

臺北醫學大學

臨床基因體學暨蛋白質體學碩士學位學程

碩士論文

Master Program in Clinical Genomics and Proteomics

Taipei Medical University

Master Thesis

利用全基因體關聯性分析探討在台灣族群中調控血糖指數
及血糖代謝相關罕見疾病之基因變異

Using Genome-wide Association Study to Identify Genetic
Variants for Blood Sugar Regulation and Glucose
Metabolism Rare Diseases in a Taiwan population

研究生：蔡承霖 (Cheng-Lin Tsai)

指導教授：張偉嶠 教授 (Professor Wei-Chiao Chang)

中華民國一百一十一年 七月

July, 2022

臺北醫學大學碩士學位考試委員審定書

論文題目 利用全基因體關聯性分析探討在台灣族群中調控血糖指數及血糖代謝
相關罕見疾病之基因變異

Using Genome-wide Association Study to Identify Genetic Variants for Blood
Sugar Regulation and Glucose Metabolism Rare Diseases in a Taiwan
population

本論文係 蔡承霖 君 (M338109003) 於臺北醫學大學藥學院 臨床基因
體學暨蛋白質體學碩士學位學程 完成之 碩士 學位論文，承下列委員審查通
過及口試及格，特此證明。

學位考試委員：

指導教授簽名

召集人簽名

委員簽名

☒ 我已確認論文原創性比對報告

指導教授簽名：

中華民國 111 年 6 月 29 日

致謝

在就讀研究所的過程中，我感受到自身不斷的在成長，每天一點點的獲取新知識以及師長們的教導下，總算是完成了這本論文。轉眼之間，在北醫兩年的時間也過去了，心中充滿的無盡的感謝之情，謝謝北醫這個兩個的教學環境能讓我成長並開拓我的視野。

感謝張偉嶠老師一直以來的帶領以及付出的努力，鼓勵我在學習的路上不斷向前進，提供了優秀的學習環境使我能在基因體學的研究上逐漸成長，並且也感謝罕見疾病基因會的理事長林炫沛醫師的肯定，在罕見疾病的研究上給予我很大的幫助，也感謝王玟璋老師，在口試時提供了許多寶貴的建議。

謝謝實驗室的每一位夥伴，在我遇到挫折時給我信心，在我瓶頸時給我開導。感謝順清學長及瑜玟學姊細心指導我 GWAS 的研究，不但給我時間來讓我嘗試自己摸索，並且適時地提供所正確的方向。謝謝哲邁學長與宛萱學姊幫我解決的各種實驗室內部的疑難雜症。謝謝慧淇、Jafit 在行政以及實驗上提供幫助。謝謝這兩年內陪我一起努力的威志、旻柔、宗勳、經軒、律均、偉慈、思瑩、欣妮、伊謙，使我在碩士生涯能在此畫下完美的句點。

感謝一路上陪伴著我的爸媽與哥哥姊姊，當我在實驗不順遂的時候，幫我加油打氣，並且讓我能更有信心的面對接下來的挑戰。

蔡承霖

2022 年 7 月

TABLE OF CONTENTS

Abstract.....	1
---------------	---

Part1

CHAPTER I. Introduction.....	8
CHAPTER II. Specific Aims.....	12
CHAPTER III. Methods.....	13
CHAPTER IV. Results.....	19
CHAPTER V. Discussion.....	22
CHAPTER VI. Conclusion and Suggestion.....	26

Part2

CHAPTER I. Introduction.....	28
CHAPTER II. Specific Aims.....	32
CHAPTER III. Methods.....	33
CHAPTER IV. Results.....	35
CHAPTER V. Discussion and Conclusion.....	37
Tables.....	42
Figures.....	69
References.....	76

Abstract

第二型糖尿病 (T2D) 是一種以血糖長期升高為特徵的代謝疾病。第二型糖尿病經常導致許多併發症，更嚴重的是心血管疾病、中風和腎臟疾病。全球糖尿病患者人數逐年增加，2014 年全球估計有 4.22 億成年人患有糖尿病。如何能夠早期預測糖尿病體質，進行必要的防治，已成為科學家研究的重要課題。全基因組關聯研究 (GWAS) 是指找出人類全基因組中是否存在單核苷酸多態性 (SNPs)，並篩選出與疾病相關的 SNPs。GWAS 研究發現了許多以前未被發現的基因和染色體區域，為複雜疾病的發病機制提供了更多線索。過去有很多關於 GWAS 研究第二型糖尿病的文章，但沒有人對台灣人群進行過大數據研究。本研究是利用臺灣人體生物資料庫 (TWB) 提供的空腹血糖值與糖化血色素 (HbA1c) 和 SNPs 信息進行 GWAS 分析，尋找台灣人群中與血糖相關的 SNPs。

