

他汀类药物与1型或2型糖尿病的因果关系：一项两样本孟德尔随机化研究



翁丽燕, 翁金燕, 徐 靖

丽水市中心医院药学部 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 利用孟德尔随机化 (MR) 分析他汀类药物分别与 1 型糖尿病、2 型糖尿病之间的因果关系。**方法** 基于全基因组关联研究 (GWAS) 汇总数据, 选择相互独立且与他汀类药物及糖尿病高度相关的单核苷酸多态性 (SNP) 作为工具变量。运用 MR-Egger 法、加权中位数法、逆方差加权 (IVW) 法、简单模式法和加权模式法进行两样本 MR 分析, 评估他汀类药物分别与 1 型或 2 型糖尿病之间的因果关系, 并进行异质性检验、多效性分析以及敏感性分析以评价研究的可靠性。**结果** 在全基因组显著性水平 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 上, 共纳入 78 个独立与他汀类药物相关的 SNPs 作为工具变量。IVW 分析结果显示, 他汀类药物与 1 型糖尿病风险增加存在因果关系 [OR=1.524, 95%CI (1.077, 2.157), $P=0.017$], 与 2 型糖尿病风险增加同样存在因果关系 [OR=1.261, 95%CI (1.165, 1.366), $P < 0.001$]。研究结果均不受多效性、异质性的影响, 敏感性分析结果验证了结果的可靠性。**结论** 他汀类药物可能是增加 1 型或 2 型糖尿病风险的危险因素, 但仍需更大样本量的 GWAS 数据进一步深入研究以验证该因果关系。

【关键词】 他汀类药物; 1 型糖尿病; 2 型糖尿病; 因果关系; 孟德尔随机化; 全基因组关联研究

Causal associations between statins and type 1 or type 2 diabetes: a two-sample mendelian randomization study

WENG Liyan, WENG Jinyan, XU Jing

Department of Pharmacy, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: WENG Liyan, Email: wengliyan1@126.com

【Abstract】Objective To analyze the causal relationship between statins and type 1 or type 2 diabetes mellitus by using Mendelian randomization (MR). **Methods** Based on the collected data of genome-wide association studies (GWAS), single nucleotide polymorphism (SNP), which were independent of each other and highly correlated with statins and diabetes mellitus, were selected as tool variables. MR-Egger regression, weighted median, inverse variance weighting (IVW), simple mode and weighted mode were used for two-sample MR analyses to evaluate the causal relationship between statins and type 1 or type 2 diabetes respectively, and heterogeneity tests, multiplicity analyses, and sensitivity analysis to evaluate the reliability of the study. **Results** A total of 78 SNPs independently associated with statins were included as tool variables in this study at the genome-wide significance level ($P < 5 \times 10^{-8}$).

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202403050

通信作者: 翁丽燕, 主管药师, Email: wengliyan1@126.com

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

The results of IVW analysis showed that statins were causally associated with an increased risk of type 1 diabetes mellitus (OR=1.524, 95%CI 1.077 to 2.157, $P=0.017$), and there was also a causal relationship between statins and the increased risk of type 2 diabetes (OR=1.261, 95%CI 1.165 to 1.366, $P<0.001$). The results were not affected by multiplicity and heterogeneity, and the reliability of the results was verified by sensitivity analysis. **Conclusion** Statins may be a risk factor for increasing the risk of type 1 or type 2 diabetes. However, further studies with larger sample sizes of GWAS data are still needed to verify the causal association.

【Keywords】 Statins; Type 1 diabetes; Type 2 diabetes; Causality; Mendelian randomization; Genome-wide association study

糖尿病是以慢性高血糖为主要表现的异质性代谢紊乱的总称,由胰岛素分泌紊乱、作用紊乱或两者共同作用导致^[1],根据发病机制不同,分为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病及其他特殊类型糖尿病,其中2型糖尿病患者占90%以上^[2]。2021年国际糖尿病联盟发布的数据显示,全球成年糖尿病患者(20~79岁)人数高达5.37亿,并逐年增加,预计到2045年将达到7.83亿^[3]。目前,我国成年糖尿病患者人数为1.4亿,高居世界第一^[3],该疾病给我国造成了较重疾病负担。糖尿病常用的治疗手段是药物治疗与饮食控制相结合,目前也有基因疗法、干细胞治疗等新型治疗手段出现,但治疗时间较长且经济成本较高^[4-5]。

