亡原因, 也是第二大伤残源

整寿命年(disability-adjusted life years, DALYs)的原因<sup>[1]</sup>。仅 2020 年一年,全球就报告了 190 万起结直肠癌病例,并造成了 90 万人的死亡<sup>[2]</sup>,并且,中、低收入国家的 CRC 发病率呈现出上升的趋势<sup>[3]</sup>。因此,CRC 预防显得至关重要。CRC 大多起源于结直肠腺瘤(colorectal adenomas, CRA),目前的研究表明,结直肠癌主要有两种前体病变途径:传统的腺瘤途径导致 70%~90% 的 CRC,锯齿状肿瘤途径导致 10%~20% 的 CRC<sup>[4]</sup>。同时 CRA 已被证明是 CRC 的主要前兆<sup>[5]</sup>。在这样的背景下,CRA 被认为是 CRC 发生过程中的可识别和治疗的癌前病变,而这个癌前病变通常需要几年时间才能发展为侵袭性癌症。

先前的流行病学研究表明血糖特征,例如空腹血糖(fasting glucose,FG)、空腹胰岛素(fasting insulin,FI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)<sup>[6-9]</sup>是 CRA 的危险因素之一,这可能是由于胰岛素可以诱导结直肠上皮细胞的增殖和异常隐窝病灶的发展<sup>[10]</sup>,从而导致了 CRA 的发生。但是也有流行病学研究得出了不一致的结果,其结果显示 FG 的升高与 CRA 风险降低相关<sup>[11]</sup>以及 IR、FI、FG、HbA1c 与 CRA 的发生不存在统计学关联<sup>[12-14]</sup>。因此,血糖特征与 CRA 之间的因果关系尚不完全清楚,需要更进一步的研究。

孟德尔随机化(Mendelian redomization,MR)研究使用种系遗传变异作为工具变量来估计暴露和结果的因果效应<sup>[15]</sup>,不易受到常规混杂和反向因果的影响。迄今为止,缺少 MR 研究去分析多种血糖特征与 CRA、直肠良性肿瘤(benign rectal neoplasm,BRN)、结肠良性肿瘤(benign colon neoplasm,BCN)之间的关联。本研究的目的是利用双样本 MR 研究去探索血糖特征(FG、FI、HbA1c、IR)与结直肠良性肿瘤(CRA、BRN、BCN)之间的因果关联。

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本研究采用双样本 MR 来评估血糖特征和结直肠良性肿瘤发病风险之间的因果关系,并且结直肠良性肿瘤发病风险与血糖特征之间的反向 MR 作为孟德尔分析结果的补充。本研究正向 MR 的暴露为 IR、FI、FG、HbA1c,结局为是否患有 CRA、BRN 以及 BCN;反向 MR 的暴露为 CRA 和结直肠息肉(colorectal polyps,CRP),结局为 FI、FG、HbA1c 的血清浓度水平,MR 研究的工具变量采用的是单核苷酸多态性位点(single nucleotide polymorphisms,SNP)。

**1.2 工具变量选择** 对于血糖特征的工具变量,IR 的 SNP 信息来自 2 个不同的队列研究中关于 IR 特征的 meta 分析<sup>[16]</sup>,包括葡萄糖和胰岛素相关性状联

盟(meta-analyses of glucose and insulin-related traits consortium,MAGIC)和全球脂质遗传学联盟(global lipids genetics consortium,GLGC),FI、FG、HbA1c 的 SNP 信息则来自 MAGIC 的 GWAS 的 meta 分析<sup>[17]</sup>,然后对工具变量进行筛选。第一,以  $P < 5 \times 10^{-8}$  为筛选条件,保证所选择的工具变量暴露强相关(IR:48 SNPs;FG:66 SNPs;FI:38 SNPs;HbA1c:74 SNPs);第二,设置连锁不平衡系数  $r^2=0.01$ ,区域宽度为 10 000 kb,排除连锁不平衡,以保证各 SNP 之间相互独立;第三,由于肥胖也是 CRA 的危险因素之一<sup>[6]</sup>,因此利用 phenoscanner (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>,检查日期为 2023 年 7 月, $P < 5 \times 10^{-8}$  为筛选条件)排除了与 BMI 相关的遗传变异(IR:39 SNPs;FG:59 SNPs;FI:29 SNPs;HbA1c:67 SNPs),并在 MR 的分析中,利用 MR-presso 排除异常值,最终的数据集为本研究需要的工具变量。CRA 相关的 SNP 来自的 GWAS 包括 4 314 名 CRA 病例和 5 036 名欧洲血统的对照受试者<sup>[18]</sup>。与 CRP 相关的 SNP 选自美国田纳西州结直肠息肉研究,该研究包括 2 473 例病例和 4 019 例对照<sup>[9]</sup>。去除连锁不平衡的 SNP 后,获得了 19 个 CRA 的 SNP 和 7 个 CRP 的 SNP 作为工具变量进行 MR 分析,经 MR-presso 检验,并未发现异常值。

