



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Genetics of metabolic syndrome and related traits

Henneman, P.

Citation

Henneman, P. (2010, April 14). *Genetics of metabolic syndrome and related traits*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15214>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/15214>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Summary

Samenvatting

List of abbreviations

List of publications

Curriculum Vitae

SUMMARY

The primary causes of death among both males and females in developed countries with a western lifestyle are vascular diseases including CVD and stroke. In the last decade, approximately 30% of all deaths in the Netherlands were due to stroke, CVD or related vascular diseases. Metabolic risk factors for CVD, stroke and T2D are obesity, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension. These risk factors often cluster together. The metabolic syndrome (MetS) takes into account such clustering. **Chapter 1** introduces the MetS definition and its individual components and their corresponding morbidities, prevalence and suggested biological mechanisms. In addition, several feasible genetic epidemiological study approaches for finding novel loci for the MetS or related traits are described.

The main question in the study described in **chapter 2** was whether MetS is a promising feasible phenotype in itself or that its individual components are more promising phenotypes to find novel loci in future genetic association studies. To answer this question, we used the Erasmus Rucphen Family (ERF) study. The ERF population is a genetically isolated population and involves large interrelated families. The latter made it possible to obtain extended pedigree information about this population. The power of such pedigree information is that the heritability of complex diseases, like MetS, can be easily estimated without genotyping. In **chapter 2** a study of heritability estimates of MetS and of the individual MetS components is described. This study found that the individual components of MetS, in particular waist circumference and HDL-cholesterol, are markedly more heritable than MetS itself. It was therefore concluded that the individual components of MetS are more promising with regard to finding novel loci.

The studies described in **chapters 3 and 4** were focused on the genetics of plasma triglyceride. Hypertriglyceridemia (HTG) is a component of the MetS. In general, HTG involves an impairment of VLDL and/or chylomicron production or clearance. Lipoprotein lipase (LPL) is involved in the clearance of VLDL and chylomicrons. The apoAIV is thought to be a modulator of LPL and is present on chylomicrons and VLDL. ApoAIV is thought to have a stimulatory effect on the clearance of TG by LPL. The main question in the study described in **Chapter 3** was whether genetic variants in the APOA5 gene contributed to the HTG phenotype. This study concluded that two genetic variants located in the APOA5 gene, S19W and SNP3 did indeed contribute to the expression of HTG.

In the survey of the genetic association between APOA5 variants and HTG, described in **chapter 3**, we found one individual who lacked apoAIV. Interestingly, during an extended period of time, plasma TG levels in this female individual showed to be highly variable. In the study described in **Chapter 4**, we aimed to determine the genetic variant causing this particular apoAIV deficiency and to elucidate the interrelationship between apoAIV, female hormones and plasma TG. From this study it was concluded that the apoAIV deficiency involved a novel discovered splice variant which resulted in impaired splicing causing the complete absence of the apoAIV protein on chylomicrons and VLDL. In addition, it was shown that pregnancy or oral contraceptive in combination with this apoAIV deficiency dramatically increased the plasma TG levels in this patient, whereas without pregnancy or oral contraceptive, diet intervention resulted in a normalized plasma TG level.

The study described in **chapter 5** involved a genetic association study of HLP type III. This metabolic disease is characterized by elevated levels of both TG and (total) cholesterol, caused by inefficient

clearance of the LDL, VLDL and chylomicrons by the liver. This inefficient clearance is caused by the diminished binding capacity of the apoE2 variant to the LRP receptor. Patients suffering from HLP type III are homozygote carriers of the *APOE2* genetic variant. However, the penetrance of this homozygosity to expression of HLP type III is low, which indicates that multiple genetic factors contribute to the expression of HLP type III. In this study we aimed to determine whether genetic variants in the Hepatic lipase (*HL*), lipoprotein lipase (*LPL*), apolipoprotein C3 (*APOC3*) and apolipoprotein A5 (*APOA5*) genes contribute to the manifestation of hyperlipidemia type III. *HL* and *LPL* are both involved in the clearance of TG from VLDL and chylomicrons to the liver or periphery. ApoCIII and apoAV are thought to be modulators of *LPL*. Genotypic -and allelic frequency differences as well as odds ratios between HLP type III patients and normolipidemic homozygote carriers of apoE2 were determined. The study concluded that genetic variation in the *LPL*, apoC3 and apoA5 indeed contributed to the expression of HLP type III.

