

科技部補助
大專學生研究計畫研究成果報告

計 畫
名 稱 : 探討端粒相關基因變異與心血管疾病間之關聯性

執行計畫學生：吳亭儀
學生計畫編號：MOST 108-2813-C-040-041-B
研究期間：108年07月01日至109年02月28日止，計8個月
指導教授：廖勇柏

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學公共衛生學系（所）

中華民國 109年03月31日

(一) 摘要

心血管疾病(Cardiovascular diseases, CVD)，一直是重要之公共衛生議題，而代謝症候群為日後罹患心血管疾病之危險因子的總稱，許多研究指出其不僅受環境及生活習慣的影響，更與遺傳因素有相關，且近期也有歐美研究指出心血管疾病與端粒(telomere)之相關性，但目前臺灣及華人與端粒相關的疾病研究多著重於與癌症關係的探討，尚未有端粒及代謝症候群之研究發表。因此，本研究的目的是在於探討臺灣族群之端粒長度相關之基因變異與代謝症候群間之相關性，將運用臺灣人體生物資料庫之基因資料、生化檢驗數值及問卷資料進行分析，探討影響端粒長度之基因變異與代謝症候群之關聯性。而結果顯示出帶有 rs2736100 C 對偶基因且不運動之組別與代謝症候群具有相關性；而在有運動之組別，rs2736100 對有代謝症候群並未達統計顯著相關。

目錄

(一) 摘要	1
(二) 研究動機與研究問題	3
(三) 文獻回顧與探討	4
(四) 研究方法及步驟	6
一、研究族群	6
二、研究方法	7
2-1. 疾病定義	7
2-2. 變項定義	7
2-3. 統計方法	8
(五) 結果與討論	8
一、結果	8
二、討論	10
三、研究限制	11
四、結論	11
(六) 參考文獻	12
(七) 表格	15

(二) 研究動機與研究問題

心血管疾病不管是在全球或台灣，皆為重要的慢性疾病之一。世界衛生組織公布之統計數據指出，心血管疾病為全球死因之第一位，且每年更是約有一千七百九十萬人因此離世，大約佔有所有死亡人數 31%，其中更有 85% 是因中風或心臟病而死亡(1)。以台灣來說，心血管相關疾病一直名列十大死因之第二位。這些數據顯示心血管疾病造成許多人因罹患此疾病而死亡或殘障，就公共衛生疾病預防觀點，更是我們不能忽視的重要疾病(2)。

而代謝症候群為增加日後罹患心臟疾病之危險因子的總稱，與心血管疾病有密不可分的關聯性。代謝症候群指標分別有：血壓、腰圍、三酸甘油酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、血糖，以上其中三項不符合標準，即稱之為代謝症候群之患者。(3)

端粒(telomere)是近幾年在基因相關領域研究中相當熱門的研究議題。端粒為位在染色體尾端的重複序列，主要功能為保護我們的 DNA 譯碼區之片段不會在 DNA 複製過程立即受到損壞及缺漏。而端粒長度會隨著 DNA 複製次數的增加而越來越短。因著這樣的特性，端粒長度會隨著年齡增加而變短，因此有研究指出端粒可當作生理年齡的指標。此外，有研究發現與年齡相關的疾病，如：阿茲海默症、血管性失智症……等疾病皆與端粒長度相關(4, 5)。再者，許多端粒相關文獻指出其長度與某些癌症有相關(6)，另外，也有相關文獻提出，心血管疾病與端粒長度有相關(7-9)。

過去有許多歐美文獻探討端粒長度與代謝症候群與其因子之關聯性，且提出與影響端粒長度之基因變異有相關(10, 11)，但卻無相關研究直接探討影響端粒長度之基因變異與代謝症候群的關聯性，況且目前臺灣尚無相關文獻報告，因此，本研究探討影響端粒長度之基因變異是否與代謝症候群間具相關性。