他汀类药物是治疗高血脂的一线用药,作用机制为抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶,通过减少胆固醇的生物合成以及诱导低密度脂蛋白受体表达改变以降低血浆胆固醇水平。除能降低胆固醇水平外,该类物质还被证实具有一些“多效应”^[6]。研究^[7-10]表明他汀类药物还具有抗炎、免疫调节、广谱抗菌以及抑制多种癌细胞生长等作用。然而,随着他汀类药物的广泛使用及其的深入研究,越来越多的潜在不良反应被广泛讨论,包括可能增加糖尿病的发病率^[11]。一项随机对照试验^[12]结果显示,中等剂量的他汀类药物可使2型糖尿病患病风险增加约11%,而高剂量组患病风险增加约20%。虽然已有相关报道,但传统的观察性研究往往受到多种混杂因素的影响,他汀类药物与引发糖尿病风险直接因果关系尚不明确。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)自2003年George首次提出并使用以来,已成为研究人员探索不同事物之间因果关系的得

力工具,其将与暴露因素强相关的单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)作为工具变量,通过SNP推断暴露与结果之间的因果关系,从而揭示可能存在的风险因素^[13]。本研究采用两样本MR方法探究他汀类药物与糖尿病(1型和2型)发病之间的因果关系,为临床上合理使用他汀类药物提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究使用公共的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)汇总数据进行两样本MR分析,评估他汀类药物分别与1型糖尿病、2型糖尿病之间的因果关系。MR分析需满足3个假设^[14],①关联性假设:工具变量SNP与暴露因素之间是强相关的;②独立性假设:SNP与混杂因素之间是独立的;③排他性假设:SNP只能通过暴露因素对结局产生作用,研究设计见图1。

1.2 数据来源

暴露因素(他汀类药物)及结局变量(1型或2型糖尿病)的GWAS数据来源于第9版芬兰数据库(FinnGen, <https://r9.finngen.fi/>)和IEU数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>),详细信息见表1。为降低因种族差异导致的结果偏差,本研究将样本的种族来源均设定为欧洲裔^[15]。本研究所使用的数据均来自公开的GWAS数据库中相关伦理认可的研究,因此无需经过伦理委员会的审查批准。

1.3 工具变量筛选条件

选择全基因组差异较显著的SNP($P < 5 \times 10^{-8}$)来获取与暴露密切相关的SNPs作为工具变量;并设置连锁不平衡系数 $r^2=0.001$,区域宽度为10 000 kb,排除连锁不平衡,以保证各

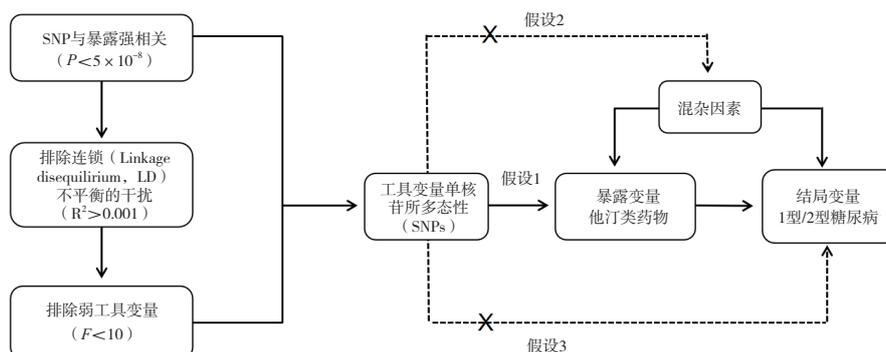


图1 MR分析路线图

Figure 1. Technical roadmap of MR analysis

表1 暴露与结局的GWAS数据信息

Table 1. Characteristics of GWAS data for exposure and outcomes

暴露/结局因素	GWAS数据ID号	样本种族来源	SNP个数	样本量	数据来源联盟	数据公布年份
他汀类药物	finngen_R9_RX_STATIN	欧洲	20 170 236	377 277	FinnGen Biobank	2021
1型糖尿病	finngen_R9_T1D_WIDE	欧洲	20 168 683	317 340	FinnGen Biobank	2021
	ebi-a-GCST010681	欧洲	12 783 129	24 840	IEU	2020
2型糖尿病	finngen_R9_T2D_WIDE	欧洲	20 169 651	348 788	FinnGen Biobank	2021
	ebi-a-GCST006867	欧洲	5 030 727	655 666	IEU	2018