Adiponectin is a hormone which is secreted by adipose tissue. It has been shown to be strongly associated with obesity and T2D and has been suggested as a biomarker for the MetS. MetS depends on factors like lifestyle, age and gender or related factors. The study described in **chapter 6** was particularly aimed at elucidating the effect of menopause and low plasma adiponectin levels and the risk for MetS. In addition, we investigated whether plasma adiponectin shows a better discriminative accuracy for the presence of MetS than traits more easily obtained, such as BMI and age. This study concluded that, in particular, low levels of plasma adiponectin in postmenopausal women are a risk for MetS, independently of age and BMI. However, the discriminating accuracy of adiponectin for the presence of MetS is exceeded by BMI in men and pre -and postmenopausal women. These conclusions imply that the clinical value of adiponectin is limited.

The mechanisms and genetics underlying the correlations between adiponectin and MetS, obesity and T2D and related traits have not been explained yet. The study described in **chapter 7** aimed to determine the genetic overlap between plasma adiponectin and MetS, its individual components and MetS related traits like BMI insulin resistance (HOMA-IR) and systemic inflammation. Furthermore, we aimed to validate such genetic overlap with regard to the adiponectin gene (*ADIPOQ*). In this study we used data from the ERF study. The genetic correlation was determined using bivariate heritability analyses and the genetic association study was performed with 10 *ADIPOQ* tagging variants. This study concluded that adiponectin shared a genetic component with HDL-cholesterol and plasma insulin. Furthermore, it was concluded that two *ADIPOQ* variants were independently associated with plasma adiponectin and that one of these variants was associated independently of plasma adiponectin with plasma insulin and HOMA-IR. The latter conclusion suggests there is indeed a genetic overlap between adiponectin and insulin and HOMA-IR with regard to the *ADIPOQ* gene itself.

Chapter 8 describes the search for novel loci associated with plasma adiponectin using genome-wide association (GWA) in the ERF cohort. These ERF results were used in a meta-analysis with two other cohorts: (1) a German cohort - Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) and (2) an Italian cohort - Microisolates in South Tyrol Study (MICROS). Since plasma adiponectin levels show large differences between the genders, the analyses were performed in a combined set and in women and men separately. Meta-analysis results were submitted for replication to 7 other

large cohorts. The study described in **chapter 8** concluded that variants in *ADIPOQ* showed a highly significant association with plasma adiponectin in both the combined and the two gender stratified analyses. Other hits in the meta-analyses were found not to be genome wide significant, but were nevertheless submitted for replication (threshold $P < 10^{-6}$). The *ADIPOQ* variants were found to explain a relative large percentage of the adiponectin variance.

Chapter 9 starts with a discussion of the relevance of MetS in a clinical setting, a social context and in research. Secondly, the chapters in this thesis are reviewed, both individually and in relation to each other. Thirdly, limitations of study methods and designs are discussed, in particular the study design concerning the common variants common disease (cvcd) hypothesis. Finally, suggestions are made for the improvement of existing methods and for alternative approaches for future analyses towards unraveling the genetic and environmental factors that play a role in metabolic risk factors.

SAMENVATTING

Vasculaire ziekten vormen de primaire doodsoorzaak bij mannen en vrouwen in ontwikkelde landen met een Westerse leefstijl. In de afgelopen tien jaar werden 30% van alle sterfgevallen veroorzaakt door beroerten, CVD of andere gerelateerde vasculaire ziekten. Metabole risicofactoren voor CVD, beroerte en TD2 zijn obesitas, hyperglycemia, dyslipidemia en hypertensie. Deze risicofactoren zijn vaak geclusterd. De definitie van het Metabool Syndroom (MetS) is gebaseerd op zulke clustering. **Hoofdstuk 1** introduceert de definitie van MetS en de individuele componenten en hun respectievelijke sterftecijfers, prevalentie en veronderstelde onderliggende biologische mechanismen. Vervolgens worden verschillende haalbare genetisch-epidemiologische onderzoeksbenaderingen om nieuwe loci voor Mets-gerelateerde eigenschappen te vinden beschreven.

