

肥胖和骨质疏松之间的关联：一项两样本双向孟德尔随机化分析

詹群璋¹, 张钰玲¹, 韩雨欣¹, 吕嘉振¹, 郑晓霞¹, 曲崇正²<https://doi.org/10.12307/2024.579>

投稿日期: 2023-10-19

采用日期: 2023-12-18

修回日期: 2023-12-23

在线日期: 2024-01-15

中图分类号:

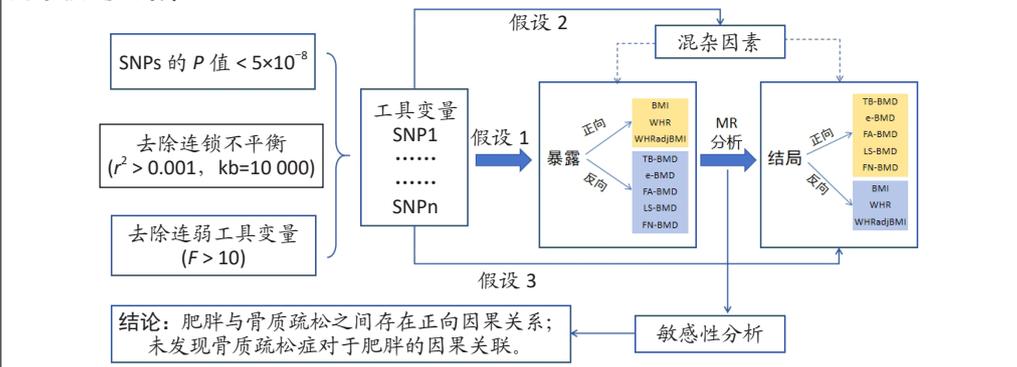
R459.9; R318; R589

文章编号:

2095-4344(2024)27-04319-06

文献标识码: A

文章快速阅读: 肥胖和骨质疏松的因果关系



文题释义:

孟德尔随机化: 是流行病学研究中评估病因推断的数据分析技巧, 它在非实验数据中, 使用遗传变异作为工具变量来估计感兴趣的暴露因素与所关注结局之间的因果关系。

全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS): 是应用基因组中数以百万计的单核苷酸多态性为分子遗传标记, 进行全基因组水平上的对照分析或相关性分析。

摘要

背景: 多项临床研究观察表明肥胖与骨质疏松症之间存在密切关系, 但肥胖与骨质疏松症之间是否存在遗传因果效应尚不清楚。

目的: 利用大规模全基因组关联研究的汇总数据, 通过孟德尔随机化分析探究肥胖和骨质疏松之间的关联。

方法: 肥胖数据来自人体特征遗传调查(GIANT)和英国生物样本库(UKBB)的汇总统计数据。骨质疏松症的数据来自从骨质疏松症遗传因素联盟(GeFOS)获得的2种骨密度表型: 全身骨密度和跟骨骨密度。逆方差加权法为主要分析方法, 基于Egger回归的孟德尔随机化法(Mendelian randomization method based on Egger regression, MR-Egger)和加权中位数法作为补充方法来计算肥胖遗传变异与骨质疏松症之间的因果关联。采用敏感性分析来验证结果的可靠性, 利用Cochran's Q检验分析结果的异质性, 利用MR-Egger截距检验分析结果的水平多效性, 留一法评估合并的逆方差加权法估计值是否具有潜在影响的单核苷酸多态性。

结果与结论: ①肥胖对骨质疏松症的影响: 除身体质量指数与前臂骨密度外, 身体质量指数、腰臀比、经身体质量指数调整的腰臀比与全身骨密度、跟骨骨密度、前臂骨密度、腰椎骨密度及股骨颈骨密度两两之间呈正向因果关系; 进一步Meta分析显示, 肥胖会增加骨密度的风险($OR=1.08$, $95\%CI: 1.05-1.11$, $P < 0.01$); ②骨质疏松症对肥胖的影响: 除了前臂骨密度、腰椎骨密度作为暴露因素对肥胖有因果关系外, 其他数据集均显示全身骨密度、跟骨骨密度、股骨颈骨密度与肥胖之间不呈现因果效应; 进一步Meta分析显示, 骨密度并不会增加肥胖的风险($OR=0.99$, $95\%CI: 0.98-1.01$, $P < 0.01$); ③结果证实: 肥胖与骨质疏松之间存在因果关系, 即肥胖可能是骨质疏松症的危险性因素, 但未发现骨质疏松症对于肥胖的因果关联。

关键词: 肥胖; 骨质疏松症; 孟德尔随机化; 因果关系; 骨密度; Meta分析; 身体质量指数

Association between obesity and osteoporosis: a two-sample Mendelian randomization analysis

Zhan Qunzhang¹, Zhang Yuling¹, Han Yuxin¹, Lyu Jiazhen¹, Zheng Xiaoxia¹, Qu Chongzheng²¹Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ²Department of Acupuncture and Massage, Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Zhan Qunzhang, Master, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Corresponding author: Qu Chongzheng, MD, Chief physician, Department of Acupuncture and Massage, Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, Guangdong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Numerous clinical studies have suggested a close relationship between obesity and osteoporosis, but whether there is a genetic causal effect between obesity and osteoporosis remains unclear.

OBJECTIVE: To explore the association between obesity and osteoporosis using summary data from a large-scale genome-wide association study (GWAS) through Mendelian randomization analysis.

¹广州中医药大学, 广东省广州市 510405; ²广州中医药大学第三附属医院针灸推拿科, 广东省广州市 510378

第一作者: 詹群璋, 1999年生, 广东省潮州市人, 硕士, 主要从事中医中药防治骨质疏松的研究。

通讯作者: 曲崇正, 男, 博士, 主任中医师, 广州中医药大学第三附属医院针灸推拿科, 广东省广州市 510378

<https://orcid.org/0009-0005-8055-9318> (詹群璋)

基金资助: 广东省中医药局“十三五”中医重点专科建设项目(粤中医函[2019]472号), 项目负责人: 曲崇正; 2017年广东省科技计划项目(2017ZC0136), 项目负责人: 曲崇正

引用本文: 詹群璋, 张钰玲, 韩雨欣, 吕嘉振, 郑晓霞, 曲崇正. 肥胖和骨质疏松之间的关联: 一项两样本双向孟德尔随机化分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27):4319-4324.