SNP 之间相互独立。为避免混杂因素对分析结果的影响，通过自编 R 语言程序利用 PhenoScanner 数据库 (<http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/>) 剔除对应表型与结局变量 (1 型或 2 型糖尿病) 相关的 SNPs, 检索日期: 2023 年 12 月 26 日, 筛选条件: 肥胖、身体质量指数相关 SNP。最后, 计算单个 SNP 的 F 统计量以确保工具变量和暴露之间的稳健关联, 当 $F > 10$ 时表明弱工具变量偏差的可能性很小^[16], 计算公式如下。

$$R^2 = 2 \times (1 - EAF) \times EAF \times \left(\frac{\beta}{SE \times \sqrt{N}} \right)^2$$

$$F = (N - 2) \times \frac{R^2}{1 - R^2}$$

其中 N 代表数据样本量, β 代表 SNP 对暴露的效应量, SE 是 β 的标准误, EAF 是效应等位基因频率。

1.4 两样本MR分析

采用逆方差加权 (inverse variance weighted, IVW) 法作为主要的两样本 MR 分析方法, 并采用 MR-Egger 法和加权中位数 (weighted median, WM) 法、简单中位数法、加权模式法等方法作为补充方法进行因果推断。当水平多效性不存在时, IVW 法的结果不存在偏倚, 因而其分析结果相较于其他方法更具可靠性^[17]。为评估他汀类药物相关的单核苷酸多态性对 1 型或 2 型糖尿病增加

风险结果影响的稳健性和有效性, 还进行了敏感性分析。将筛选的 SNPs 使用 Cochran's Q 检验评估检查异质性。进行 MR-Egger 截距测试以验证评估中是否存在多效性。采用 MR-PRESSO 异常值检验, 识别和去除异常值对水平多效性进行校正^[18]。此外, 还采用留一法进行敏感性分析, 即依次剔除每个 SNP, 然后计算剩下所有 SNP 的合并效应, 评价单个 SNP 是否对效应估计结果产生影响^[19]。

1.5 统计学分析

基于 R 4.3.1 软件的 TwoSampleMR 和 MR-PRESSO 程序包进行统计分析。评估暴露存在所引起风险的结果以比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 呈现, 当 $OR > 1$ 且 $P < 0.05$ 时, 表示正相关; 当 $OR < 1$ 且 $P < 0.05$ 时, 表示负相关。这些统计阈值用于评估变量之间关系的强度和显著性。使用 IEU 的结局数据集进行验证, 以免产生假阳性结果。

2 结果

2.1 工具变量筛选结果

经过筛选, 剔除对应表型与肥胖、身体质量指数等相关的 60 个 SNPs, 本研究最终纳入了 91 个与他汀类药物相关的 SNPs 作为最终的工具变量。

2.2 他汀类药物与1型糖尿病的MR分析结果

以他汀类药物为暴露因素，1型糖尿病为结局变量，设置 P 值($P < 5 \times 10^{-8}$)，经筛选确定91个SNP作为工具变量， F 值均大于10，其中共13个SNPs最终未被纳入MR分析。IVW分析结果提示，他汀类药物与1型糖尿病风险增加存在因果关系[OR=1.524, 95%CI (1.077, 2.157), $P=0.017$]，结果见图2A、图2C和表2。MR-Egger回归的截距接近于0(截距=-0.017, $P=0.3889$)，表明SNPs的定向多效性不会造成分析结果的偏倚。此外，MR-PRESSO检验结果显示，纳入分析的SNPs不存在水平多效性(global test $RSSobs=100.56$, $P=0.225$)，漏斗图结果基本对称，表明本研究结果没有明显偏倚，见图2B。

