

本文引用格式:孙晓瑜,胡佳敏,赵静心,等.牙周炎与妊娠期糖尿病因果关系的孟德尔随机化研究[J].安徽医学,2024,45(6):725-731.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.011

· 临床医学 ·

牙周炎与妊娠期糖尿病因果关系的孟德尔随机化研究

孙晓瑜 胡佳敏 赵静心 项 坤

[摘要] 目的 采用横断面研究和两样本孟德尔随机化(MR)方法探索牙周疾病与妊娠期糖尿病(GDM)之间的关联。方法 选取2018年1月至2022年1月安徽医科大学附属口腔医院和安徽医科大学第一附属医院就诊的105名孕妇为研究对象,根据是否合并GDM分为G1组(GDM孕妇, $n=55$)和G2组(健康孕妇, $n=50$)。通过问卷调查获得人口统计学特征等信息,并记录牙周专科检查结果,全基因组关联研究(GWAS)数据集选取与暴露变量显著相关的单核苷酸多态性(SNP)位点作为工具变量。选择的MR分析方法包括逆方差加权法(IVW)、MR Egger回归法、加权中位数法和加权众数法。采用Cochran's Q 检验评估结果的异质性,采用MR-Egger回归检验水平多效性,MR-PRESSO检测多因子残差和异常值的存在。结果 二分类logistic回归模型显示,牙龈指数(GI)与GDM患病风险增加有关($OR=2.53, 95\% CI: 1.10\sim 6.17, P=0.034$)。IVW结果显示,牙周炎症可能是引发GDM的危险因素($OR=1.13, 95\% CI: 1.01\sim 1.28, P=0.037$)。结论 牙周炎与GDM存在因果关联,可能是GDM的潜在危险因素。

[关键词] 妊娠糖尿病;孟德尔随机化;牙周炎;因果关联

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.06.011

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠中期和晚期首次诊断的葡萄糖耐量异常^[1],可导致流产、早产、巨大儿等不良妊娠结局的发生,并进一步增加孕妇远期患糖尿病的风险,其具体病因尚不清楚,但高龄、肥胖或有糖尿病家族史的孕妇患GDM的风险会相应增加^[2-4]。牙周炎是一种以菌斑生物膜为始动因子的慢性感染性疾病,可导致患者牙龈红肿出血、牙周袋形成和牙槽骨吸收,严重者可出现失牙并影响生活质量^[5]。由于牙龈是性激素的靶器官,妊娠期间激素水平的显著变化可导致对牙龈组织对局部刺激的反应增强,进而造成牙龈出现明显的肿胀增生甚至龈瘤样变化,严重时影响进食^[6]。目前国内外已有大量研究表明,糖尿病可通过降低宿主的免疫水平、增加碳水化合物和脂类的合成、提高氧化应激水平等途径影响宿主的炎症反应,使糖尿病患者的牙周炎易感性高于血糖正常人群;而牙周炎症的持续存在会使得血清中C反应蛋白升高和胰岛素受体活性降低并加重胰岛素抵抗,从而导致血糖出现波动,两者互为危险因素^[7-9]。同时,研究也表明牙周病可增加早产、低出生体重儿的发生风险,是不良妊娠结局的危险因素^[10],但妊娠期间发生的血糖异常与牙周炎之间的关联仍有待进一步探讨。既往对于疾病间关联性的研究多采用观察性研究的设计方法。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析通过全基因组关联研究(genome wide associa-

