

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND  
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT  
BIOTEHNOLOOGIA ÕPPETOOL

Greete Riimaa

**Talje-puusa suhte olulisus metaboolsete haiguste riski ennustamisel**

Bakalaureusetöö

Juhendaja PhD Reedik Mägi

TARTU 2015

# SISUKORD

SISUKORD .....	2
KASUTATUD LÜHENDID .....	3
SISSEJUHATUS .....	4
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	5
1.1. Ülekaalulisus ja rasvumine .....	5
1.1.1 Definiitsioon ja levimus .....	5
1.1.2 Rasvumise antropomeetriline mõõtmine .....	6
1.2. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuringud .....	8
1.2.1 Talje-, puusa- ja talje-puusa suhtega seotud geneetika .....	9
1.3. Haiguste riski prognoosimine .....	11
1.3.1 Geneetilised riskiskoorid .....	13
2. UURIMUS .....	15
2.1 Töö eesmärk .....	15
2.2 Metoodika .....	15
2.2.1 Valim .....	15
2.2.2 Genotüpiseerimine ja kvaliteedi kontroll .....	15
2.2.3 Imputatsioon .....	16
2.2.4 Geneetiliste riskiskooride koostamine .....	17
2.2.5 Statistiline analüüs .....	17
2.3. Tulemused .....	18
2.4. Arutelu .....	25
KOKKUVÕTE .....	28
RESÜMEE .....	29
TÄNUAVALDUSED .....	30
KASUTATUD KIRJANDUS .....	31
KASUTATUD VEEBILEHEKÜLJED .....	34

## KASUTATUD LÜHENDID

<b>CAD</b>	Südame isheemiatõbi ( <i>Coronary Artery Disease</i> )
<b>CR</b>	Edukalt genotüpiseeritud indiviidide protsentuaalne osakaal markeril ( <i>Call Rate</i> )
<b>EGCUT</b>	Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu ( <i>Estonian Genome Center, University of Tartu</i> )
<b>EGV</b>	Eesti Geenivaramu
<b>FINDRISC</b>	Soome diabeedi riskiskoor ( <i>Finnish Diabetes Risk Score</i> )
<b>GRS</b>	Geneetiline riskiskoor ( <i>Genetic risk score</i> )
<b>GWAS</b>	Ülegenoomne assotsiatsiooniuuring ( <i>Genome wide association study</i> )
<b>HDL</b>	Kõrge tihedusega lipoproteiin ( <i>High density lipoprotein</i> )
<b>HWE</b>	Hardy-Weinbergi tasakaalustatus ( <i>Hardy-Weinberg equilibrium</i> )
<b>KMI</b>	Kehamassiindeks
<b>KRI</b>	Keharasvumiseindeks
<b>MAF</b>	Minoorse alleeli sagedus ( <i>Minor allele frequency</i> )
<b>OR</b>	Šansside suhe ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>TPS</b>	Talje-puusa suhe
<b>TPkS</b>	Talje-pikkuse suhe
<b>T2D</b>	2. tüüpi diabeet
<b>SNP</b>	Üksiku nukleotiidi polümorfism ( <i>Single nucleotide polymorphism</i> )
<b>WC</b>	Taljeümberrõõt ( <i>Waist circumference</i> )
<b>WHO</b>	Maailma Terviseorganisatsioon ( <i>World Health Organization</i> )

## SISSEJUHATUS

Rasvumine on saavutanud maailmas epideemilised mõõtmed puudutades nii arenenud kui ka arengumaid. Ülekaalulisuse ja rasvumisega kaasnevad mitmed terviseprobleemid, sealhulgas kardiovaskulaarhaigused ja diabeet, millesse haigestumisel tõuseb omakorda suremus. Selle tõttu on kliinilise meditsiini eesmärgiks tuvastada haigusriskiga patsiendid. Südame isheemiatõve ja 2. tüüpi diabeedi kujunemisel on kirjeldatud nii geneetiliste kui ka keskkonnafaktorite osalust.

Käesoleva töö eesmärgiks on Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu (Eesti Geenivaramu-EGV) doonorite andmete põhjal uurida traditsiooniliste ja geneetiliste riskiskooride ennustusvõimet Eesti populatsioonis ning leida riskimudel, mis sisaldab vajalikke muutujaid antud populatsiooni südame isheemiatõve ja 2. tüüpi diabeedi haigusrisiki hindamiseks. Minu osaks oli otsida kirjandusest teadaolevad uuritavate haiguste riskifaktoreid ning samuti neid mõjutavaid geneetilisi markereid ja leida kõige olulisemad faktorid südame isheemiatõve ja 2. tüüpi diabeedi ennustamiseks.

Märksõnad: Talje-puusa suhe; traditsiooniline riskiskoor; geneetiline riskiskoor; Coxi regressiooni mudel

# 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

## 1.1. Ülekaalulisus ja rasvumine

### 1.1.1 Definiitsioon ja levimus

Ülekaalulisust ja rasvumist defineeritakse kui ebanormaalset või liigset rasvade ladestumist organismis, mis võib kahjustada tervist. Sagedasem rasvumise põhjus on energia tasakaalustamatus tarbitud energia ja kulutatud energia vahel. Kui tarbitud energia hulk on suurem kui kulutatud energia hulk, siis järgneb sellele liigse rasvkoe teke. Probleemiks on ka tarbitud toidu madal kvaliteet. Tarbitakse toitaineid, mis on odavad ja lihtsalt kättesaadavad, kuid see-eest suhkrurikkad ning kõrge rasvasisaldusega. Energia akumulereumisele aitab kaasa vähenenud füüsiline aktiivsus, mida soosib istuv töö (WHO, 2000).

Ülekaalulisus ja rasvumine on jõudnud globaalse epideemia tasemele. Ülemaailmse rasvumuse levik on viimase 30 aasta jooksul kahekordistunud. Maailma terviseorganisatsiooni (*World Health Organization*- WHO) andmete põhjal oli 2014. aastal umbes 1,9 miljardit ülekaalulist inimest, kellest 600 miljonit olid rasvunud ( $KMI \geq 30$ ). Rasvunud inimesed moodustasid tolleaegse seisuga 13% täiskasvanud elanikkonnast (vanuses alates 18 aastat). Rasvumuse levimus meeste seas on 9,8% ja naiste hulgas 13,8%. Kui senini on rasvumist peetud ainult arenenud riikide probleemiks, siis nüüdseks puudutab see ka arengumaid, kus rasvumise levikut soodustab ebakvaliteetsete toitude tarbimine nende odavuse tõttu (WHO, 2000).

Kehakaalu ja pikkuse mõõtmisel põhinevat populatsioonipõhist uuringut Eestis teostatud ei ole, kuid Eesti Tervise Arengu Instituut viib rahvastiku toitumisuuringuid läbi inimestel vanuses 16-64 aastat. Uuringu põhjal näidati, et 2010. aastal moodustasid ülekaalulised või rasvunud inimesed 32-49% Eesti elanikkonnast. 2012. aasta kordusuuringul hinnati rasvumuse levimuseks 29,9% (Tekkel ja Veideman 2011; Tekkel ja Veideman 2013). 2014. aastal kaitses endokrinoloog Triin Egliti doktoritööd, mille põhjal on Eesti täiskasvanute hulgas rasvumuse levimus umbes 32%, mis on üle Euroopa keskmise (Eglit, 2014). WHO hinnangul on Eestis 2008. aasta seisuga ülekaalulisi ja rasvunud mehi umbes 53,7% ja naisi 20,6% (WHO *et al.* 2011).

### 1.1.2 Rasvumise antropomeetriline mõõtmine

Ülekaalulisuse ja rasvumise mõõtmiseks kasutatakse antropomeetrilisi ning referentsmõõtmisi. Referentsmõõtmisi, sealhulgas magnetresonantstomograafiat ja kompuutertomograafiat, kasutatakse antropomeetriliste mõõtmiste täpsuse hindamiseks. Antropomeetrilistel mõõtmistel rakendatakse valemeid, mis põhinevad erinevatel statistilistel mudelitel. Nende eeliseks on lihtne kasutatavus mahukates kliinilistes populatsiooniuringutes mitteinvasiivsuse ning odavuse tõttu (Wang *et al.*, 2000). Tuntuim keha üldist rasvasisaldust mõõtev antropomeetriline indeks on kehamassiindeks (KMI). Kõhurasva hulka saab hinnata taljeümberrõõdu, talje-puusa suhte (TPS) ja nahavoltide läbimõõdu mõõtmisega. Viimasel ajal on kõhurasva hulga hindamiseks kasutatud ka talje-pikkuse suhet (TPkS) ning üldise rasvumise mõõtmiseks keha rasvumise indeksi (KRI). Antropomeetrilisi indekseid kasutatakse kardiovaskulaarhaiguste ja diabeedi haigusrisi hindamiseks (Browning *et al.*, 2010).

Nahavoltide läbimõõdu mõõtmisel kasutatakse spetsiaalseid näpitsaid. Mõõtmisvigade vältimiseks nõuab see kogunud mõõtjat, kuna valesti mõõtmine võib põhjustada ebakorrektselt inimeste klassifitseerimist. Mõõtmised teostatakse spetsiaalsetes keha piirkondades, milleks on reied, käsivarred ja abaluuallane piirkond. Samuti on olemas vanuse- ja soospetsiifilised standardid, millega mõõdetud nahavolte võrreldakse. Võrreldes kehamassiindeksiga, võimaldab see meetod indiviide täpsemalt grupeerimist ja välistab suure lihassmassiga indiviidi klassifitseerimise ülekaaluliste hulka. Nahavoldi mõõtmist ei saa kasutada inimestel, kelle KMI on  $35 \text{ kg/m}^2$  või suurem. Kuna nimetatud meetod näitab ainult nahaalust rasva, siis ei sobi kirjeldatud mõõtmine metaboolsete haiguste riskide hindamiseks, kuna riskid on seotud visteraalse rasvaga (Wang *et al.*, 2000).

Rasvade jagunemist kõhupiirkonnas saab mõõta talje-pikkuse suhtega (*Waist to Height Ratio-WHtR*). Selle indeksi eeliseks on see, et seda saab kasutada erinevates rahvus-, vanuse- ja soogruppides. Selline universaalsus lihtsustab indiviidide klassifitseerimist haiguse riskigruppidesse (Ashwell ja Hsieh, 2005). Browning *et al.* ülevaateartiklis võrreldi taljeümberrõõdu, talje-pikkuse suhet ja KMI-d kardiovaskulaarhaiguste ning 2. tüüpi diabeedi haigusrisi ennustamisel. Töös järeldati, et kõige paremini ennustas haigusrisi talje-pikkuse suhe (Browning *et al.*, 2010).