**1.3 结局的选择** 结局 CRA 的 SNP 信息来自英国生物银行(United Kingdom Biobank,UKB),CRA 的 GWAS ID 是 ukb-b-14210。BRN 和 BCN 的 SNP 信息来自芬兰基因数据的第九轮数据(FinnGen, Round 9)<sup>[20]</sup>,结局 FI、FG、HbA1c 的数据来自 MAGIC 的 GWAS 的 meta 分析<sup>[17]</sup>。上述研究的信息见表 1。本研究所采用的数据均是目前已知的应用广泛、通用度高、可获得的数据,经核实,本研究所选择的暴露和结局的数据来源于不同的样本,因此无样本重叠。

**1.4 统计学分析** 基于 R 语言(4.0.3, <https://www.r-project.org/>)统计软件,运用 TwoSampleMR 包进行 MR 分析。使用逆方差加权(inverse variance weighted,IVW)、MR-Egger 回归和加权中位数法(weighted median method,WMM)进行 MR 分析。IVW 不考虑截距项的存在并且使用结局方差( $SE^2$ )的倒数作为权重来进行拟合,在 IVW 的假设中,我们认为 SNP 是没有多效性的;MR-Egger 回归考虑截距项的存在,此方法可以检测并矫正潜在的多效性引起的偏差;WMM 法计算加权重大小并行排序,当 50%的遗传变异无效时,优先考虑 WMM 法<sup>[21]</sup>。因此本研究采用了三种 MR 分析方法,其中以 IVW 方法为主,MR-Egger 和 WMM 法作为补充分析。本研究采用 Bonferroni 进行多重矫正,校正的公式为  $\alpha(\frac{1}{n})$ ,其中  $\alpha$

为原始检验水准,  $n$  为总检验次数, MR 的总检验次数为  $3 \times 4=12$  次, 因此 MR 分析的结果的校正检验水准是:  $\alpha=0.05/12=0.004$ ; 反向 MR 分析的总检验次数为

$2 \times 3=6$  次, 校正检验水准是  $\alpha=0.05/6=0.008$ ; 敏感性分析的结果的检验水准是  $\alpha=0.05$ 。

表 1 本研究使用的 GWAS 汇总数据  
Table 1 GWAS summary data used in this study

因果方向	变量	来源	PMID	人群纳入标准	人群排除标准	样本量	人群	年份(年)
正向	IR	MAGIC	22885924	全人群(空腹整晚测得的血清血糖指标浓度)	医生诊断为糖尿病;正在接受糖尿病治疗;或空腹血糖 $\geq 7$ mmol/L, 个别研究排除了包括怀孕、非禁食个体和 1 型糖尿病	108 557	欧洲	2017
	FI	MAGIC	34059833	全人群(禁食 8h 以上或者一整晚后测得的血清血糖指标浓度)	医生诊断为糖尿病;正在接受糖尿病治疗;或 $FG \geq 7$ mmol/L, 或(和)HbA1c $\geq 6.5\%$	151 013	欧洲	2021
	FG	MAGIC				200 622	欧洲	2021
	HbA1c	MAGIC				146 806	欧洲	2021
	反向	CRA	UK-Biobank	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ukb-b-14210/	病例:患有结直肠腺瘤或者结直肠息肉 对照:未患结直肠腺瘤或者息肉	NA	462 933 (病例 1 391, 对照 461 542)	欧洲
BRN								
BCN		FinnGen	https://finngen.gitbook.io/documentation/	病例:经医院诊断为结肠良性肿瘤(例如脂肪瘤、平滑肌瘤等) 对照:未患结肠良性肿瘤	NA	377 277 (病例 16 445, 对照 360 832)	芬兰	2023
CRP		Tennessee CRA	24084763	23027627	病例:经镜检,被诊断为任何腺瘤(大小为 $\geq 1$ cm)、家族性结直肠腺瘤或结直肠癌的受试者;对照:对照组是病例的配偶或伴侣、或经匹配的非结直肠癌、腺瘤人群 40~75 岁的人群经镜检,病例:被诊断为任何腺瘤的受试者;对照:无息肉的参与者	无结直肠癌病史 遗传性结直肠癌综合征(即遗传性非息肉性结直肠癌或家族性腺瘤性息肉病)或炎症性肠病、腺瘤或除黑色素瘤皮肤癌以外的任何癌症的既往病史	10 617 6 492 (病例 4 314, 对照 6 303) (病例 2 473, 对照 4 019)	欧洲

1.5 敏感性分析 MR-Egger 截距分析检验水平多效性<sup>[2]</sup>; Cochran  $Q$  检验判断 SNP 是否存在异质性<sup>[23]</sup>; 留一法(leave-one-out sensitivity test)进行敏感性分析, 逐个剔除每套工具变量中的 SNP 后计算 MR 结果, 若余下的 SNP 计算出来的 MR 结果与未剔除 SNP 的总结果不存在较大差异, 则说明 MR 结果是稳健的<sup>[24]</sup>