METHODS: Obesity data were derived from summary statistics of the Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) and the UK Biobank (UKBB). Osteoporosis data were obtained from the Genetic Factors for Osteoporosis (GeFOS) consortium, including two bone density phenotypes: total body bone mineral density (BMD) and heel BMD. The inverse variance-weighted method was the primary analysis, with the Mendelian randomization method based on Egger regression (MR-Egger) and weighted median method as supplementary approaches to calculate the causal association between genetic variations related to obesity and osteoporosis. Sensitivity analyses were conducted to validate the reliability of the results. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test. Horizontal pleiotropy was assessed through the MR-Egger intercept test. Leave-one-out analysis was performed to evaluate the potential influence of single nucleotide polymorphisms on the combined inverse variance-weighted estimates.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Impact of obesity on osteoporosis: In addition to body mass index and forearm BMD, body mass index, waist-to-hip ratio, body mass index-adjusted waist-to-hip ratio, and whole-body body mass index, heel BMD, forearm BMD, lumbar spine BMD, and femoral neck BMD were causally related to each other. Further Meta-analysis revealed that obesity increased the risk of BMD (odds ratio=1.07, 95% confidence interval: 1.03-1.12, $P < 0.01$). (2) Impact of osteoporosis on obesity: Apart from arm BMD and lumbar spine BMD as exposure factors showing causal relationships with obesity, other datasets indicated no causal effect between total body BMD, heel BMD, femoral neck BMD, and obesity. Additional meta-analysis demonstrated that BMD did not increase the risk of obesity (odds rate=0.99, 95% confidence interval: 0.98-1.01, $P < 0.01$). There is a causal relationship between obesity and osteoporosis, suggesting that obesity may be a risk factor for osteoporosis. However, no causal association is found between osteoporosis and obesity.

Key words: obesity; osteoporosis; Mendelian randomization; causal relationship; bone mineral density; Meta-analysis; body mass index

Funding: the "Thirteenth Five-Year Plan" Key Specialized Construction Project of Traditional Chinese Medicine in Guangdong Province, China, No. [2019]472 (to QZ); Guangdong Provincial Science and Technology Plan Project in 2017, No. 2017ZC0136 (to QCZ)

How to cite this article: ZHAN QZ, ZHANG YL, HAN YX, LYU JZ, ZHENG XX, QU CZ. Association between obesity and osteoporosis: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2024;28(27):4319-4324.

0 引言 Introduction

骨质疏松症是一种骨代谢疾病，主要以骨密度降低、骨强度降低和骨微结构恶化为特征，从而增加脆性骨折和骨折风险^[1]。随着全球老龄化问题加重，骨质疏松症的发病率与年龄呈正相关的关系，已成为当今世界面临的重要公共卫生问题^[2]。骨质疏松导致的骨折常见部位是椎体、髌部、前臂远端、肱骨近端和骨盆等^[3]。骨密度作为临床诊断骨质疏松的指标^[4]，临床发现髌部骨折和椎骨骨折分别与髌部骨密度和脊柱骨密度的降低密切相关^[5]。有文献报道了一些导致骨质疏松的危险因素^[6]，而绝经后骨质疏松症是最为常见的原因，但临床常会忽略如肥胖、2型糖尿病及甲状旁腺功能亢进等其他继发导致骨质疏松症的因素。

在过去几十年里，肥胖的流行率在全球大幅上升，并成为了全球慢性慢性疾病^[7]。世界卫生组织将肥胖定义为可损害健康的异常或过多脂肪积累，并将身体质量指数 $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 作为诊断肥胖的指标^[8]。肥胖和骨代谢之间的相互作用是复杂的，以前人们认为肥胖对骨骼有保护作用，这主要与机械负荷对骨骼健康有积极作用有关^[9]。身体质量指数更成为了骨折风险评估工具的一小部分，身体质量指数越高，骨折风险越低^[10]。但近年研究表明，肥胖反而对骨骼健康带来负面影响，有研究指出儿童时期过度肥胖可能会影响骨骼发育，最终导致骨骼脆弱^[11]。虽然肥胖成年人的总体骨折风险和股骨近端和脊椎骨折的风险较正常人低，但下肢骨折的风险反而更大^[12]。以上关于肥胖对骨质疏松症是否有益或增加风险仍存在争议，这可能是由于统计方法、研究设计、纳入标准及分析指标等的差异所致。

大多数调查肥胖与骨质疏松症相关性的研究主要基于观察性研究设计，其估计效果的方向基本一致^[13-15]，且观察性研究易受到反向因果关系和混杂因素干扰，从而使因果关系推断受限。虽然随机对照试验是检验因果关系的“黄金标准”，然而随机对照试验需投入大量的时间和资金，并且常由于伦理问题和财务限制，并非所有研究问题都适合使用此种设计。孟德尔随机化作为一种研究因果关系的替代方法，它是通过遗传学作为工具变量来评估暴露因素与结局之间的因果效应，其独特的方法学特点和较少受到混淆偏倚干扰的优势，成为评估暴露因素与疾病发病之间关系的有力工具^[16]。

由于遗传变异的分布在很大程度上是随机的，并且不因疾病而变化，因此孟德尔随机化可以克服上述观察性研究的常见局限性。为此，研究采用两样本孟德尔随机化分析方法来探讨肥胖与骨质疏松症的因果关系。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 设计 双样本孟德尔随机化研究。

1.2 时间及地点 该研究于2023年11月在广州中医药大学第三附属医院完成。

1.3 资料

1.3.1 数据来源 肥胖及骨质疏松症的遗传数据来自大规模全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 的汇总统计数据或 GWAS 的荟萃分析，用于遗传相关性和孟德尔随机化的估计。所有数据均来自

已发表的研究或公开的 GWAS 摘要数据，其中提供了伦理批准和知情同意，研究不需要单独的伦理批准，详细情况见表 1。

表 1 | 孟德尔随机化研究中的全基因组关联分析数据汇总信息

暴露或结局	数据来源 (数据库)	全基因组关联分析数据 ID 号	样本种族来源	样本量	数据公布年份
身体质量指数	UK Biobank and GIANT data	未描述	欧洲	806 834	2018
腰臀比	UK Biobank and GIANT data	未描述	欧洲	697 734	2018
经身体质量指数调整的腰臀比	UK Biobank and GIANT data	未描述	欧洲	694 649	2018
全身骨密度	GEFOS	ebi-a-GCST005348	欧洲	56 284	2018
跟骨骨密度	MRC-IEU	ukb-b-8875	欧洲	265 627	2018
前臂骨密度	GEFOS	ieu-a-977	欧洲	8 143	2018
腰椎骨密度	GEFOS	ieu-a-982	欧洲	28 489	2018
股骨颈骨密度	GEFOS	ieu-a-980	欧洲	32 735	2018