(三) 文獻回顧與探討

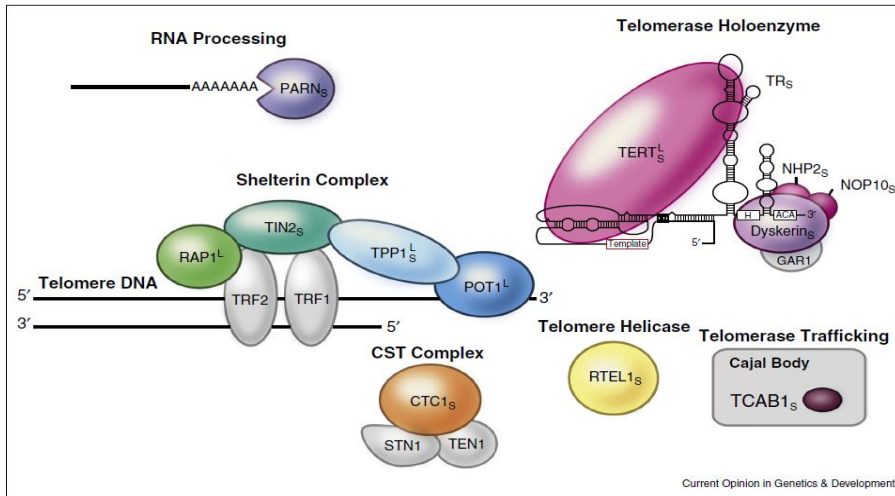
心血管疾病主要包含高血壓、冠狀動脈疾病、腦血管疾病、周邊血管疾病、心臟衰竭、風溼性心臟病、先天性心臟病、心肌症等等，也就是心臟相關疾病及血管相關疾病之總稱(12)。

目前已知心血管疾病危險因子包括：肥胖、糖尿病、年齡、抽菸、生活及遺傳因素(13, 14)。由此可知，遺傳因素也是心血管疾病之重要病因，目前全基因體相關研究文獻指出與心血管疾病相關的基因主要有 *APOE*、*ACE*、*MTHFR*、*PON1* 等基因，這些基因變異與心血管疾病及其危險因子有顯著相關(15-19)。

端粒被視為細胞衰老指標之一，為一在染色體尾端的 TTAGGG 串聯重複序列會隨 DNA 的複製次數而漸漸縮短，一般認為端粒長度會受遺傳因素影響而有所不同，也會因為環境因素或生活習慣造成端粒長度縮短。另外也有研究指出端粒長度與年齡間有相關性(5)。

近年來的研究指出與端粒長度有相關的基因變異主要為 *TERT*、*TERC* 基因上之位點，另外也有研究發現與 *SIRT1* 基因的相關性(20-22)。再者，以 DNA 複製機制的角度來看，*TINF2*、*TPP1*、*TERF2IP*、*PARN*、*NOP10*、*POT1*、*DKC1*、*NHP2*、*TCAB1*、*TERT*、*CTC1*、*RTEL1* 這些

基因皆與端粒長度之調控有關，如下圖所示(23, 24)。



Telomerase and telomere components that cause short and long telomere syndromes. The 'S' subscript indicates a link to short telomere syndromes ($n = 11$ genes), while the 'L' superscript indicates a link to long telomere syndromes ($n = 4$ genes). Mutant components are shown in color and gray denotes telomere components not known to be linked to disease. These mutations affect telomerase catalytic activity or processivity (TERT and TR), telomerase biogenesis (dyskerin encoded by *DKC1*), NOP10 and NHP2, or telomerase trafficking (TCAB1 also known as WRAP53). Mutations in telomere syndromes may also fall in the shelterin components: TIN2 (encoded by *TINF2*), TPP1 (encoded by *ACD*), POT1, or RAP1 (encoded by *TERF2IP*). CTC1 and RTEL1 affect lagging strand synthesis and telomere replication, respectively. PARN is involved in RNA processing and deadenylation.