敏感性分析中，Cochran's Q 检验的结果显示，

本研究最终纳入MR分析的SNPs不存在异质性(MR-Egger: $P=0.116$; IVW: $P=0.276$)。采用留一法敏感性分析评估单个SNP去除后对他汀类药物与1型糖尿病之间因果关系的影响，结果表明没有单个SNP对MR结果造成显著影响，见图2D。

使用IEU的结局数据集进行验证，IVW法分析结果显示，他汀类药物与1型糖尿病风险增加存在因果关系[OR=1.606, 95%CI (1.000, 2.670), $P=0.043$]。

2.3 他汀类药物与2型糖尿病风险的MR分析结果

以他汀类药物为暴露因素，2型糖尿病为结局变量，设置 P 值($P < 5.0 \times 10^{-8}$)，经筛选确定91个SNPs作为工具变量， F 值均大于10，其中13个SNPs最终未被纳入MR分析。IVW

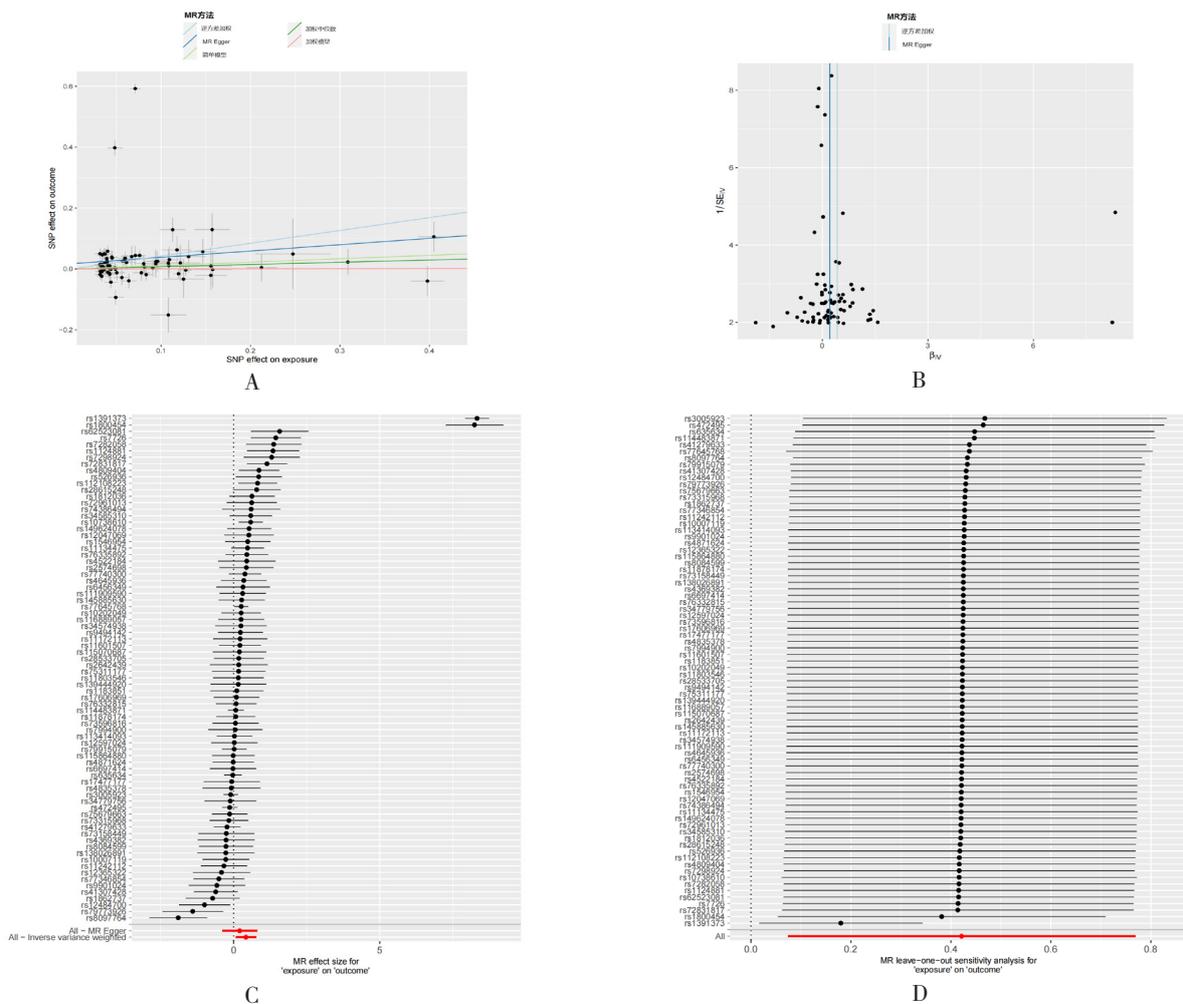


图2 他汀类药物与1型糖尿病风险因果关联的两样本MR分析结果

Figure 2. Results of two-sample MR analysis of causal association between statins and type 1 diabetes risk

注：A. 散点图；B. 漏斗图；C. 森林图；D. 留一法敏感性分析图。

表2 他汀类药物与1型糖尿病风险的GWAS数据信息

Table 2. Characteristics of GWAS data for statins and type 1 diabetes risk

