

# Samenvatting

## *Samenvatting*

Type 2 diabetes is een chronische aandoening, gekarakteriseerd door verhoogde glucosewaarden (hyperglycemie), die wereldwijd steeds vaker voorkomt (stijgende prevalentie) en geassocieerd is met vele complicaties, zoals cardiovasculaire aandoeningen. Er zijn vele risicofactoren voor diabetes gevonden. Echter, er blijven vragen bestaan over de het combineren van risicofactoren in de voorspelling van type 2 diabetes, de interactie tussen verschillende risicofactoren in het ontstaan van type 2 diabetes en de rol van genetische factoren in het risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes. In dit proefschrift wordt met behulp van data van een drietal studies, respectievelijk de Hoorn-studie, de Nieuwe Hoorn-studie en de Nurses' Health Study gekeken naar de prevalentie van type 2 diabetes en licht verhoogde glucosewaarden in 1989 en 2006 in Nederland. Tevens worden overgewicht, genetische factoren en familiegeschiedenis van type 2 diabetes bestudeert als risicofactoren voor het ontwikkelen van type 2 diabetes. Daarnaast worden de 3 maten voor hyperglycemie bestudeerd: nuchter glucose, 2-uurs glucose (glucose niveaus 2 uur na een standaard 75-grams orale glucose tolerantie test (OGTT)) en geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c). Nuchter en 2-uurs glucose worden gebruikt voor de diagnose van type 2 diabetes. Omdat algemeen aangenomen wordt dat HbA1c een weegave is van het gemiddelde glucoseniveau van de afgelopen weken, wordt HbA1c gebruikt om glycemische controle in diabetespatiënten te monitoren. Recent is voorgesteld om HbA1c te gaan gebruiken voor de diagnose van type 2 diabetes. Het voorstel is om dan de HbA1c waarde van 6.5% of hoger als grens voor de diagnose te nemen. Sindsdien wordt gedebatteerd over het al dan niet wereldwijd invoeren van dit advies. In het kader hiervan hebben wij in dit proefschrift gekeken naar de overeenkomst tussen de 3 meeteenheden van hyperglycemie en mate waarin deze meeteenheden gebruikt kunnen worden in de diagnose van type 2 diabetes en het voorspellen van cardiovasculaire ziekte en sterfte.

De Hoorn-studie is een langlopend bevolkingsonderzoek, gestart in 1989. Aan het onderzoek namen 2484 willekeurig geselecteerde inwoners van de gemeente Hoorn deel, tussen de 50 en 75 jaar en alle van Kaukasische afkomst. In 2006 is de Nieuwe Hoorn-studie opgezet, bestaande uit 2807 Kaukasische inwoners van Hoorn tussen de 40 en 65 jaar. In beide onderzoeken is nuchter glucose bepaald en hebben alle deelnemers een OGTT ondergaan. Nuchter glucose en 2-uurs glucose zijn gebruikt om deelnemers aan de studie in te delen in drie groepen van glucose metabolisme (volgens de criteria van de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) uit 2006): normaal glucose metabolisme, licht verhoogde glucosewaarden en type 2 diabetes. Een vergelijking van mensen in de Hoorn-studie en Nieuwe Hoorn-studie in de overlappende leeftijdsgroep van 50 tot 65 jaar, onthulde dat tussen 1989 en 2006 de prevalentie (het vóórkomen) van lichte verhoogde glucosewaarden significant was gestegen van 14.4% naar 17.6%. De prevalentie van type 2 diabetes was gelijk gebleven op 8%. Er waren verbeteringen te zien in de mate van lichamelijke activiteit en het lipidenprofiel, maar ook een stijging in de prevalentie van overgewicht en een hoge bloeddruk (Hoofdstuk 2).

Eén van de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van type 2 diabetes is overgewicht. Echter, 83,7% van de deelnemers aan de Hoorn-studie met overgewicht bij de start van de studie in 1989, had na 6 jaar vervolgonderzoek geen type 2 diabetes ontwikkeld. De kans om type 2 diabetes te ontwikkelen is blijkbaar niet alleen gebaseerd op de aan- of afwezigheid van overgewicht. Het gebruiken van een risicoscore, waarin belangrijke risicofactoren voor type 2 diabetes samen worden bekeken, kan helpen bij het identificeren van mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes (Hoofdstuk 3). Eén van deze andere belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van type 2 diabetes is een familiegeschiedenis van diabetes. In de Nurses' Health Study, een langlopend onderzoek gestart in 1979 onder 121,700 vrouwelijke verpleegkundigen in de Verenigde Staten, bleek een familiegeschiedenis van diabetes bij de start van de studie, een meer dan tweemaal zo hoog risico op