(24)

目前多數端粒相關文獻皆著重在討論其與癌症間關聯性，無論是乳癌、肺癌、膀胱癌，都有相關研究探討此議題，更有一些研究進而去探究其致病機轉(6, 25, 26)。相對來說，在心血管疾病之研究，就沒有如此完整深入之研究，僅探討其相關性，至於探討其確切之路徑及致病機轉相關研究更是闕如。

先前之端粒長度與心血管相關議題的研究，曾提出可能是因衰老而導致端粒長度與心血管疾病間的相關；而在另一篇研究中，則提到可能是因氧化壓力、發炎反應進而發展成心血管疾病；另有一篇文獻表示其發生路徑可能與胰島素有相關。至今，關於心血管疾病與端粒之各種中介因子仍眾說紛紜(7-9)，況且這些研究報告皆以歐洲人種為研究對象，在臺灣目前尚無相關議題之文獻報告。

(四) 研究方法及步驟

本研究預計先透過文獻查證找出與影響端粒長度之相關機制及基因變異，並利用臺灣人體生物資料庫中之資料探討生活習慣等因子與代謝症候群之相關性，再進一步探討影響端粒長度之基因變異與生化檢驗數值間的關聯性，以探討影響端粒長度之基因變異與代謝症候群之相關性，最後探討這些因子之間有無交互作用，進而推論其可能之因果關係。

一、研究族群

1. 資料庫介紹-臺灣人體生物資料庫

此資料庫為中央研究院所負責收集，其研究族群年代從 2008 至 2017 年，邀請年齡介於 30 至 70 歲間且具有行為能力的本國人之受試者自願參與，並排除不具有臺灣國籍、具有外國血統或是經醫生確診為罹患癌症之受試者。此資料庫主要結合基因體與其他醫學資訊，針對本土常見疾病進行大規模的世代研究與病例對照研究。此資料庫蒐集問卷資料、身體檢測、血液尿液檢驗，並利用所收集之檢體，進行全基因體晶片及定序分析，全基因體資料包含全基因體基因型鑑定資料及甲基化資料。本研究預計使用資料庫之基因體定型資料、生化檢測資料及問卷中之受試者生活型態資料進行分析。而我們使用的資料在基因體定型資料做品質控制(Quality control)及排除生化數值及問卷資料遺漏值後納入研究共 9545 位受試者。

二、研究方法

2-1. 疾病定義

利用台灣人體生物資料庫中受試者之自述問卷及生化檢測值，並依台灣衛生福利部國民健康署代謝症候群之定義標準：(1)腹部肥胖：男性的腰圍 $\geq 90\text{cm}$ (35 吋)、女性腰圍 $\geq 80\text{cm}$ (31 吋)。(2) 血壓偏高：收縮壓 $\geq 130\text{mmHg}$ 或舒張壓 $\geq 85\text{mmHg}$ 。(3)空腹 血糖偏高：空腹血糖值 $\geq 100\text{mg/dL}$ 。(4)空腹三酸甘油酯 偏高： $\geq 150\text{mg/dL}$ 。(5)高密度脂蛋白膽固醇偏低：男性 $<40\text{mg/dL}$ 、女性 $<50\text{mg/dL}$ 。上面如有三項數值符合標準，即定義有代謝症候群。

2-2. 變項定義

吸菸情形分成從未吸菸、戒菸與現在吸菸，本研究將從未吸菸者定義為未持續吸菸超過 6 個月者；戒菸者定義為曾經吸菸超過六個月以上並問卷蒐集時沒有持續吸菸者；現在吸菸即為問卷蒐集持續吸菸者。

飲酒情形從未喝酒、戒酒與持續喝酒，本研究將每周末超過 150ml 且持續六個月定義為未喝酒；之前曾經喝酒但持續六個月未喝酒定義為已經戒酒；持續喝酒即為問卷蒐集下持續飲酒者。