方法	β	SE	OR (95%CI)	P
MR-Egger	0.208	0.304	1.230 (0.679, 2.233)	0.497
WM法	0.073	0.065	1.076 (0.948, 1.221)	0.258
IVW法	0.421	0.177	1.524 (1.077, 2.157)	0.017
简单模型	0.112	0.134	1.118 (0.860, 1.453)	0.407
加权模型	0.002	0.074	1.002 (0.867, 1.158)	0.981

分析结果显示，他汀类药物与2型糖尿病风险增加存在因果关系 [OR=1.261, 95%CI (1.165, 1.366), $P < 0.001$]，结果见图3A、图3C和表3。MR-Egger回归的截距接近于0 (截距=0.025, $P=0.233$)，表明SNPs的定向多效性不会造成分析结果的偏倚。此外，MR-PRESSO检验结果显示，纳入分析的SNPs不存在水平多效性 (global test $RSS_{obs}=102.58, P=0.200$)，漏斗图结果对称，

表明本研究结果没有明显偏倚，见图3B。

敏感性分析中，Cochran's Q 检验的结果显示，本研究最终纳入MR分析的SNPs不存在异质性 (MR-Egger: $P=0.116$; IVW: $P=0.265$)。采用留一法敏感性分析评估单个SNP去除后对他汀类药物与2型糖尿病之间因果关系的影响，结果表明没有单个SNP对MR结果造成显著影响，见图3D。