Üldise keharasva mõõtmiseks pakuti 2011. aastal välja uus keha rasvumise indeks (KRI), mis

on alternatiiviks KMI-le. Keha rasvumise indeks (*The Body Adiposity Index-BAI*) sisaldab indiviidi puusaübermõõtu ja pikkust ning see arvutatakse valemi põhjal:  $KRI = (\text{puusaübermõõt}/(\text{pikkus})^{1.5}) - 18$ . KRI-d saab kasutada keha rasvaprotsendi hindamiseks erineva etnilise taustaga meeste ja naiste seas. Bergman *et al.* poolt läbi viidud uuringus järeldati, et KRI sobib ka Euroopa populatsioonile, kuna uuringus võrreldi ladinaameeriklasi afroameeriklastega ning nende kahe etnilise grupi võrdluses erinevusi ei leitud. Tõestamaks indeksi sobivust Euroopa populatsioonides tuleb läbi viia täiendavaid uuringuid (Bergman *et al.*, 2011). Võrreldes KMI-ga on keha rasvumise indeksi eeliseks suhteliselt täpne keha rasvaprotsendi arvutamine, kuid metaboolsete haiguste riski hindamiseks sobib siiski kasutada indekseid, mis sisaldavad kõhupiirkonnas teostatud mõõtmeid. Nendeks on taljeübermõõt, talje-puusa suhe ja talje-pikkuse suhe (Bennasar-Veny *et al.*, 2013).

### **1.1.2.1 Kehamassiindeks**

Kehamassiindeks (KMI) on laialdaselt kasutatav näitaja ülekaalulisuse hindamiseks ning defineeritakse kui indiviidi kehakaal kilogrammides jagatud pikkuse ruuduga meetrites ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). See on lihtne indeks kehakaalu ja pikkuse suhtest, millega klassifitseeritakse indiviidid ala-, normaal-, ülekaalu ja rasvunud gruppidesse. WHO klassifikatsiooni põhjal jagunevad indiviidid järgmiselt: alakaaluline kui  $KMI < 18,50$ ; normaalkaaluline  $18,50-24,99$ ; ülekaaluline, kui  $KMI \geq 25$  ja rasvunud kui  $KMI \geq 30$ . Rasvunud klassifitseeritakse omakorda järgnevalt: rasvumuse I klass  $KMI = 30,00-34,99$ ; rasvumuse II klass  $KMI = 35,00-39,99$ ; rasvumuse III klass  $KMI > 40$  (WHO, 2000).

Kehamassiindeksi mõõtmine on seni mugavaim meetod populatsiooni tasemel ülekaalu ja rasvumise hindamiseks, kuna see on soost ja vanusest sõltumatu (WHO, 2000). Kuid tuleb arvestada, et see on üpriski jäik mõõdupuu ja ei võta arvesse keharasva jagunemisest. See on tõsine puudujääk, kuna ülekaalu poolt põhjustatud metaboolsed komplikatsioonid on seotud vistseraalse rasvaga (Cornier *et al.*, 2011). Näiteks ei saa KMI-ga eristada inimesi, kellel on kehakaal tõusnud lihasmassi suurenemise tõttu nendest, kelle kehakaal on tõusnud liigse rasva kuhjumise tõttu. Samuti sobib KMI-d kasutada ainult täiskasvanud indiviididel (alates 20. eluaastast). KMI ei sobi kasvueas laste ja rasedate naiste ülekaalu hindamiseks (WHO, 2000).

### 1.1.2.2 Taljeümberrmõõt ja talje-puusa suhe

Erinevalt kehamassiindeksist, kasutatakse vistseraalselt kogunenud rasva hindamiseks taljeümberrmõõtu ja talje-puusa suhet. Kõhupiirkonnas ladestunud rasv võib varieeruda drastiliselt juba väikese KMI erinevuse korral ning seetõttu on oluline vistseraalselt kogunenud rasvaga seotud haiguste riski hindamiseks kasutada just nimetatud indekseid. Taljeümberrmõõtu mõõdetakse viimase roide alumiselt piirilt ja vaagnaluu keskpunktist. TPS kujutab endast taljeümberrmõõdu ja puusaümberrmõõdu jagatist (WHO, 2000).

Viimase 10 aasta jooksul on kinnitatud, et kõrge TPS (meestel  $TPS > 1.0$  ja naistel  $> 0.85$ ) kirjeldab rasvade kogunemist kõhupiirkonnas. Taljeümberrmõõtu ja talje-puusa suhe annavad ettekujutuse vistseraalsest rasva jaotumisest ning on tugevalt seotud kardiovaskulaarhaiguste riskifaktoritega, sealhulgas diabeediga (Cornier *et al.*, 2011). Võrreles KMI-ga ei saa taljeümberrmõõtu üldistada, kuna tuleb arvestada indiviidi etnilist kuuluvust ja sugu. Sugu on oluline, kuna meestel on tavaliselt suurem taljeümberrmõõtu. Lisaks on taljeümberrmõõdu puuduseks indiviidide pikkuse varieeruvuse mitteamestamine, mis võib põhjustada haigusrisiki ala- või ülehindamist (Browning *et al.*, 2010). Taljeümberrmõõdu alternatiivina saab kasutada talje-puusa suhet.

Erinevalt KMI-st ei saa taljeümberrmõõdule määrata globaalseid piirväärtusi (*cut off points-I.K*), kuna inimeste taljeümberrmõõtu mõjutab suur hulk faktoreid. Näiteks näidati, et tumedamanahalistel naistel on vistseraalne rasva ja kardiovaskulaarhaiguste riski vaheline seos väiksem kui valgetel südame-veresoonkonnahaigusi põdevatel naistel. Võrreldes meestega, suureneb naistel risk haigestuda südame isheemiatõvesse juba madalama TPS väärtuse juures. Selle tõttu tuleb TPSi kasutades võtta arvesse sugu ja ka populatsioon (WHO, 2000).

## 1.2. Ülegenoomsed assotsiatsiooniuuringud

Edukalt on suudetud kindlaks määrata gene, milles esinevad mutatsioonid põhjustavad monogeenseid haigusi, nagu näiteks Huntingtoni tõbi (Hardy ja Singleton, 2009). Kuid suur osa tõvesid on mitmetest geenidest, keskkonnateguritest ja nende omavahelistest koosmõjudest mõjutatud komplekshaigused. Selliste haiguste uurimise teeb keeruliseks asjaolu, et neid mõjutab samaaegselt palju geneetilisi variante, mis kõik mängivad rolli

haiguse kujunemisel. Selleks, et leida geneetilisi põhjuseid komplekshaigustele, kasutatakse üha enam ülegenoomseid assotsiatsiooniuuringuid (*Genome wide association study*- GWAS). Ülegenoomsete assotsiatsiooniuuringutega analüüsitakse üheaegselt inimese genoomi sadu tuhandeid kuni miljoneid ühenukleotiiseid polümorfisme (*Single nucleotide polymorphism*- SNP) (Hardy ja Singleton, 2009).

Ülegenoomse assotsiatsiooniuuringute käigus püütakse leida seoseid geneetiliste markerite ja haiguste vahel ning neid rakendatakse ennekõike uute kandidaatgeenide tuvastamiseks. Enamasti kasutatakse geneetiliste markeritena üksikud ühenukleotiidseid polümorfisme, kuna SNP-d on genoomis sagedasemad ja lihtsamalt genotüpiseeritavad kui teised polümorfismide klassid (Pearson ja Manolio, 2008). Tänapäeval võimaldab genotüpiseerimise odavnemine teostatada väga suuremahulisi GWAS-e, kuhu on haaratud sadu tuhandeid inimesi. Selle katsedisainiga on leitud tuhandeid assotsiatioone paljude erinevate haiguste ja tunnustega (Hardy ja Singleton, 2009).

Haiguste uurimisel põhineb GWAS kahe uuritava grupi geneetiliste variantide alleelisageduste võrdlemises: üks grupp on kontrollgrupp, mis koosneb tervetest indiviididest või veel mittehaigestunud populatsioonipõhistest inimestest ning teises grupis on uuritava haigusega indiviidid. Klassikaline GWAS koosneb neljast osast: 1) haigete ja kontrollindiviidide selektsioon; 2) genotüpiseerimine ja kvaliteedikontroll; 3) geneetiliste variantide statistiline testimine assotsiatsioonide leidmiseks; 4) leitud seoste replitseerumine sõltumatus kohordis (Pearson ja Manolio, 2008).

### **1.2.1 Talje-, puusa- ja talje-puusa suhtega seotud geneetika**

Varasemad uuringud on kinnitanud talje-puusa suhte perekondlikku klasterdumist (Rose *et al.*, 1998). Rose *et al.* poolt läbi viidud kaksikute uuring näitas, et TPS on päritav 22%-61% ulatuses (Rose *et al.*, 1998).

Keha rasva jagunemise erinevused ilmnevad juba lapsepõlves ja eriti märgatavaks muutub see puberteedieas. Kuna puberteedieas toimuvad hormonaalsed muutused, siis võib arvata, et rasvade jagunemisel osalevad suguhormoonid. Võib eeldada, et suguhormoonid mõjutavad transkriptsioonifaktoreid ja seeläbi geeni aktiivsust. Enamus TPS geneetika uurimusi on teostatud metaanalüüsides, mis koosnevad paljudest ülegenoomsetest

assotsiatsiooniuringutest (Lindgren *et al.*, 2009; Heid *et al.*, 2010; Berndt *et al.*, 2013; Shungin *et al.*, 2015). Leidub varasemaid tõendeid, et keharasva jagunemist reguleerivad geneetilised lookused on eraldiseisvad lookusest, mis reguleerivad KMI-d ja üleüldist rasvumist (Heid *et al.*, 2010).