教育程度分為小學以下學歷(不識字、自學、小學程度)、國中、高中及大學以上學歷(大學(專)、研究所及以上學歷)。

素食飲食則是以是否曾經全日吃素並達半年以上為定義。

2-3.統計方法

本研究將使用 PLINK 軟體將基因體定型資料做品質控制(Quality control) 如 call rate($\geq 90\%$)、minor allele frequency(≥ 0.05)、哈溫平衡($p\text{-value} \geq 0.001$)，之後利用 SAS 9.4 統計套裝軟體 (SAS Institute Inc.,Cary,NC,USA) 進行統計分析，並設定 $P\text{-value} < 0.05$ 達統計顯著。在基本人口學資料使用 T 檢定、卡方檢定及 ANOVA 進行分析，呈現方式將以平均值 \pm 標準差(Mean \pm S.D.)或以個數(%)表示。使用邏輯式迴歸找出代謝症候群相關基因位點，並於統計模式同時控制與代謝症候群之危險因子。後續使用分層分析看基因型分層及運動分層後之邏輯式迴歸模型之結果差異。

(五) 結果與討論

一、結果

表一呈現以代謝症候群分層之人口學分布，由表一結果得知 rs2736100 與代謝症候群有統計顯著相關性($p=0.0194$)，而在未調整前運動與代謝症候群並沒有達統計顯著相關性($p=0.6581$)。並除了素食飲食對代謝症候群無達統計顯著相關性($p=0.7395$)，其餘變項如:性別、年齡、抽菸、喝酒、教育程度、體重，皆有統計上的顯著意義($p < 0.0001$)。

表二呈現 rs2736100 基因型與代謝症候群邏輯式迴歸模型之結果。在調整運動、性別、年齡、抽菸、喝酒、教育程度、體重、素食飲食後，帶有 C 對偶基因相對於 A 對偶基因之同型合子得代謝症候群之風險為 1.138 倍，並有統計上之顯著意義($p=0.0398$)。並且在此模型中，在運動

($p=0.0117$)、性別($p<0.0001$)、年齡($p<0.0001$)、現在吸菸者($p=0.0002$)、教育程度($p<0.0001$)、體重($p<0.0001$)上皆有達統計顯著。

由於運動與 rs2736100 基因型對結果有交互作用($p=0.0132$)，因此我們進一步按基因做分層(表三)、按運動做分層(表四)及按運動及基因組合做分層(表五)。

表三呈現 rs2736100 基因型分層分析後，運動與代謝症候群邏輯式迴歸模型之結果。在調整性別、年齡、抽菸、喝酒、教育程度、體重、素食飲食後，有運動相對於沒運動得代謝症候群之風險在帶有 C 對偶基因之組別為 0.768 倍，有保護作用，並有統計上之顯著意義($p=0.0006$)。並且在此分組之模型中，在性別($p<0.0001$)、年齡($p<0.0001$)、現在吸菸者($p=0.0159$)、教育程度($p<0.0001$)、體重($p<0.0001$)上皆有達統計顯著。而在帶有 A 對偶基因同型合子之組別並沒有統計上之顯著意義($p=0.6471$)。

表四呈現運動分層分析後，rs2736100 基因型與代謝症候群邏輯式迴歸模型之結果。在調整性別、年齡、抽菸、喝酒、教育程度、體重、素食飲食後，C 對偶基因相對於 A 對偶基因之同型合子得代謝症候群之風險在帶有沒運動之組別為 1.318 倍，並有統計上之顯著意義($p=0.0012$)。並且在此分組之模型中，在性別($p<0.0001$)、年齡($p<0.0001$)、現在吸菸者($p=0.0258$)、教育程度($p<0.0010$)、體重($p<0.0001$)上皆有達統計顯著。而在帶有運動之組別並沒有統計上之顯著意義($p=0.6471$)。

表五呈現運動及 rs2736100 基因型組合做分層分析後，運動及 rs2736100 基因型組合分層變項與代謝症候群邏輯式迴歸模型之結果。在調整性別、年齡、抽菸、喝酒、教育程度、體重、素食飲食後，C 對偶基因且沒運動之組別相對於 A 對偶基因之同型合子且沒運動之組別得代謝症候群之風險為 1.309 倍，並有統計上之顯著意義($p=0.0015$)。並且在此分組之模型中，在性別($p<0.0001$)、年齡($p<0.0001$)、現在吸菸者($p=0.0002$)、教育程度($p<0.0001$)、體重($p<0.0001$)上皆有達統計顯著。而在帶有運動之兩組別皆沒有統計上之顯著意義($p=0.6370$ ， $p=0.9442$)。

