

---

# Associazione tra livello di istruzione e diabete di tipo 2: esiste un nesso di causalità?

**Alessandra Macciotta**, Alberto Ferrero, Alberto Catalano,  
Benedetta Bendinelli, Sara Grioni, Rosario Tumino, Maria Santucci  
De Magistris, Claudia Giachino, Carlotta Sacerdote, Fulvio Ricceri

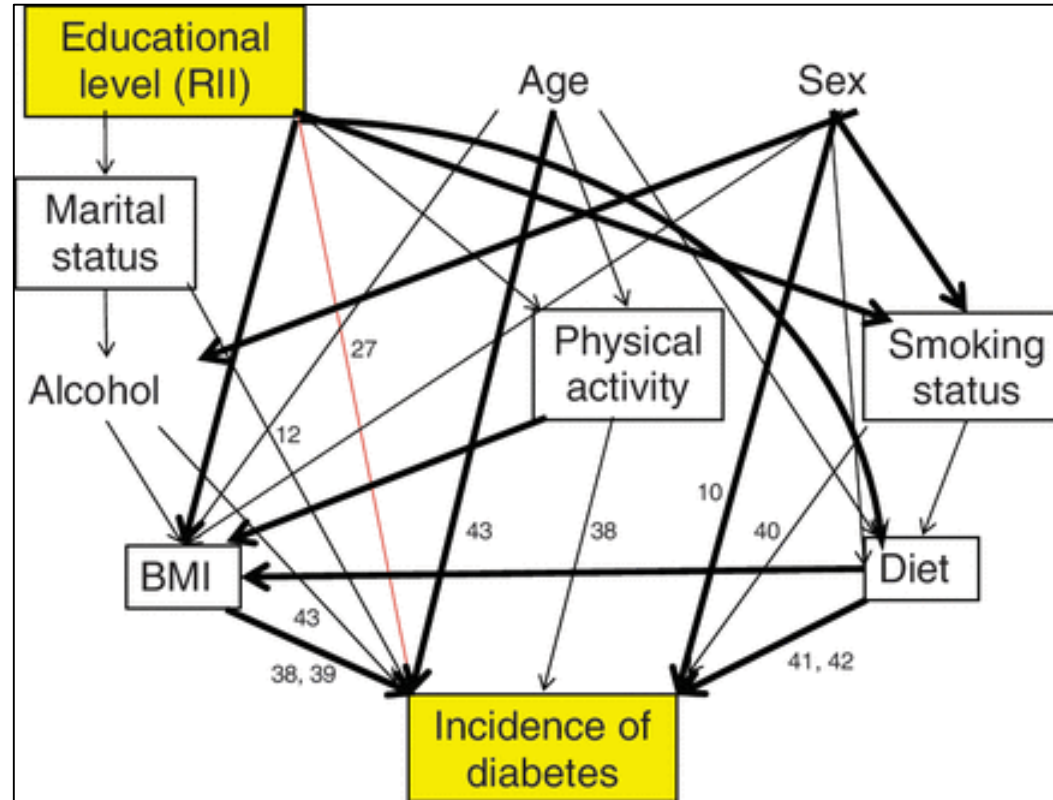
---

**XLV Convegno AIE – 2021**

Transizioni epidemiologiche: la sanità pubblica tra malattie croniche e COVID-19



# Introduzione



Sacerdote C, et al. *Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study*. International Journal of Epidemiology (2012)

# Obiettivo

---

Investigare il possibile **nesso causale** esistente tra  
**livello di istruzione e diabete di tipo 2**,  
attraverso la tecnica della **randomizzazione mendeliana**


