



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The genetics of type 2 diabetes

Reiling, H.W.

Citation

Reiling, H. W. (2010, March 10). *The genetics of type 2 diabetes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15057>

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/1887/15057>

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

Nederlandse samenvatting

(summary in Dutch)

Type 2 diabetes is een chronische ziekte, waarvan het voorkomen wereldwijd fors toeneemt. De ziekte wordt gekarakteriseerd door chronisch verhoogde glucose spiegels, wat op den duur kan resulteren in glucose geïnduceerde complicaties zoals schade aan bloedvaten en het zenuwstelsel. Daarnaast kan de ziekte leiden tot cardiovasculaire aandoeningen waardoor de levensverwachting van type 2 diabetes patiënten met ongeveer 10 jaren afneemt. De ziekte ontstaat onder andere door een verminderde reactie van de lever, spier- en vetweefsel op insuline. In combinatie met een verminderd vermogen van de pancreas om insuline uit te scheiden, resulteert dit in verhoogde glucose spiegels. Bij een glucose waarde boven de 7 mmol/L in nuchtere conditie, is er sprake van type 2 diabetes. Het is bekend dat factoren zoals overgewicht, weinig beweging en veroudering het risico op type 2 diabetes verhogen. Verder speelt ook genetische variatie een rol in de vatbaarheid voor deze ziekte. Het is echter nog niet geheel duidelijk welke genen hierbij een rol spelen en hoe groot de invloed van deze genen is op de vatbaarheid voor type 2 diabetes. In deze studie heb ik geprobeerd om meer helderheid te krijgen in de rol van genetische variatie bij het ontstaan van type 2 diabetes.

Het eerste gedeelte van deze studie is gewijd aan genen die betrokken zijn bij mitochondriële functie. Mitochondriën spelen een belangrijke rol bij het glucose metabolisme, insuline secretie en vetzuurverbranding en er is op grond hiervan gesuggereerd dat een slechte mitochondriële functie kan leiden tot type 2 diabetes. In totaal heb ik 14 kandidaat-genen geselecteerd, die allemaal een belangrijke rol spelen in het onderhouden van een goede mitochondriële functie. Alle geselecteerde genen worden gecodeerd door het nucleaire DNA en de eiwitten worden vervolgens geïmporteerd in het mitochondrion. Met behulp van de internetdatabase HapMap (www.hapmap.org) heb ik een selectie gemaakt van zogenaamde 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's), waarmee alle veel voorkomende variatie (frequentie > 5%) geanalyseerd kan worden. Al deze SNP's zijn gemeten in de Nederlandse Hoorn studie ($n = 999$), dit is de eerste fase van dit project. Vervolgens zijn de SNP's die statistisch bewijs vertoonden voor een associatie met type 2 diabetes ($p < 0.05$), opnieuw gemeten in drie andere

Nederlandse studies (Nieuwe Hoorn Studie, ERGO studie en Breda studie). Dit is de tweede fase van deze studie ($n = 10164$). Het doel van deze tweede fase is het bevestigen van potentiële associaties om toevallsbevindingen uit te sluiten. Slechts één SNP toonde na deze tweede fase zwak bewijs voor een associatie met type 2 diabetes ($p = 0.01$). Echter, nadat we de tweede fase hadden uitgebreid met een studie uit Denemarken ($n = 1220$), bleef dit niet statistisch significant ($p = 0.06$). Dit betekent dat veelvoorkomende variatie in onze kandidaat genen niet een rol speelt bij het ontstaan van type 2 diabetes. Tijdens afronding van deze studie, verschenen er verschillende genome wijde associatie studies (GWAS). GWAS worden gebruikt om veel voorkomende variaties verspreid over het gehele genoom te associëren met een bepaald fenotype (in dit geval type 2 diabetes). Resultaten van deze GWAS bevestigden onze negatieve bevindingen en toonden verder aan dat variatie in andere mitochondriële genen waarschijnlijk ook geen belangrijke rol spelen bij het ontstaan van type 2 diabetes.