tion study, GWAS)数据,选取与暴露变量存在显著关联的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点作为工具变量,从而使用遗传工具探索性状间的因果关系,通过MR分析可有效减少混杂因素和反向因果关联的影响,因此本研究拟通过分析健康孕妇和GDM孕妇的各项临床指标,评估GDM与牙周疾病之间是否存在关联,并通过MR分析探究GDM与牙周炎症的因果关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2022年1月在安徽医科大学附属口腔医院和安徽医科大学第一附属医院就诊的妊娠期妇女为研究对象,研究期间共纳入159名孕妇,其中54名孕妇因数据缺失或未完整填写问卷等原因剔除,最终入组105名孕妇,平均年龄(30.87 ± 4.44)岁,平均妊娠(26.06 ± 2.78)周。根据血糖检查结果分为两组,血糖正常孕妇纳入G1组($n=50$)、GDM孕妇纳入G2组($n=55$),孕妇均能够接受完整的牙周检查且对本项目知情同意,研究经安徽医科大学伦理委员会批准(审批号:20180163)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄>20岁,孕24~28周的孕妇;②口腔内余留牙 ≥ 20 颗,能够满足基本的口腔功能;③无牙周检查禁忌证;④无全身性疾病;⑤定期进行产科检查。排除标准:①拒绝牙周检

基金项目:2021年安徽省高等学校自然科学基金研究项目(编号:KJ2021A0273),2021年度安徽医科大学校科研基金(编号:2021xkj128),2022年安徽医科大学附属口腔医院“峰原合作”项目(编号:2022xkfyhz06)

作者单位:230032 安徽合肥 安徽医科大学口腔医学院,安徽医科大学附属口腔医院,安徽省口腔疾病研究重点实验室

查;②3 个月内进行牙周治疗;③已确诊的 1 型糖尿病或 2 型糖尿病;④梅毒、艾滋病等传染病患者。

1.3 诊断标准 GDM 诊断标准:空腹行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)^[11]。孕妇牙周状况的诊断:分为健康、牙龈炎和牙周炎。主要表现为:牙周健康者探诊深度(probing depth, PD)<4 mm, 临床附着丧失(clinical attachment loss, CAL)=0 mm, 牙龈指数(gingival index, GI)=0-1;牙龈炎患者 PD≥4 mm, CAL=0 mm, GI≥2;牙周炎患者 PD≥4 mm, CAL>0 mm, GI≥2^[12-15]。牙龈炎和牙周炎均为牙周炎症状状态。

1.4 MR 数据来源 GDM 的基因组汇总数据来自 7 841 名欧洲人^[16],牙周炎的数据来自一项纳入 456 348 名欧洲人的 GWAS 研究^[16]。通过 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 下载数据集后提取信息,包括 SNP ID、效应等位基因、其他等位基因、效应量(Beta)、标准误(standard error, SE)、样本量、效应等位基因频率(effect allele frequency, EAF)等。选择与暴露显著相关的 SNPs($P<1E-5$)作为工具变量,其中 EAF<0.01 的 SNPs 被剔除。

1.5 研究方法

1.5.1 临床指标收集 参与者要求完成一份自制纸质版调查问卷,问卷内容包括人口学特征、妊娠相关信息、生活习惯、饮食习惯、口腔卫生状况等,并计算身体质量指数(body mass index, BMI)。由同一名工作 8 年以上的主治医师进行牙周专科检查,记录菌斑指数、牙石指数、牙龈指数、探诊深度和临床附着丧失等牙周临床指标。

1.5.2 MR 分析 为了确保工具变量与暴露因素独立相关,按照如下参数进行连锁不平衡处理($r^2<0.001$, $kB=10\ 000$)。在数据整合期间使用 EAF 协调暴露变量和结局变量数据,同时剔除所有的回文 SNPs。选择的 MR 分析方法包括逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)、MR Egger 回归法、加权中位数法和加权众数法。当所有遗传变异都满足工具变量假设时,IVW 估计是对因果效应的一致估计^[17]。MR-Egger 回归是一种将 Wald 比率合并到元回归中的方法,用于估计经任何方向多效性效应调整后的因果效应^[18]。然而,MR-Egger 回归统计学效能较低。即使 50% 的工具变量为无效变量时,加权中位数法也能提供一致的因果效应估计值^[17]。加权众数法通常具有较低的偏差和 I 型错误率,但因果效应检测能力也较低^[19]。因此本研究将 IVW 作为主要统计方法,MR Egger 回归法、加权中位数法和加权众数法作为辅助统计方法。采用 Cochran's Q 检验评估工具变量间的差异,验证有无异质性^[20]。采用 MR-Egger 回归检测工具变量间是否存在水平多效性^[21]。然而,由于 MR-Egger 回归统计效能