De belangrijkste vraag in het onderzoek dat in **hoofdstuk 2** wordt beschreven was of MetS op zichzelf een veelbelovend fenotype is of dat de afzonderlijke componenten van MetS geschikter zijn als fenotypen om nieuwe loci te vinden in toekomstige genetische associatiestudies. Om deze vraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van het Erasmus Rucphen Familie (ERF) onderzoek. Deze ERF-populatie is een genetisch geïsoleerde populatie met veel grote, nauw met elkaar verbonden families. Dit laatste gegeven maakte het mogelijk om uitgebreide stamboom informatie over deze populatie te verkrijgen. De kracht van dergelijke uitgebreide genealogische informatie is dat de ERFelijkheid van complexe ziekten, zoals MetS, gemakkelijk kan worden geschat zonder dat daar genotypering voor nodig is. In het in **hoofdstuk 2** beschreven onderzoek werd de ERFelijkheid van zowel Mets als van de afzonderlijke componenten van Mets bekeken. Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de ERFelijkheid van de afzonderlijke componenten van MetS, in het bijzonder middelomvang en HDL-cholesterol, aanzienlijk groter is dan die van MetS zelf. Hieruit werd geconcludeerd dat de afzonderlijke componenten van MetS veelbelovend zijn met betrekking tot Mets voor het vinden van nieuwe loci.

De onderzoeken die beschreven worden in **hoofdstukken 3 en 4** waren beide gericht op de genetica van plasma triglyceride. Hypertriglyceridemia (HTG) is een afzonderlijke Mets component. In het algemeen wordt HTG gekenmerkt door een defect in de productie of de klaring van VLDL en/of chylomicronen. Lipoproteïne lipase (LPL) speelt een belangrijke rol in de klaring van VLDL en chylomicronen. Chylomicronen en VLDL bevatten beide apoAV, een proteïne dat wordt gezien als een modulator van LPL. Verondersteld wordt dat apoAV een stimulerend effect heeft op de klaring van TG door LPL. De hoofdvraag in het onderzoek dat beschreven wordt in **hoofdstuk 3** was of genetische varianten in het APOA5-gen bijdroegen aan het HTG fenotype. De conclusie van dit onderzoek was dat twee genetische varianten in het APOA5 gen, te weten S19W en SNP3, inderdaad bijdragen aan de expressie van HTG.

In het onderzoek naar de genetische associatie tussen APOA5 varianten en HTG, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, werd 1 individu gevonden bij wie apoAV volledig ontbrak. Een interessant resultaat was dat, over een langere periode gemeten, de plasma TG niveaus van deze vrouw sterk varieerden. Het in **hoofdstuk 4** beschreven onderzoek was erop gericht om vast te stellen welke genetische variant deze specifieke apoAV deficiëntie veroorzaakte en om het veronderstelde verband tussen apoAV, vrouwelijke hormonen en plasma TG te verhelderen. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat de apoAV deficiëntie werd veroorzaakt door een nieuw ontdekte splice variant, resulterend in

gemankeerd mRNA waardoor het apoAV proteïne op chylomicronen en VLDL volledig ontbreekt. Bovendien werd aangetoond dat deze apoAV deficiëntie in combinatie met zwangerschap of gebruik van een oraal anticonceptiemiddel een dramatische toename in de plasma TG niveaus bij deze patiënt tot gevolg had, terwijl zonder zwangerschap of oraal anticonceptiemiddel aanpassingen in het dieet leidden tot een genormaliseerd plasma TG niveau.