Lindgren *et al.* (2009) poolt läbi viidud uuringus leiti kolm uut lookust, mis mõjutavad rasvade jaoutumist kehas. Nende töös leiti, et lookuses 6p12 esinev geneetiline variant on seotud üleüldise rasvumisega ning selles lookuses paikneb kandidaatgeen *TFAP2B*, mis kodeerib rasvkoos ekspresseeruvaid transkriptsioonifaktoreid. Geeni üleekspressioon põhjustab lipiidide kuhjumist, mis omakorda tekitab adipotsüütides insuliini resistentsust (Tao *et al.*, 2006). Genoomipiirkonnas 1q41 asub kandidaatgeen *LYPLAL1*, millest leitud signaal oli vähem seotud üleüldise rasvumise ja talje ümbermõõduga, ent tugevamini seotud talje-puusa suhtega. Rasvunud inimestel reguleerib see geen üle nahaalust rasvkude (Steinberg *et al.*, 2007). Kolmas leitud signaal oli geeni *MSRA* lähedal, mis on assotsieerunud talje ümbermõõduga. See geen kodeerib reparatsiooniensüümi metioniin sulfoksiid-reduktaasi A-d, mis ning kõrvaldab vabade radikaalide põhjustatud kahjustusi biomolekulides (Lindgren *et al.*, 2009).

Heid *et al.* (2010) poolt läbi viidud uuring kinnitas eelnevalt kirjeldatud lookuse *LYPLAL1* seost talje-puusa suhtega. Lisaks leiti veel 13 uut lookust, mida polnud varasemalt TPS-ga seostatud, näiteks kolmandas kromosoomis paiknev geen *GRB14* on seotud insuliini ja triglütseriidi tasemega. Selles uuringus TPS-ga tugevalt assotsieerunud variant geenis on *ADAMTS9*, eelnevalt seostatud ka 2. tüüpi diabeediga ning insuliini resistentsusega perifeerses koes (Boesgaard *et al.*, 2009). Kuuendas kromosoomis leiti kandidaatgeen *VEGFA*, mis on adipogeneesi vahendajaks. Adipogenees on protsess, mille käigus adipotsüütide eellasrakkudest saavad rasvarakud (Nishimura *et al.*, 2007). Kaheteistkümmes lookuses täheldati soospetsiifilisust ning kõikide lookuste, välja arvatud *TBX15*, oli geneetiliste variantide mõju suurem naistele. Meestespetsiifiline geneetiline variant asus geenis *TBX15*, mis ekspresseerub vistseraalses rasvkoos. Samuti leiti, et naistel avaldavad TPS-ga assotsieerunud signaalid tugevamat mõju taljeümbermõõdule kui puusaümbermõõdule. Lisaks näidati uuringus, et keharasva jagunemise geeniregulatsioon on eraldiseisev KMI-st ja üleüldisest rasvumisest, mis on reguleeritud hüpotaalamuse poolt (O'Rahilly, 2009). Berndt *et al.* (2013) poolt läbi viidud uuringus uuriti ekstreemseid KMI ja TPS väärtusi ning leiti, et ekstreemseid väärtusi mõjutavad samad geenid, mis olid leitud ka kogu tunnuste varieeruvust uurides (Berndt *et al.*, 2013).

Shungin *et al.* poolt läbi viidud uuringus leiti 33 uut lookust, mis mõjutasid KMI-le kohandatud TPSi. Uuriti 20 soospetsiifilist SNPi, millest 19 avaldasid tugevat efekti naistel. Üks SNP, mis asus geeni *GDF5* lähedal, oli meestespetsiifiline ( $\beta_{\text{mehed}} = 0.036$  ja  $P = 9.0 \times 10^{-12}$ ,  $\beta_{\text{naised}} = 0.009$  ja  $P = 0.074$ ). Varasemalt on seda seostatud ka pikkusega (Sanna *et al.*, 2008). Selle uuringu raames leiti lisaks, et TPS pärandumine on naistel ( $h^2=0.46$ ) oluliselt suurem, kui meestel ( $h^2=0.19$ ). Seda toetab ka fakt, et paljud leitud lookused olid statistiliselt olulised vaid naistel ning ei omanud mõju meeste TPS-le. Leitud lookuste funktsioonide uurimiseks kasutati DEPICT analüüsi, mille tulemusena leiti, et TPS-i ja taljeümberrõõduga seotud geenid ekspresseeruvad oluliselt rohkem rasvkoos, kui võiks juhuslikult eeldada. Rasvkoe ladestumise regulatsioon on seotud angiogeneesiga (Cao, 2013). Antud uuring kinnitas, et TPS on KMI-ga korreleerunud, kuid on siiski eraldiseisev tunnus, mida mõjutavad erinevad molekulaarsed rajad ning mida peaks kasutama KMI-st sõltumatult (Shungin *et al.*, 2015).

### 1.3. Haiguste riski prognoosimine

Kardiovaskulaarsed haigused on peamine surmapõhjus maailmas, kusjuures südame isheemiatõbi on selles edetabelis esimesel kohal (Teesalu, 2005). Selle tõttu on kliinilise kardioloogia huvi tuvastada haigestumisriskiga patsiendid (Mendis *et al.*, 2011). Südame- ja veresoonkonna haiguste ilmnemist ja kulgu on raske täpselt ennustada, kuid erinevatel kohortuuringutel põhinevate mudelite kasutamine võimaldab haiguse tekke riski hinnata. Diabeet on oluline kardiovaskulaarhaiguste riskifaktor (Dent, 2010a).

Südame- ja veresoonkonna haiguste kujunemise hindamiseks on sagedasti kasutatud Framinghami riskiskooride meetodit. See meetod on soospetsiifiline algoritm, millega on võimalik ennustada kardiovaskulaarhaiguste teket indiviidil 10 aasta jooksul. Framinghami riskimudel võtab arvesse südame- ja veresoonkonna haiguste riskifaktorid: vanus, sugu, kõrge vererõhk, suitsetamine, düslipideemia ja diabeet (Kannel *et al.*, 1987). Samuti on teada, et mitme faktori koosinemine suurendab haigestumise riski (Jackson *et al.*, 2005). Framinghami riskimudel loodi keskealise elanikkonna põhjal, kelle keskmine vanus oli 49 aastat ja kellel uuringusse sisenedes ei esinenud kardiovaskulaarhaigusi. Statistilises analüüsis kasutati Coxi võrdeliste riskide mudelit, et hinnata riskifaktori mõju esimesele haiguse intsidendile (D'Agostino *et al.*, 2008).

Framinghami mudeli puuduseks on mitme võimaliku riskiteguri mittearvestamine, näiteks: perekondlik eelsoodumus, KMI, metaboolne sündroom, sotsiaal-majanduslik staatus ja füüsiline aktiivsus. Lisaks on eespool kirjeldatud riskimudeli probleemiks halb üldistatavus. Kuna algne uuring viidi läbi suuremas osas Euroopa päritolu inimeste seas, siis ei pruugi selle mudeli ennustusvõime olla hea teist päritolu populatsioonides (Dent, 2010a). Eichler *et al.* poolt läbi viidud uuring näitas, et Framinghami riskimudel ennustab hästi Põhja-Ameerika ja Austraalia kohortides, kuid oluliselt halvemini Euroopa kohordis, kus see ülehindas riski (Eichler *et al.*, 2007).

Alternatiiviks Framinghami riskiskoori meetodile on QRISK, mis põhineb Suurbritannias kogutud andmete põhjal. Esimene mudel (QRISK1) võttis arvesse vanuse, soo, suitsetamise, süstoolse vererõhu, üldkolesterooli ja HDL kolesterooli suhte, KMI, CAD-i esinemise esimese astme sugulastel vanusega alla 60, vererõhku alandavate ravimite kasutamist. Antud mudelit võrreldi Framinghami riskimudeliga briti indiviidide seas ja tulemused kinnitasid, et QRISK1 ennustus oli parem klassikalisest Framinghami riskiskoorist (Hippisley-Cox *et al.*, 2008). QRISK1 edasiarendus on QRISK2, mis võtab arvesse etnilise kuuluvuse, 2. tüüpi diabeedi, ravitud hüpertensiooni, kodade fibrillatsiooni, reumatoidartriidi ja neeruhaigused. Võrreldes QRISK1-ga, ennustas uus versioon paremini ja oluliselt paremini Framinghami riskimudelist (Dent, 2010a).

Metaboolne sündroom (MetS) mõjutab insuliini resistentsust, mis on omakorda oluline südamehaiguste riskitegur (Lakka *et al.*, 2002). Hetkel puudub ainevahetussündroomile ravi ning seetõttu on oluline haiguse ennetamine. Siiani leitud tõendid kinnitavad, et MetS-i on võimalik ennetada oma elustiili muutes, näiteks söömisharjumusi. 2. tüüpi diabeedi tekke ennustamiseks on kasutatud FINDRISC-i (Finnish Diabetes Risk Score). Eespool nimetatud riskiskoor võtab arvesse traditsioonilised kliinilised näitajad: vanus, KMI, taljeümbermõõt (*Waist circumference-WC*), füüsiline aktiivsus, puuviljade, köögiviljade ja marjade osakaal dieedis, kõrgvererõhku alandavate ravimite tarbimine, kõrge veresuhkru ajalugu, perekonna diabeedi ajalugu. FINDRISC-i kasutatakse Euroopa populatsiooni T2D sõeluuringutes. Janghorbani *et al.* poolt läbi viidud uuringus arenes MetS indiviididel, kes olid vanemad ning kellel oli keskmisest kõrgem kaal, KMI, TÜ (taljeümbermõõt), TPS, kolesterool, süstoolne ja diastoolne vererõhk. Suur osa nendest indiviididest olid ülekaalulised, kasutasid vererõhku alandavaid medikamente ning neil oli kõrgem glükoosi tase veres ja langenud glükoositaluvus. Keskmise vanus oli üle 40 eluaasta. Kirjeldatud uuring kinnitas, et

FINDRISC on hea mudel ennustamiseks 2. tüüpi diabeeti esimese astme sugulastel nii Euroopa kui ka Lähis-Ida populatsioonis (Janghorbani *et al.*, 2013).

### 1.3.1 Geneetilised riskiskoorid

Südame- ja veresoonkonnahaigustel ning 2. tüüpi diabeedi haigestumise riski hindamiseks on mitmeid biomarkereid (Kullo ja Cooper, 2010), millest enamikku on võimalik lihtsalt ja süsteemselt mõõta. Kuid erinevalt traditsioonilistest riskifaktoritest on geneetilise informatsiooni uurimine kasulik seetõttu, et see ei muutu aja jooksul. Sellepärast on uuritud, kuidas mõjutab geneetilise komponendi lisamine riskiskooride ennustusvõimet. Geneetiline riskiskoor on ühenukleotiidsete polümorfismide efekti suurusest moodustuv arvuline väärtus, mille kaudu on võimalik hinnata haigestumise riski. Riskiskoori valitakse sõltumatud markerid, mis on kõige tugevamalt seotud uuritava tunnusega (Liu ja Song, 2010).