## 2 结果

2.1 MR 分析 三种方法的回归结果见图 1。使用 IVW 方法获得的 FG、FI、HbA1c、IR 与 CRA 的比值

比(OR)以及 95%置信区间(95%CI)的结果分别为: 0.999 (0.997 ~ 1.001)、1.002 (0.998 ~ 1.006)、1.001 (0.999 ~ 1.004)和 0.999(0.997 ~ 1.002); 与 BNR 的结果分别是: 0.909 (0.684 ~ 1.209)、1.220 (0.706 ~ 2.107)、0.678(0.440 ~ 1.046)和 1.161(0.810 ~ 1.663); 与 BCN 的结果分别是: 0.966 (0.836 ~ 1.116)、1.318 (0.906 ~ 1.916)、1.124 (0.882 ~ 1.431) 和 1.071 (0.875 ~ 1.311)。本研究 MR 分析结果的所有的  $P$  值均大于 0.004。

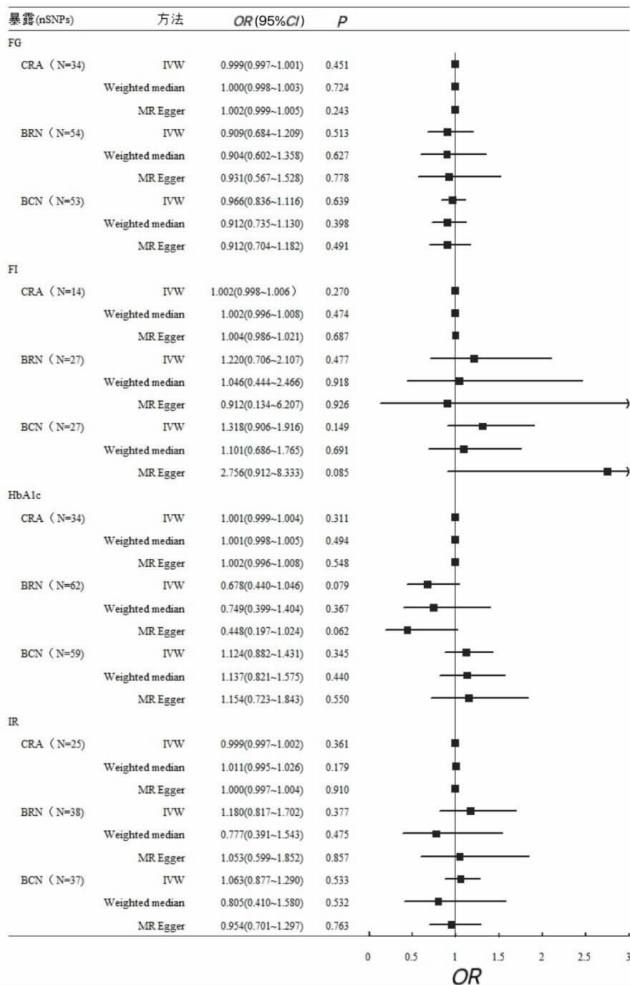


图 1 MR 结果森林图

Figure 1 Forest plot of MR regression results

2.2 反向 MR 三种方法的回归结果见图 2。使用 IVW 方法获得的 CRA 与 FG、FI、HbA1c 的 OR 以及 95% CI 的结果如下:1.000 (0.998 ~ 1.002)、1.000

(0.999 ~ 1.002)和 1.002(1.001 ~ 1.003);CRP 与 FG、FI、HbA1c 的 OR 以及 95% CI 的结果如下:1.109 (1.000 ~ 1.038)、0.993 (0.969 ~ 1.018) 和 1.009 (0.993 ~ 1.025)。仅 CRA 与 HbA1c 的 MR 的结果的 P 值小于 0.008。

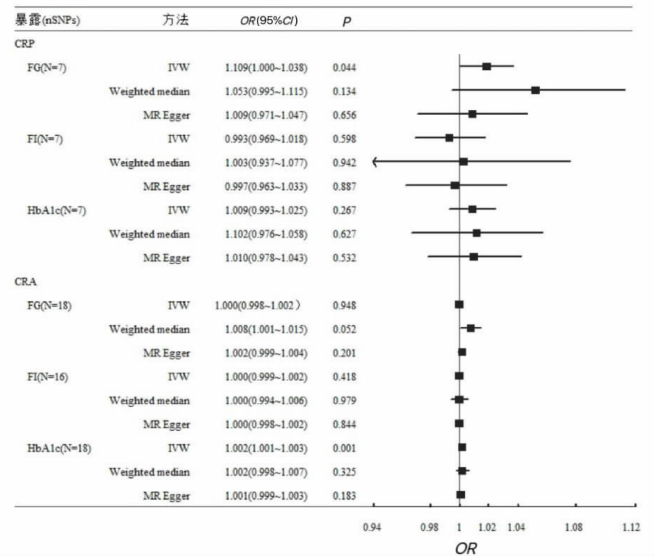


图 2 反向 MR 结果森林图

Figure 2 Forest plot of reverse MR regression results

2.3 敏感性分析 根据本研究工具变量筛选标准, 所筛选出的几组工具变量的  $R^2$  值为 0.13% ~ 1.15%,  $F$  统计量均大于 100, 表明 MR 的结果不太可能受弱工具变量偏倚的影响。MR-Egger 截距分析均  $P > 0.05$ , Cochran  $Q$  检验  $P$  均  $> 0.05$ , 见表 2。本 MR 研究的漏斗图和散点图见图 3、4。漏斗图显示每个 SNP 的因果效应分布基本对称。