有限,因此采用 MR-PRESSO 检测多因子残差和离群值的存在^[22]。计算 F 值评估工具变量的强度 $F=R^2/(n-k-1)/k(1-R^2)$,当 F 值>10 时提示不存在弱工具变量。

1.6 统计学方法 统计分析和数据可视化均在 R 4.2.1 软件上通过 TwoSampleMR 0.5.6 程序包和 MRPRESSO 1.0 程序包进行,Shapiro-Wilk 检验评估数据是否满足正态分布,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多组间比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验,两组比较使用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验比较。计数资料以频数的形式表示,使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。二分类 logistic 回归分析用于影响因素的探究。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇临床特征比较 两组孕妇年龄、BMI、孕周、孕次等的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组孕妇牙周临床指标比较 龈下牙石、GI、菌斑指数(plaque index, PLI)、PD 和 CAL 与 GDM 的发生可能存在关联性。见表 2。将单因素 logistic 分析(初始模型)中差异有统计学意义的变量($P<0.05$):龈下牙石、GI、PLI、PD 和 CAL 纳入多因素 logistic 分析(最终模型),结果表明 GDM 与 GI 有关($OR=2.33, 95\%CI: 1.13\sim 5.03, P=0.025$)。见表 3。

2.3 工具变量选择 将牙周炎作为暴露变量时,筛选出 17 个 SNPs 作为工具变量。将 GDM 作为暴露变量时,筛选出 16 个 SNPs 作为工具变量。F 值均>10,提示不存在弱工具变量。见表 4。

2.4 MR 分析结果

2.4.1 以牙周炎作为暴露变量的 MR 分析 当以牙周炎作为暴露变量时,IVW 结果显示牙周炎是 GDM 的危险因素。见表 5,图 1A。Cochran's Q 检验和 MR-Egger 回归未发现工具变量间存在异质性($P=0.723$)和水平多效性($P=0.256$)。当截断值设置为 0.05 时,MR-PRESSO 分析未发现显著异常值($P=0.729$)。牙周炎和 GDM 的工具变量效应大小散点图见图 1B。

2.4.2 以 GDM 作为暴露变量的 MR 分析 当以 GDM 作为暴露变量时,IVW 法($OR=1.01, 95\%CI: 0.93\sim 1.11, P=0.778$)、MR Egger 回归法($OR=1.00, 95\%CI: 0.84\sim 1.19, P=0.972$)、加权中位数法($OR=1.03, 95\%CI: 0.91\sim 1.16, P=0.659$)和加权众数法($OR=1.05, 95\%CI: 0.85\sim 1.29, P=0.662$)均未发现 GDM 与牙周炎之间存在因果关系。见表 5,图 2A。Cochran's Q 检验的 $P=0.857$,提示不存在异质性。同时,MR-Egger 回归结果提示不存在水平多效性($P=0.840$),MR-PRESSO 也没有检测到潜在的异常值($P=0.869$)。GDM 和牙周炎的工具变量效应大小散点图见图 2B。

表 1 两组孕妇临床特征比较

指标	G1(n=50)	G2(n=55)	t/Z/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	31.26±4.46	30.51±4.44	0.864	0.390
身体质量指数(kg/m ²)	23.24 (21.38, 24.30)	22.66 (20.38, 24.84)	0.743	0.459
孕周(周)	26.00 (24.00, 28.00)	26.00 (24.00, 27.00)	0.995	0.322
孕次[例(%)]				
1次	33(66)	36(65)	0.003	0.953
≥2次	17(34)	19(35)		
学历[例(%)]				
初中及以下	6(12)	5(9)	1.752	0.417
高中	15(30)	11(20)		
本科及以上	29(58)	39(71)		
饮酒习惯[例(%)]				
无	42(84)	49(89)	0.587	0.443
有	8(16)	6(11)		
熬夜频次[例(%)]				
从不	22(44)	27(49)	1.035	0.596
<3天/周	21(42)	18(33)		
≥3天/周	7(14)	10(18)		
睡眠时长[例(%)]				
<7时/天	12(24)	15(27)	0.921	0.631
7~9时/天	23(46)	28(51)		
>9时/天	15(30)	12(2)		