二、討論

本研究結果發現在 rs2736100 與代謝症候群具有統計上顯著相關性，在分層分析後得知帶有 rs2736100 C 對偶基因且不運動之組別與代謝症候群具有相關性。而在有運動之組別，rs2736100 此位點對有代謝症候群並未達統計顯著相關。

過去研究指出端粒之縮短與腰圍、血糖、低密度脂蛋白這些代謝症候群組成因子有關(10, 11)，而 rs2736100 與端粒縮短有文獻指出有關聯(27)，而本研究結果也顯示 rs2736100 與代謝症候群的相關性。但這些因子間的因果關係還有待商榷，但本研究結果趨勢是與先前研究有一致性。

分析結果發現在 rs2736100 帶有 C 對偶基因且不運動之組別與代謝症候群具有相關性。先前研究也有指出運動是能改善代謝症候群，代謝症候群各組成因子，皆可透過運動之介入而有所改善。(28, 29)而這與目前的公共衛生觀點也是相符合，更顯示出在鼓勵大眾運動方面之重要

性。而目前對於端粒長度及運動之間的關聯性仍有爭議，有些文獻結果指出運動與端粒長度的維持有相關(30, 31)，但也有文獻指出運動並不會造成端粒長度的改變。(32)

三、研究限制

本研究使用生化數值指標界定代謝症候群，並沒有使用到用藥資料及疾病史的部分，因用藥資料及疾病史為自述問卷可能會與實際情況有出入。而運動的界定也比較寬鬆，並沒有再細分運動時數或強度，而運動的資料也是從問卷收集之，也可能與受試者實際運動情況有出入。本研究並無使用台灣人體生物資料庫追蹤資料即為橫斷式研究，只能探討因子間統計上之相關性，並無法進行各因子間之因果關係推論及探討。

四、結論

本研究結果顯示 rs2736100 與代謝症候群具有統計上顯著相關性，在運動分層後，帶有 rs2736100 C 對偶基因且不運動之組別與代謝症候群具有相關性；而在有運動之組別，rs2736100 對有代謝症候群並未達統計顯著相關。而日後研究可就 *TERT* 基因、運動及代謝症候群三者間之因果關係的探討及探討其相關作用機制。

(六) 參考文獻

1. WHO. World Health Organization W. cardiovascular diseases (CVDs) key facts [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (2019).
2. 衛生福利部國民健康署. 105 年健康促進統計年報.
3. NIH U. Metabolic syndrome(2020) <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome>: US National Heart, Lung, and Blood Institute; [
4. Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(6265):1193.
5. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nature Medicine*. 2006;12:1133.
6. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstätter A, et al. Telomere Length and Risk of Incident Cancer and Cancer Mortality. *JAMA*. 2010;304(1):69-75.
7. Zhan Y, Karlsson Ida K, Karlsson R, Tillander A, Reynolds Chandra A, Pedersen Nancy L, et al. Exploring the Causal Pathway From Telomere Length to Coronary Heart Disease. *Circulation Research*. 2017;121(3):214-9.
8. Fitzpatrick AL, Psaty BM, Kronmal RA, Aviv A, Gardner JP, Kimura M, et al. Leukocyte Telomere Length and Cardiovascular Disease in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2006;165(1):14-21.
9. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007;6(5):639-47.
10. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Lin J, Penninx BWJH. Longitudinal Associations Between Metabolic Syndrome Components and Telomere Shortening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):3050-9.
11. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BWJH. Telomere Length as a Marker of Cellular Aging Is Associated With Prevalence and Progression of Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4607-15.
12. WHO. About cardiovascular diseases (2019) https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/: World Health Organization [
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2(2):120.
14. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Diabetes, Blood Lipids, and the Role of Obesity in Coronary Heart Disease Risk for Women: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1977;87(4):393-7.