In het tweede gedeelte van dit onderzoek, hebben we onderzoek gedaan naar het mitochondriële DNA (mtDNA). Dit is een klein circulair genoom in het mitochondrion, wat in verschillende hoeveelheden in de cel voorkomt. Omdat in het verleden in kleine studies is aangetoond dat een lage hoeveelheid mtDNA geassocieerd is met een verhoogd risico op type 2 diabetes, hebben wij dit verder onderzocht. Allereerst hebben we de erfelijkheid van de hoeveelheden mtDNA onderzocht, gebruik makende van het Nederlandse Tweelingen Register. Dit leidde tot de conclusie dat de hoeveelheid mtDNA voor ongeveer 35% wordt bepaald door genetische factoren. Vervolgens hebben we onderzocht of de hoeveelheden mtDNA ook effect hebben op de vatbaarheid voor type 2 diabetes. Hiervoor hebben we een zogenaamde case / control studie gebruikt uit de regio van Hoorn, waarbij mensen met en zonder type 2 diabetes met elkaar vergeleken worden. Verder gebruikten we twee prospectieve studies, waarbij voor een groep gezonde mensen voor een bepaalde periode wordt bijgehouden of ze type 2 diabetes hebben ontwikkeld. Bij geen van deze studies hebben we aanwijzingen gevonden dat variaties in hoeveelheden mtDNA het risico op type 2 diabetes beïnvloeden.

Onze conclusie is daarom dat verlaagde hoeveelheden mtDNA niet tot verhoogde vatbaarheid voor type 2 diabetes leiden, wat eerder wel gesuggereerd was.

In het derde gedeelte van dit proefschrift beschrijf ik het onderzoek naar de relatie tussen verschillende genen en 'fasting plasma glucose' (FPG) concentratie. Tot op heden is er van vier genen reproduceerbaar aangetoond dat zij de FPG concentratie beïnvloeden. Dit zijn de genen *GCK*, *GCKR*, *G6PC2* en *MTNR1B*. In deze studie heb ik SNP's in de genoemde genen (1 SNP per gen, op basis van eerder gepubliceerde resultaten van andere groepen) gemeten in een groep mensen met en zonder type 2 diabetes uit de regio van Hoorn. Omdat er bij het analyseren van 1 variant sprake is van een spreiding van 0 tot en met 2 risico allelen, is er bij 4 varianten sprake van een spreiding van 0 tot en met 8 risico allelen. Door middel van het optellen van het aantal risico allelen van ieder individu, was het mogelijk om een risico allel score te berekeningen en het effect van deze score op FPG concentraties en type 2 diabetes vatbaarheid te analyseren. Het bleek dat individuen die een hoge score hebben, niet alleen verhoogde FPG concentraties hebben, maar ook een hogere vatbaarheid voor type 2 diabetes vergeleken met mensen met een gemiddelde score. Verder lieten deze resultaten ook zien dat type 2 diabetes patiënten met een hoge score, gemiddeld eerder de ziekte ontwikkelden, ten opzichte van patiënten met een gemiddelde score.

Samenvattend konden wij geen genetische defecten ontdekken in nucleair gecodeerde mitochondriële genen en verschillen in hoeveelheden mtDNA die de vatbaarheid op type 2 diabetes beïnvloeden. Deze data wijzen erop dat mitochondriële disfunctie wellicht minder belangrijk is bij het ontstaan van type 2 diabetes dan eerder verondersteld. Mogelijk is mitochondriële disfunctie een gevolg van type 2 diabetes en niet andersom. Echter, dit onderzoek beslaat alleen maar veel voorkomende genetische variatie en mtDNA in bloed. Het is belangrijk dat in de toekomst ook minder frequentie genetische variatie en hoeveelheden mtDNA in andere weefsels worden onderzocht. Verder is het mogelijk dat niet genetische factoren mitochondriële functie verstoren en op deze manier type 2

diabetes risico verhogen. Een hypothese is bijvoorbeeld dat factoren zoals overgewicht, veroudering of weinig lichamelijke activiteit een negatief effect hebben op mitochondriële functie en zodoende de vatbaarheid voor type 2 diabetes verhogen. Verder blijkt uit onze data dat genen die FPG concentraties beïnvloeden gezamenlijk ook de vatbaarheid van type 2 diabetes beïnvloeden.