1.3.2 肥胖的数据来源 身体质量指数是目前国际上常用的衡量人体胖瘦程度的一个标准，研究根据身体质量指数 (总体质量 [kg]/身高的平方 [m²]) 计算一般肥胖指数；腰臀比 (腰围 [WC][cm]/臀围 [HC][cm]) 和经身体质量指数调整的腰臀比被认为是中心肥胖指数。暴露因素中的身体质量指数 ($n=806\ 834$ ，包括 434 794 名女性)、腰臀比 ($n=697\ 734$ ，包括 381 152 名女性) 和经身体质量指数调整的腰臀比 ($n=694\ 649$ ，包括 379 501 名女性) 数据来源于 2019 年发表的 GWAS 荟萃分析，它结合了来自人体特征遗传调查 (GIANT) 和英国生物样本库 (UKBB) 的汇总统计数据 (https://zenodo.org/record/1251813#Y6lY_BVBzQw)^[14]。从中选择了组合样本集在全基因组水平显著 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 的单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 进行研究。

1.3.3 骨密度数据来源 因为骨密度数据来源可能存在差异，研究评估了 2 种骨密度表型^[15]：全身骨密度和跟骨骨密度。这两者数据除了测量部位不同之外，其测量方法也不同：全身骨密度通过双能 X 射线吸收仪 (DXA) 测量，这是测量骨密度的金标准方法；跟骨骨密度通过定量超声测量。全身骨密度的统计数据来自目前最大的 DXA 衍生骨密度 GWAS 数据：一项来自美国、欧洲和澳大利亚 66 628 人的 GWAS 分析^[16]，从骨质疏松症遗传因素联盟 (GeFOS) 获得。跟骨骨密度的数据来源于来自 UKBB 的一项由 142 487 名主要是欧洲血统的参与者进行的 GWAS，可通过 GeFOS 公开获得。

1.4 方法

1.4.1 工具变量的选择 遗传工具由一个或多个遗传变异组成，遗传工具所表现出的特性使它们能够在孟德尔随机化中用作工具变量，在孟德尔随机化研究中，以 SNPs 作为工具变量来推导暴露和结局的因果关系。工具变量的选择，需要满足 3 个基本假设 (以文章为例)：①关联性假设：所选择的 SNPs 必须与肥胖水平显著相关 ($P < 5 \times 10^{-8}$)；②独立性假设：SNPs 必须独立于混杂因素之外，与其没有多效性关联；③排他性假设：

SNPs 只能通过影响肥胖对骨质疏松症造成影响，不能通过其他途径对骨质疏松症造成影响。

因此，研究选择满足以下条件的遗传变异进行孟德尔随机化分析：

①对纳入研究 SNPs 进行连锁不平衡检验，以满足独立性假设。在选取 SNPs 时控制其参数 $r^2 < 0.001$ ，聚集距离 $kb > 10\ 000$ ，以此消除连锁不平衡，筛选出相互独立的 SNPs。②由于潜在混杂因素可能对肥胖及骨质疏松症的因果分析造成影响，此研究利用搜索 PhenoScanner 数据库 (<http://www.phenoScanner.medschl.cam.ac.uk/>) 以排除潜在的多效性工具变量。③为避免弱工具变量偏倚，将 $F > 10$ 定义为无弱工具变量偏倚，通过公式评估所选单个工具变量的强度。 $F = [(N-K-1)/k] \times [r^2 / (1-r^2)]$ ，其中， $r^2 = 2 \times (1-MAF) \times MAF \times \beta / SD$ 。MAF 为最小等位基因频率 (minor allele frequency)； β 为等位基因的效应值， $SD = se \times \sqrt{N}$ ， se (Standard error) 为 β 的标准误； N 为暴露 GWAS 总样本数量； K 为暴露中文章筛选出的 SNP 数量。最后使用孟德尔随机化多效残差和高群值 (MR-PRESSO) 用于测试和校准水平多效性的异常值，使用模型中的 Outlier-corrected 方法并且剔除工具变量中高群值，校正水平多效性后再进行效应评估。

1.4.2 孟德尔随机化研究 采用双样本孟德尔随机化方法，揭示肥胖对骨质疏松症的因果效应估计，使用逆方差加权法作为主要方法，基于 Egger 回归的孟德尔随机化法 (Mendelian randomization method based on Egger regression, MR-Egger) 和加权中位数法作为补充方法来计算肥胖遗传变异与骨质疏松症之间的因果关联。

1.5 主要观察指标 肥胖对骨质疏松症风险的孟德尔随机化分析结果。

1.6 统计学分析 利用 Cochran's Q 检验分析结果的异质性，若其 $P < 0.05$ 则代表存在显著的异质性，进而采用逆方差加权法的随机效应模型进行因果推断。利用 MR-Egger 截距检验分析结果的水平多效性，通过计算截距来估计方向性的，计算出方向性 P 值，若 $P > 0.05$ ，则说明不存在水平多效性问题，实验结果稳健。最后进行留一法检验，评估合并的逆方差加权法估计值是否由任何单个单核苷酸多态性所影响，如果剔除某个工具变量后其他工具变量估计出来的孟德尔随机化结果和总结果差异很大，说明孟德尔随机化结果对该工具变量是敏感的。结果用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 表示， $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。所有数据分析用 R 语言 (4.3.0 版) 软件 “Two-Sample-MR” “MR-PRESSO” 和 “MR.raps” 程序包进行。使用 “Meta” 软件包，对不一致的结果进行 OR 和 95%CI 的效应量合并，以观察合并后的结果。

2 结果 Results

2.1 肥胖对骨质疏松症的影响

2.1.1 工具变量 在探索肥胖作为暴露因素对骨质疏松症患病率的因果影响时，在考虑遗传变异作为工具变量的独立性和连锁不平衡后，研究从身体质量指数、腰臀比及经身体质量指数调整的腰臀比的 GWAS 数据集中分别筛选出了 531 个 SNPs、346 个 SNPs 及 322 个 SNPs，其 P 值均小于 5×10^{-8} ，说明这些 SNPs 与暴露因素高度相关，满足关联性假设。通过 PhenoScanner 数据库搜索，无剔除 SNPs，所有 SNPs 均符合独立性假设和排他性假设，计算 F 值均大于 10。

2.1.2 孟德尔随机化分析结果 逆方差加权法分析表明，跟骨骨密度作为结局数据集，与身体质量指数 (OR=1.111, 95%CI: 1.071-1.152, $P=0.000$)、腰臀比 (OR=1.163, 95%CI: 1.104-1.225, $P=0.000$)、经身体质量指数调整的腰臀比 (OR=1.068, 95%CI: 1.007-1.133, $P=0.029$) 之间呈现正向因果效应，且差异有显著性意义与身体质量指数 (OR=1.111, 95%CI: 1.071-1.152, $P=0.000$)、腰臀比 (OR=1.163, 95%CI: 1.104-1.225, $P < 0.001$)、经身体质量指数调整的腰臀比 (OR=1.068, 95%CI: 1.007-1.133, $P=0.029$) 之间呈现正向因果效应，且差异有显著性意义，与身体质量指数之间无因果关系 ($P > 0.05$)。股骨颈密度作为结局数据集，与身体质量指数、腰臀比之间无因果关系 ($P > 0.05$)，与经身体质量指数调整的腰臀比 (OR=1.125, 95%CI: 1.044-1.214, $P=0.002$) 呈现正向因果效应，差异有显著性意义。与身体质量指数之间无因果关系 ($P > 0.05$)。股骨颈密度作为结局数据集，与身体质量指数、腰臀比之间无因果关系 ($P > 0.05$)，与经身体质量指数调整的腰臀比 (OR=1.125, 95%CI: 1.044-1.214, $P=0.002$) 呈现正向因果效应，差异有显著性意义。具体信息见表 2。此外，