Geneetilisi variatsioone on oluline uurida, kuna esineb umbes 20% inimesi, kellel kujuneb südame- ja veresoonkonnahaigus ilma, et esineks ühtegi traditsioonilist riskitegurit (Khot *et al.*, 2003). Tikkanen *et al.* poolt läbi viidud uuring Soome FINRISK kohordis, kinnitas, et geneetilise komponendi lisamine riskiskooridesse parandab märgatavalt traditsiooniliste riskiskooride ennustusvõimet. Tema töös jagati invidiidid riskigruppidesse QRISK2 skoori põhjal, mis ennustab haigestumise tõenäosust järgneva 10 aasta jooksul: madal risk 0-5%, keskmine risk 5-10%, 10-20%, kõrge risk  $\geq 20\%$ . Eeldades, et kõrge riskiga inimesed on juba eelnevalt identifitseeritud ja nendega juba tegeldakse, keskenduti keskmise riskiga uuringus osalejatele, kes omakorda grupeeriti vastavalt geneetilisele riskile madalasse, keskmisesse ja kõrgesse geneetilise riskiga rühma. Nende uuringus on välja toodud, et keskmise QRISK2 riski ja kõrge geneetilise riskiga inimestele aitaks statiinide andmine ära hoida täiendavalt 135 CAD-i haigusjuhtu aastas (Tikkanen *et al.*, 2014). Samuti Bolton *et al.* poolt läbi viidud uuring näitas, et geneetilise komponendi lisamine riskimudelisse parandab oluliselt südame isheemiatõve riski hindamist (Bolton *et al.*, 2013). Hernesniemi *et al.*, poolt läbi viidud uuringus kinnitati, et geneetilise riskiskoori kasutamine aitab ennustada CAD-i teket ilma igasuguse eelneva kliinilise informatsioonita, sealhulgas haiguse traditsiooniliste riskifaktoriteta. Samuti aitab jagada inimesed täpsemalt riskigruppidesse (Hernesniemi *et al.*, 2015).

Nagu südame- ja veresoonkonnahaigused on ka 2. tüüpi diabeet maailmas laialdaselt levinud haigus (King *et al.*, 1998). Kuna T2D kujunemisel on oluline geneetiline komponent, on

uuritud kuidas mõjutab geneetilise riski lisamine traditsioonilise haigusrisiki mudelisse selle ennustuse täpsust. Meigs *et al.* poolt läbi viidud uuringus leiti, et geneetilise komponendi lisamine Coxi võrdeliste riskide mudelisse ei muutnud mudeli ennustusvõimet oluliselt paremaks, võrreldes mudelitega, kus oli arvestatud ainult traditsioonilisi riskifaktoreid. Eespool kirjeldatud uuringu puuduseks oli asjaolu, et kõiki geneetilisi variante hinnati võrdse mõjuga haigusele ja ei võetud arvesse variantide tegelikke efekti suuruseid (Meigs *et al.*, 2008). Vassy *et al.* uurisid vanemate diabeedi ajalugu ja 2. tüüpi diabeedi geneetilise riskiskoori (*Genetic risk scores-GRS*) vahelisi seoseid. Nii vanemate diabeedi ajalugu ja geneetiline riskiskoor omavad rolli 2. tüüpi diabeedi tekkel (de Miguel-Yanes *et al.*, 2011). Kuid GRS ja perekonna diabeedi ajalugu on omavahel nõrgalt seotud, mis viitab asjaolule, et T2D pärilikkust mõjutavad geneetilisest informatsioonist tugevamini muud faktorid. Sealjuures tulebki arvestada, et perekonnad jagavad ka ühiseid keskkonnafaktoreid, sealhulgas toitumis- ning kehalise aktiivsuse harjumusi (Vassy *et al.*, 2011). Lyssenko ja Laakso poolt läbi viidud uuringus järeldati, et geneetiline testimine 2. tüüpi diabeedi riski ennustamiseks ei oma hetkel kliinilises praktikas suurt väärtust. Geneetilise informatsiooni lisamine riskimudelisse ei muuda tulemusi paremaks, võrreldes traditsiooniliste riskifaktoreid sisaldava mudelitega (Lyssenko ja Laakso, 2013). Uuritud on ka epigeneetiliste mehhanismide mõju T2D-le. Mehhanismid nagu metülatsioon ja histoonide modifikatsioonid tekivad keskkonna mõjutustest ja avaldavad mõju geeniekspressioonile. Kindlad tõendid selle kohta veel puuduvad, kuid edasiste uuringute tulemusena võib saada võimalikuks, et epigeneetilisi modifikatsioone saab kasutada biomarkeritena ning määrata täpsemalt inimesi, kes on 2.tüüpi diabeedi riskigrupis (Slomko *et al.*, 2012).

## 2. UURIMUS

### 2.1 Töö eesmärk

Käesoleva bakalaaurusetöö eksperimentaalse osa eesmärgiks oli uurida talje-puusa suhet kui olulist metaboolsete haigustega seotud tunnust, mida tuleks lisaks KMI-le võtta arvesse haigusriskide arvutamisel. Antud uuringus kasutasin Eesti Geenivaramu kohordi andmestikku, ning uurisin TPS-i ennustusvõimet südame isheemiatõve ja 2. tüüpi diabeedi riski hindamiseks. Hindan erinevate riskifaktorite (sugu, vanus, KMI, TPS) ja haiguse geneetilise riskiskoori olulisust haigusrisiki ennustavates mudelites.

### 2.2 Metoodika

#### 2.2.1 Valim

Eesti Geenivaramu valim koosneb vabatahtlikest täisealistest inimestest, keda hetkel on EGCUT-s umbes 52 000 ja mis moodustab umbes 5% Eesti täisealisest elanikkonnast (vanus  $\geq 18$  aastat). Kõik osalejad on läbinud standardse tervisekontrolli ja neilt võeti vereproov, millest eraldati DNA, valged verelibled ja plasma. Samuti on kõik osalejad vastanud tervist puudutavale küsimustikule, mis sisaldab küsimusi elustiili, dieedi kui ka kliiniliste diagnooside kohta (Leitsalu *et al.*, 2014). Suur osa kohordist ( $n = 20\,000$ ) on genotüüpiseeritud kasutades erinevaid ülegenoomseid genotüüpiseerimiskiipe (Milani *et al.*, 2015).

Käesoleva uurimuse läbiviimiseks kasutati Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu DNA proove, mis olid genotüüpiseeritud kasutades ülegenoomseid genotüüpiseerimiskiipe ja millel olid olemas andmed TPS, KMI, vanuse ja soo kohta. Valimi suuruseks oli 11 136 indiviidi (4 671 meest ja 6 465 naist) vanuses 18 kuni 103.

#### 2.2.2 Genotüüpiseerimine ja kvaliteedi kontroll

Geenidonorite genotüüpiseerimine teostati Illumina 370 CNV, Illumina HumanCoreExomeBeadChip, Illumina HumanOmniExpress kiipidega.

Genotüpiseerimise järgselt kontrolliti kvaliteeti järgnevate tunnussuuruste alusel:

- 1) edukalt genotüpiseeritud indiviidide ja SNP-de protsentuaalne osakaal markeril (*call rate* - CR);
- 2) minoorse alleeli sagedus (*Minor allele frequency* - MAF);
- 3) Hardy-Weinbergi tasakaalustatus (*Hardy-Weinberg equilibrium* - HWE);
- 4) Tartu Ülikooli Eesti Geenivaramu proovide fenotüübi soo mitte-kokkulangevus genotüübi järgi leitud sooga;
- 5) indiviidide sugulus;
- 6) heterosügootsus.

Analüüsiprotsessist jäeti välja indiviidid, kelle CR oli alla 95% ning inimesed, kelle fenotüübis raporteeritud sugu ei vastanud genotüübis ilmnenule soole. Lisaks jäeti välja SNP-d, mis ei vastanud järgnevatele kriteeriumitele:  $MAF \leq 1\%$  ja HWE testi p-väärtus  $\leq 10^{-6}$ . Sugulaste tuvastamisel hinnati ühiselt eellaselt päritud piirkondade (*Identical by Descent*) osakaalu genoomis ning vähemalt kolmanda põlve sugulane jäeti edasisest uuringust välja. Andmete kvaliteedikontroll viidi läbi arvutiprogrammiga PLINK. Genotüpiseerimine viidi läbi Eesti Geenivaramu tuumiklaboris Viljo Soo poolt, ning imputeerimiseelse kvaliteedikontrolli tegid Evelin Mihailov ja Reedik Mägi.

### 2.2.3 Imputatsioon

Imputeerimine võimaldab genotüpiseerimata jäänud SNP-de ennustamist referentspaneeli alusel, mis omakorda suurendab analüüsitava markerite arvu ja tõstab uuringu võimsust (Li *et al.*, 2009b). Enne imputatsiooni puhastati andmed. Selleks eemaldati uuringust SNP-id, mille alleelideks olid A/T või C/G ja markerid, mille  $MAF < 1\%$ . Imputatsioonile eelnes haplotüüpide faasimine programmiga SHAPEIT v2 (Delaneau *et al.*, 2013). Imputeerimisel kasutati referentsina 1000 Genoomi Projektist pärinevaid haplotüüpe (*1000 Genomes Phase I integrated haplotypes*, 2012) ning eeldatati, et referents- ja uuritav andmestik on geneetiliselt sarnased. Imputatsioon puhastatud andmetega viidi läbi programmiga Impute v2.2.2 (Howie *et al.* 2009). Imputeerimise teostas Evelin Mihailov.

## 2.2.4 Geneetiliste riskiskooride koostamine

Geneetiliste riskiskooride koostamiseks otsisin kirjandusest markereid, mida on varasemalt seostatud 2. tüüpi diabeedi ja südame isheemiatõvega. Kokku valisin südame isheemiatõve edasiseks analüüsiks 26 teadaolevat markerit kolmest erinevast kirjandusallikast. 2. tüüpi diabeedi jaoks valisin välja 98 varasemalt uuritud markerit. Seejärel koostati nende markerite põhjal CAD-i ja T2D-i riskiskoorid EGCUT valimile, kasutades iga markeri kaaluna tema efekti suurust ( $\log(\text{OR})$ ) (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/profile.shtml>).