在這項研究中，我們在 TWB 中多致 59,448 個樣本和 3,636,444 個 SNP 進行了 GWAS 分析。結果表明，在空腹血糖的 GWAS 分析中發現了 39 個顯著 SNP。在 HbA1c 的 GWAS 分析中，發現了 35 個重要 SNP。並且與至今已發表文章相比對，在空腹血糖中發現了 4 個以往沒有報導過的 SNP (*rs34874677*、*rs2074489*、*rs12922649* 和 *rs11650716*)。對於 HbA1c，發現了一個以前未報告的 SNP (*rs12037987*)。另外值得一提的是，在 HbA1c 的 GWAS 結果中，可以發現 *rs7208565* 的 P 值非常顯著，值為 5.07×10^{-363} 。

結果顯示，血糖指標受多基因性調控。通過分析 *rs34874677* 的生理變化，推測它們可能影響血糖值。但在 *rs12922649*、*rs11650716*、*rs12037987* 和 *rs2074489* 中，並沒有直接的證據顯示與血糖的調控相關。此外使用 gnomAD 網站提供的等位基因頻率數據，發現 *rs7208565* 在東亞族群中的頻率高於其他國家，因此我們推測 *rs7208565* 對於台灣 HbA1c 真的是會有影響。

這種以 GWAS 分析台灣一般民眾針對空腹血糖及 HbA1c 連續變相所得到

的相關 SNP，是否在高血糖罕見疾病上依然也扮演一定的腳色呢？為了回答這個提問，我們結合前面這些顯著的 74 個 SNP 位點，針對高血糖罕見疾病的致病基因交叉分析，尋求交集，進一步探討這些 SNP 對於罕病致病機制上的貢獻。

結果發現，在與罕見疾病與 GWAS 結果進行比對後，有三個疾病與 GWAS 結果有找到關聯性，分別是與年輕人成年型糖尿病 2 (MODY2)相關的 *rs2971672*、*rs2971670* 與 *rs2908290*、與 MODY5 相關的 *rs7501939* 以及與 Wolfram Syndrome 相關的 *rs9998835*，並且解釋了在台灣基因體生物資料庫中的參與者會出現 MODY2 的可能性。雖然對於 MODY5 與 Wolfram Syndrome 的顯著因子仍位無法解釋，但是提供了未來在分析與研究中有了新的著點。

關鍵字：第二型糖尿病、全基因組關聯性分析、空腹血糖、HbA1c、罕見疾病、年輕人成年型糖尿病、Wolfram Syndrome

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a metabolic disease characterized by chronically elevated blood sugar. Type 2 diabetes often leads to many complications, more serious cardiovascular disease, stroke and kidney disease. The number of people with diabetes worldwide is increasing year by year, with an estimated 422 million adults worldwide living with diabetes in 2014. How to predict diabetes constitution early and carry out necessary prevention and treatment has become an important research topic for scientists. Genome-wide association study (GWAS) refers to finding out whether there are single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the whole human genome and screening out disease-related SNPs. GWAS studies have uncovered many previously undiscovered genes and chromosomal regions, providing more clues about the pathogenesis of complex diseases. There have been many articles on GWAS research on type 2 diabetes in the past, but no one has done a big data study on the Taiwanese population. In this study, the fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and SNPs information provided by the Taiwan Biobank (TWB) were used for GWAS analysis to search for blood sugar-related SNPs in the Taiwanese population.

In this study, we performed GWAS analysis on more than 59,448 samples and 3,636,444 SNPs in TWB. The results showed that 39 significant SNPs were found in

the GWAS analysis of fasting blood glucose. In the GWAS analysis of HbA1c, 35 significant SNPs were found. And compared with the published articles so far, 4 SNPs (*rs34874677*, *rs2074489*, *rs12922649* and *rs11650716*) that have not been reported before were found in fasting blood glucose. For HbA1c, a previously unreported SNP (*rs2074489*) was found. It is also worth mentioning that in the GWAS results of HbA1c, it can be found that the P value of *rs7208565* is very significant, with a value of 5.07×10^{-363} .