15. Liu C, Li Y, Guan T, Lai Y, Shen Y, Zeyaweiding A, et al. ACE2 polymorphisms associated with cardiovascular risk in Uygurs with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):127.
16. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard Børge G, Tybjaerg-Hansen A. ACE Gene Polymorphism in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(2):484-92.
17. Satizabal Claudia L, Samieri C, Davis-Plourde Kendra L, Voetsch B, Aparicio Hugo J, Pase Matthew P, et al. APOE and the Association of Fatty Acids With the Risk of Stroke, Coronary Heart Disease, and Mortality. *Stroke*. 2018;49(12):2822-9.
18. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(6):487-95.
19. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Yang X, Schmitt D, et al. Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity With Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2008;299(11):1265-76.
20. Codd V, Mangino M, van der Harst P, Braund PS, Kaiser M, Beveridge AJ, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nature Genetics*. 2010;42:197.
21. Soerensen M, Thinggaard M, Nygaard M, Dato S, Tan Q, Hjelmborg J, et al. Genetic variation in TERT and TERC and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Aging Cell*. 2012;11(2):223-7.
22. Kim S, Bi X, Czarny-Ratajczak M, Dai J, Welsh DA, Myers L, et al. Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity. *Biogerontology*. 2012;13(2):119-31.
23. Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, Oelmann S, Schaefer MR, Schnapp G, et al. Control of Human Telomere Length by TRF1 and TRF2. *Molecular and Cellular Biology*. 2000;20(5):1659.
24. Stanley SE, Armanios M. The short and long telomere syndromes: paired paradigms for molecular medicine. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2015;33:1-9.
25. Hsu C-P, Hsu N-Y, Lee L-W, Ko J-L. Ets2 binding site single nucleotide polymorphism at the hTERT gene promoter – effect on telomerase expression and telomere length maintenance in non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*. 2006;42(10):1466-74.
26. Heaphy CM, Subhawong AP, Hong S-M, Goggins MG, Montgomery EA, Gabrielson E, et al. Prevalence of the Alternative Lengthening of Telomeres Telomere Maintenance Mechanism in Human Cancer Subtypes. *The American Journal of Pathology*. 2011;179(4):1608-15.

27. Liu Y, Cao L, Li Z, Zhou D, Liu W, Shen Q, et al. A genome-wide association study identifies a locus on TERT for mean telomere length in Han Chinese. PLoS One [Internet]. 2014 2014; 9(1):[e85043 p.].
28. KATZMARZYK PT, LEON AS, WILMORE JH, SKINNER JS, RAO DC, RANKINEN T, et al. Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003;35(10):1703-9.
29. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SRT, Vanhees L. The Effect of Exercise on the Cardiovascular Risk Factors Constituting the Metabolic Syndrome. *Sports Medicine*. 2013;43(2):121-33.
30. Denham J, O'Brien BJ, Charchar FJ. Telomere Length Maintenance and Cardio-Metabolic Disease Prevention Through Exercise Training. *Sports Medicine*. 2016;46(9):1213-37.
31. Østhus IBØ, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, Rehn T, et al. Telomere Length and Long-Term Endurance Exercise: Does Exercise Training Affect Biological Age? A Pilot Study. PLoS One. 2012;7(12):e52769.
32. Shin Y-A, Lee J-H, Song W, Jun T-W. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008;129(5):254-60.