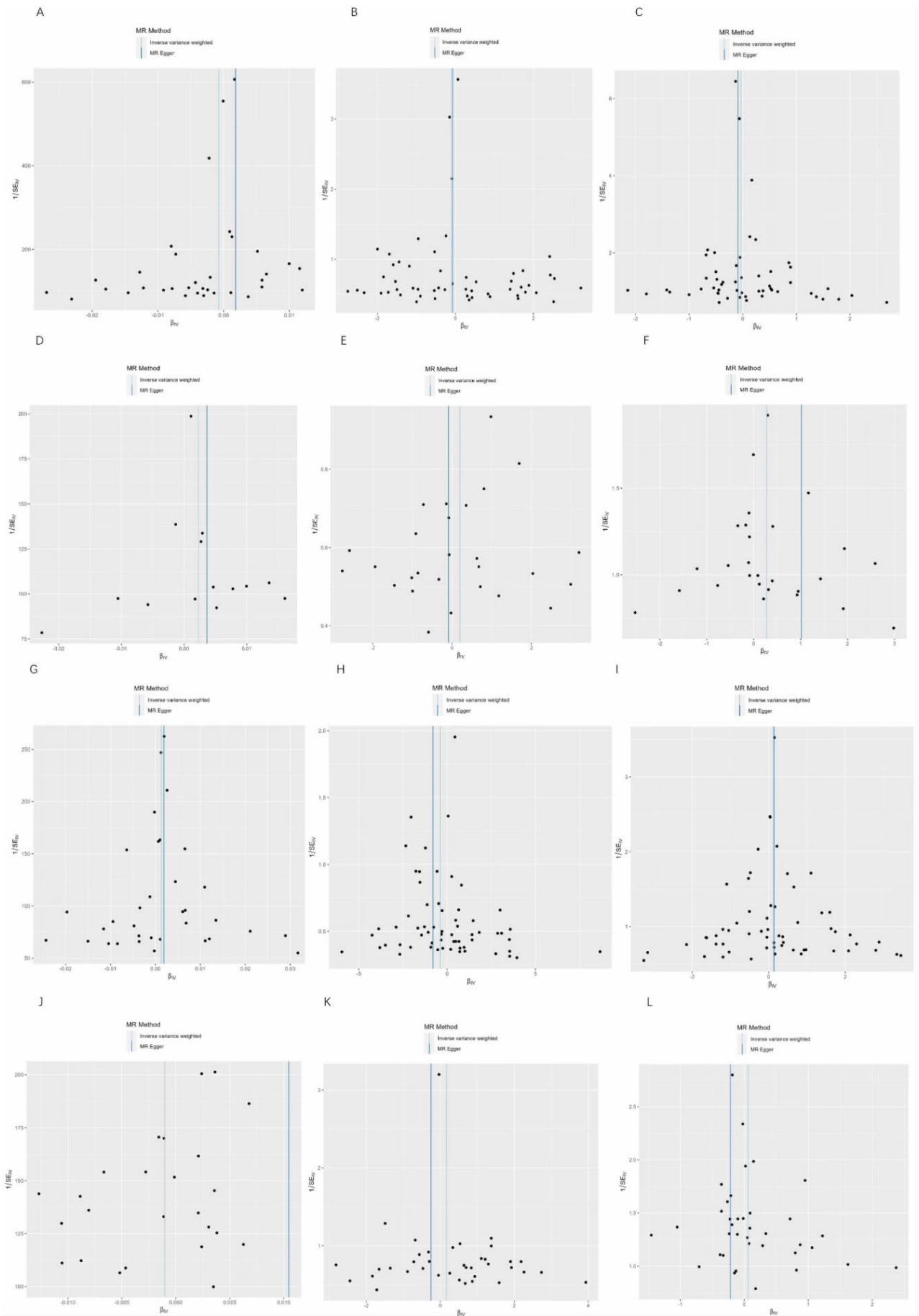
表 2 敏感性分析结果

Table 2 Results of the sensitivity tests

暴露	结局	MR-Egger 回归		Cochran Q 检验		F 统计量	R <sup>2</sup> (%)
		截距	P <sub>截距</sub>	Q 值	P <sub>Q</sub> 值		
IR	CRA	-0.001	0.05	17.537	0.825	>1 000	0.38
	BRN	0.010	0.227	40.149	0.291	>1 000	0.81
	BCN	0.006	0.385	26.852	0.803	>1 000	0.56
FI	CRA	-1.919 × 10 <sup>-5</sup>	0.877	10.631	0.641	187	0.13
	BRN	0.005	0.756	19.420	0.818	324	0.22
	BCN	-0.013	0.178	32.444	0.179	354	0.24
FG	CRA	-7.982 × 10 <sup>-5</sup>	0.052	46.267	0.142	>1 000	0.96