3 讨论

GDM 是由多种因素引起的妊娠期糖代谢异常,容易造成胎儿高血糖、胰岛素分泌过多以及巨大儿、产后出血、新生儿低血糖等一系列并发症,并最终导致不良妊娠结局的发生风险显著增加。现有研究已表明牙周炎与全身系统性疾病尤其是 2 型糖尿病的关系最为密切,但目前由于研究对象的定义、分组、研究方法等的不同,对于牙周炎和 GDM 的因果关系和相互影响机制仍缺乏统一的认识^[23-24]。因此,本研究采用临床样本结合 MR 分析的方法探讨牙周炎与 GDM 的因果关系。

本研究通过 logistic 回归分析发现健康和 GDM 孕妇的牙周临床指标与 GDM 存在关联性,MR 分析结果进一步表明了牙周炎症可增加 GDM 的发生风险,可能是 GDM 潜在的危险因素。Abariga 等^[25]系统回顾了牙周炎和 GDM 的相关研究,其结果显示患有牙周炎的女性患 GDM 的可能性是正常人的两倍多。Xiong 等^[26]的病例对照研究表明,牙周组织的炎症可能影响 GDM 的发生和发展,另一项关于牙龈炎症与妊娠期糖尿病关系的研究根据牙龈炎症程度和牙周指标进行细分,其结果也表明 GDM 与探诊深度、探诊出血等牙周临床指标呈显著正相关^[27],加强 GDM 患者的菌斑控制后,牙龈指数和出血指数显著改善,提示妊娠期间加强孕妇口腔菌斑的控制可能会降低牙周炎症和 GDM 的发生

率^[28],这些结论与本次研究结果是一致的。然而,也有部分研究的结论与本研究不一致,白庆霞等^[29]的 GDM 人群牙周炎发病率为 40.7%,对照组牙周炎发病率为 43.7%,统计分析结果显示牙周炎和 GDM 发病间不存在关联。Dasanayake 等^[23]的研究也指出 GDM 患者与非 GDM 女性的血清 C 反应蛋白含量差异有统计学意义,但两组之间牙周炎的患病率差异无统计学意义。研究结果间存在差异的主要原因可能在于这些数据来源人群存在较大偏倚,同时在危险因素暴露问题上存在异质性,GDM 和牙周炎的诊断标准存在差异也可能影响最终的分析结果。

对于 GDM 与牙周炎症相互影响的作用机制国内外学者也进行了一系列探讨。研究表明,牙周炎患者由于口腔上皮结构的完整性被破坏,组织通透性增加,牙周主要致病菌如牙龈卟啉单胞菌、中间普雷沃菌、齿垢密螺旋体等可直接进入血液,并通过血液循环向靶器官扩散进而影响孕妇血糖代谢^[30-31]。同时,牙周病原体及其相关产物可促进肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素等细胞因子的产生,进而促进中性粒细胞的增殖并刺激其分泌超出机体代谢能力的大量活性氧,形成氧化应激反应。另有研究表明,SNPs 可导致牙周炎的表型差异,在决定个体对疾病的易感性、疾病进展和对治疗的反应方面起着重要作用,目前发现的大多数牙周炎相关 SNPs 也与炎症过程相关,包括细胞因子、趋