type 2 diabetes te geven na 20 jaar vervolgonderzoek (Hoofdstuk 4). Er wordt vaak aangenomen dat deze sterke associatie het gevolg is van erfelijke factoren. Echter, de clustering van overgewicht in families, zowel door genetische factoren als door gedeelde omgevingsfactoren, kunnen ook een rol spelen in de relatie tussen een familiegeschiedenis van diabetes en het ontwikkelen van type 2 diabetes. In de Nurses' Health Study bleek dat 21% van deze relatie tussen een familiegeschiedenis van diabetes en het ontwikkelen van type 2 diabetes kon worden verklaard door overgewicht (Hoofdstuk 4).

Door de opkomst van grootschalige genetische studies, neemt het bewijs over de rol van genetische factoren in het ontstaan van type 2 diabetes toe. Specifieke genetische locaties (loci's) die gerelateerd zijn aan het risico op type 2 diabetes en verhoogde glucose niveaus, zijn geïdentificeerd. Om aan te tonen of er daadwerkelijk sprake is van een genetische relatie, dienen de resultaten van deze studies te worden herhaald in verschillende onderzoekspopulaties. In ons onderzoek hebben wij de relatie tussen 4 genetische locaties [glucokinase (*GCK*), glucokinase regulatory protein (*GCKR*), islet-specific glucose 6 phosphatase catalytic subunit-related protein (*G6PC2*) en melatonin receptor type 1B (*MTNR1B*)] en nuchter glucose, die in eerder onderzoek was gevonden, herhaald en hebben we daarnaast gekeken of deze 4 loci's ook een relatie hadden met HbA1c en de kans op type 2 diabetes. Hiervoor is een geval-controle (case-control) studie opgezet bij 2628 mensen met type 2 diabetes (cases) en 2041 mensen met een normaal glucosemetabolisme (controles). Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat alle vier de individuele varianten matig of niet gerelateerd waren aan het hebben van type 2 diabetes. Wel werden relaties aangetoond met nuchter glucose (*GCK*, *G6PC2* en *MTNR1B*) en HbA1c (*GCK*, *G6PC2*). Een somscore, waarin alle vier de loci's samen werden bekeken, toonde een verhoogd risico aan op het hebben van type 2 diabetes, een verhoogde nuchtere glucosespiegel en een verhoogd HbA1c. Deze resultaten tonen aan dat genetische varianten een gecombineerd effect hebben op het risico op type 2 diabetes, terwijl het

aandeel van individuele varianten op het krijgen van type 2 diabetes beperkt is (Hoofdstuk 5).

Naast ons onderzoek naar het vóórkomen en de risicofactoren voor hyperglycemie, is in dit proefschrift gekeken naar de samenhang tussen de drie maten voor hyperglycemie: nuchter glucose, 2-uurs glucose en HbA1c. In de populatie van de Nieuwe Hoorn-studie vonden we lage samenhang (correlatie) tussen nuchter glucose en HbA1c en tussen 2-uurs glucose en HbA1c. Deze correlaties waren respectievelijk 0.46 en 0.33. Bij patiënten met type 2 diabetes in Nieuwe Hoorn-studie waren deze correlaties respectievelijk 0.71 en 0.79. Ook werd in dit onderdeel van onze studie gekeken naar de diagnostische eigenschappen van HbA1c voor de diagnose van type 2 diabetes. Dit werd gedaan door de sensitiviteit en specificiteit van HbA1c te bepalen aan de hand van een vergelijking met de OGTT, wat de gouden standaard is voor het diagnosticeren van type 2 diabetes. De resultaten toonden aan dat een HbA1c van 5.7% het optimale afkappunt voor de diagnose van type 2 diabetes in de Nieuwe Hoorn Studie is. Dit afkappunt had een sensitiviteit van 72% en een specificiteit van 91%. Het officieel voorgestelde afkappunt van een HbA1c niveau van 6.5% voor de diagnose van diabetes, had een slechte diagnostische eigenschap in vergelijking met de OGTT, met een sensitiviteit van 24% (Hoofdstuk 6).