Author Manuscript **Nature** HHS Public Access

Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment

Aysu Okbay, Jonathan P. Beauchamp, [...], and Daniel J. Benjamin

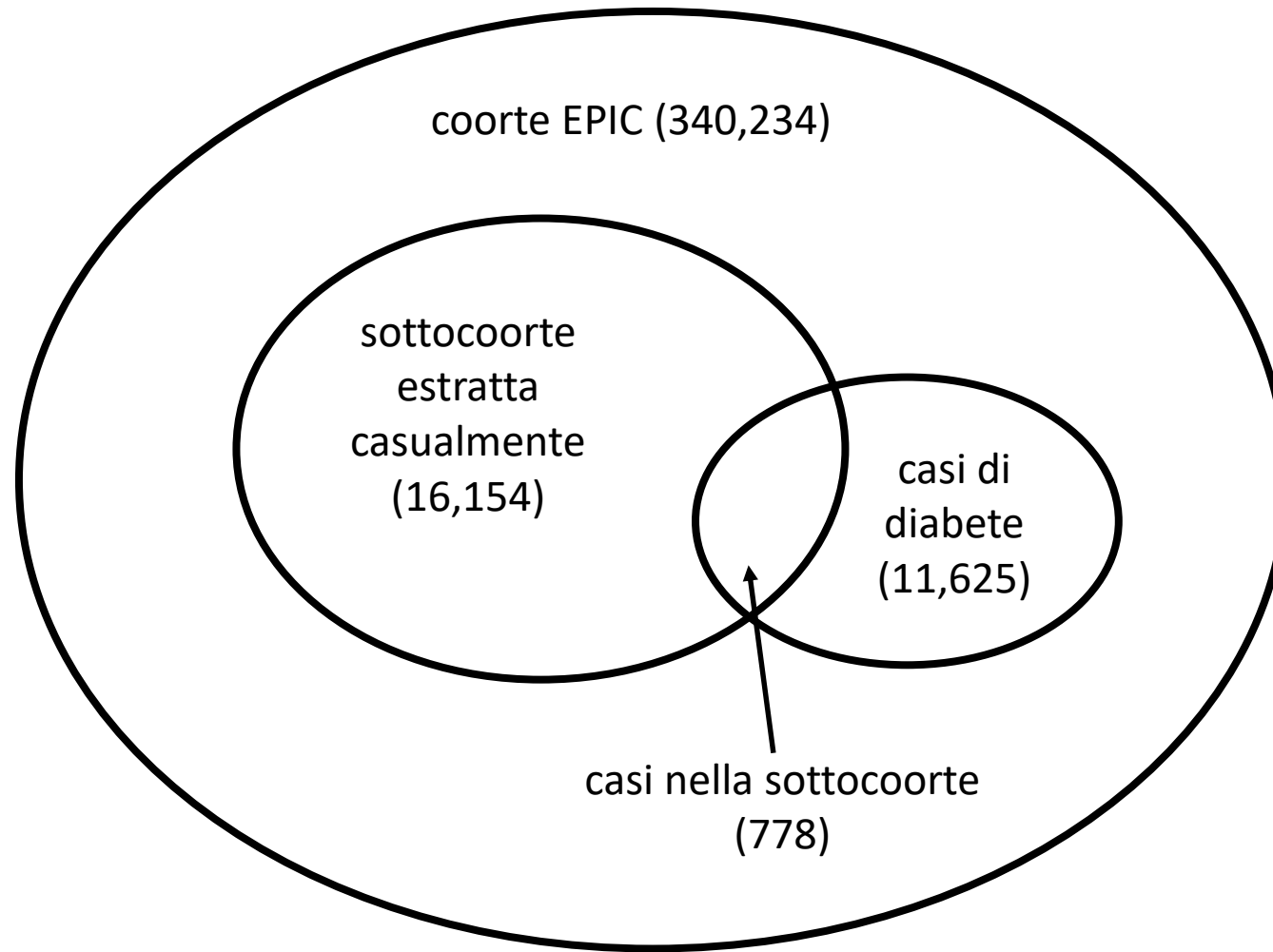
ARTICLES <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0147-3> nature genetics

**Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals**

James J. Lee <sup>1,58</sup>, et al.