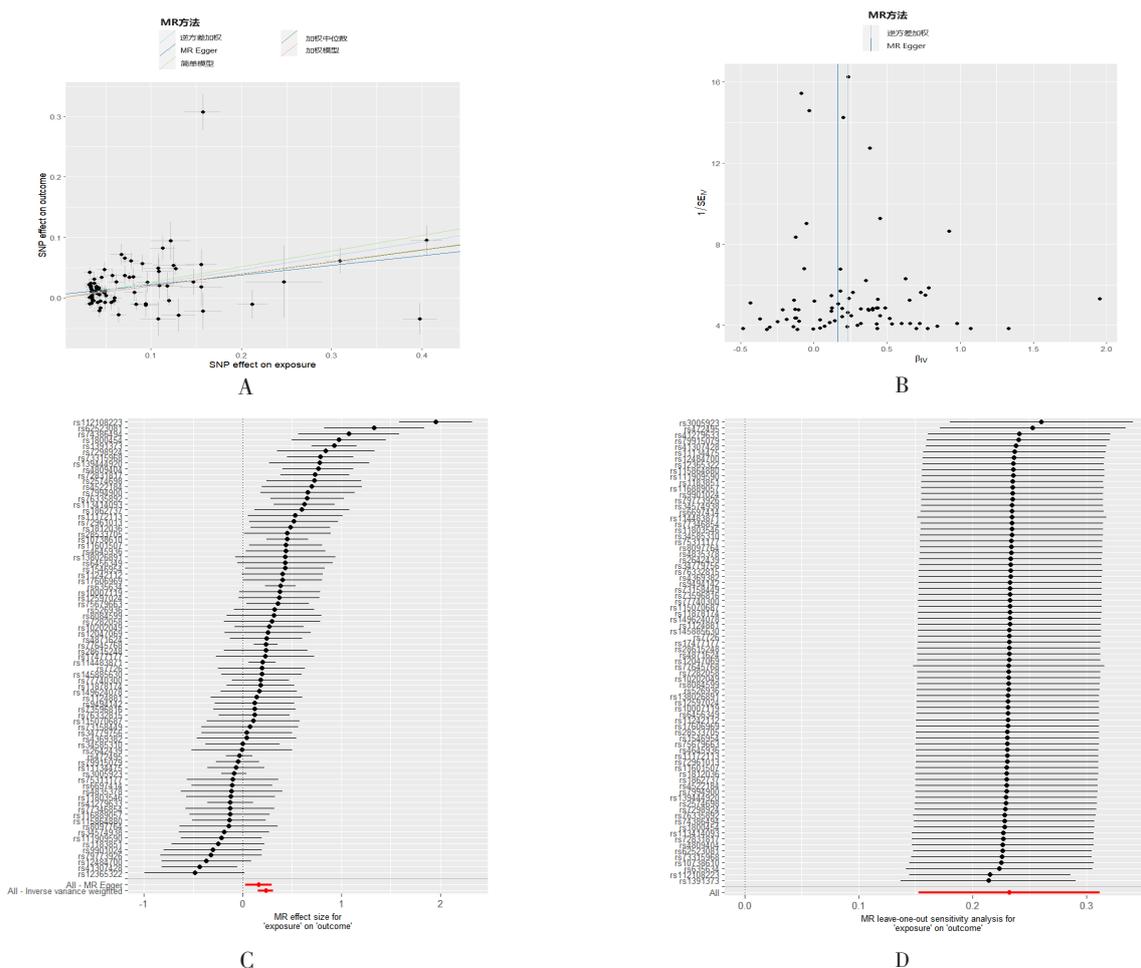


图3 他汀类药物与2型糖尿病风险因果关联的两样本MR分析结果

Figure 3. Results of two-sample MR analysis of causal association between statins and type 2 diabetes risk

注：A. 散点图；B. 漏斗图；C. 森林图；D. 留一法敏感性分析图。

表3 他汀类药物与2型糖尿病风险的GWAS数据信息

Table 3. Characteristics of GWAS data for statins and type 2 diabetes risk

方法	β	SE	OR (95%CI)	P
MR-Egger	0.160	0.069	1.173 (1.025, 1.343)	0.023
WM法	0.198	0.040	1.219 (1.128, 1.318)	<0.001
IVW法	0.232	0.041	1.261 (1.165, 1.366)	<0.001
简单模型	0.258	0.122	1.295 (1.020, 1.643)	0.037
加权模型	0.200	0.079	1.221 (1.046, 1.426)	0.014

使用 IEU 的结局数据集进行验证研究, IVW 法分析结果显示, 他汀类药物与 2 型糖尿病风险增加存在因果关系 [OR=1.152, 95%CI (1.000, 1.326), $P=0.049$].

3 讨论

临床上他汀类药物的主要适应证为高胆固醇血症, 《中国 2 型糖尿病防治指南》^[20] 指出, 因他汀类药物能明显降低心血管不良事件及良好的降血脂作用而推荐 2 型糖尿病患者应用该类药物。然而, 长期应用他汀类药物也会引起一些药物相关的不良事件, 目前临床或科研领域较为关注的是, 他汀类药物可能增加高血糖或首发糖尿病的发生率。因此, 尽早阐明他汀类药物与糖尿病发生、发展之间的关系, 对于临床制定糖尿病的防治策略至关重要, 也可以对他汀类药物的合理使用提供依据。基因遗传学和生物信息学的快速发展使 MR 应用越来越广泛, 可显著降低研究中测量误差带来的偏倚, 也促使其近年来广泛应用于医学研究^[21]。本研究对他汀类药物与 1 型或 2 型糖尿病之间的因果关系进行 MR 分析, 结果显示, 他汀类药物可能与 1 型糖尿病、2 型糖尿病风险升高存在显著因果关联。本研究使用了 IEU 的结局数据集进行验证, 结果仍显示, 他汀类药物同样可能与 1 型糖尿病、2 型糖尿病风险升高存在显著因果关联。