	BRN	-0.001	0.909	58.382	0.284	>1 000	1.15
	BCN	0.002	0.596	47.334	0.658	>1 000	1.14
HbA1c	CRA	-9.032 × 10 <sup>-6</sup>	0.840	27.098	0.755	472	0.32
	BRN	0.008	0.254	78.576	0.064	941	0.64
	BCN	-0.001	0.895	74.429	0.719	914	0.62

根据 leave-one-out 检验结果绘制相关森林图, 去除任意一个 SNP 后, 其余的 SNPs 结果都在无效线的同侧, 说明本研究 MR 结果是稳健的, 见图 5。以上

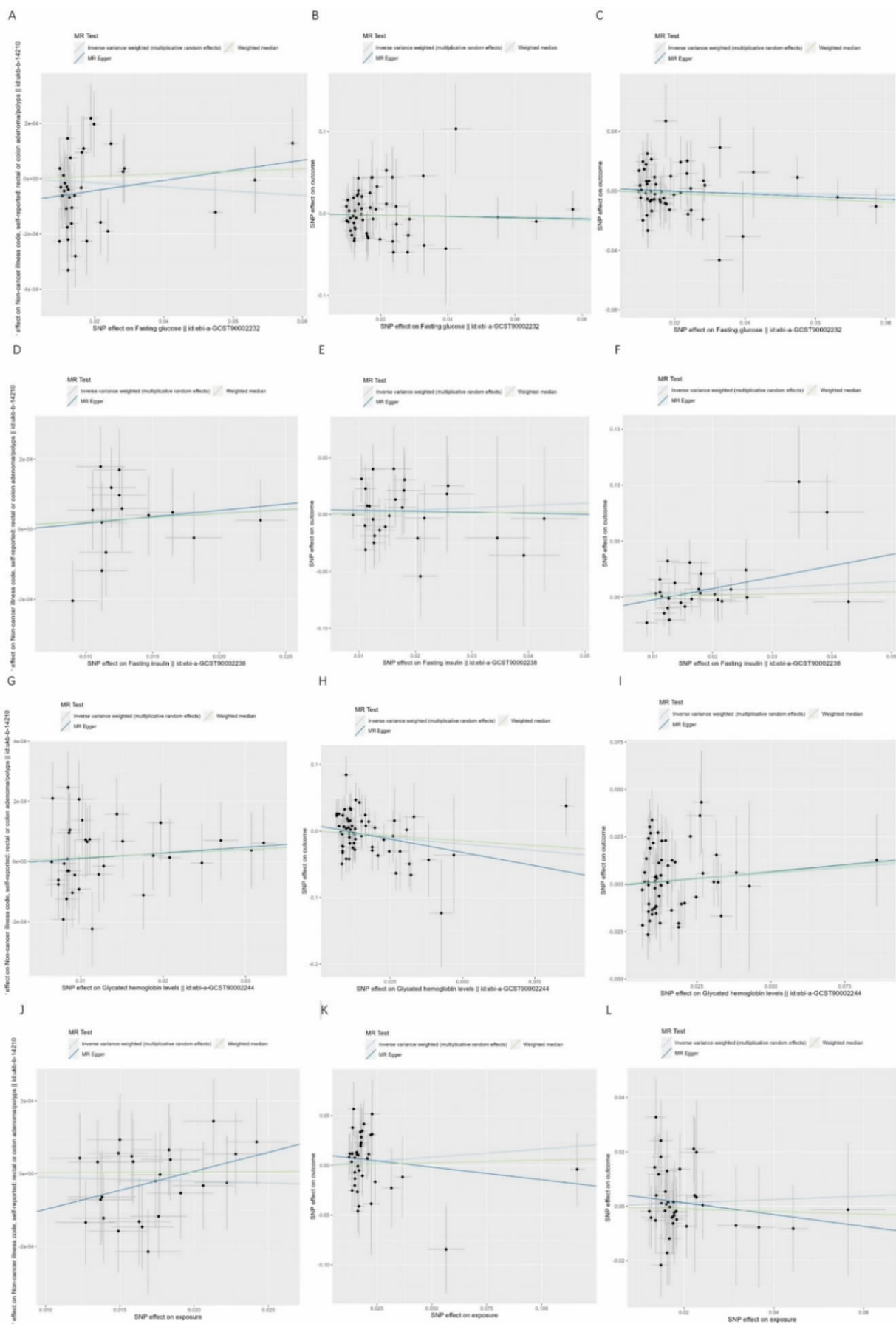
结果显示所选择的工具变量满足三个基本假设, 因此 MR 方法适用本研究。



注:图 A、B、C 暴露为空腹血糖;图 D、E、F 暴露为空腹胰岛素;图 G、H、I 暴露为 HbA1c;图 J、K、L 暴露为胰岛素抵抗;图 A、D、G、J 结局为结直肠腺瘤;图 B、E、H、K 结局为直肠良性肿瘤;图 C、F、I、L 结局为结肠良性肿瘤。