表 2 | 肥胖对骨质疏松症风险的孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	SNP 数量	孟德尔随机化方法	OR 值	95%CI		P 值	异质性检验 P 值	水平多效性检验 P 值
					置信区间上限	置信区间下限			
身体质量指数	全身骨密度	530	逆方差加权法	1.058	1.009	1.109	0.020	0.000	0.146
			MR-Egger	1.160	1.016	1.325	0.029		
			加权中位数法	1.035	0.973	1.101	0.272		
	跟骨骨密度	531	逆方差加权法	1.111	1.071	1.152	0.000	0.000	0.283
			MR-Egger	1.170	1.057	1.296	0.003		
			加权中位数法	1.141	1.099	1.184	0.000		
前臂骨密度	448	逆方差加权法	0.980	0.878	1.093	0.713	0.090	0.116	
		MR-Egger	1.250	0.905	1.724	0.176			
		加权中位数法	1.025	0.866	1.213	0.777			
腰椎骨密度	404	逆方差加权法	1.069	0.998	1.145	0.056	0.009	0.200	
		MR-Egger	1.214	0.988	1.493	0.066			
		加权中位数法	1.110	0.999	1.234	0.051			
股骨颈骨密度	404	逆方差加权法	1.010	0.947	1.076	0.771	0.000	0.801	
		MR-Egger	1.034	0.852	1.254	0.739			
		加权中位数法	1.014	0.923	1.114	0.772			
腰臀比	全身骨密度	345	逆方差加权法	1.031	0.967	1.101	0.350	0.000	0.008
			MR-Egger	1.298	1.083	1.556	0.005		
			加权中位数法	1.014	0.940	1.094	0.717		
	跟骨骨密度	346	逆方差加权法	1.163	1.104	1.225	0.000	0.000	0.028
			MR-Egger	1.347	1.171	1.550	0.000		
			加权中位数法	1.159	1.102	1.218	0.000		
前臂骨密度	289	逆方差加权法	1.129	0.983	1.296	0.085	0.000	0.037	
		MR-Egger	1.671	1.165	2.396	0.006			
		加权中位数法	1.285	1.042	1.585	0.019			
腰椎骨密度	258	逆方差加权法	1.140	1.039	1.251	0.005	0.019	0.022	
		MR-Egger	1.443	1.136	1.832	0.003			
		加权中位数法	1.207	1.055	1.381	0.006			
股骨颈骨密度	258	逆方差加权法	1.078	0.996	1.165	0.062	0.000	0.509	
		MR-Egger	1.148	0.936	1.408	0.185			
		加权中位数法	1.121	1.002	1.254	0.046			
经身体质量指数调整的腰臀比	全身骨密度	321	逆方差加权法	1.007	0.950	1.069	0.808	0.000	0.399
			MR-Egger	1.070	1.070	1.245	0.383		
			加权中位数法	1.045	0.976	1.119	0.209		
	跟骨骨密度	322	逆方差加权法	1.068	1.007	1.133	0.029	0.000	0.024
			MR-Egger	1.233	1.074	1.415	0.003		
			加权中位数法	1.080	1.033	1.128	0.001		
前臂骨密度	272	逆方差加权法	1.121	0.986	1.274	0.082	0.001	0.063	
		MR-Egger	1.438	1.075	1.925	0.078			
		加权中位数法	1.195	0.980	1.456	0.015			
腰椎骨密度	239	逆方差加权法	1.138	1.043	1.242	0.004	0.000	0.136	
		MR-Egger	1.300	1.070	1.580	0.000			
		加权中位数法	1.277	1.125	1.449	0.009			
股骨颈骨密度	239	逆方差加权法	1.125	1.044	1.214	0.002	0.000	0.890	
		MR-Egger	1.113	0.939	1.320	0.218			
		加权中位数法	1.177	1.060	1.307	0.002			

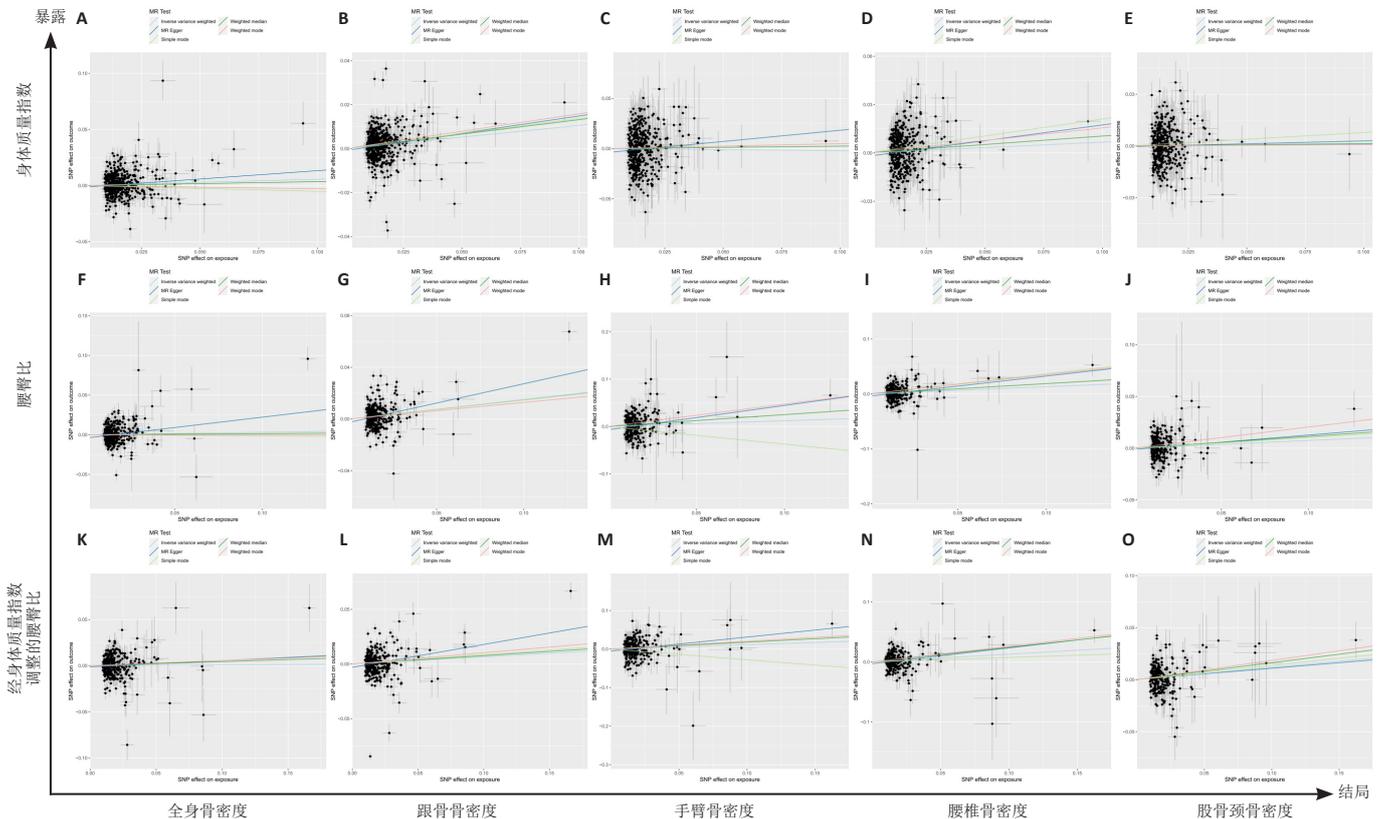
表注：MR-Egger 为基于 Egger 回归的孟德尔随机化法。SNP 为单核苷酸多态位点。孟德尔随机化 -PRESSO 方法在异常值校正前后的因果估计是一致的，散点图同样显示了遗传预测的回归线基本一致，见图 1。以上结果表明孟德尔随机化分析的结果是可靠的。