## 2.2.5 Statistiline analüüs

Tunnuste mõju hindamiseks T2D ja CAD-i tekkele, on rakendatud Coxi võrdeliste riskide regressiooni mudeleid, kus on kasutatud Eesti Geenivaramuga liitumise hetkel kogutud informatsiooni inimese vanuse, soo, KMI (kehamassiindeks), TPS (talje-puusa suhe), TÜ taljeümberrõõdu ja TPkS-i (talje-pikkuse suhe) kohta ning uuritud nende ennustusvõimet haiguste prognoosimiseks järgneva 5 aasta jooksul. Coxi mudelid interpreteerivad mingi intsidendi tekke võimalust mingil aja hetkel uuritavatel indiviididel, kellel esineb kindel risk. Riskimäär (*Hazard ratio*-HR) näitab mitu korda muutub ohumäär, kui vähendada kovariaate ühe kaupa. Kovariaat on muutuja, mis ennustab uuringu tulemust. Kui kirjeldatakse kahe või enama muutuja suhet, siis nimetatakse seda regressiooniks. Coxi mudeleid kasutatakse selleks, et uurida mitme muutuja mõju samal ajal.

Informatsioon haigestumuse kohta pärineb Eesti Geenivaramu andmebaasidest. CAD-i ja T2D mudelites pole kasutatud indiviide, kellel vastavalt oli CAD või T2D juba Eesti Geenivaramuga liitumise hetkel. Lisaks võetakse mudelites arvesse ka geneetiline riskiskoor, et leida, kui hästi on võimalik seni publitseeritud haigusseoseliste markerite põhjal haigust ennustada. CAD-iga assotsieerunud geneetilised variandid pärinevad artiklist „*A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease*“ ja T2D variandid artiklist „*Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes*“. Seega kasutatud regressioonimudel on:

$$\text{intHaigus} \sim \text{vanus} + \text{sugu} + \text{genetRisk} + \text{KMI} + \text{TPS} + \text{TÜ}.$$

kus intHaigus tähendab haiguse esmajuhte, genetRisk geneetilist riskiskoori, KMI kehamassiindeksit, TPS talje-puusa suhet ja TÜ talje ümberrõõdu.

Seejärel võrreldi AIC skooride põhjal mudeleid, eemaldades sellest ükshaaval sõltumatuid tunnuseid, et hinnata iga üksiku parameetri vajalikkust antud mudelis.

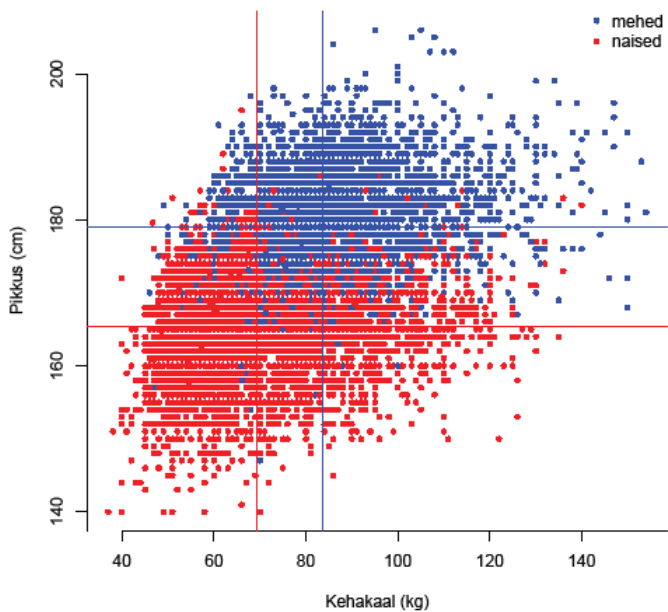
### 2.3. Tulemused

Antud töö raames uuriti, kas talje-puusa suhte lisamine metaboolsete haiguste ennustusmudelitesse parandab mudeli ennustusvõimet. Selles uuringus keskenduti südame isheemiatõvele ja 2. tüüpi diabeedile. Südame- ja veresoonkonna haiguste, sealhulgas ka südame isheemiatõve, üheks riskifaktoriks loetakse vistseraalset kogunenud rasva. 2. tüüpi diabeedi riskifaktorid on ülekaal ja samuti mängib olulist rolli kõhupiirkonna rasvumine. Kõigepealt uuriti mehi ja naisi, kellel oli haigus tekkinud viie aasta jooksul pärast Eesti Geenivaramuga liitumist. Mudelis võrreldi erinevaid kasutusel olevaid rasvumist kirjeldavaid indekse (KMI, TPS, TÜ, TPkS) väärtusi, et hinnata kas TPS on seotud suurema haigusriskiga. Talje-puusa suhte olulisust hinnati logistiliste regressiooni mudelitega, kuhu lisati haiguse riskifaktorid. Lisades järjest uusi riskifaktoreid, hinnati AIC skoori põhjal, kui palju parandab iga riskifaktori lisamine mudeli ennustusvõimet.

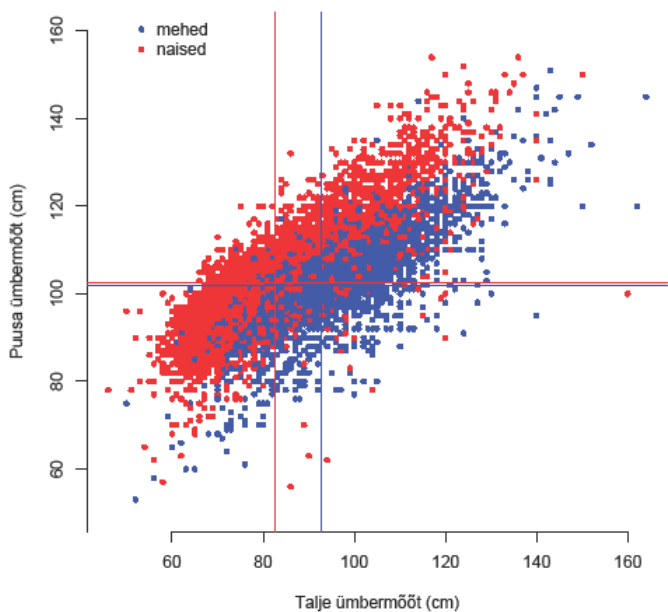
Käesoleva töö uuringus kasutatud Eesti Geenivaramu valimis on mehed naistest keskmiselt 13.6 cm pikemad ja 14.4 kg raskemad (Tabel 1. Joonis 1). Meeste KMI on keskmiselt 0.7 kg/m<sup>2</sup> võrra suurem naiste omast, mis näitab, et KMI on soost sõltumatu (Tabel 1; Joonis 3). Naiste keskmine puusaübermõõt erineb meestest keskmiselt vaid 0.6 cm (Tabel 1; Joonis 2). Naiste ja meeste erinevusele viitab talje übermõõtude erinevus. Meeste talje übermõõt on keskmiselt 10.2 cm suurem naiste keskmisest, mille tõttu on meeste TPS väärtus 0.1 võrra suurem, mis näitab, et talje-puusa suhe on soost sõltuv (Tabel 1; Joonis 3).

**Tabel 1. Valimis kasutatud meeste ja naiste keskmised tunnuste väärtused ning nende standardhälbed.**

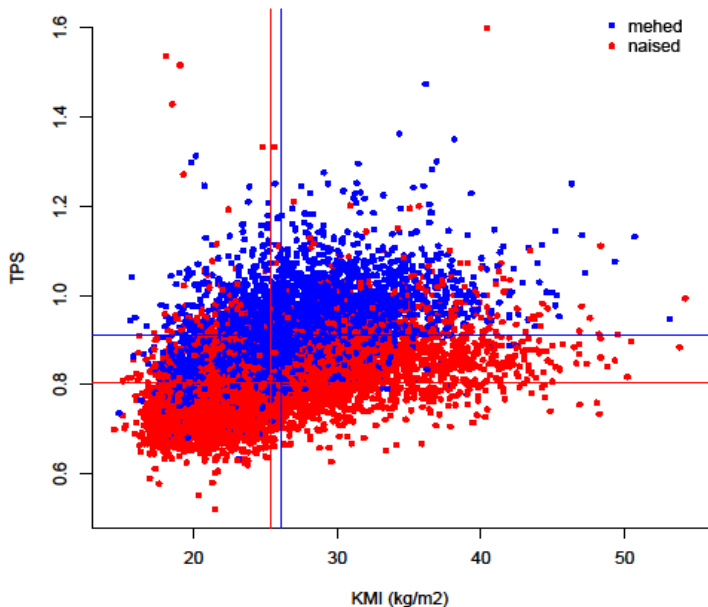
	Mehed (sh)	Naised (sh)
<b>Arv</b>	4671	6465
<b>Vanus (aastad)</b>	43.6 (19.3)	43.6 (19.4)
<b>Pikkus (cm)</b>	178.9 (7.4)	165.3 (6.7)
<b>Kaal (kg)</b>	83.5 (15.8)	69.2 (15.4)
<b>KMI</b>	26.1 (4.6)	25.4 (5.7)
<b>Talje übermõõt (cm)</b>	92.7 (13.6)	82.5 (14.4)
<b>Puus (cm)</b>	101.8 (9.4)	102.4 (11.6)
<b>TPS</b>	0.9 (0.09)	0.8 (0.08)



**Joonis 1. Kehakaalu ja pikkusete jaotus.** X-teljel on indiviidide kehakaal (kg). Y-teljel on indiviidide pikkus (cm). Mõlemal teljel on joonega märgitud meeste ja naiste keskmised väärtused.



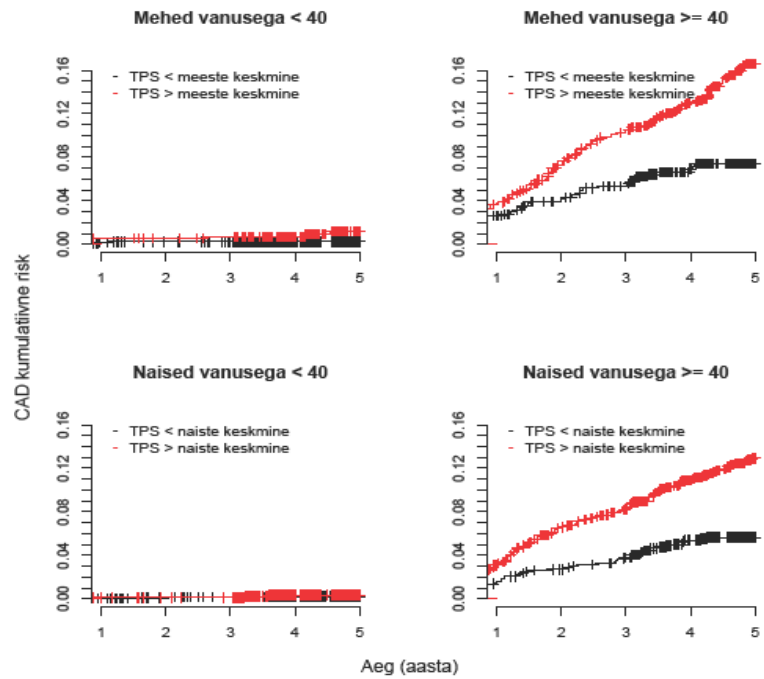
**Joonis 2. EGCUT valimi talje ümbermõõt (cm) ja puusa ümbermõõt (cm).** X-teljel on märgitud talje ümbermõõt (cm). Y-teljel on puusa ümbermõõt (cm). Mõlema näitaja puhul on meeste keskmine märgitud sinise värviga ja naiste keskmine punase värviga.