(七) 表格

Table 1. Demographic characteristics stratified by metabolic syndrome

Variables	Non-MS (N=7,753)	MS (N=1,792)	P-value
rs2736100			0.0194
AA	2740 (35.34)	581 (32.42)	
AC + CC	5013 (64.66)	1211 (67.58)	
Exercise			0.6581
No	4492 (57.94)	1028 (57.37)	
Yes	3261 (42.06)	764 (42.63)	
Sex			<.0001
Women	4261 (54.96)	822 (45.87)	
Men	3492 (45.04)	970 (54.13)	
Age			<.0001
30 ≤ Age ≤ 40	2214 (28.56)	261 (14.56)	
40 < Age ≤ 50	2214 (28.56)	430 (24.00)	
50 < Age ≤ 60	2101 (27.10)	645 (35.99)	
60 < Age ≤ 70	1224 (15.79)	456 (25.45)	
Cigarette smoking			<.0001
Never	6139 (79.18)	1249 (69.70)	
Former	869 (11.21)	260 (14.51)	
Current	745 (9.61)	283 (15.79)	
Alcohol drinking			<.0001
Never	7042 (90.83)	1515 (84.54)	
Former	191 (2.46)	94 (5.25)	
Current	520 (6.71)	183 (10.21)	
Education			<.0001
College and above	4250 (54.82)	719 (40.12)	
Senior high school	2397 (30.92)	619 (34.54)	
Junior high school	655 (8.45)	230 (12.83)	
Elementary school and below	451 (5.82)	224 (12.50)	
Body weight	62.7124 ± 0.1278	73.1979 ± 0.3167	<.0001
Vegetarian diet			0.7395
Never	7015 (90.48)	1632 (91.07)	
Former	366 (4.72)	80 (4.46)	
Current	372 (4.80)	80 (4.46)	

Table 2. Multiple logistic analysis between rs2736100 and metabolic syndrome

Variables	OR	95% CI	P-value	
rs2736100 (ref: AA)				
AC + CC	1.138	1.006	1.286	0.0398
Exercise (ref: No)				
Yes	0.854	0.755	0.965	0.0117
Sex (ref: Women)				
Men	0.339	0.288	0.398	<.0001
Age (ref: $30 \leq \text{Age} \leq 40$)				
$40 < \text{Age} \leq 50$	2.071	1.708	2.510	<.0001
$50 < \text{Age} \leq 60$	4.362	3.593	5.295	<.0001
$60 < \text{Age} \leq 70$	6.593	5.297	8.207	<.0001
Cigarette smoking (Ref: Never)				
Former	0.905	0.749	1.094	0.3028
Current	1.458	1.199	1.774	0.0002
Alcohol drinking (Ref: Never)				
Former	1.286	0.954	1.735	0.0990
Current	1.195	0.963	1.482	0.1061
Education (ref: College and above)				
Senior high school	1.323	1.153	1.519	<.0001
Junior high school	1.676	1.377	2.039	<.0001
Elementary school and below	1.975	1.596	2.444	<.0001
Body weight	1.113	1.106	1.120	<.0001
Vegetarian diet (Ref: Never)				
Former	1.021	0.769	1.357	0.8837
Current	1.297	0.985	1.708	0.0643

Table 3. Multiple logistic analysis between exercise and metabolic syndrome stratified by rs2736100 (dominant)

Variables	AA			AC + CC				
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value		
Exercise (ref: No)								
Yes	1.051	0.850	1.299	0.6471	0.768	0.660	0.894	0.0006
Sex (ref: Women)								
Men	0.324	0.244	0.431	<.0001	0.344	0.282	0.419	<.0001
Age (ref: 30 ≤ Age ≤ 40)								
40 < Age ≤ 50	1.786	1.276	2.500	0.0007	2.224	1.758	2.813	<.0001
50 < Age ≤ 60	4.059	2.897	5.686	<.0001	4.542	3.582	5.760	<.0001
60 < Age ≤ 70	6.392	4.389	9.309	<.0001	6.738	5.144	8.825	<.0001
Cigarette smoking (Ref: Never)								
Former	0.913	0.659	1.266	0.5867	0.892	0.706	1.127	0.3386
Current	1.716	1.216	2.423	0.0021	1.342	1.057	1.705	0.0159
Alcohol drinking (Ref: Never)								
Former	1.246	0.742	2.092	0.4065	1.323	0.915	1.911	0.1364
Current	1.402	0.975	2.016	0.0685	1.099	0.840	1.438	0.4916
Education (ref: College and above)								
Senior high school	1.196	0.941	1.521	0.1442	1.399	1.183	1.656	<.0001
Junior high school	1.429	1.012	2.018	0.0427	1.825	1.437	2.318	<.0001
Elementary school and below	2.138	1.487	3.073	<.0001	1.879	1.442	2.447	<.0001
Body weight	1.112	1.100	1.124	<.0001	1.114	1.105	1.123	<.0001
Vegetarian diet (Ref: Never)								
Former	1.036	0.613	1.751	0.8940	1.022	0.729	1.434	0.8990
Current	1.306	0.829	2.057	0.2492	1.280	0.904	1.811	0.1637