图 3 血糖四项特征 MR 漏斗图

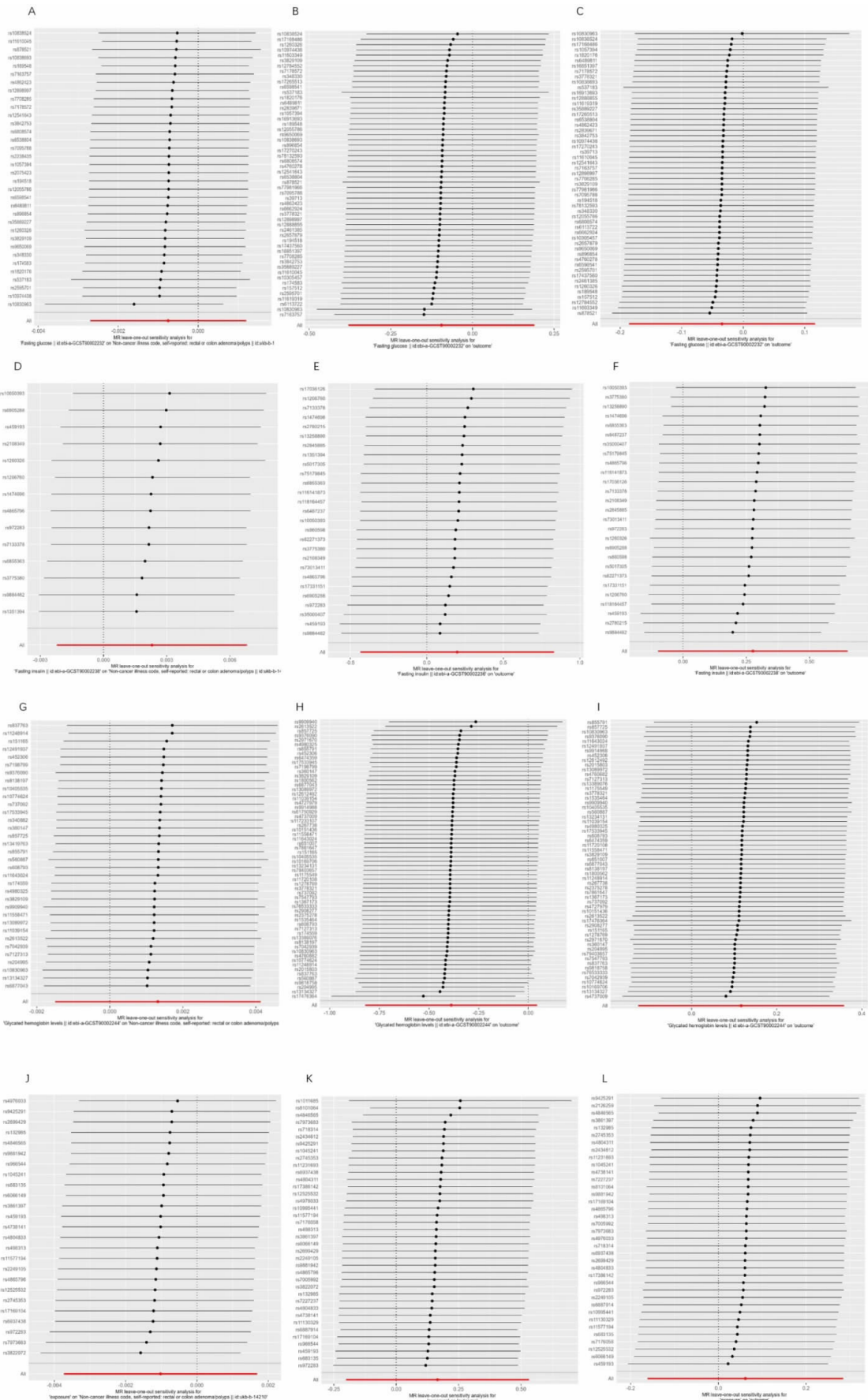
Figure 3 Mendelian randomized funnel diagram of four glycemic traits



注: 图 A、B、C 暴露为空腹血糖; 图 D、E、F 暴露为空腹胰岛素; 图 G、H、I 暴露为 HbA1c; 图 J、K、L 暴露为胰岛素抵抗; 图 A、D、G、J 结局为结肠腺瘤; 图 B、E、H、K 结局为直肠良性肿瘤; 图 C、F、I、L 结局为结肠良性肿瘤。