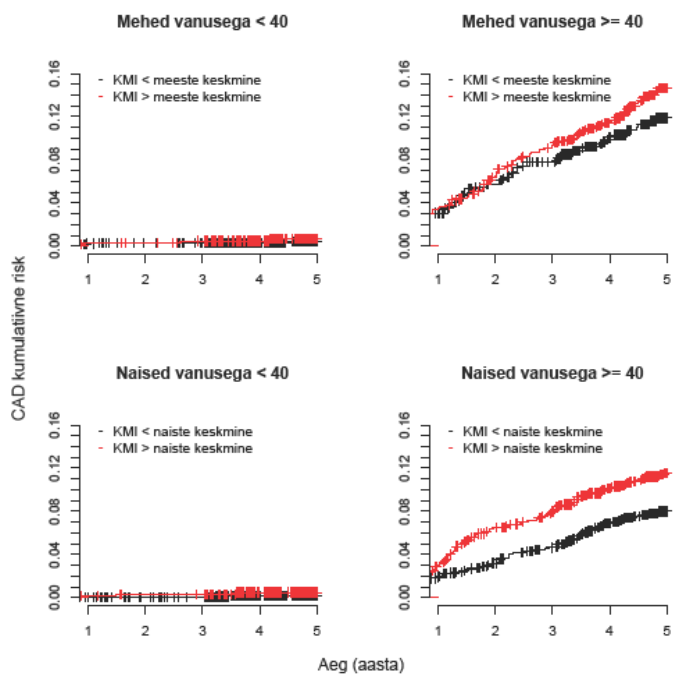
**Joonis 3. EGCUT valimi kehamassiindeksi (KMI;  $\text{kg/m}^2$ ) väärtused ning talje-puusa suhte (TPS) väärtused.** X-teljel on välja toodud kehamassiindeks (KMI;  $\text{kg/m}^2$ ). Y-teljel on talje-puusa suhe (TPS). Sinisega on märgitud mehed ja punasega naised. Vastava värvi joontega on kujutatud vastavalt meeste ja naiste keskmised väärtused.

Kaplan-Meieri kõveratel on Eesti Geenivaramu valim grupeeritud soo ja vanuse alusel. Punasega on märgitud keskmisest kõrgem talje-puusa suhe või kehamassindeks. Kõveratel on kujutatud CAD-i või T2D kumulatiivne risk viie aasta jooksul. Alla 40 aastaste meeste ja naiste seas on CAD-i ja T2D tekke risk väike. Kuid risk tõuseb märgatavalt 40 aastaste ja vanemate indiviidide seas (Joonis 4;5;6;7).

Keskmisest kõrgema TPS ja KMI-ga indiviididel on suurem võimalus saada südame isheemiatõbi viie aasta jooksul. Võrreldes keskmisest kõrgema TPS-ga indiviide alla keskmise TPS-ga indiviididega, siis kõrgema TPS-ga meestel ja naistel on umbes kolm korda suurem risk saada südame isheemiatõbi (Joonis 4). Üle ja alla keskmise KMI-ga inimestel on haigestumise risk sama suur (joonis 5).

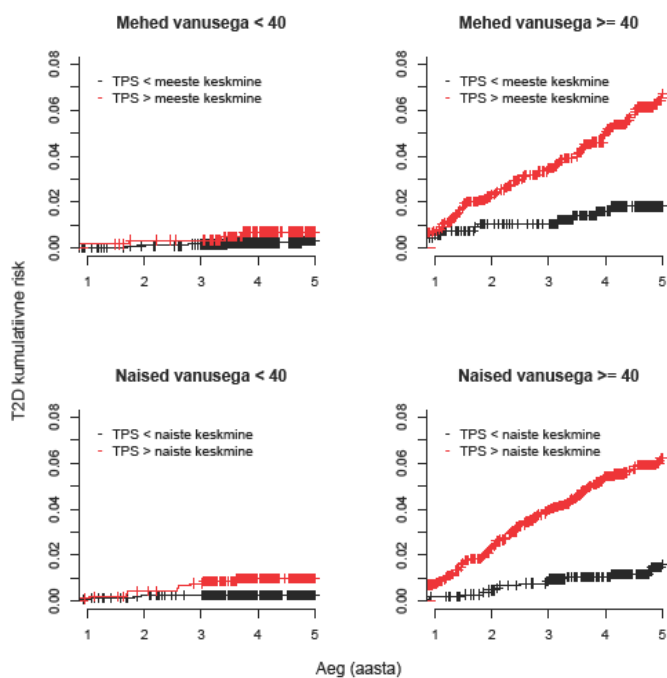


**Joonis 4. Kaplan-Meieri kõver südame isheemiatõve kumulatiivse riskiga viie aasta jooksul.** Eraldi on ära toodud riskid meestele ja naistele ning samuti alla ja üle 40 aastastele. Punasega on märgitud risk üle keskmise TPS-iga inimestele (meeste keskmine TPS=0.91, naiste keskmine TPS=0.80).

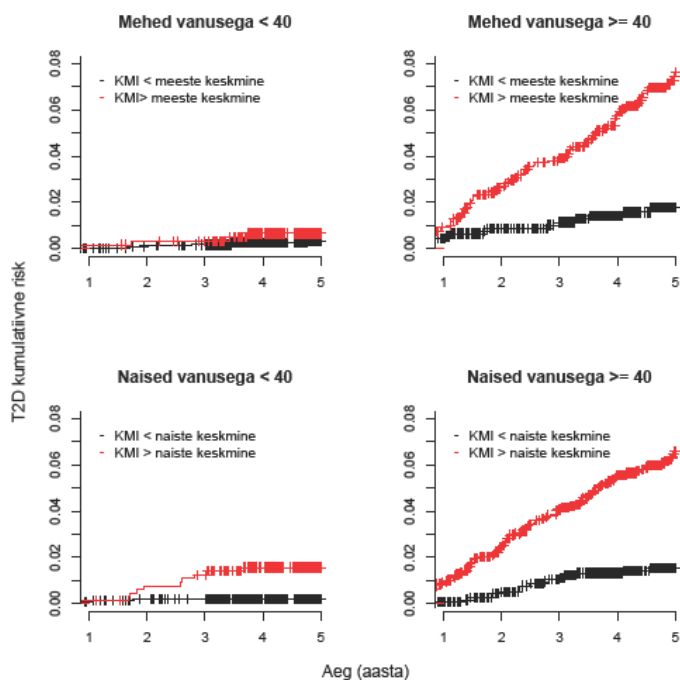


**Joonis 5. Kaplan-Meieri kõver südame isheemiatõve kumulatiivse riskiga viie aasta jooksul.** Eraldi on ära toodud riskid meestele ja naistele ning samuti alla ja üle 40 aastastele. Punasega on märgitud risk üle keskmise KMI-iga inimestele (meeste keskmine KMI=26.1, naiste keskmine KMI=25.4).

Keskmisest kõrgema TPS ja KMI-ga indiviididel on suurem võimalus saada 2. tüüpi diabeet viie aasta jooksul. 40 aastastel ning vanematel üle keskmise TPS ja KMI-ga indiviididel on haigestumise risk umbes neli korda suurem. Võrreldes naisi meestega, on alla ja üle 40 aastastel keskmisest kõrgema TPS ja KMI-ga naistel suurem võimalus saada T2D viie aasta jooksul (Joonis 6; joonis7).



**Joonis 6. Kaplan-Meieri kõver 2.tüüpi diabeedi kumulatiivse riskiga viie aasta jooksul.** Eraldi on ära toodud riskid meestele ja naistele ning samuti alla ja üle 40 aastastele. Punasega on märgitud risk üle keskmise TPS-iga inimestele (meeste keskmine TPS=0.91, naiste keskmine TPS=0.80).



**Joonis 7. Kaplan-Meieri kõver 2.tüüpi diabeedi kumulatiivse riskiga viie aasta jooksul.** Eraldi on ära toodud riskid meestele ja naistele ning samuti alla ja üle 40 aastastele. Punasega on märgitud risk üle keskmise KMI-iga inimestele (meeste keskmine KMI=26.1, naiste keskmine KMI=25.4).

Lisaks koostati Coxi võreliste riskide mudelid, et võrrelda millised muutujad on olulised haiguse riski ennustamisel. Südame isheemiatõve analüüsis kasutati 9744 indiviidi, kes polnud CAD-i haigestunud Eesti Geenivaramuga liitumise hetkeks. Südame isheemiatõbe tekkis 441 indiviidil, kellest 206 olid mehe ning 235 olid naised. CAD-i Coxi võrdelise riskie mudelis kasutati KMI, TPS, taljeümberrõõu, vanuse, soo ja haiguse geneetilise riski andmeid (Tabel 2). Mudelis olulisteks tunnusteks CAD-i ennustamisel osutusid TPS, vanus ja CAD-i geneetiline risk (Mudel  $R^2$  väärtus on 0,087).

Võrreldes kõigi tunnustega mudeli AIC skoori muelitega, kus ükshaaval oli eemalatud üks tunnustest, leidsin, et AIC skoor paranes, kui muelist välja jätta KMI, taljeümberrõõd ja sugu, AIC skoori põhjal on mudelis olulised tunnused vanus, CAD-i geneetiline risk ja TPS (Tabel 2).

**Tabel 2. Südame isheemiatõve Coxi võrdeliste riskide mudel ja AIC skoorid mudeli jaoks, kui vastav tunnus on eemaldatud.** Kogu mudeli AIC skoor on arvatatud kõigi tunnustega. Paksus kirjas on näidatud tunnused, mis olid statistiliselt olulised ( $p < 0.05$ ) ja mille eemaldamine mudelist suurendas AIC skoori.