Table 4. Multiple logistic analysis between rs2736100 and metabolic syndrome stratified by exercise

Variables	No-exercise			Exercise				
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value		
rs2736100 (ref: AA)								
AC + CC	1.318	1.116	1.557	0.0012	0.957	0.797	1.150	0.6398
Sex (ref: Women)								
Men	0.412	0.333	0.509	<.0001	0.260	0.201	0.336	<.0001
Age (ref: 30 ≤ Age ≤ 40)								
40 < Age ≤ 50	1.902	1.522	2.378	<.0001	2.663	1.784	3.976	<.0001
50 < Age ≤ 60	4.287	3.391	5.421	<.0001	5.019	3.420	7.365	<.0001
60 < Age ≤ 70	7.445	5.590	9.915	<.0001	7.021	4.697	10.494	<.0001
Cigarette smoking (Ref: Never)								
Former	0.849	0.654	1.102	0.2188	0.987	0.747	1.305	0.9283
Current	1.321	1.034	1.688	0.0258	1.613	1.151	2.261	0.0055
Alcohol drinking (Ref: Never)								
Former	1.296	0.842	1.993	0.2385	1.298	0.855	1.969	0.2211
Current	1.316	0.997	1.738	0.0527	1.041	0.736	1.473	0.8189
Education (ref: College and above)								
Senior high school	1.405	1.170	1.688	0.0003	1.201	0.973	1.482	0.0881
Junior high school	1.642	1.253	2.151	0.0003	1.654	1.241	2.206	0.0006
Elementary school and below	1.694	1.245	2.304	0.0008	2.126	1.577	2.867	<.0001
Body weight	1.110	1.101	1.119	<.0001	1.119	1.107	1.131	<.0001
Vegetarian diet (Ref: Never)								
Former	1.048	0.732	1.500	0.7996	0.991	0.621	1.582	0.9696
Current	1.378	0.966	1.966	0.0771	1.153	0.743	1.791	0.5249

Table 5. Association of rs2736100, exercise and metabolic syndrome using dummy variables

Variables	OR	95% CI		P-value
No-exercise, AC + CC (ref: no-exercise, AA)	1.309	1.108	1.547	0.0015
Exercise, AA	1.051	0.856	1.289	0.6370
Exercise, AC + CC	1.006	0.842	1.203	0.9442
Sex (ref: Women)				
Men	0.338	0.288	0.398	<.0001
Age (ref: 30 ≤ Age ≤40)				
40 < Age ≤50	2.079	1.715	2.520	<.0001
50 < Age ≤60	4.385	3.611	5.324	<.0001
60 < Age ≤70	6.651	5.341	8.282	<.0001
Cigarette smoking (Ref: Never)				
Former	0.902	0.746	1.090	0.2871
Current	1.456	1.197	1.771	0.0002
Alcohol drinking (Ref: Never)				
Former	1.284	0.952	1.733	0.1013
Current	1.200	0.967	1.489	0.0981
Education (ref: College and above)				
Senior high school	1.323	1.153	1.519	<.0001
Junior high school	1.681	1.382	2.046	<.0001
Elementary school and below	1.966	1.589	2.433	<.0001
Body weight	1.113	1.106	1.120	<.0001
Vegetarian diet (Ref: Never)				
Former	1.022	0.769	1.358	0.8792
Current	1.286	0.976	1.694	0.0740