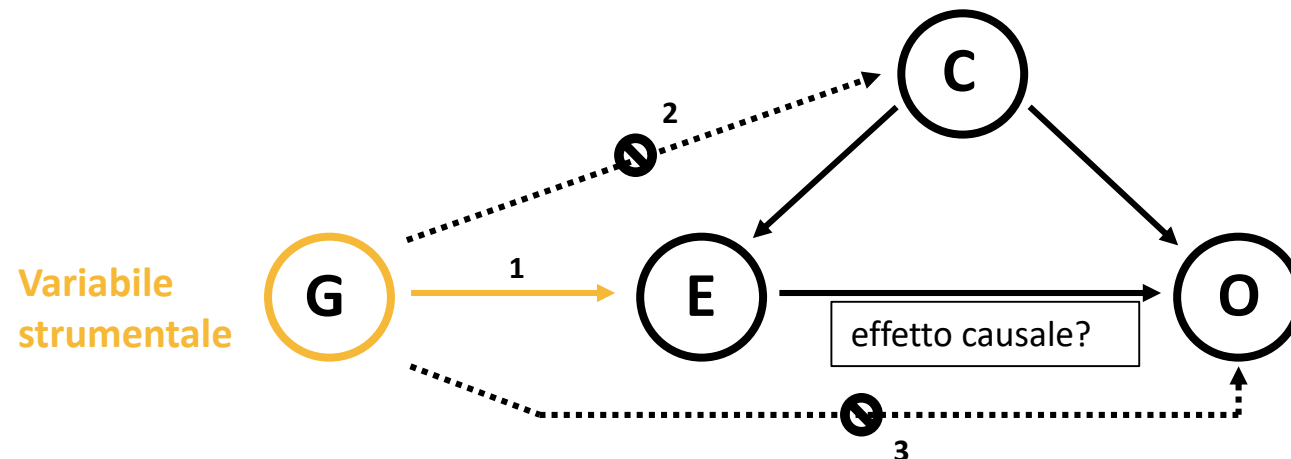
---

# Materiali



## ...e Metodi

1. modello di regressione pesato di Cox (utilizzando il metodo Prentice) per ottenere le stime osservazionali dell'effetto degli anni di istruzione sull'insorgenza di diabete (overall e sesso-specifiche)
2. analisi di randomizzazione mendeliana per ottenere le stime causali degli anni di istruzione sull'insorgenza di diabete (overall e sesso-specifiche)



## ...e Metodi

---

- Selezione di 10 SNP associati al livello di istruzione (identificati dal GWAS *Okbay A, et al (2016)* e riconfermati dal GWAS *Lee JJ, et al. (2018)*)
  - Creazione di 3 allele score:
    1. Allele score non pesato  $\sum_{k=1}^{10} g_{ik}$
    2. Allele score pesato  $\sum_{k=1}^{10} w_k g_{ik}$ , utilizzando i coefficienti stimati sul campione Interact
    - 3. Allele score pesato  $\sum_{k=1}^{10} w_k g_{ik}$ , utilizzando i coefficienti stimati dal GWAS *Okbay A, et al (2016)*
  - Stima dell'effetto causale e relativi intervalli di confidenza attraverso i metodi:
    1. Metodo ratio
    - 2. Regressione a due stadi
-

## Risultati – modello di Cox

---

	HR	intervallo di confidenza 95%	P-value
<b>Overall</b>	0.954***	(0.948 – 0.959)	<0.001
<b>Uomini</b>	0.961***	(0.953 – 0.969)	<0.001
<b>Donne</b>	0.942***	(0.916 – 0.968)	<0.001
Aggiustato per età, sesso e nazione ***p-value < 0.001			

---

# Risultati - MR

10 SNP associati al livello di istruzione, identificati dal GWAS *Okbay A, et al (2016)* e riconfermati dal GWAS *Lee JJ, et al. (2018)* ( $pvalue < 5 * 10^{-8}$ )

SNP	Allele	Coefficienti $\beta$		
		<u>Overall</u>	<u>Uomini</u>	<u>Donne</u>
<b><i>rs34305371</i></b>	A	0.035	0.040	0.040
<b><i>rs2568955</i></b>	C	0.017	0.020	0.020
<b><i>rs1008078</i></b>	T	-0.016	-0.016	-0.016
<b><i>rs11588857</i></b>	A	0.020	0.019	0.019
<b><i>rs76076331</i></b>	T	0.020	0.024	0.024
<b><i>rs10496091</i></b>	A	-0.018	-0.014	-0.014
<b><i>rs4500960</i></b>	T	-0.016	-0.020	-0.020
<b><i>rs62379838</i></b>	C	-0.016	-0.021	-0.021
<b><i>rs113520408</i></b>	A	0.017	0.019	0.019
<b><i>rs165633</i></b>	G	0.018	0.015	0.015