The results showed that blood glucose indicators were regulated by polygenicity. By analyzing the physiological changes of *rs34874677*, it is speculated that they may affect blood glucose values. However, in *rs12922649*, *rs11650716* and *rs2074489*, there is no direct evidence that it is related to the regulation of blood sugar. In addition, using the allele frequency data provided by the gnomAD website, it was found that the frequency of *rs7208565* in East Asian populations is higher than that in other countries, so we speculate that *rs7208565* really has an impact on HbA1c in Taiwan.

Does this kind of related SNPs obtained by GWAS analysis of Taiwanese general public for fasting blood sugar and HbA1c in continuous traits still play a certain role in the rare disease of hyperglycemia? In order to answer this question, we combined the above 74 significant SNP loci to cross-analyze the pathogenic genes of rare

diseases of hyperglycemia, seek intersection, and further explore the contribution of these SNPs to the pathogenic mechanism of rare diseases.

The results found that after comparing with rare diseases and GWAS results, three diseases were found to be associated with GWAS results. *rs2971672*, *rs2971670* and *rs2908290* were related to Maturity-onset Diabetes in Young Adults 2 (MODY2), *rs7501939* was related to MODY5. *rs9998835* was related to Wolfram Syndrome.

Explains the likelihood that MODY2 will be present in participants in TWB.

Although the significant factors for MODY5 and Wolfram Syndrome are still unexplained, we provides new points in analysis and research in the future.

Keywords: Type 2 diabetes, Genome-wide association analysis, Fasting glucose, HbA1c, Rare diseases, Adult-onset diabetes in young adults, Wolfram Syndrome

本研究榮獲財團法人罕見疾病基金會
「第二十三屆罕見疾病博碩士論文獎助學金」獎助
謹於此特別致謝



The background of the slide features a large, faint, red watermark of the Taipei Medical University logo. The logo is circular, with the university's name in English, "TAIPEI MEDICAL UNIVERSITY", arched across the top. In the center is a shield containing a stylized red cross. Below the shield is a laurel wreath, and at the bottom of the wreath is the year "1960".

Part 1

利用全基因體關聯性分析探討在台灣族群中影響血糖指標
之特異基因變異

Using Genome-wide Association Study to Identify Genetic
Variants for Blood Sugar Regulation in a Taiwan population

CHAPTER I. Introduction

糖尿病是一種全身性代謝異常的疾病，與體內胰島素的分泌息息相關，當身體分泌的胰島素不足或是細胞的胰島素受體功能不良時，無法將血液中的葡萄糖送到細胞內，使血中的葡萄糖濃度上升，糖尿病有分為第一型糖尿病 (Type I Diabetes) 以及第二型糖尿病 (Type II Diabetes, T2D)[1]。第一型糖尿病又稱幼年型糖尿病或非胰島素依賴型糖尿病 (Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)，其造成的原因是自體免疫失調到胰島上面的 beta 細胞受損，導致體內無法生成胰島素，進而使血糖上升，發病後，需要終身施打胰島素 [2]；第二型糖尿病又稱成年型糖尿病或非胰島素依賴型糖尿病。第二型糖尿病是因為細胞對於胰島素的感受性不正常或是細胞對於胰島素沒有反應，常見的病因是體重過重或是缺乏運動，根據過去的研究發現，肥胖是造成細胞無法對於胰島素反應的主要危險因子，飲食和生活習慣的改變可以減輕體重，並降低罹患第二型糖尿病的風險[3]。第二型糖尿病是一種代謝性疾病。與第一型糖尿病不同的地方在於，第一型糖尿病患者身體的胰島細胞已經損壞，第二型糖尿病則是因為進食大量高鹽高油脂的食物而導致的。除此之外還有妊娠型糖尿病，它是指過去沒有糖尿病史，但在懷孕期間發現糖尿病，是周產期的併發症之一[4]。

根據台灣衛生福利部國民健康署 (<https://www.hpa.gov.tw/Home/Index.aspx>)