Faktor	Koefitsient	Std.hälve	P-väärtus	AIC skoor
Kogu mudel	-	-	-	7103.3
KMI	0,005	0.017	0.777	7101.3
<b>TPS</b>	<b>1.917</b>	<b>0.847</b>	<b>0.024</b>	<b>7106.1</b>
Talje ümbermõõt	0.005	0.008	0.558	7101.6
<b>Vanus</b>	<b>0.071</b>	<b>0.003</b>	<b><math>2 \times 10^{-16}</math></b>	<b>7743.1</b>
Sugu	-0.141	0.121	0.244	7102.6
<b>RiskCAD</b>	<b>18.6</b>	<b>6.623</b>	<b>0.005</b>	<b>7109.2</b>

2. tüüpi diabeedi Coxi võrdeliste riskide mudelis kasutati 10852 indiviidi, kellel polnud tekkinud Eesti Geenivaramuga liitumise hetkeks 2. tüüpi diabeeti. Haigus tekkis peale liitumist 248 indiviidil. 2. tüüpi diabeedi Coxi võrdeliste riskide mudelisse lisati KMI, TPS, talje ümbermõõt, vanus, sugu ja T2D geneetiline risk. Olulised tunnused on vanus, KMI ja geneetiline risk (mudeli  $R^2$  väärtus oli 0,035). Võrreldes kõigi tunnustega mudeli AIC skoori mudelitega, kus ükshaaval oli eemaldatud üks tunnustest, leidsin, et kõik tunnused on olulised. Olulisemad neist on vanus, T2D geneetiline risk ja KMI (Tabel 3).

**Tabel 3. 2. tüüpi diabeedi Coxi võrdeliste riskide mudel ja AIC skoori mudeli jaoks, kui vastav tunnus on eemaldatud.** Kogu mudeli AIC skoor on arvatatud kõigi tunnustega. Paksus kirjas on näidatud tunnused, mis olid statistiliselt olulised ( $p < 0.05$ ) ja mille eemaldamine mudelist suurendas AIC skoori.

Faktor	Koefitsient	Std.hälve	P-väärtus	AIC skoor
Kogu mudel	-	-	-	4123.3
<b>KMI</b>	<b>0.07</b>	<b>0.02</b>	<b>0.0007</b>	<b>4132.5</b>
TPS	1.99	1.02	0.0512	4124.8
Talje ümbermõõt	0.02	0.01	0.0527	4125.1
<b>Vanus</b>	<b>0.04</b>	<b>0.004</b>	<b><math>2 \times 10^{-16}</math></b>	<b>4236.5</b>
Sugu	0.24	0.16	0.1208	4123.7
<b>RiskT2D</b>	<b>108.8</b>	<b>23.5</b>	<b><math>3.64 \times 10^{-6}</math></b>	<b>4142.7</b>

## 2.4. Arutelu

Metaboolsed haigused, sealhulgas südame isheemiatõbi ja 2. tüüpi diabeet, on maailmas ühed levinumad haigused, mille tõttu on kliinilise meditsiini huviks tuvastada haigusriskiga indiviide ja tegeleda haiguse ennetusega. Varasemalt on koostatud erinevaid uuringuid haiguse riski prognoosimise kohta (Janghorbani *et al.*, 2013; Tikkanen *et al.*, 2013; Lyssenko ja Laakso, 2013). Antud töö raames viidi läbi hüpoteesivaba ülegenoomne uuring kasutades Eesti Geenivaramu andmeid kokku 11 136 indiviidiga, kellel olid olemas nii antropomeetrilised kui ka genotüübiandmed.

Käesoleva töö uurimusliku osa tulemusena selgus, et talje-puusa suhe on oluline tunnus, mille kaudu hinnata indiviidide südame isheemiatõvesse haigestumise riski. Töös saadud tulemus kinnitab varasemate uuringute tulemusi (Lee *et al.*, 2008). Lisaks hinnati taljeümbermõõdu olulist südame isheemiatõvele, kuna varasemates uuringutes on peetud seda olulisemaks haigusriski näitajaks südame- ja veresoonehaiguste puhul kui TPS-i (Cornier *et al.*, 2011). Käesolevas töös hinnati talje ümbermõõtu ebaoluliseks muutujaks südame isheemiatõve haigusriski ennustamisel ja järeldame, et TPS on parem näitaja. Kuna talje ümbermõõt ei võta arvesse pikkust, siis võis see antud töös alahinnata riski (Browning *et al.*, 2010). TPS olulisus seisneb asjaolus, et see annab võimaluse hinnata rasvade jagunemist kehas ja nagu eelnevalt töös mainitud, siis vistseraalne rasv on seotud suurenenud kardiovaskulaarsete haiguste riskiga. Lisaks on see lihtne indeks, mida on mugav kasutada kliinilises praktikas.

Võrreldes kehamassindeksiga, suudab TPS paremini ennustada CAD-i tekke riski 5 aasta jooksul. Samuti on TPS-ga parem inimesi riskigruppidesse jagada, kuna keskmisest kõrgema ja keskmisest madalama TPS-ga indiviidide haigestumise risk erineb umbes 3 korda. Võrreldes seda KMI-ga, siis üle ja alla keskmise KMI-ga indiviididel on umbes sama suur võimalus saada CAD 5 aasta jooksul. Lisaks leiti, et südame- ja veresoonehaiguste oluliseks riskiteguriks on vanus. 40 aastastel ja vanematel indiviididel tõuseb haigestumise risk tunduvalt, võrreldes alla 40 aastaste indiviididega. Kirjanduses peeti ka oluliseks sugu (Li *et al.*, 2006), kuid käesolevas uuringus ei leitud, et soospetsiifiline mudel muudaks haiguse riski ennustamise täpsemaks.

Lisaks uuriti ka TPS olulisust 2. tüüpi diabeedi haigusrisi hindamisel. Tulemustes kajastus, et 2. tüüpi diabeedi puhul on parem näitaja kehamassiindeks. Tulemus oli oodatav, kuna diabeedi riskifaktoriteks on pigem üldine rasvumus, mida kirjeldab KMI. TPS ei ole nii oluline kui KMI, kuid siiski parandab mudeli ennustusvõimet, mistõttu tasub TPS-i mudelites kasutada.

Lisaks analüüsiti ka talje-pikkuse suhte (TPkS) olulisust haigusrisi ennustamisel. MacKay *et al.* poolt läbi viidud uuringus leiti, et TPkS on hea indeks kardiovaskulaarsete haiguste ja diabeedi riski ennustamisel erineva etnilise taustaga naiste ning meeste seas (MacKay *et al.*, 2009). Käesolevas töös ei leidnud TPkS olulisus tähelepanu, kuna koostatud Coxi võrdeliste riskide mudelites osutus AIC skooride põhjal olulisemaks TPS, mistõttu keskenduti viimase uurimisele. TPkS ebaolulisus võis tulla ka sellest, et antud uuringus ei võetud etnilist kuuluvust arvesse. Tuleb läbi viia täiendavad uuringud, kus arvestatakse ka uuritavate etnilist kuuluvust, et hinnata talje-pikkuse suhte olulisust haigusteriski hindamisel Eesti populatsioonis.

Lisaks otsiti kirjandusest seni teadaolevad geneetilised markerid ning uuriti, kas ja kuidas need avalduvad Eesti populatsiooni hulgas läbiviidud uuringus. Bolton *et al.* poolt teostatud uuringus hinnati geneetiliste riskiskooride kasutamist südame isheemiatõve ennustusmudelites kasulikuks (Bolton *et al.*, 2013). Ka käesolevas töös leitud tulemused kinnitasid, et geneetiliste komponentide lisamine muudab traditsiooniliste riskifaktorite ennustusvõime täpsemaks. Lyssenko ja Laakso ülevaate artiklis leiti, et T2D puhul geneetilise komponendi lisamine ei oma kliinilises praktikas suurt väärtust. Käesolevas töös leitud

tulemused kinnitasid vastupidist. 2.tüüpi diabeedi geneetilise riskiskoori lisamine mudelisse, muutis mudeli ennustusvõimet paremaks. T2D ennustus mudelis oli kõige olulisem vanus ning järgmisena geneetiline riskiskoor. Geneetilise riskiskoori eelduseks traditsiooniliste riskiskooride ees on, et geneetilist risk teatakse kohe pärast sündi, mis annab võimaluse haiguse ennetusega kohe pihta hakata.

Kardiovaskulaarsete haiguste ja 2. tüüpi diabeedi tagapõhja selgitamiseks on läbi viidud arvukalt uuringuid, milles on uuritud nii geneetilist tausta kui ka keskkonnafaktori rolli haiguste kujunemisel. Käesolev uuring kinnitas enamiku kirjanduses leitud fakte (arvamusi) ning, et kardiovaskulaarhaiguste puhul on oluline indikaator talje-puusa suhe. Kuid huvitav oli tähelepanek, et 2. tüüpi diabeedi geneetilise komponendi lisamine muutis haigusrisiki ennustamise täpsemaks. Kuid leitud seose selgitamiseks tuleks läbi viia täiendavaid uuringuid.

## KOKKUVÕTE

Rasvumine on saavutanud maailmas epideemilised mõõtmed, mille tõttu on suurenenud rasvumisest põhjustatud haiguste levik. Metaboolsed haigused, sealhulgas südame isheemiatõbi ja 2. tüüpi diabeet, on maailmas väga levinud haigused ja tihti surmapõhjuseks. Selle tõttu on kliinilise meditsiini huvi tegeleda haiguse kujunemise riski hindamisega, et minimaliseerida haigusest tulenevaid tüsistusi. Riski hindamiseks kasutatakse traditsioonilisi ja geneetilisi riskiskooore, teisel juhul on lisaks traditsioonilistele riskifaktoritele mudelisse lisatud ka geneetiline komponent.

Käesoleva töö raames koostati Eesti päritolu indiviidide geneetilise informatsiooni põhjal logistilised regressiooni mudelid, millesse lisati erinevad muutujad: vanus, sugu, kehamassiindeks, talje-puusa suhe, taljeümbermõõt ja südame isheemiatõve või 2. tüüpi diabeedi geneetiline risk. Muutujate olulisust haiguse tekkele hinnati AIC skooridega. Võrreldi Coxi võreliste muutujate mudelit, mis sisaldas kõiki tunnuseid, mudelitega, kus üksikhaaval oli muutujad eemaldatu. Erinevate mudelite AIC skooride võrdluses tehti kindlaks haiguse tekkele olulised muutujad.