既往研究曾探讨过他汀类药物与糖尿病之间的相关性, 尤其是对 2 型糖尿病的风险研究相对较多。早在 2001 年, Glasgow 小组报告的一项纳入苏格兰西部约 6 000 例男性高血脂患者的 WOSCOPS 试验^[22]中, 服用普伐他汀的 2 型糖尿病发病率比安慰剂组降低了 30%。不过, 7 年后的 JUPITER 试验^[23]结果显示, 与安慰剂组相比, 服用瑞舒伐他汀的患者 2 型糖尿病患病率更高。

产生不同影响的原因可能是普伐他汀增加了胰岛素敏感性, 而瑞舒伐他汀则不影响胰岛素敏感性^[24]。一项纳入 13 个 RCT 的 Meta 分析^[25]结果表明, 服用他汀类药物患 2 型糖尿病风险比安慰剂组高 9%, 且在另一项纳入 5 个试验的 Meta 分析^[26]中, 高、中强度使用他汀类药物的患者新发 2 型糖尿病的风险平均增加了 12%。1 项临床研究^[27]结果表明, 基础血糖较高且有代谢障碍的患者使用阿托伐他汀钙后进展为 2 型糖尿病的风险更高。此外, 研究^[24]表明, 患者持续应用他汀类药物治疗 4 年后, 新诊断糖尿病的发生率约为 3.9%。但也有研究^[27]认为虽然长期使用他汀类药物可能增加新发糖尿病的发生率, 但其应用的获益仍然大于风险。胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损都是 2 型糖尿病的标志, 目前, 已有的研究结果多认为他汀类药物可能通过影响胰岛素分泌、增加胰岛素抵抗而导致 2 型糖尿病^[28]。胰岛 β 细胞减少引发的胰岛素分泌减少是导致 1 型糖尿病的主要原因, 其治疗手段主要以胰岛素注射为主, 因此缺少大规模他汀类药物对 1 型糖尿病的治疗临床观察。不过, 有迹象表明他汀类药物可诱导胰岛 β 细胞凋亡, 这可能导致 1 型糖尿病风险升高^[29]。

本研究有以下优势, 首先, 这是首次使用两样本 MR 分析他汀类药物与 1 型糖尿病、2 型糖尿病风险之间的因果关系, 与既往观察性研究相比, MR 分析设计不易受到混杂因素影响; 其次, 本研究的数据均取自于具有大样本量的 GWAS 数据库, 且符合 MR 分析的 3 个核心假设, 严格筛选 SNPs 以避免弱工具偏倚, 并使用 PhenoScanner 数据库手动筛选和删除与混杂因素相关的 SNP; 最后本研究为了避免产生假阳性, 采用了不同种属来源的结局数据集来验证此研究结果, 属于多样本的研究, 从而减少样本重叠的可能性。

本研究存在以下局限性：①本次研究属于一项 MR 研究，仅能通过有限的样本量提供因果关联的初步结论。因此，需要进一步的实验研究和临床研究来深入探讨服用他汀类药物与 1 型糖尿病、2 型糖尿病之间的关系，并阐明潜在的生物学机制。②由于本研究中使用的人种数据均来自于欧洲人群，因此限制了本研究的结果适用范围。即使 GWAS 数据库已经拥有海量数据，但依然缺少不同年龄、种族的分层分析。虽然研究从遗传学角度证实了他汀类药物与糖尿病患病风险相关，但目前仍需更大样本量的 GWAS 数据进一步地深入研究以验证该因果关系。

综上所述，本研究从遗传学角度揭示了他汀类药物与 1 型糖尿病、2 型糖尿病风险之间的因果关联，可为糖尿病的预防和改善治疗策略，以及对他汀类药物的合理使用提供重要依据，临床上科学合理选择他汀类药物种类、剂量，并加强监测应用他汀类药物患者的血糖，可以提高他汀类药物的安全性。