的資料顯示，糖尿病的診斷標準包括以下四種，非懷孕情況下只有符合其中 1

項即可診斷為糖尿病：第一項是糖化血色素 (Glycated Hemoglobin, HbA1c) $\geq$ 6.5%；第二項是空腹血糖 (Fasting blood glucose) $\geq$ 126 mg/dL；第三項是口服葡萄糖耐受試驗 (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) 第 2 小時血漿血糖 $\geq$ 200 mg/dL；第四項是典型的高血糖症狀(多吃、多喝、多尿與體重減輕)且隨機血漿血糖 $\geq$ 200 mg/dL。HbA1c 是人體內紅血球含量最高的次級血紅蛋白，是由葡萄糖與血液中的紅血球結合而形成的，因為紅血球的生命週期平均是 120 天，所以 HbA1c 可以反映近 3 個月的血糖控制。空腹血糖是測定在空腹 8 小時候測血糖，反應當下血糖情況[5]。

糖尿病已經是已開發國家的文明病之一，潛在的病人數量逐年增加，糖尿病會造成許多種類的併發症，其主要表現在全身為循環的障礙，可能發生在心臟、腦、視網膜、四肢以及腎臟等血管上，常見的有：糖尿病視網膜病變，糖尿病腎病、糖尿病周邊神經病變、糖尿病足以及心血管疾病[1]。根據 International Diabetes Federation (IDF) 的數據顯示 (<https://idf.org/>)，2017 年全球在 20 到 79 歲的人群中約有 4.25 億的人患有糖尿病，佔全球 8.8%，此外，全球治療糖尿病和糖尿病相關的併發症費用達到了 7270 億美元。糖尿病對於全球造成了經濟負擔。在台灣，糖尿病的罹患趨勢與全球一致，根據台灣國民健康署 (<https://www.hpa.gov.tw/Home/Index.aspx>) 的資料顯示，從 2000 年到 2009 年，台灣罹患糖尿病的總人口增加了 70% 以上，並且糖尿病連續多年被列為台灣的十大死因之一，因此對於釐清會導致糖尿病的發病原因以及其預防糖尿病以及改

善的方式為當務之急的事情。

第二型糖尿病普遍的認為是與生活習慣以及飲食有關，但是近年來，科學家開始從基因的角度下手，去探討是否有特定基因會第二型糖尿病的發病有關，過去的研究統計指出，第二型糖尿病是一種複雜的可遺傳疾病，有第二型糖尿病史的家族中，得到第二型糖尿病的風險較高，遺傳率估計是大概是 30% 到 70%，藉由基因分析的方式可以去了解第二型糖尿病致病機制並了解病人的預後情況[6, 7]。

在全基因組關聯分析 (Genome-Wide Association Studies, GWAS)的技術開發出來前，科學家很難去藉由過去的研究技術去找出到底何種基因是與第二型糖尿病具有相關性、基因對於該疾病的影響的程度以及可以進行多深入的了解第二型糖尿病，儘管在早期遺傳圖譜中挑選出候選基因去進行小規模的關聯性分析，找到了幾個疾病基因，例如：PPARG 和 TCF7L2[8, 9]，但其結果所能解釋的族群數目太小，能解釋的有限。相比之下，GWAS 是藉由大量的單核苷酸多態性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)與是否具有疾病進行關聯性分析，找到與疾病相關的 SNP 位點進一步找出其 SNP 位於的基因，藉由此技術使研究開始變的龐大且多樣化，隨著科技的進步，能進行運算分析的數量也越多，並且數個國家建設含有大量人口和不同族群基因定序資料以及臨床表徵的生物銀行(Biobank)[10]，例如：英國生物銀行 (UK Biobank)、日本生物銀行 (BioBank Japan)以及台灣人體生物資料庫 (Taiwan Biobank)。有了這些的演

算技術以及資料庫，利用 GWAS 找到與第二型糖尿病有關的基因也越來越多，之後還延伸出了外顯子的關聯性分析 (Exome wide association study)[11]，找到與第二型糖尿病具有關聯性的基因逐年增加，有利於設計第二型糖尿病的遺傳結構模型以及對於第二型糖尿病的機轉進行更深入的研究。