进一步 Meta 分析显示，肥胖会增加骨密度的风险 (OR=1.08, 95%CI: 1.05-1.11, $P < 0.01$)，差异有显著性意义，见图 2。

2.1.3 敏感性分析结果 Cochran's Q 检验结果表明，文章中存在显著的异质性 ($P < 0.05$)，见表 2，采用随机效应模型进行分析。利用 MR-Egger 截距检验水平多效性，结果显示其截距的 P 值 > 0.05 ，证明水平多效性并不显著，结果较稳健，见表 2。留一法检验分析显示没有个别单核苷酸多态性对整体因果估计产生影响。为了进一步检验上述结果的稳定性，绘制的漏斗图中显示的因果效应分布基本对称，不受潜在因素影响而发生偏倚。

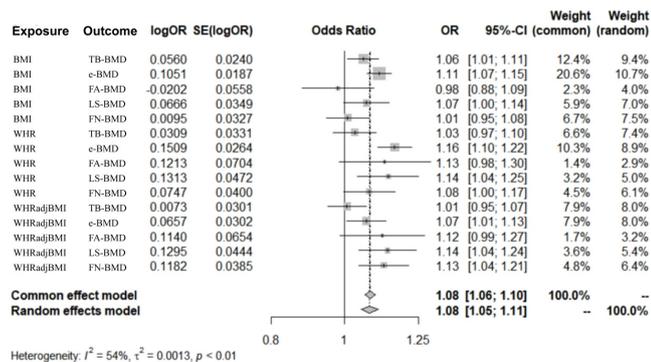
2.2 骨质疏松症对肥胖的影响

2.2.1 工具变量 在探索骨质疏松症作为暴露因素对肥胖的因果影响时，在考虑遗传变异作为工具变量的独立性和连锁不平衡后，文章从全身骨密度及跟骨骨密度的 GWAS 数据集中分别筛选出了 79 个 SNPs 及 229 个 SNPs，其 P 值均小于 5×10^{-8} ，说明这些 SNPs 与暴露因素高度相关，



图注：纵轴为 SNP 对暴露因素的效应，横轴为 SNP 对结局因素的效应。A 为身体质量指数对全身骨密度影响的效应散点图；B 为身体质量指数对跟骨骨密度影响的效应散点图，以此类推，O 为经身体质量指数调整的腰臀比对股骨颈骨密度的效应散点图。SNP 为单核苷酸多态位点。

图 1 | 肥胖对骨质疏松症的孟德尔随机化效应量散点图



图注：BMI 为身体质量指数；WHR 为腰臀比；WHRadjBMI 为经身体质量指数调整的腰臀比；TB-BMD 为全身骨密度；E-BMD 为跟骨骨密度；FA-BMD 为前臂骨密度；LS-BMD 为腰椎骨密度；FN-BMD 为股骨颈骨密度。

图 2 | 肥胖对骨质疏松症的孟德尔随机化结果的 Meta 分析森林图

满足关联性假设。通过 PhenoScanner 数据库搜索，无剔除 SNPs，所有 SNPs 均符合独立性假设和排他性假设，计算 F 值均大于 10。

2.2.2 孟德尔随机化分析结果 逆方差加权法分析表明，全身骨密度、跟骨骨密度、股骨颈骨密度与肥胖之间不呈现因果效应：全身骨密度与身体质量指数 ($OR=1.031$, $95\%CI$: $0.994-1.033$, $P=0.173$)、腰臀比 ($OR=0.989$, $95\%CI$: $0.968-1.009$, $P=0.278$)、经身体质量指数调整的腰臀比 ($OR=0.983$, $95\%CI$: $0.962-1.005$, $P=0.122$)；跟骨骨密度与肥胖与身体质量指数 ($OR=1.013$, $95\%CI$: $0.993-1.034$, $P=0.212$)、腰臀比 ($OR=1.012$, $95\%CI$: $0.989-1.035$, $P=0.302$)、经身体质量指数调整的腰臀比 ($OR=1.008$, $95\%CI$: $0.983-1.034$, $P=0.538$)；股骨颈骨密度与身体质量指数 ($OR=0.999$, $95\%CI$: $0.966-1.033$, $P=0.949$)、腰臀比 ($OR=0.969$, $95\%CI$: $0.926-1.013$, $P=0.164$)、经身体质量指数调整的腰臀比 ($OR=0.968$, $95\%CI$: $0.921-1.017$, $P=0.199$)。前臂骨密度、腰椎骨密度作为暴露因素对肥胖有因果关系，但因果效应方向性不一致，与身体质量指数呈正向

因果关系，与腰臀比、经身体质量指数调整的腰臀比呈负向因果关系。具体结果见表 3。此外，散点图同样显示了遗传预测的回归线方向的不一致进一步验证结果是可靠的，见图 3。