Het onderzoek dat in **hoofdstuk 5** beschreven wordt betrof een genetische associatiestudie van hyperlipoproteïnemia type III (HLP type III). Deze metabole ziekte wordt gekenmerkt door verhoogde niveaus van zowel TG als (totaal) cholesterol welke veroorzaakt worden door de inefficiënte klaring door de lever van LDL, VLDL en chylomicronen. Deze inefficiënte klaring wordt veroorzaakt door een verminderde bindingscapaciteit van de apoE2 variant met de LRP receptor. Patiënten die lijden aan HLP type III zijn homozygote dragers van de APOE2 genetische variant. Echter, de penetrantie van deze homozygositeit naar expressie van HLP type III is laag, wat erop duidt dat meerdere genetische factoren bijdragen aan de expressie van HLP type III. In dit onderzoek werd getracht vast te stellen of de genetische varianten in de Hepatische lipase (HL), lipoproteïne lipase (LPL), apolipoproteïne C3 (APOC3) en apolipoproteïne A5 (APOA5) bijdragen aan de manifestatie van HLP type III. HL en PL zijn beide betrokken bij de klaring van TG uit VLDL en chylomicronen naar de lever of periferie. ApoCIII en apoAV worden beschouwd als modulators van LPL. Er werden zowel genotypische- en allelische frequentieverschillen als het genetisch risico tussen HLP type III patiënten en normolipidemische homozygote dragers van apoE2 vastgesteld. De conclusie van het onderzoek was dat genetische variatie in LPL, APOC3 en APOA5 inderdaad bijdraagt aan de expressie van HP type III.

Adiponectine is een hormoon dat wordt uitgescheiden door vetweefsel.

Adiponectine is sterk geassocieerd met obesitas and TD2 en is geopperd als een biomarker voor het MetS. MetS is afhankelijk van factoren als leefstijl, leeftijd, gender en gerelateerde factoren. Het onderzoek dat in **hoofdstuk 6** wordt beschreven is vooral gericht op het ophelderen van het effect van de menopauze en lage adiponectine niveaus en het risico voor MetS. Daarnaast werd onderzocht of plasma adiponectine nauwkeuriger discrimineert voor de aanwezigheid van MetS dan eenvoudiger te meten kenmerken, zoals BMI en leeftijd. Dit onderzoek concludeerde dat vooral lage niveaus van plasma adiponectine in postmenopauzale vrouwen een risico op MetS vormen, onafhankelijk van leeftijd of BMI. Echter, de discriminerende nauwkeurigheid van adiponectine voor de aanwezigheid van MetS wordt overtroffen door BMI bij mannen en pre- en postmenopauzale vrouwen. Deze conclusies impliceren dat de klinische waarde van adiponectine beperkt is.

De onderliggende mechanismen en genetica van de correlaties tussen adiponectine en MetS, obesitas en TD2 en verwante kenmerken zijn nog niet verklaard. Het doel van het in **hoofdstuk 7** beschreven onderzoek was om de genetische overlap tussen plasma adiponectine en MetS, de afzonderlijke componenten van MetS en MetS-gerelateerde kenmerken zoals BMI, insuline resistentie (HOMA-IR) en systemische inflammatie vast te stellen. Daarnaast werd getracht een dergelijke genetische overlap te valideren voor wat betreft het adiponectine gen (*ADIPOQ*). Voor dit onderzoek zijn gegevens uit de ERF-studie gebruikt. De genetische correlatie werd bepaald door middel van bivariate ERF-lijkeheidsanalyses en de genetische associatiestudie werd uitgevoerd met *ADIPOQ* "tagging" varianten. De conclusie van dit onderzoek was dat adiponectine een genetische component deelt met HDL-cholesterol en plasma insuline. Bovendien bleek dat twee *ADIPOQ*

varianten onafhankelijk geassocieerd zijn met plasma adiponectine en dat één van deze varianten onafhankelijk geassocieerd is met plasma insuline en HOMA-IR. Deze laatste conclusie suggereert dat er inderdaad een genetische overlap bestaat tussen adiponectine en insuline en HOMA-IR in relatie tot het *ADIPOQ* gen zelf.