图 4 血糖四项特征 MR 散点图

Figure 4 Mendelian randomized scatter diagram of four glycemic traits



注:图 A、B、C 暴露为空腹血糖;图 D、E、F 暴露为空腹胰岛素;图 G、H、I 暴露为 HbA1c;图 J、K、L 暴露为胰岛素抵抗;图 A、D、G、J 结局为结肠腺瘤;图B、E、H、K 结局为直肠良性肿瘤;图 C、F、I、L 结局为结肠良性肿瘤。

图 5 Leave-one-out 敏感性分析结果

Figure 5 Leave-one-out sensitivity analysis results

### 3 讨论

本研究使用双样本 MR 方法研究了血糖特征与结直肠良性肿瘤发病风险之间的关系,使用 IVW、MR-Egger 和 WMM 三种方法进行 MR 分析。结果表明,四种血糖特征(FG、FI、HbA1c、IR)与结局 CRA、BRN、BCN 的发病风险增加无关。本研究的各种敏感性分析验证结果表明研究结果是稳健和一致的。

本研究结果与之前的某些研究呈现一致性,表明 FG、FI、HbA1c、IR 与 CRA 风险之间的因果关系的证据有限<sup>[12-14]</sup>。一项大型 MR 研究<sup>[9]</sup>表明 FG 与 CRC 风险无关,结合本研究结果,佐证了 FG 与 CRA、CRC 漫长的发生发展过程无因果关联。该研究发现 FI 与 CRC 存在因果关联<sup>[9]</sup>,这表明 FI 虽然不会影响 CRA 的发生风险,但是可能会影响 CRA 后续发展成为 CRC 的这个过程。实验研究表明胰岛素会通过同源受体或胰岛素样生长因子受体结合,促进肿瘤细胞中蛋白质的合成<sup>[25]</sup>,这可能是 FI 影响 CRA 后续发展为 CRC 这个过程的潜在机制,提示我们 CRA 患者需要关注 FI 的变化以预防 CRA 发展成为 CRC。该研究<sup>[9]</sup>的结果也显示 HbA1c 与仅男性 CRC 之间存在因果关联,由于本研究并没有对 CRA、BRN、BCN 进行性别分层分析,因此我们只能猜测 HbA1c 与 CRA 的因果联系可能也存在性别差异,未来的研究或许可以进行深入的探索,使用 CRA 性别分层的数据作更精准地分析。虽然本研究并没有找到足够的证据去证明 FG、FI、HbA1c、IR 会影响 BRN、BCN 的发病风险,但是 BRN 与 BCN 包含多种良性肿瘤,未来的研究可以对结直肠内的肿瘤作更细致的分类去探索其中的发病机制。反向 MR 的结果显示 CRA 会导致 HbA1c 的升高,这可能是由于结直肠腺瘤会改变胃肠道菌群  $\gamma$ -变形杆菌类和肠杆菌科的丰度<sup>[26]</sup>,其中肠杆菌科与 HbA1c 呈负相关<sup>[27]</sup>,未来需要更多的研究去深入探讨潜在机制。

本研究结果和先前部分研究<sup>[6-9]</sup>的结果呈现矛盾,对于相互这种矛盾的结果,首先可能是因为一些研究使用了非空腹的血液样本;其次是使用的实验室检测方法存在差异,例如,IR 是一种复杂的生理表现,对 IR 可以使用不同的指标进行评估,例如高胰岛素-正血糖钳夹技术(金标准)、胰岛素敏感性测试、IR 的稳态模型评估和空腹胰岛素<sup>[28]</sup>;最后是先前的研究由于属于观察性研究,残留混杂和反向因果的存在导致结果出现误差。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究所选择的 GWAS 汇总数据仅仅局限在欧洲人群,所以本研究结论可能不能外推到其他人;其次,受限于原始数据,尽管所使用的工具变量来自现有可获得的最大

的 GWAS 数据库,但是这些研究所获得的工具变量可能不完全包含这个表型的全部工具变量,同时经筛选,纳入的工具变量有限,因此所纳入的工具变量对暴露表型的解释程度也较为有限;再次是结局数据的病例数有限,这导致病例数和对照组的参与者数的比例较低,综合导致了本文的检验效能未达到 80%,未来需要更全面的数据对研究结果进行验证;最后,本研究采用的是汇总的 GWAS 数据,缺乏个体数据,尚未进行分层分析。综上所述,本研究未找到 FG、FI、HbA1c、IR 与 CRA、BRN、BCN 之间因果联系的证据,但是 FI 可能会影响 CRA 的后续发展,需要更多的大型 GWAS 和 MR 研究来证实我们的发现。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