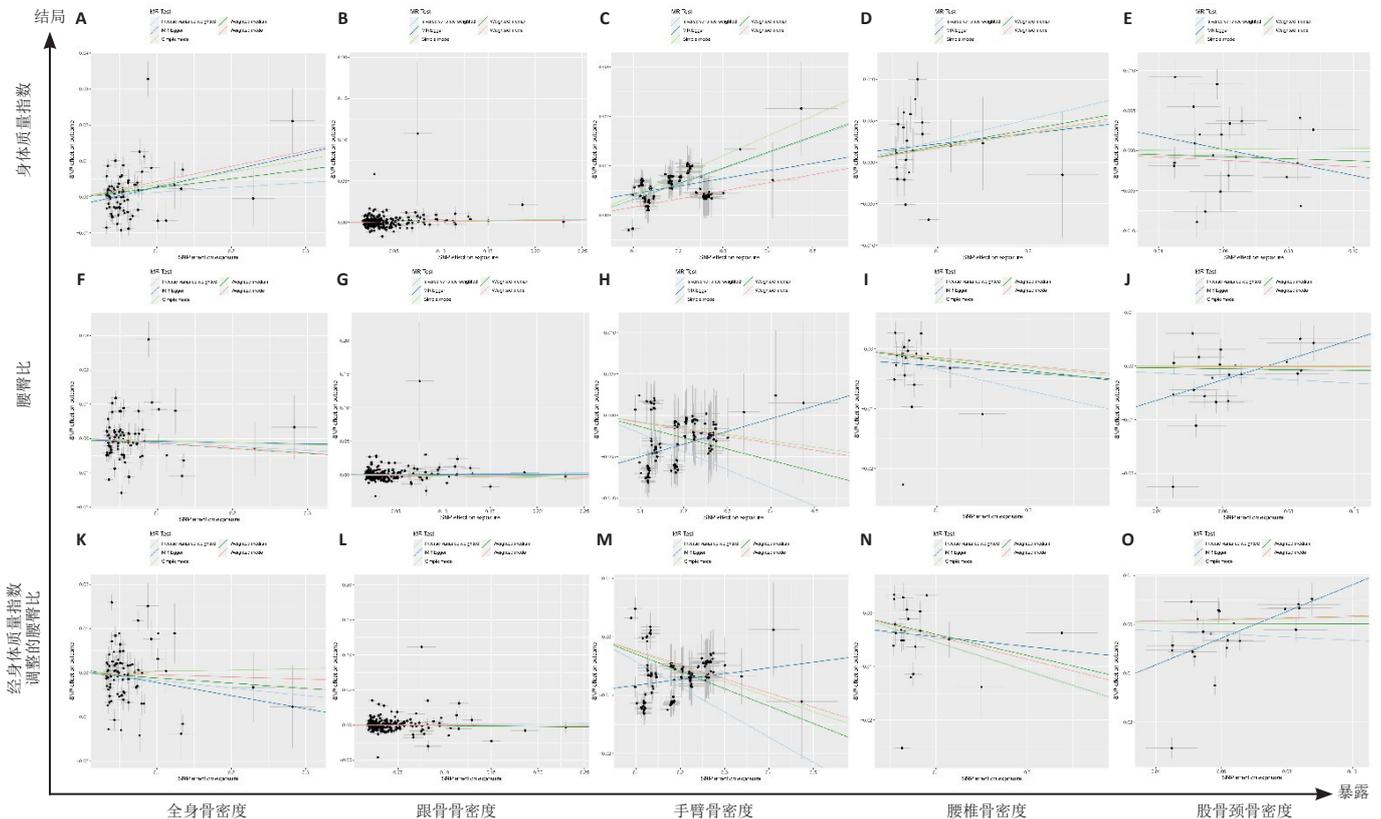
进一步 Meta 分析结果显示，骨质疏松症并不会增加肥胖的风险 ($OR=0.99$, $95\%CI$: $0.98-1.01$, $P < 0.01$)，差异有显著性意义，见图 4。

2.2.3 敏感性分析结果 Cochran's Q 检验结果表明，文章中存在显著的异质性 ($P < 0.05$)，见表 3，采用随机效应模型进行分析。利用 MR-Egger 截距检验水平多效性，结果显示其截距的 $P > 0.05$ ，证明水平多效性并不显著，结果较稳健，见表 3。留一法检验分析显示没有个别单核苷酸多态性对整体因果估计产生影响。为了进一步检验上述结果的稳定性，绘制的漏斗图中显示的因果效应分布基本对称，不受潜在因素影响而发生偏倚。

3 讨论 Discussion

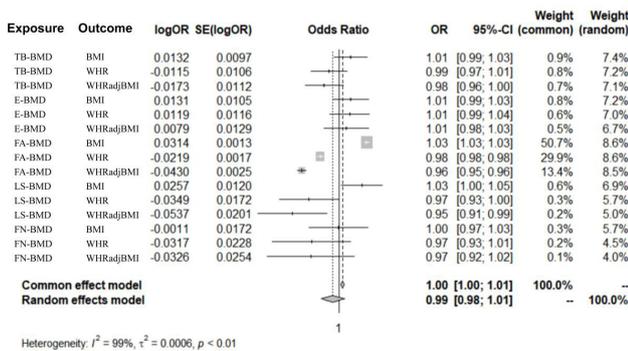
随着中国骨质疏松症患病率的逐年增加与人口老龄化问题的加重^[17]，骨质疏松症的危险因素已成为重要的公共卫生问题。肥胖作为骨质疏松症的危险因素之一，从基因层面探究肥胖与骨质疏松症的因果关系具有重要的科学意义。身体质量指数是最常见的一般性肥胖指标，易于获取且分类明确^[18]，但它无法区分整体肥胖和中心性肥胖^[19]。相较于身体质量指数，腰臀比和经身体质量指数调整的腰臀比更有助于评估中心性肥胖。现有证据表明，中心性肥胖较整体肥胖而言，与慢性代谢危险因素的相关性更强^[20]。因此，文章选择身体质量指数、腰臀比、经身体质量指数调整的腰臀比等常见的人体测量相关脂肪指数，使用了逆方差加权法、MR-Egger 及加权中位数法等几种孟德尔随机化方法研究肥胖与骨质疏松症的因果关系。结果显示肥胖与骨质疏松症之间存在正向因果关系。

过往的一些研究结果大多认为肥胖是骨质疏松症的保护性因素。有研究表明，较高的身体质量指数对骨质疏松症具有保护作用^[21-22]。SANTOS 等^[23]评估了 128 名年龄 80-95 岁的受试者，发现肥胖是脊柱和股骨骨质减少/骨质疏松的保护因素，与性别无关。一项中国河南农村的队列研究结果也支持了腰臀比对骨密度的保护作用^[24]。然而已有研究