# Risultati - MR

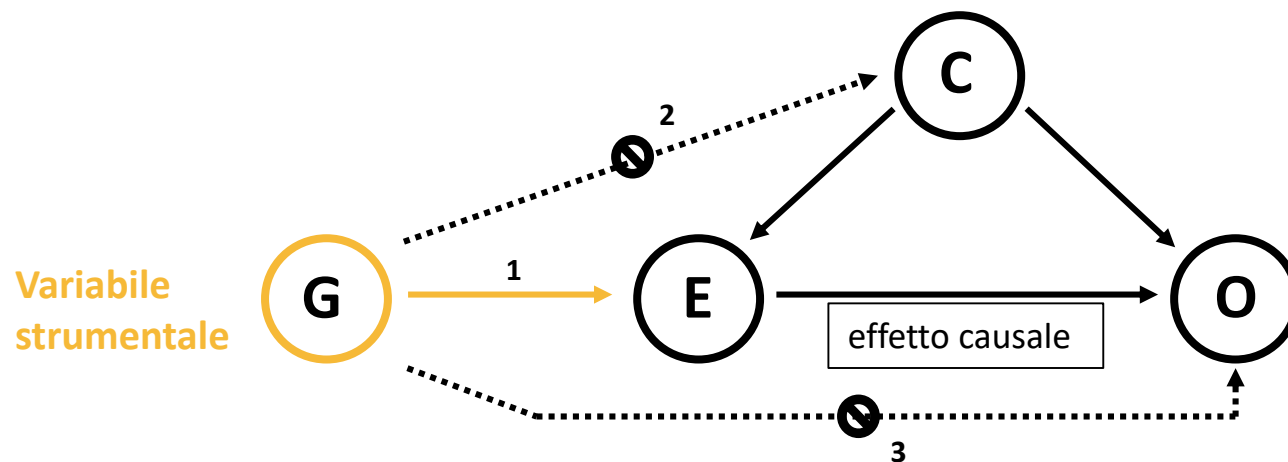
	Modello	Coefficiente $\beta$	intervallo di confidenza 95%	P-value	$R^2$	$F$	$F_{pvalue}$
<i>allele score</i> <sub>pesi Okbay</sub>							
	Overall	3.43**	(0.96 – 5.90)	<0.01	0.18	291.9	<0.001
	Uomini	6.55***	(2.76 – 10.34)	<0.001	0.12	82.73	<0.001
	Donne	1.37	(-1.43 – 4.16)	0.34	0.22	262.7	<0.001
***p-value < 0.001, **p-value < 0.01, *p-value < 0.05							

# Risultati - MR

	modello	HR	intervallo di confidenza 95%	intervallo di confidenza 95% bootstrap
<b>Metodo di regressione a due stadi</b>				
	Overall	0.781*	(0.622 – 0.981)	(0.630 – 0.983)
	Uomini	0.909	(0.775 – 1.067)	(0.773 – 1.140)
	Donne	0.507***	(0.358 – 0.708)	(0.361 – 0.717)
***p-value < 0.001, **p-value < 0.01, *p-value < 0.05				

# Discussione

Le stime ottenute utilizzando le tecniche della randomizzazione mendeliana sostengono l'ipotesi che l'effetto protettivo già noto in letteratura, del livello di istruzione sull'insorgenza di diabete di tipo 2, potrebbe essere causale



# Progetti futuri

---

Il livello di istruzione è un'esposizione complessa, fortemente dipendente da altri fattori, quali contesto sociale, culturale, economico di ciascun individuo, e non solo dal profilo genetico individuale

- Aumentare il numero di SNP considerati
- Utilizzare come esposizione l'indice relativo di ineguaglianza (RII), un indice che tiene in considerazione alcuni dei fattori fortemente associati al livello d'istruzione

potrebbe aiutare a spiegare una percentuale maggiore della variazione di questa esposizione

---

---

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

...e per qualsiasi domanda: [alessandra.macciotta@unito.it](mailto:alessandra.macciotta@unito.it)



---

**XLV Convegno AIE – 2021**

Transizioni epidemiologiche: la sanità pubblica tra malattie croniche e COVID-19

