

PostDoc German D. Carrasquilla

Place of enrolment: University of Southern Denmark, Faculty of Health and Medical Science
Principal Investigator: Tuomas O. Kilpeläinen, The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen

Title of project: Genetic Regulation of weight gain and risk of diabetes and cardiovascular disease

ABSTRACT

BACKGROUND: Obesity leads to increased risk of diabetes and cardiovascular disease, which are a major burden on public health systems worldwide. However, some obese individuals, often called “metabolically healthy obese”, seem protected from these comorbidities. Lifestyle factors may partly explain these differences, but genetic variation also plays an important role. Recent studies have identified multiple genetic variants associated with “favorable adiposity”, i.e. higher body fat yet lower risk of diabetes and cardiovascular disease. At present, it remains unclear how these variants influence long-term weight gain and risk of diabetes and cardiovascular disease in adulthood, and whether these influences are modified by lifestyle factors.

OBJECTIVE: The overall aim of the present proposal is to examine the effects of genetic and lifestyle factors on weight gain and risk of diabetes and cardiovascular disease in adulthood.

WORK PLAN: We will utilize data from five Danish prospective cohorts with more than 25,000 individuals with genome-wide data, follow-up of body weight and height from age 18-20 to middle-age, and register-linkage that allows connecting genetic and lifestyle information to incident diabetes and cardiovascular disease across the life course.

SIGNIFICANCE: The findings may improve understanding of the biological mechanisms that link adiposity to cardiometabolic health, which may open new avenues for developing novel treatments with powerful anti-diabetes or anti-cardiovascular disease actions. Through the current project, we will also pursue to derive clinically relevant genetic scores for identifying the individuals who are most likely to develop diabetes or cardiovascular disease if gaining weight.

ABSTRAKT

BAGGRUND: Fedme er forbundet med en øget risiko for udvikling af diabetes og hjertekarsygdomme, hvilket er en stor byrde for sundhedssystemet. Nogle overvægtige personer betegnes "metabolisk sunde overvægtige", og synes at være beskyttet mod diabetes og hjertekarsygdomme. Denne forskel kan delvist forklares af livsstilsfaktorer, men genetisk variation spiller også en vigtig rolle. Nyere studier har identificeret en række genetiske varianter som er forbundet med en "favorabel fedme", dvs. forbundet med en højere mængde af fedt i kroppen, men en lavere risiko for diabetes og hjertekarsygdomme. Det er uklart, hvordan disse genvarianter påvirker vægtøgning på lang sigt, hvilken rolle de spiller for udvikling af diabetes og hjertekarsygdomme og om livsstilsfaktorer kan modificere genvarianternes effekt.

MÅL: Det overordnede formål med projektet er at undersøge effekten af genetiske varianter og livsstilsfaktorer på vægtøgning og risiko for diabetes og hjertekarsygdomme i voksenlivet.

ARBEJDSPLAN: Vi vil bruge data fra fem danske prospektive kohorter med over 25.000 individer med information om genetiske varianter, gentagne målinger af kropsvægt og højde ved 18-20 års alderen samt midt i livet, og med en kobling til nationale registre, der gør det muligt at undersøge sammenhænge mellem genetiske varianter og livsstil med forekomst af diabetes og hjertekarsygdomme senere i livet.

BETYDNING: Resultaterne vil bidrage til forståelsen af de biologiske mekanismer, som forbinder fedme med kardiometabolisk helbred. En dybere forståelse af denne sammenhæng, kan bidrage til udvikling af nye behandlinger mod diabetes og hjertekarsygdomme. I dette projekt vil vi ligeledes udvikle genetiske scoringssystemer med henblik på at identificere personer, der er i risiko for at udvikle diabetes eller hjertekarsygdomme, hvis de tager på i vægt.