图注：纵轴为 SNP 对结局因素的效应，横轴为 SNP 对暴露因素的效应。A 为全身骨密度对身体质量指数影响的效应散点图；B 为全身骨密度对腰臀比影响的效应散点图，以此类推，O 为股骨颈骨密度对经身体质量指数调整的腰臀比的效应散点图。SNP 为单核苷酸多态位点。

图 3 | 骨质疏松症对肥胖的孟德尔随机化效应量散点图



图注：BMI 为身体质量指数；WHR 为腰臀比；WHRadjBMI 为经身体质量指数调整的腰臀比；TB-BMD 为全身骨密度；E-BMD 为跟骨骨密度；FA-BMD 为前臂骨密度；LS-BMD 为腰椎骨密度；FN-BMD 为股骨颈骨密度。

图 4 | 骨质疏松症对肥胖的孟德尔随机化结果的 Meta 分析森林图

表明，肥胖增加可能对骨微结构有害^[25-27]，一项横断面研究与另一项小型研究也发现腰臀比与骨密度呈负相关^[28-29]。因此文章从遗传学角度探究肥胖与骨质疏松的关系，研究结果显示肥胖与骨质疏松症具有正向的因果关系，与后者的结论相符。考虑到可能导致孟德尔随机化估计偏倚的因素，文章对 3 种孟德尔随机化方法进行了敏感性分析，结果仍然稳健。此外，文章又研究了骨质疏松症对肥胖的因果关系，结果均无显著性意义，未发现骨质疏松症对于肥胖的因果关联。

这一结果可能与骨髓间充质干细胞的脂肪化有关。肥胖会使骨髓间充质干细胞分化向脂肪细胞系转移，导致骨髓脂肪组织增加和成骨细胞减少，而过量的骨髓脂肪组织可能通过脂肪细胞取代骨细胞而改变骨微环境和微观结构，从而导致骨密度降低^[30]。另一方面，过量的骨髓脂肪组织又会释放许多促炎分子，这些促炎分子大部分会触发 RANK 通路，上调破骨细胞的形成和激活^[31]。现有文献已广泛证明，骨髓中存在较多的脂肪会诱发骨质疏松症^[32-33]。

文章有几个重要的优势：首先，孟德尔随机化通过遗传学数据探索暴露和结局之间的因果关联，不受因果倒置和混杂因素的影响；其次，孟德尔随机化使用遗传变异作为工具变量来模仿随机对照试验的设计。它介于观察性研究和干预性试验之间，在随机对照实验可能不可行的情况下提供有关公共卫生干预措施的信息；最后，大样本量和稳健相关的 SNPs 有助于高精度地检测因果效应。

然而，文章仍然存在一些局限性：首先，采用的样本绝大部分来自于欧洲人群，因此文章的发现可能不适用于其他人群，而另一方面，这些样本也可能包括极少部分非欧洲人群的个体，这可能会导致人口分层的工具变量存在偏差；其次，缺少详细的分组数据，无法探索不同性别或不同年龄段的骨质疏松患者是否均与肥胖存在因果关联；最后，由于缺乏每个骨折部位的 GWAS 汇总数据，文章只能评估这些人体测量脂肪指数与总体骨折风险之间的关系，而没办法研究每个单独的骨折部位。

该文章是一项基于遗传学的因果研究，利用公开数据库及大规模的 GWAS 研究，采用双样本孟德尔随机化分析方法，从基因层面探讨肥胖和骨质疏松间的因果关系，结果显示肥胖与骨质疏松之间存在正向因果关系。身体质量指数、腰臀比、经身体质量指数调整的腰臀比升高会导致全身骨密度的变化，其中身体质量指数升高也会导致跟骨骨密度的变化，从遗传学的角度证实肥胖是骨质疏松症的危险性因素。

作者贡献：詹群璋和曲崇正负责研究设计。张钰玲、韩雨欣、吕嘉振和郑晓霞负责数据整理及论文撰写。詹群璋负责数据分析处理。张钰玲和韩雨欣负责数据检验。詹群璋、吕嘉振和郑晓霞负责文章修改和校对。曲崇正负责文章研究方向把控及指导。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

表 3 | 肥胖对骨质疏松症风险的孟德尔随机化分析结果

暴露	结局	SNP 数量 (MR 方法)	孟德尔随机化 OR 值	95%CI		P 值	异质性 检验 P 值	水平多效 性检验 P 值	
				区间 上限	区间 下限				
全身骨密度	身体质量指数	79	逆方差加权法	1.013	0.994	1.033	0.173	0.000	0.151
			MR-Egger	1.048	0.998	1.102	0.066		
			加权中位数法	1.026	1.009	1.043	0.003		
	腰臀比	79	逆方差加权法	0.989	0.968	1.009	0.278	0.000	0.763
			MR-Egger	0.996	0.943	1.052	0.896		
			加权中位数法	0.986	0.971	1.001	0.067		
经身体质量指数调整的腰臀比	79	逆方差加权法	0.983	0.962	1.005	0.122	0.000	0.652	
		MR-Egger	0.971	0.916	1.029	0.318			
		加权中位数法	0.988	0.971	1.005	0.178			
跟骨骨密度	身体质量指数	229	逆方差加权法	1.013	0.993	1.034	0.212	0.000	0.515
			MR-Egger	1.000	0.958	1.045	0.984		
			加权中位数法	1.012	0.998	1.027	0.096		
	腰臀比	229	逆方差加权法	1.012	0.989	1.035	0.302	0.000	0.523
			MR-Egger	0.998	0.952	1.047	0.942		
			加权中位数法	0.989	0.974	1.004	0.136		
经身体质量指数调整的腰臀比	229	逆方差加权法	1.008	0.983	1.034	0.538	0.000	0.711	
		逆方差加权法	0.999	0.947	1.054	0.973			
		MR-Egger	0.989	0.974	1.005	0.177			
前臂骨密度	身体质量指数	114	逆方差加权法	1.032	1.029	1.035	0.000	0.126	0.000
			MR-Egger	1.015	1.007	1.024	0.000		
			加权中位数法	1.032	1.029	1.036	0.000		
	腰臀比	114	逆方差加权法	0.978	0.975	0.982	0.000	0.000	0.000
			MR-Egger	1.016	1.006	1.025	0.001		
			加权中位数法	0.986	0.983	0.990	0.000		
经身体质量指数调整的腰臀比	114	逆方差加权法	0.958	0.953	0.963	0.000	0.000	0.000	
		MR-Egger	1.010	0.996	1.024	0.000			
		加权中位数法	0.971	0.966	0.975	0.166			
腰椎骨密度	身体质量指数	22	逆方差加权法	1.026	1.002	1.050	0.032	0.000	0.786
			MR-Egger	1.013	0.919	1.116	0.803		
			加权中位数法	1.020	0.997	1.043	0.083		
	腰臀比	22	逆方差加权法	0.966	0.934	0.999	0.043	0.000	0.735
			MR-Egger	0.989	0.861	1.136	0.874		
			加权中位数法	0.982	0.963	1.002	0.079		
经身体质量指数调整的腰臀比	22	逆方差加权法	0.948	0.911	0.986	0.008	0.000	0.664	
		MR-Egger	0.982	0.835	1.154	0.826			
		加权中位数法	0.961	0.939	0.983	0.001			
股骨颈骨密度	身体质量指数	21	逆方差加权法	0.999	0.966	1.033	0.949	0.000	0.360
			MR-Egger	0.922	0.777	1.094	0.363		
			加权中位数法	0.988	0.963	1.013	0.334		
	腰臀比	21	逆方差加权法	0.969	0.926	1.013	0.164	0.000	0.046
			MR-Egger	1.210	0.982	1.490	0.089		
			加权中位数法	0.992	0.968	1.017	0.541		
经身体质量指数调整的腰臀比	21	逆方差加权法	0.968	0.921	1.017	0.199	0.000	0.011	
		MR-Egger	1.314	1.057	1.632	0.023			
		加权中位数法	1.001	0.975	1.027	0.956			