In de Hoorn-studie populatie is lichamelijk onderzoek gedaan in de jaren 1989, 1996 en 2000. Dit gaf ons de mogelijkheid om het beloop van glucose en HbA1c te bekijken bij mensen die nooit type 2 diabetes ontwikkelden gedurende het vervolgonderzoek, vergeleken met mensen die bij vervolgonderzoek wel type diabetes hadden ontwikkeld. Op alle drie de meetmomenten waren de gemiddelde waarden van nuchter glucose, 2-uurs glucose en HbA1c hoger in diegenen die gedurende het vervolgonderzoek type 2 diabetes kregen dan bij diegenen die geen type 2 diabetes ontwikkelden. Mensen bij wie in het jaar 2000 type 2 diabetes werd vastgesteld, maakten een stijging in glucose en HbA1c door tussen 1989 en 1996. Echter, deze stijging was alleen statistisch significant

verschillend van de stijging in mensen die geen type 2 diabetes hadden ontwikkeld voor HbA1c, niet voor glucose. Tussen 1996 en 2000 vertoonde zich een snelle en statistisch significante stijging van zowel glucose en HbA1c in mensen die in 2000 type 2 diabetes hadden ontwikkeld in vergelijking met diegenen die geen type 2 diabetes ontwikkelden. Deze resultaten geven aan dat glucose en HbA1c mogelijk verschillende ontwikkelingspatronen vertonen voorafgaande aan de diagnose van type 2 diabetes, gekarakteriseerd door een vroege stijging van HbA1c en latere stijging van zowel glucose als HbA1c (Hoofdstuk 7).

Een 10 jaar durende continue registratie van het vóórkomen van ziekte (morbiditeit) en sterfte (mortaliteit) van de deelnemers van de Hoorn-studie is gebruikt om de relatie van HbA1c en glucose met fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen in 1674 mensen zonder type 2 diabetes bij de start van het onderzoek vast te stellen. Na correctie voor bekende cardiovasculaire risicofactoren, zoals bloeddruk en cholesterol, hadden vrouwen met HbA1c niveaus  $\geq 6.0\%$  een significant verhoogd risico op het ontwikkelen van niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen in vergelijking met vrouwen met HbA1c niveaus  $\leq 5.1\%$  (relatief risico van 2.27). De relatie tussen HbA1c en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en de relatie tussen glucose en zowel fatale als niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen in zowel mannen als vrouwen, werden volledig verklaard door traditionele cardiovasculaire risicofactoren (Hoofdstuk 8).

In de algemene discussie (Hoofdstuk 9) zijn verschillende aspecten besproken. Ten eerste hebben we verscheidene methodologische aspecten besproken, vooral gerelateerd aan de mogelijke oorzaken van vertekende resultaten in ons onderzoek en factoren die de precisie van de gepresenteerde resultaten kunnen beïnvloeden. Ten tweede werd de complexiteit van het ontstaan van type 2 diabetes besproken. Type 2 diabetes wordt veroorzaakt door meerdere risicofactoren, die tezamen echter geen 100% zekerheid op het ontwikkelen van type 2 diabetes in de toekomst geven. Het accuraat

voorspellen van type 2 diabetes blijft daarom een uitdaging. Het gebruik van een risicoscore, welke meerdere belangrijke risicofactoren voor type 2 diabetes samenvat, kan behulpzaam zijn om mensen met een sterk verhoogd risico op type 2 diabetes op te sporen. Meer onderzoek, onder andere gericht op gen-gen en gen-omgevingsinteracties, is nodig om het ontstaan van type 2 diabetes verder te onderzoeken. Tot slot is in Hoofdstuk 9 de discrepantie tussen de drie maten voor hyperglycemie besproken en is het gebruik van HbA1c voor de diagnose van type 2 diabetes geëvalueerd. In ons onderzoek hebben we aangetoond dat de overeenkomst tussen HbA1c en glucose laag is. Andere onderzoeken hebben de rol van factoren die niet gerelateerd zijn aan glycemie, zoals bijvoorbeeld leeftijd, genetische factoren en intra-individuele verschillen in rode bloedcellen, in het percentage HbA1c aangetoond. Daarnaast vonden wij matige diagnostische eigenschappen van HbA1c voor de diagnose van type 2 diabetes. Ook is er nog weinig bekend over de (lange termijn) gevolgen van het starten van een behandeling voor type 2 diabetes in mensen met een HbA1c hoger dan 6.5%, maar normale glucosewaarden. Wij hebben daarom geconcludeerd dat voorzichtig moet worden omgegaan met het gebruik van HbA1c in plaats van glucose voor de diagnose van type 2 diabetes. Er is eerst meer onderzoek nodig naar de gevolgen van het gebruik van HbA1c voor diagnose van type 2 diabetes voordat overgegaan wordt op de wereldwijde invoering hiervan.