In **hoofdstuk 8** wordt de zoektocht beschreven naar nieuwe loci die geassocieerd zijn met plasma adiponectine middels “genome-wide association” (GWA) binnen het ERF-cohort. Deze resultaten werden gebruikt in een meta-analyse met twee andere cohorten: (1) een Duits cohort – Kooperative Gesundheitsforschung in der region Ausburg (KORA) en (2) een Italiaans cohort – Microisolates in South Tyrol Study (MICROS). Aangezien plasma adiponectine niveaus grote verschillen laten zien tussen de genders, werden de analyses zowel in een gecombineerde set als afzonderlijk in mannen en vrouwen uitgevoerd. De meta-analyse resultaten zijn vervolgens voor replicatie aangeboden aan 7 andere grote cohorten. Uit het in **hoofdstuk 8** beschreven onderzoek werd geconcludeerd dat bepaalde varianten in *ADIPOQ* zeer significant waren geassocieerd met plasma adiponectine, zowel in de gecombineerde als in de twee gender gestratificeerde analyses. Andere hits in de meta-analyses bleken niet genoombreed significant te zijn, maar werden desondanks wel ter replicatie (drempel $P < 10^{-6}$) aangeboden. De *ADIPOQ* varianten bleken een relatief groot percentage van de adiponectine variantie te verklaren.

Hoofdstuk 9 begint met een discussie over de relevantie van het MetS in de context van de kliniek, maatschappelijk en in wetenschappelijk onderzoek. Vervolgens worden alle voorgaande hoofdstukken in dit proefschrift zowel afzonderlijk als in relatie tot elkaar in oenschouw genomen. Daarna worden de beperkingen ten aanzien van onderzoeksmethoden en onderzoeksontwerp besproken, in het bijzonder voor het onderzoeksontwerp met betrekking tot de “common variants common disease” (CVCD) hypothese. Ten slotte worden suggesties gedaan voor verbetering van bestaande methoden en ook voor alternatieve benaderingen van toekomstige analyses gericht op het ontrafelen van de genetische en omgevingsfactoren die een rol spelen in metabole risicofactoren.

ABBREVIATIONS

Apo	Apolipoprotein
AUC	Area Under the receiver operating characteristic Curve
BC	Body Composition
BMI	Body Mass Index
CDCV	Common Disease Common Variant (hypothesis)
CDRV	Common Disease Rare Variant (hypothesis)
CRP	C-Reactive Protein
CVA	Cerebral Vascular Accident
CVD	Cardio Vascular Disease
DBP	Diastolic Blood Pressure
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
ERF	Erasmus Rucphen Family (study)
FPG	Fasting Plasma Glucose
GWA	Genome Wide Association
h^2	heritability
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HL	Hepatic Lipase
HLP	HyperLipoProteinemia
HMW	High Molecular Weight
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
HTG	HyperTriGlyceridemia
LA	Linkage Analysis
LD	Linkage Disequilibrium
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	LipoProtein Lipase
LUMC	Leiden University Medical Center
MAF	Minor Allele Frequency
MetS	Metabolic Syndrome
mRNA	messenger RiboNucleic Acid
OR	Odds Ratio
S	Sibship effect
SBP	Systolic Blood Pressure
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STR	Short Tandem Repeat
T2D	Type-2 Diabetes mellitus
TG	Triglyceride
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WC	Waist Circumference
_E	Environmental correlation estimate
_G	Genetic correlation estimate

LIST OF PUBLICATIONS

Dupuis J *, Langenberg C *, Prokopenko I *, Saxena R *, Soranzo N *, Jackson AU, Wheeler E, Glazer NL, Bouatia-Naji N, Gloyn AL, Lindgren CM, Mägi R, Morris AP, Randall J, Johnson T, Elliott P, Rybin D, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, **Henneman P** *et al.* New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010.

Pecioska S, Zillikens MC, **Henneman P**, Snijders PJ, Oostra BA, van Duijn CM, Aulchenko YS. Association between type 2 diabetes loci and measures of fatness. *PLoS ONE* 2010; 5(1): e8541.

Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Zorkoltseva IV, Zillikens MC, Frolich M *et al.* The genetic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolic syndrome related traits. *Diabetes Care* 2010.