### 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]. *The Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(1): 7–33.
- [3] Xi Y, Xu PF. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040[J]. *Translational Oncology*, 2021, 14(10): 101174.
- [4] Nicum S, Midgley R, Kerr DJ. Colorectal cancer[J]. *Acta Oncologica*, 2003, 42(4): 263–275.
- [5] Cho H, Budhathoki S, Kanehara R, et al. Association between dietary sugar intake and colorectal adenoma among cancer screening examinees in Japan[J]. *Cancer Science*, 2020, 111(10): 3862–3872.
- [6] 秦邈,王海鹏,宋宝,等. 胰岛素抵抗及糖脂代谢相关分子与结直肠息肉的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(5): 553–562.
- [7] Qin M, Wang HP, Song B, et al. Relationship between insulin resistance, serum VCAM-1, FGF19, IGF-1 and colorectal polyps[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(5): 553–562.
- [8] Shin HS, Cho YJ. Insulin levels are associated with risk of colon adenoma and not nonadenomatous polyps: A retrospective, hospital-based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(34): e30200.
- [9] Kim NH, Suh JY, Park JH, et al. Parameters of glucose and lipid metabolism affect the occurrence of colorectal adenomas detected by surveillance colonoscopies [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2017, 58(2): 347–354.
- [10] Yu XY, Chen C, Song XX, et al. Glycosylated hemoglobin as an Age-Specific predictor and risk marker of colorectal adenomas in Non-Diabetic adults [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 12: 774519.
- [11] Murphy N, Song MY, Papadimitriou N, et al. Associations between glycemic traits and colorectal cancer: a mendelian randomization analysis [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2022, 114(5): 740–752.
- [12] Park SK, Joo JS, Kim DH, et al. Association of serum lipids and glucose with the risk of colorectal adenomatous polyp in men: a case-control study in Korea [J]. *Journal of Korean Medical Science*,

- 2000, 15(6): 690–695.
- [ 12 ] Yamamoto, S. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia [J]. *Diabetes Care* 33, 2010, 33(1): 184–189.
- [ 13 ] Chronis A, Thomopoulos K, Sapountzis A, et al. Adiposity factors are not related to the presence of colorectal adenomas [J]. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 2011, 4: 257–261.
- [ 14 ] Platz EA, Hankinson SE, Rifai N, et al. Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer and adenoma (United States)[J]. *Cancer Causes & Control*, 1999, 10(5): 379–386.
- [ 15 ] Li JJ, Li H, Ullah A, et al. Causal effect of Selenium levels on osteoporosis: a mendelian randomization study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(24): 5065.
- [ 16 ] Lotta, L A. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance[J]. *Nature Genetics*, 2017, 49(1): 17–26.
- [ 17 ] Chen J, Spracklen CN, Marenne G, et al. The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits [J]. *Nature Genetics*, 2021, 53 (6): 840–860.
- [ 18 ] Wang JP, Carvajal-Carmona LG, Chu JH, et al. Germline variants and advanced colorectal adenomas: adenoma prevention with celecoxib trial genome-wide association study [J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(23): 6430–6437.
- [ 19 ] Zhang B, Shrubsole MJ, Li GL, et al. Association of genetic variants for colorectal cancer differs by subtypes of polyps in the colorectum [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12): 2417–2423.
- [ 20 ] FinnGen Consortium. FinnGen documentation of R9 release[EB/OL]. [2024-02-10]. <https://finngen.gitbook.io/documentation/>.
- [ 21 ] Wu XY, Xiao CH, Han ZT, et al. Investigating the shared genetic architecture of uterine leiomyoma and breast cancer: A genome-wide cross-trait analysis [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2022, 109(7): 1272–1285.
- [ 22 ] Slob EAW, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data[J]. *Genetic Epidemiology*, 2020, 44(4): 313–329.
- [ 23 ] Gill D. Heterogeneity between genetic variants as a proxy for pleiotropy in mendelian randomization[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(1): 107–108.
- [ 24 ] Zhao H, Zhu J, Ju L, et al. Osteoarthritis & stroke: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 2022, 30(10): 1390–1397.
- [ 25 ] Gallagher EJ, Leroith D. Hyperinsulinaemia in cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2020, 20(11): 629–644.
- [ 26 ] Li WX, Zhou X, Yuan S, et al. Exploring the complex relationship between gut microbiota and risk of colorectal neoplasia using bidirectional mendelian randomization analysis [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2023, 32(6): 809–817.
- [ 27 ] Hernández-Montoliu L, Rodríguez-Pena MM, Puig R, et al. A specific gut microbiota signature is associated with an enhanced GLP-1 and GLP-2 secretion and improved metabolic control in patients with type 2 diabetes after metabolic Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1181744.
- [ 28 ] Ai SZ, Wang XY, Wang SS, et al. Effects of glycemic traits on left ventricular structure and function: a mendelian randomization study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2022, 21(1): 109.

收稿日期:2023-08-20

读者·作者·编者

## 优先征集国家、省部级基金项目 及重点攻关项目论文启事

为了提高本刊的学术水平,促进本刊发展,特向各医学院校、医院、医学科研机构广泛征集国家、省部级自然科学基金资助项目和重点攻关项目的论文,范围包括基础医学、预防医学和临床医学各专业的论著、调查报告、技术与方法等。对上述专业范围的基金项目或攻关项目产出的文稿须在首页下注明项目名称、项目编号,并提交有关证明的复印件,本刊一经审查合格,将优先发表,免收审稿费。

欢迎积极撰文,踊跃投稿。