表 2 两组孕妇牙周临床指标比较

指标	G1(n=50)	G2(n=55)	χ^2 值	P值
软垢菌斑[例(%)]			-	0.718 ^①
无	3(6)	5(9)		
有	47(94)	50(91)		
龈上牙石[例(%)]			1.775	0.183
无	13(26)	21(38)		
有	37(74)	34(62)		
龈下牙石[例(%)]			9.232	0.002
无	41(82)	54(98)		
有	9(18)	1(2)		
色素[例(%)]			0.159	0.690
无	21(42)	21(38)		
有	29(58)	34(62)		
GI[例(%)]			-	<0.001 ^①
0	4(8)	14(25)		
1	17(34)	29(53)		
2	26(52)	11(20)		
3	3(6)	1(2)		
PLI[例(%)]			-	0.002 ^①
0	2(4)	0(0)		
1	18(36)	37(67)		
2	29(58)	18(33)		
3	1(2)	0(0)		
PD和CAL[例(%)]			-	0.005 ^①
PD≤3 mm, 无AL	33(66)	50(91)		
PD≤3 mm, AL≤2 mm	11(22)	4(7)		
PD 3~6 mm, AL 2~4 mm	6(12)	1(2)		
牙龈退缩程度[例(%)]			-	1.000 ^①
0	46(92)	51(93)		
≤3 mm	4(8)	4(7)		
牙周袋内溢脓、瘻管[例(%)]			-	1.000 ^①
否	48(96)	52(95)		
是	2(4)	3(5)		
口腔异味[例(%)]			0.229	0.632
否	42(84)	48(87)		
是	8(16)	7(13)		
伴局部促进因素[例(%)]			-	1.000 ^①
否	48(96)	52(95)		
是	2(4)	3(5)		

注:GI为牙龈指数,PLI为菌斑指数,PD为牙周探诊深度,CAL为临床附着丧失,AL为附着丧失,^①为采用Fisher确切概率法。

化因子、代谢调节因子以及与先天和获得性免疫应答相关的蛋白质^[32]。因此,牙周病可能通过加重氧化应激反应而促进 GDM 的发生发展。

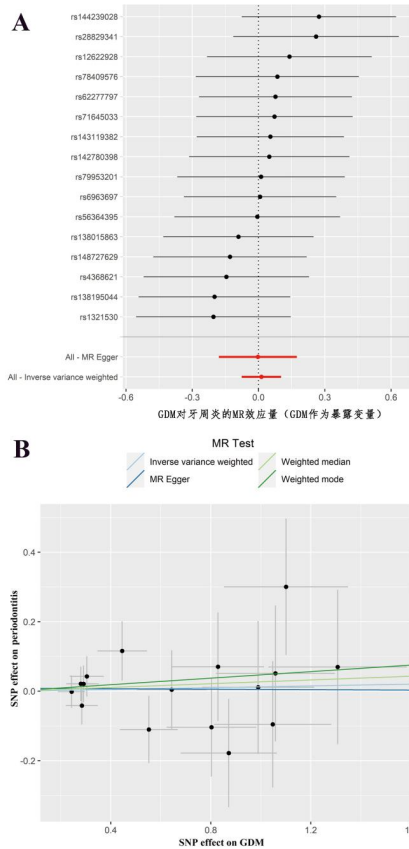
综上所述,本研究使用临床样本分析和孟德尔随机化分析相结合的方法证实了牙周炎症与 GDM 的因果关系,现有证据表明牙周炎与妊娠期糖尿病的发生