對於第二型糖尿病與 GWAS 過去的研究中，國外方面，擁有日本生物銀行的日本團隊以及結合各個國家的人體資料庫的團隊已經有發表第二型糖尿病 GWAS 的研究結果[11, 12]，由 Ken Suzuki 團隊在日本族群中找到 GP2 和 GLP1R 等新的顯著基因以及由 Jason Flannick 團隊結合了西班牙、拉丁裔、歐洲人、非裔美國人、東亞以及南亞的族群找到了 PAM、SLC30A8 和 MC4R 在外顯子顯著的 SNP 位點以及基因，在台灣方面，已經有許許多多有關於糖尿病的研究發表出來，其中也有包括 GWAS 的研究發表，由蔡輔仁教授所領到的團隊中找 KCNQ1 和 PTPED 等台灣族群與第二型糖尿病相關的基因[13]，但是其樣本數來說只有台灣 5165 的漢人受試者進行分析，其樣本數對於現今的樣本數所能預測的結果有限，並且此研究是以有罹患第二型糖尿病臨床組與未得病的控制組分為兩組進行比較分析，而血糖值是一個連續型的變相，在基因影響到疾病的表現是十分複雜的，所以本研究想要藉由台灣人體生物資料庫，利用 GWAS 的技術去分析診斷為糖尿病的兩個指標：糖化血色素以及空腹血糖等連續型變相的表型，找到針對台灣族群對於糖尿病具有顯著關聯性的基因做為糖尿病診斷或是治療監控之個人化醫療的可能性。

CHAPTER II. Specific Aims

為了探討台灣族群對於糖尿病的血糖指標與基因的關聯性，首先會將台灣人體生物資料庫的受試者以及基因分型的資料進行質量控制，把血糖指標與協變量(性別、年齡、年齡平方以及 Principal Component Analysis 中前十名 Principal components)進行線性回歸取殘插值，將殘插值進行 Inverse Normal Transform (INT)，得到的數值與基因分型的資料透過 Plink 的全基因組關聯性分析(GWAS)的軟體進行線性回歸，進一步藉由繪製 Manhattan plot 以及篩選候選的 SNPs 位點，與過去的文章進行 Meta analysis，並且與過去已發表的文章進行核對，來找出專屬於台灣族群與血糖指標相關具特異且具有顯著的統計意義的 SNPs 位點以及遺傳變異因子。

CHAPTER III. Methods

3.1 台灣人體生物資料庫、基因型與疾病表型數據

自從人類基因體計畫成功的將基因庫定序後，每個族群都開始建立屬於自己的疾病庫及基因庫，也因此孕育了台灣人體生物資料庫。台灣人體生物資料庫除了個案疾病史的記錄外，也記載著包括生活習慣、環境因子、臨床醫學與生物標記等資訊，對於在國內生物醫學研究上提供了許多的資源，有助於探討基因以及環境之間的關聯性。截止至 2020 年 6 月 30 號，總共有 122,079 收案。在基因資訊方面，將收案人的血液中萃取 DNA 檢體選用 Ion Proton 與 Illumina 的平台進行次世代全基因體的定序；在全基因體定序方面，採用美國 Affymetrix 公司所研發之技術平台，以 Axiom Genome-Wide Array Plate 晶片系統，挑選共 65.3 萬單核苷酸多態性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)，其命名為 TWB chip [14]，此 SNPs 挑選的依據是從已發表癌症相關全基因組關聯分析 (Genome-wide association study, GWAS) 研究中，具有統計上顯著意義之 SNPs、自國家基因體醫療研究中心 (National Center for Genome Medicine, NCGM) 過去使用的晶片中，挑選有意義之 SNPs、自過去採用 Exome sequence 與其他研究方法中，具有意義之 SNPs 以及其他相關基因如主要組織相容性複合物 (Major histocompatibility complex, MHC) 等，有助於全面性的了解台灣國人基因遺傳變異以及基因層次上健康與疾病的關係。提供本研究在對於國人基因以及臨床表徵兼具的大數據資料庫，進行基因與臨床表徵

的關聯性分析。

本次研究使用 TWB ver2.0 的基因晶片的 SNPs 的基因型數據，TWB2.0 的基因晶片是將 TWB1.0 基因晶片執行的結果進行資料與經驗分析後，進一步針對台灣族群客製化開發改良的並於 2017 年設計完成的，其中 SNPs 位點包含 TWB1.0 基因晶片的位點、41500 個 GWAS 研究和過去 946 名來自台灣人體生物資料庫參與者的全基因組定序數據的補插位點、大約 57000 個來自於 179 個已知疾病相關的拷貝數變異區域、大約 214000 位點以及 114000 的高風險位點，這些位點選自美國醫學遺傳學暨基因體學會、ClinVar、GWAS Catalog、人類基因突變數據庫、基因座特異性數據庫以及文獻中以及藥物遺傳學相關位點為選自文獻和臨床藥物遺傳學實施聯盟、藥物基因變異聯盟、與美國食品藥物管理局。以上 TWB 2.0 基因晶片的資訊可以在台灣人體生物資料庫公開資料處下載 (https://www.biobank.org.tw/about_value.php)，除了取用 TWB2.0 的 SNPs 位點資料外，也選用了台灣人體生物資料庫中參與者的空腹血糖以及 HbA1c 等兩個臨床表徵進行分析，其空腹血糖以及 HbA1c 等測定方式是來利用位於中央研究院高磁場核磁共振中心，以裝備低溫探頭的 Bruker Avance 800 兆赫核磁共振光譜儀收集全血漿與過濾血漿的一維與二維光譜，可供進行代謝體學的定性與定量解析，詳細諮詢可以在台灣人體生物資料庫公開資料處下載(https://www.biobank.org.tw/about_value.php)。本研究已經由台北醫科大學聯合機構審查委員會 (TMU-JIRB N201906005) 批准。