表注: MR-Egger 为基于 Egger 回归的孟德尔随机化法。SNP 为单核苷酸多态位点。

出版规范: 该文章撰写遵守孟德尔随机化研究的报告规范《STROBE-MR》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] WU D, CLINE-SMITH A, SHASHKOVA E, et al. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis. *Front Immunol.* 2021;12:687551.

[2] XIAO PL, CUI AY, HSU CJ, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2137-2153.

[3] SIRIS ES, ADLER R, BILEZIKIAN J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-1443.

[4] BOUDIN E, VAN HUL W. Mechanisms in endocrinology: genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):R69-R83.

[5] MARSHALL D, JOHNNELLO O, WEDEL H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312(7041):1254-1259.

[6] EBELING PR, NGUYEN HH, ALEKSOVA J, et al. Secondary osteoporosis. *Endocr Rev.* 2022;43(2):240-313.

[7] BLÜHER M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298.

[8] NIMPTSCH K, KONIGORSKI S, PISCHON T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019;92:61-70.

[9] FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993;8(5):567-573.

[10] JOHANSSON H, NAUREEN G, IQBAL R, et al. FRAX-based intervention thresholds for Pakistan. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):105-112.

[11] FINTINI D, CIANFARANI S, COFINI M, et al. The bones of children with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:200.

[12] EVANS AL, PAGGIOSI MA, EASTELL R, et al. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):920-928.

[13] PIÑAR-GUTIERREZ A, GARCÍA-FONTANA C, GARCÍA-FONTANA B, et al. Obesity and bone health: a complex relationship. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8303.

[14] RINONAPOLI G, PACE V, RUGGIERO C, et al. Obesity and bone: a complex relationship. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13662.

[15] GKASTARIS K, GOULIS DG, POTOUPNIS M, et al. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(3):372-381.

[16] BIRNEY E. Mendelian randomization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022;12(4):a041302.

[17] WANG L, YU W, YIN X, et al. Prevalence of osteoporosis and fracture in china: the china osteoporosis prevalence study. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2121106.

[18] NUTTALL FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-128.

[19] MUDIE K, LAWLOR DA, PEARCE N, et al. How does the association of general and central adiposity with glycaemia and blood pressure differ by gender and area of residence in a Malawian population: a cross-sectional study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(3):887-898.

[20] JAYEDI A, SOLTANI S, ZARGAR MS, et al. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ.* 2020;370:m3324.

[21] HASANI-RANJBAR S, JAFARI-ADLI S, PAYAB M, et al. Association of osteoporosis with anthropometric measures in a representative sample of iranian adults: the iranian multicenter osteoporosis study. *Int J Prev Med.* 2019;10:157.

[22] JIA L, CHENG M. Correlation analysis between risk factors, BMD and serum osteocalcin, CatheK, PINP, β -crosslaps, TRAP, lipid metabolism and BMI in 128 patients with postmenopausal osteoporotic fractures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(21):7955-7959.

[23] SANTOS VRD, CHRISTOFARO DGD, GOMES IC, et al. Relationship between obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and bone mineral density in elderly subjects aged 80 years and over. *Rev Bras Ortop.* 2018;53(3):300-305.

[24] TIAN H, PAN J, QIAO D, et al. Adiposity reduces the risk of osteoporosis in Chinese rural population: the henan rural cohort study. *BMC Public Health.* 2020; 20(1):285.

[25] GAO X, SHEN S, NIU Q, et al. Differential bone metabolism and protein expression in mice fed a high-fat diet versus Daurian ground squirrels following natural pre-hibernation fattening. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2022;23(12):1042-1056.

[26] KRISHNAMOORTHY D, FRECHETTE DM, ADLER BJ, et al. Marrow adipogenesis and bone loss that parallels estrogen deficiency is slowed by low-intensity mechanical signals. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):747-756.

[27] SUNDH D, RUDÄNG R, ZOULAKIS M, et al. A high amount of local adipose tissue is associated with high cortical porosity and low bone material strength in older women. *J Bone Miner Res.* 2016;31(4):749-757.

[28] DENG G, YIN L, LI K, et al. Relationships between anthropometric adiposity indexes and bone mineral density in a cross-sectional Chinese study. *Spine J.* 2021;21(2):332-342.

[29] SONG W, SHENG Q, BAI Y, et al. Obesity, but not high-fat diet, is associated with bone loss that is reversed via CD4(+)/CD25(+)/Foxp3(+) Tregs-mediated gut microbiome of non-obese mice. *NPJ Sci Food.* 2023;7(1):14.

[30] DA SILVA SV, RENOVARO-MARTINS M, RIBEIRO-PEREIRA C, et al. Obesity modifies bone marrow microenvironment and directs bone marrow mesenchymal cells to adipogenesis. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(12):2522-2532.

[31] ROY B, CURTIS ME, FEARS LS, et al. Molecular mechanisms of obesity-induced osteoporosis and muscle atrophy. *Front Physiol.* 2016;7:439.

[32] COHEN A, SHEN W, DEMPSTER DW, et al. Marrow adiposity assessed on transiliac crest biopsy samples correlates with noninvasive measurement of marrow adiposity by proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) at the spine but not the femur. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2471-2478.

[33] CORDES C, BAUM T, DIECKMEYER M, et al. MR-based assessment of bone marrow fat in osteoporosis, diabetes, and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:74.

(责任编辑: WJ, ZN, WL, LJY)