参考文献

- Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(S 01): S1–S8. DOI: [10.1055/a-1624-2897](https://doi.org/10.1055/a-1624-2897).
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 Suppl 1: S81–S90. DOI: [10.2337/dc14-S081](https://doi.org/10.2337/dc14-S081).
- Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas, 10th ed[R]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021: 34–48.
- Liu J. Current situation and research progress of diabetic drug therapy[J]. *Med Inform*, 2022, 35(9): 69–72. DOI: [10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.017).
- Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: a review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 364–372. DOI: [10.1016/j.dsx.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008).
- Sirtori CR. The pharmacology of statins[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88: 3–11. DOI: [10.1016/j.phrs.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002).
- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357–1361. DOI: [10.1038/nature08938](https://doi.org/10.1038/nature08938).
- Khattari S, Zandman-Goddard G. Statins and autoimmunity[J]. *Immunol Res*, 2013, 56(2–3): 348–357. DOI: [10.1007/s12026-013-8409-8](https://doi.org/10.1007/s12026-013-8409-8).
- Tavakkoli A, Johnston TP, Sahebkar A. Antifungal effects of statins[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 208: 107483. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2020.107483](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107483).
- Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, et al. Statins and cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(5): 706–712. DOI: [10.2174/1871520613666131129105035](https://doi.org/10.2174/1871520613666131129105035).
- Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 565–571. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8).
- Sattar N. Statins and diabetes: what are the connections?[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(3): 101749. DOI: [10.1016/j.beem.2023.101749](https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101749).
- Sekula P, Del Greco MF, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3253–3265. DOI: [10.1681/ASN.2016010098](https://doi.org/10.1681/ASN.2016010098).
- Burgess S, Davey Smith G, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations: update for summer 2023[J]. *Wellcome Open Res*, 2019, 4: 186. DOI: [10.12688/wellcomeopenres.15555.3](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.3).
- Ong JS, An J, Han X, et al. Multitrait genetic association analysis identifies 50 new risk loci for gastro-oesophageal reflux, seven new loci for Barrett's oesophagus and provides insights into clinical heterogeneity in reflux diagnosis[J]. *Gut*, 2022, 71(6):1053–1061. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-323906](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323906).
- 武瑞骐, 张璇, 周毅, 等. 两样本孟德尔随机化分析他汀类药物与骨关节炎风险的关系 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(26): 4106–4112. [Wu RQ, Zhang X, Zhou Y, et al. Two-sample Mendelian randomization analysis of the relationship between statins and the risk of osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2024, 28(26): 4106–4112.] DOI: [10.12307/2024.440](https://doi.org/10.12307/2024.440).
- Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304–314. DOI: [10.1002/](https://doi.org/10.1002/)

- gepi.21965.
- 18 王洪波, 王秀娟, 郭新红, 等. 抵抗素与多发性骨髓瘤: 两样本孟德尔随机化研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 1005–1010. [Wang HB, Wang XJ, Guo XH, et al. Resistin and multiple myeloma: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(9): 1005–1010.] DOI: 10.7507/1672–2531.202301050.
- 19 Verbanck M, Chen CY, Neale B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases[J]. Nat Genet, 2018, 50(5): 693–698. DOI: 10.1038/s41588–018–0099–7.
- 20 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. [Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2021, 13(4): 315–409.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115791–20210221–00095.
- 21 Xu J, Li M, Gao Y, et al. Using Mendelian randomization as the cornerstone for causal inference in epidemiology[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(4): 5827–5839. DOI: 10.1007/s11356–021–15939–3.
- 22 Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland coronary prevention study[J]. Circulation, 2001, 103(3): 357–362. DOI: 10.1161/01.cir.103.3.357.
- 23 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21): 2195–2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
- 24 Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 98–107. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.008.
- 25 Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 735–742. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)61965–6.
- 26 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 305(24): 2556–2564. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
- 27 Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(14): 1535–1545. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.047.
- 28 Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort[J]. Diabetologia, 2015, 58(5): 1109–1117. DOI: 10.1007/s00125–015–3528–5.
- 29 宋晨音. 他汀类药物在糖尿病治疗中的研究 [J]. 医学信息, 2022, 35(17): 166–169. [Song CY. Study of statins in the treatment of diabetes mellitus[J]. Medical Information, 2022, 35(17): 166–169.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–1959.2022.17.045.

收稿日期: 2024 年 03 月 22 日 修回日期: 2024 年 06 月 05 日

本文编辑: 杨燕 周璐敏