Tulemuste põhjal selgus, et Eesti populatsioonis haigusriskide hindamisel on südame isheemiatõve mudelites oluline kasutada talje-puusa suhet, vanust ja geneetilist riski. 2. tüüpi diabeedi haigusriski hinamiseks tuleb mudelitesse kaasata kehamassiindeks, vanus ja geneetiline risk. Geneetilise komponendi olulisuse hindamiseks Eesti populatsioonis tuleb veel läbi viia täiendavaid uuringuid.

# RESÜMEE

## **Waist to hip ratio as a predictor of a metabolic health**

Greete Riimaa

### Summary

Obesity is one of the most common Clinical medicine interest is preventing and managing the global epiemic. Weight gain and fat storage have been viewed as signs of health and prosperity. Methabolic diseases including conorary heart disease and diabetes are common diseases.

To evaluate the risk of disease it is important to find good predicting methods. Till now it is commonly used traditional risk factors such as smoking, high body mass index, blood pressure etc. But progress in genetic science has given us a good opportunity to use genetic information of diseases for preventing.

In this study we examined Cox regression models and with this regression models we evaluated which kind of variables are imortant for genetic screening. We compared AIC scores and choosed best variables for conorary artery disease and type 2 diabetes.

We found that most important variables for Estonia population are waist to hip ratio, age, genetic risk score for coronary artery disease and for type 2 diabetes most important variables are body mass indeks, age and genetic risk. But genetic risk importance for type 2 diabetes needs more investigation.

## **TÄNUAVALDUSED**

Soovin tänada kõiki inimesi, kes mind lõputöö kirjutamise juures toetasid. Eelkõige tänan oma juhendajat Reedik Mägi toetava suhtumise ning tarkae õpetussõnade eest sõnae eest. Lisaks soovin tänada Krista Fischerit, kes oli abiks Coxi mudelite koostamisel.

Samuti soovin tänada oma perekonda ja sõpru igakülgse toetuse eest.

## KASUTATUD KIRJANDUS

**Ashwell, M., Hsieh, S. D.** (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and ineffective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 56: 303-30

**Bennasar-Veny, M. et al.** (2013). Body Adiposity Index and Cardiovascular Health Risk Factors in Caucasians: A Comparison with the Body Mass Index and Others. *PLoS One* 8: 1–8

**Boesgaard, T.W. et al.** (2009). Variant near *ADAMTS9* known to associate with type 2 diabetes is related to insulin resistance in offspring of type 2 diabetes patients–EUGENE2 study. *PLoS ONE* 4: 7236

**Bergman R. N. Bergman, Thomas A. Buchanan, Anne E. Sumner et al.** (2011). A Better Index of Body Adiposity. *Obesity* 19: 1083–1089

**Berndt, S. I. et al.** (2013). Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat. Genet.* 45: 501–12

**Bolton, J. L., Stewart, M. C. W., Wilson, J. F., Anderson, N. & Price, J. F.** (2013). Improvement in Prediction of Coronary Heart Disease Risk over Conventional Risk Factors Using SNPs Identified in Genome-Wide Association Studies. *PLoS One* 8: 1–7

**Browning, L. M., Hsieh, S. D. & Ashwell, M.** (2010). A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr. Res. Rev.* 23: 247–269

**Cao, Y.** (2013). Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 18: 478–489

**Consultation, W.** (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series* 894: i–xii, 1–253

**Cornier, M. -a. et al.** (2011). Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 124: 1996–2019

**Coronary, T., Disease, A. & Consortium, G.** A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 43: 339–344 (2011).

**D'Agostino, R. B. et al.** (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation* 117: 743–753

**De Miguel-Yanes, J. et al.** (2011). Genetic Risk Reclassification for Type 2 Diabetes by Age Below or Above 50 Years. *Diabetes Care* 34: 121–125

- Delaneau, O., Howie, B., Cox, A. J., Zagury, J. F. & Marchini, J. (2013).** Haplotype estimation using sequencing reads. *Am. J. Hum. Genet.* 93: 687–696
- Dent, T. H. S. (2010a).** Predicting the risk of coronary heart disease. I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis* 213: 345–351
- Eglit, T. (2014).** Obesity, impaired glucose regulation, metabolic syndrome and their associations with high-molecular-weight adiponectin levels. *Dissertation Medicinae Universitatis Tartuensis* 217: 8
- Eichler, K., Puhani, M. a., Steurer, J. & Bachmann, L. M. (2007).** Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am. Heart J.* 153
- Hardy, J. & Singleton, A. (2009).** Genomewide association studies and human disease. *N. Engl. J. Med.* 360: 1759–1768
- Heid, I. M. et al. (2011).** UKPMC Funders Group ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nature* 42: 949–960
- Hernesniemi J. A. et al. (2015).** Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2-7
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Vinogradova, Y., Robson, J. & Brindle, P. (2008).** Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 94: 34–39
- Howie, B. N., Donnelly, P. & Marchini, J. (2009).** A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *PLoS Genet.* 5
- Jackson, R., Lawes, C. M. M., Bennett, D. a., Milne, R. J. & Rodgers, A. (2005).** Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 365: 434–441
- Janghorbani, M., Adineh, H. & Amini, M. (2013).** Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a Screening Tool for the Metabolic Syndrome. *Rev. Diabet. Stud.* 10: 283–292
- Kannel, W. B., Wilson, P. W. F., Nam, B.-H. & D'Agostino, R. B. (2002).** Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am. J. Cardiol.* 90: 697–701
- King H., Aubert R. E., Herman W. H. (1998).** Global Burden of Diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21: 1414-1419
- Khot Umesh N., et al. (2003).** Prognostic Importance of Physical Examination for Heart Failure in Non- ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Jama* 290: 22-29
- Kullo, I. J. & Cooper, L. T. (2010).** Early identification of cardiovascular risk using genomics and proteomics. *Nat. Rev. Cardiol.* 7: 309–317
- Lee C. M. Y et al. (2008).** Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 61(7): 646-653

- Lakka, H.-M. et al.** (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288: 2709–2716
- Leitsalu, L. et al.** (2014). Cohort Profile: Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. *Int. J. Epidemiol.* 1–11 doi:10.1093/ije/dyt268
- Li, C. et al.** (2006). Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Int. J. Obes. (Lond).* 30: 1775–1781
- Lindgren, C. M. et al.** (2009). Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet.* 5
- Liu, S. & Song, Y.** (2010). Building genetic scores to predict risk of complex diseases in humans: Is it possible? *Diabetes* 59: 2729–2731
- Lyssenko, V. & Laakso, M.** (2013). Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes Worthless or valuable? *Diabetes Care* 36: S120–S126
- MacKay M, Haffner S, Wagenknecht L, et al.** (2009) Prediction of type 2 diabetes using alternative anthropometric measures in a multi-ethnic cohort: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 32: 956–958
- Meigs J. B. et al.** (2008). Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 20, 2208-2219
- Mendis, S. et al.** (2011). Total cardiovascular risk approach to improve efficiency of cardiovascular prevention in resource constrained settings. *J. Clin. Epidemiol.* 64: 1451–1462
- Milani, L., Leitsalu, L. & Metspalu, a.** (2015). An epidemiological perspective of personalized medicine: the Estonian experience. *J. Intern. Med.* 277: 188–200
- Nishimura S. et al.** (2007). Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes.* 56: 1517–26
- O’Rahilly, S.** (2009). Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 462: 307–314
- Pearson, T. a & Manolio, T. a.** (2008). How to interpret a genome-wide association study. *JAMA* 299: 1335–1344
- Rose M. et al.** (1998). Genetic and Behavioral Determinants of Waist-Hip Ratio and Waist Circumference in Women Twins. *Obesity research* 6
- Sanna, S. et al.** (2008). Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height. *Nature Genet.* 40: 198–203
- Shungin, D. et al.** (2015). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 51: 187–196
- Slomko H, Heo HJ, Einstein FH.** (2012). Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology.* 153(3): 1025-30

**Speliotes, E. K. et al.** (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.* 42: 937–948 (2011).

**Steinberg GR, Kemp BE, Watt MJ.** (2007). Adipocyte triglyceride lipase expression in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: 958–964.

Teesalu

**Tao, Y. et al.** (2006). The transcription factor AP-2 $\beta$  causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 147: 1685–1696

**Tekkel, M. & Veideman, T.** (2013). Health Behaviour among Estonian Adult Population. *Heal. Behav. among Est. Adult Popul.* 15-78

**Tekkel, M. & Veideman, T.** (2011). Eesti täiskasvanud rahvastiku teisekäitumise uuring. *Heal. Behav. among Est. Adult Popul.* 15-76

**Tikkanen, E., Havulinna, A. S. & Palotie, A.** (2014). Europe PMC Funders Group Genetic Risk Prediction and a Two-Stage Risk Screening Strategy for Coronary Heart Disease. 33: 2261–2266

**The 1000 Genomes Project Consortium.** (2012). An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 491: 56–65

**Vassy J. L. et al.** (2011). Association between parental history of diabetes and type 2 diabetes genetic risk scores in the PPP- Botnia and Framingham Offspring Studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 93

**Wang, J., Thornton, J. C., Kolesnik, S. & Pierson, R. N.** (2000). Anthropometry in body composition. An overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 904: 317–326

**Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C. & Hu, F. B.** (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men 1 – 3.

**WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.** (2011). World health statistics. *World Health Organization.*

**Zdravkovic, S. et al.** (2002). Heritability of death from coronary heart disease: A 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J. Intern. Med.* 252: 247–254

## KASUTATUD VEEBILEHEKÜLJED

[http://www.kliinikum.ee/doc/tervis\\_koigile/Haiguste%20ennetamine/Ainevahetussyndroom,%20paljude%20haiguste%20algus.pdf](http://www.kliinikum.ee/doc/tervis_koigile/Haiguste%20ennetamine/Ainevahetussyndroom,%20paljude%20haiguste%20algus.pdf)

<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>

<http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2012-type-2-diabetes/clinician-findrisc/>

## LIHTLITSENTS

Lihtlitsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks.

Mina,

Greete Riimaa

(sünnikuupäev:04.07.1992)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Talje-puusa suhte olulisus metaboolsete haiguste riski ennustamisel.

mille juhendaja on Reedik Mägi

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace´i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2 olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3.kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega

isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus,

26. 05. 2015