风险呈正相关,牙周炎可能是 GDM 发生的危险因素,这为探讨两者的相互作用机制提供了重要线索,同时也提示了重视孕期牙周病的防治将有助于降低 GDM 的发生风险。

表 3 牙周临床指标与 GDM 的关联

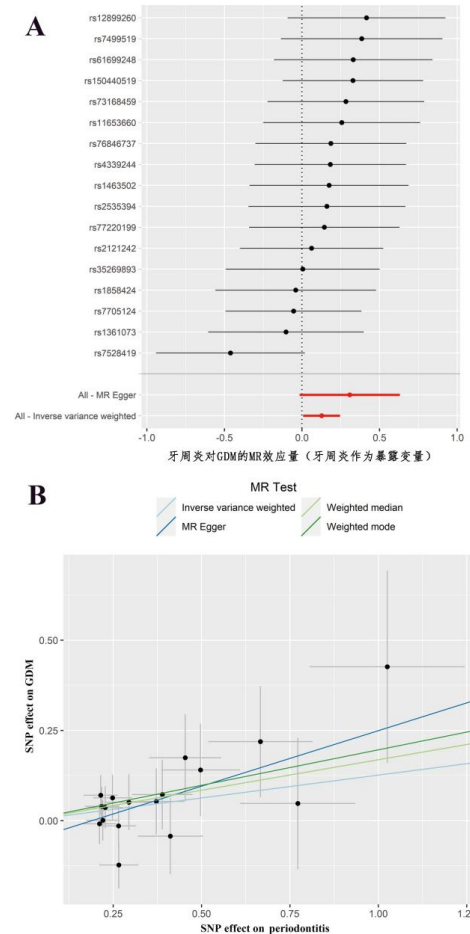
纳入变量	系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值 (95% CI)	P 值
初始模型					
软垢菌斑	0.449	0.758	0.592	1.57(0.36~7.98)	0.554
龈上牙石	0.564	0.425	1.326	1.76(0.77~4.12)	0.185
龈下牙石	2.473	1.074	2.302	11.85(2.11~222.99)	0.021
色素	-0.159	0.399	-0.399	0.85(0.39~1.87)	0.690
GI	1.070	0.299	3.573	2.91(1.67~5.44)	<0.001
PLI	0.861	0.374	2.306	2.37(1.16~5.03)	0.021
PD 和 CAL	1.256	0.447	2.807	3.51(1.58~9.46)	0.005
牙龈退缩程度	0.103	0.736	0.140	1.11(0.25~4.93)	0.888
牙周袋内溢脓、瘻管	-0.325	0.934	-0.348	0.72(0.09~4.54)	0.728
口腔异味	0.267	0.559	0.478	1.31(0.43~4.02)	0.633
是否伴局部促进因素	-0.325	0.934	-0.348	0.72(0.09~4.54)	0.728
最终模型					
龈下牙石	1.596	1.138	1.402	4.93(0.71~98.85)	0.161
GI	0.844	0.377	2.241	2.33(1.13~5.03)	0.025
PLI	-0.079	0.489	-0.162	0.92(0.34~2.37)	0.871
PD 和 CAL	0.601	0.502	1.197	1.82(0.71~5.34)	0.231