Stam AH, de Vries B, Janssens ACJW, Vanmolkot KRJ, Aulchenko YS, **Henneman P**, Oostra BA, Frants RR, van den Maagdenberg AMJM, Ferrari MD, van Duijn CM, Terwindt GM. Shared genetic factors in migraine and depression: evidence from a genetic isolate. *Neurology* 2010

Henneman P, Janssens AC, Zillikens MC, Frolich M, Frants RR, Oostra BA *et al.* Menopause impacts the relation of plasma adiponectin levels with the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2009.

Heid IM *, **Henneman P** *, Hicks A *, Coassin S, Winkler T, Aulchenko YS *et al.* Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: Results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. *Atherosclerosis* 2009.

Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Berends AL, **Henneman P**, Willems van Dijk K *et al.* The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2009.

Alkemade FE, van Vliet P, **Henneman P**, Willems van Dijk K, Hierck BP, van Munsteren JC *et al.* Prenatal exposure to apoE-deficiency and postnatal hypercholesterolemia are associated with altered cell-specific lysine methyltransferase and histone methylation patterns in the vasculature. *Am J Pathol* 2009.

Henneman P, Schaap FG, Rensen PC, Willems van Dijk K, Smelt AH. Estrogen induced hypertriglyceridemia in an apolipoprotein AV deficient patient. *J Intern Med* 2008; 263(1): 107-108.

Henneman P, van der Sman-de Beer, Moghaddam PH, Huijts P, Stalenhoef AF, Kastelein JJ *et al.* The expression of type III hyperlipoproteinemia: involvement of lipolysis genes. *Eur J Hum Genet* 2008; 17: 620-628.

Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Willems van Dijk K, Oostra BA, van Duijn CM. Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: The Erasmus Rucphen Family (ERF) study. *J Med Genet* 2008; 45: 572-577.

Henneman P, Schaap FG, Havekes LM, Rensen PC, Frants RR *et al.* Plasma apoA_V levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA₅ s19w polymorphism. *Atherosclerosis* 2007; 193(1): 129-134.

Bosch E, Lee AC, Calafell F, Arroyo E, **Henneman P**, de Knijff P, Jobling MA. High resolution Y chromosome typing: 19 STRs amplified in three multiplex reactions. *Forensic Sci Int* 2002; 125(1): 42-51.

* *Authors contributed equally*

CURRICULUM VITAE

Peter Henneman werd op 27 oktober 1975 geboren in Katwijk aan Zee. In 1994 behaalde hij het HAVO diploma aan het Da Vinci College te Leiden. In hetzelfde jaar startte hij met een chemische laboratoriumopleiding aan de Hogeschool Leiden. In 1996 werd het propedeutische examen behaald. In het jaar 1998 heeft hij stage gelopen bij het Forensisch Laboratorium voor DNA Onderzoek (FLDO) van de Universiteit Leiden, afdeling Humane en Klinische Genetica, onder leiding van dr E. Bakker en dr P. de Knijff. Eind 1998 werd het bachelor examen met goed gevolg afgelegd.

Peter Henneman was vanaf oktober 1998 tot en met december 2004 als analist werkzaam bij het FLDO. Naast de werkzaamheden bij het FLDO, begon Peter Henneman in 1999 met de studie biochemie aan de Universiteit Leiden. Het propedeutische examen werd in 2001 behaald. In datzelfde jaar startte Peter de *master* stage bij het FLDO onder leiding van dr P de Knijff. In 2003 werd het doctoraal examen behaald.

Vanaf januari 2005 tot en met maart 2009 was Peter Henneman werkzaam als assistent in opleiding bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum. Dit promotietraject stond onder leiding van prof. dr R.R. Frants en dr Ir J.A.P. Willems van Dijk van de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum en prof. dr C.M. van Duijn en dr. Y.S. Aulchenko van de afdeling Genetische Epidemiologie van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. De resultaten van dit promotieonderzoek staan beschreven in dit proefschrift. Sinds april 2009 is hij aangesteld als postdoctoraal onderzoeker bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum.