注:GI为牙龈指数,PLI为菌斑指数,PD为牙周探诊深度,CAL为临床附着丧失。



注:A为牙周炎作为暴露变量时的IVW分析结果,B为牙周炎作为暴露变量时工具变量效应大小散点图。

图1 牙周炎作为暴露变量时的分析结果



注:A为GDM作为暴露变量时的IVW分析结果,B为GDM作为暴露变量时工具变量效应大小散点图。

图2 GDM作为暴露变量时的分析结果

表4 选择的工具变量

暴露变量	结局变量	SNP	效应等位基因	其他等位基因	暴露			结局		
					回归系数	标准误	P值	回归系数	标准误	P值
牙周炎	GDM	rs11653660	A	C	-0.25	0.05	6.09×10 ⁻⁶	-0.06	0.06	0.322
		rs12899260	G	A	1.03	0.22	3.02×10 ⁻⁶	0.43	0.27	0.109
		rs1361073	C	T	0.41	0.09	7.60×10 ⁻⁶	-0.04	0.11	0.685
		rs1463502	C	T	0.29	0.07	9.99×10 ⁻⁶	0.05	0.08	0.505
		rs150440519	T	C	0.67	0.15	6.07×10 ⁻⁶	0.22	0.15	0.155
		rs1858424	C	T	-0.21	0.05	9.39×10 ⁻⁶	0.01	0.06	0.877
		rs2121242	T	C	0.77	0.16	2.22×10 ⁻⁶	0.05	0.18	0.793
		rs2535394	C	T	-0.23	0.05	5.04×10 ⁻⁶	-0.04	0.06	0.534
		rs35269893	A	G	0.22	0.05	3.37×10 ⁻⁶	0.00	0.06	0.985
		rs4339244	C	A	0.22	0.05	2.97×10 ⁻⁶	0.04	0.05	0.463
		rs61699248	T	G	-0.21	0.05	8.25×10 ⁻⁶	-0.07	0.06	0.205
		rs73168459	T	C	0.50	0.11	8.08×10 ⁻⁶	0.14	0.13	0.272
		rs7499519	G	A	0.45	0.10	9.00×10 ⁻⁶	0.17	0.12	0.147
		rs7528419	G	A	0.27	0.06	1.95×10 ⁻⁶	-0.12	0.06	0.059
		rs76846737	T	G	0.39	0.09	5.44×10 ⁻⁶	0.07	0.10	0.453
		rs7705124	G	A	-0.26	0.05	1.45×10 ⁻⁶	0.01	0.06	0.806
		rs77220199	T	C	0.37	0.08	3.16×10 ⁻⁶	0.05	0.09	0.561
GDM	牙周炎	rs12622928	A	G	0.30	0.07	7.93×10 ⁻⁶	0.04	0.06	0.463
		rs1321530	G	T	0.87	0.19	5.83×10 ⁻⁶	-0.18	0.16	0.253
		rs138015863	T	C	1.05	0.23	7.70×10 ⁻⁶	-0.10	0.18	0.600
		rs138195044	A	G	0.55	0.12	1.88×10 ⁻⁶	-0.11	0.10	0.255
		rs142780398	G	T	1.06	0.24	8.48×10 ⁻⁶	0.05	0.20	0.794
		rs143119382	A	G	1.31	0.28	2.33×10 ⁻⁶	0.07	0.22	0.754
		rs144239028	T	C	1.10	0.25	9.09×10 ⁻⁶	0.30	0.20	0.126
		rs148727629	A	G	0.80	0.18	7.37×10 ⁻⁶	-0.10	0.14	0.465
		rs28829341	G	A	0.45	0.10	6.65×10 ⁻⁶	0.12	0.09	0.174
		rs4368621	A	G	0.28	0.06	8.07×10 ⁻⁶	-0.04	0.05	0.445
		rs56364395	T	C	0.24	0.05	9.05×10 ⁻⁶	0.00	0.05	0.975
		rs62277797	T	C	0.28	0.06	1.75×10 ⁻⁶	0.02	0.05	0.665
		rs6963697	C	T	0.64	0.14	4.02×10 ⁻⁶	0.00	0.11	0.969
		rs71645033	A	G	-0.29	0.06	2.30×10 ⁻⁶	-0.02	0.05	0.691
		rs78409576	C	T	0.83	0.18	7.11×10 ⁻⁶	0.07	0.16	0.652
		rs79953201	C	A	0.99	0.22	9.79×10 ⁻⁶	0.01	0.19	0.954

表5 MR分析结果

暴露	结局	Nsnp	模型	回归系数	标准误	OR值(95% CI)	P值
牙周炎	GDM	17	IVW	0.13	0.06	1.13 (1.01~1.28)	0.037
			MR Egger回归法	0.31	0.16	1.36 (0.98~1.88)	0.082
			加权中位数法	0.17	0.09	1.18 (0.99~1.41)	0.054
			加权众数法	0.20	0.15	1.22 (0.91~1.62)	0.199
GDM	牙周炎	16	IVW	0.01	0.05	1.01 (0.93~1.11)	0.778
			MR Egger回归法	0.00	0.09	1.00 (0.84~1.19)	0.972
			加权中位数法	0.03	0.06	1.03 (0.91~1.16)	0.659
			加权众数法	0.05	0.11	1.05 (0.85~1.29)	0.662

注:GDM为妊娠糖尿病,Nsnp为纳入的单核苷酸多态性数量。

参考文献

- [1] BAZ B, RIVELINE J P, GAUTIE J F, et al. Endocrinology of pregnancy: gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2): R43-R51.
- [2] FRIEDLANDER A H, CHAUDHURI G, ALTMAN L, et al. A past medical history of gestational diabetes: its medical significance and its dental implications[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103(2): 157-163.
- [3] REECE E A, LEGUIZAMON G, WIZNITZER A, et al. Gestational diabetes: the need for a common ground[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1789-1797.
- [4] ESTEVES LIMA R P, CYRINO R M, DE CARVALHO DUTRA B, et al. Association between periodontitis and gestational diabetes Mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. *J Periodontol*, 2016, 87(1): 48-57.
- [5] KINANE D F. Causation and pathogenesis of periodontal disease[J]. *Periodontol*, 2001, 25(1): 8-20.
- [6] VIGARIOS E, MARET D. Pregnancy gingivitis[J]. *QJM*, 2020, 113(10): 760-761.
- [7] SANZ M, MARCO DEL CASTILLO A, JEPSEN S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(3): 268-288.
- [8] CARDOSO E M, REIS C, MANZANARES-CESPEDES M C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(1): 98-104.
- [9] WEN S, BELTRAN V, CHAPARRO A, et al. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. *Rev Med Chil*, 2019, 147(6): 762-775.
- [10] POLAK D, SHAPIRA L. An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(2): 150-166.
- [11] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(Suppl 1): S64-71.
- [12] LANG N P, BARTOLD P M. Periodontal health[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S230-S236.
- [13] TROMBELLI L, FARINA R, SILVA C O, et al. Plaque-induced gingivitis: case definition and diagnostic considerations[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S44-S66.
- [14] KUMAR A, SHARMA D S, VERMA M, et al. Association between periodontal disease and gestational diabetes mellitus - a prospective cohort study[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(8): 920-931.
- [15] CATON J G, ARMITAGE G, BERGLUNDH T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-Introduction and key changes from the 1999 classification[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20): S1-S8.
- [16] JIANG L, ZHENG Z, FANG H, et al. A generalized linear mixed model association tool for biobank-scale data[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(11): 1616-1621.
- [17] BOWDEN J, DAVEY 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.
- [18] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. Assessing the suitability of summary data for two-sample mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I2 statistic[J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(6): 1961-1974.
- [19] BURGESS S, FOLEY C N, ALLARA E, et al. A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 376.
- [20] BOWDEN J, DEL GRECO M F, MINELLI C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728-742.
- [21] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.
- [22] VERBANCK M, CHEN C Y, 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.
- [23] DASANAYAKE A P, CHHUN N, TANNER A C, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus[J]. *J Dent Res*, 2008, 87(4): 328-333.
- [24] ESTEVES LIMA R P, LO MIRANDA C, COSTA F O, et al. Association between periodontitis and gestational diabetes mellitus: a case-control study[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(9): 1257-1265.
- [25] PRESHAW P M, ALBA A L, HERRERA D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 21-31.
- [26] XIONG X, KAREN E E, SOTIRIOS V, et al. Periodontal disease is associated with gestational diabetes mellitus: a case-control study[J]. *J Periodontol*, 2009, 80(11): 1742-1749.
- [27] MERIC P, OZCAKA O, CEYHAN-OZTURK B, et al. Salivary adiponectin and leptin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus and gingival inflammation [J]. *Oral Health Prev Dent*, 2018, 16(6): 541-547.
- [28] KWON T, LAMSTER I B, LEVIN L, et al. Current concepts in the management of periodontitis[J]. *Int Dent J*, 2021, 71(6): 462-476.
- [29] 白庆霞, 周志斐, 米阳, 等. 牙周炎与妊娠期糖尿病关联的病例对照研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37(5): 641-645.
- [30] GEORGE A K, NARAYAN V, KURIAN N, et al. A pilot study on glycemia and insulin resistance in patients with severe periodontitis[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2021, 25(5): 393-398.
- [31] BAUMEISTER S E, FREUER D, NOLDE M, et al. Testing the association between tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of periodontitis: a mendelian randomization study[J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(11): 1414-1420.
- [32] BURGESS S, THOMPSON S G. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5): 377-389.

(2024-01-02收稿)
(本文编校:崔月婷,张迪)