3.2 台灣人體生物資料庫的總人口

本次的資料庫收案總共收錄了 68948 位受試者，受試者的年齡層界於 30 歲到 70 歲之間，在質量控制（Quality control，QC）方面，是利用 Linux 的環境下使用 PLINK v1.9 的軟體進行運算，此研究的流程圖會在 **Figure 1** 呈現，會進行 sex check、sample call rate > 98%、Heterozygosity $\pm$ 3 standard deviation 以及 Identical by descent check < 0.1875，經過以上質量控制的篩選後，總共有 59448 個參與者留下來進行 GWAS 的分析。

3.3 基因型、基因補插以及資料庫的質量控制

本次的資料庫收案總共定序了多達 16222535 的 SNPs 的基因分型資料，其基因分型資料是來自於 TWB 2.0 的基因晶片，並且利用千人基因組計畫 (1000 Genomes Project) 的 SNPs 位點進行補插，在質量控制方面，是利用 Linux 的環境下使用 PLINK v1.9 的軟體進行運算，此研究的流程圖會在 **Figure 1** 呈現，會進行 Variant call rate > 98%、Minor Allele Frequency > 5%、Hardy-Weinberg equilibrium > 10^{-6} 、Biallelic SNPs，經過以上質量控制篩選後，總共有 3636444 的 SNPs 的基因分型資料進行 GWAS 的分析。

3.4 彙整血糖指標

將經過質量控制篩選過後的 59448 位參與者，將他們的資料庫內的年齡、性別以及要做為 phenotype 分析的血糖指標空腹血糖以及 HbA1c 的數據進行統整，然後有發現到有兩位的 HbA1c 得數據資料顯示為 < 3.8，為了利於分析將

此數據改成 3.8，並將以上數據統整將繪製成表格在 Table 1。

3.5 統計分析以及繪製圖表

整個統計分析的流程圖繪製成 Figure 2 呈現。首先要回校正掉會影響分析結果的協變量，所以會將 Phenotype (Fasting glucose & HbA1c) 與 Covariants (age、age²、sex 以及 top ten principal components)，利用 R version 4.1.1 的軟體，執行線型回歸並取分析結果的殘差值，並將殘差值進行 Inverse Normal Transform (INT)，可以將殘差值的數據由非常態分布變成常態分佈，將經過 INT 處理後的殘差值與 SNPs 的基因分型的數據利用 Linux 環境下 PLINK v1.9 的軟體進行 additive model 的模型分析去換算出每一個 SNP 與血糖指標的 P value，並且將 genome-wide significance level 設置為 $p < 5 \times 10^{-8}$ ，並指針對顯著的位點進行討論。

因為有些顯著的位點會是因為連鎖不平衡的現象，所以有些顯著的位點並非是我們想討論的對象，於是要進行條件獨立性分析 (conditional independent analysis)，利用 Linux 環境下 GCTA-COJO 的方法，可以找出去血糖指標真正具有關聯性的 SNPs 位點，GCTA-COJO 軟體進行分析的指令參照其網站提供的設定(<https://yanglab.westlake.edu.cn/software/gcta/#COJO>)。

繪圖 Manhattan plot 以及 QQ plot 是利用 R version 4.1.1 軟體的 *qqman* package，將每一個 SNP 位點以及其 P value 取-log 後繪成圖表，並且將 P value 值計算出膨脹係數(λ Genomic control, λ_{GC})，計算公式如下：

`p_value=gwasResults$P`

`z = qnorm(p_value/ 2)`

`lambda = round(median(z^2, na.rm = TRUE) / 0.454, 3)`

膨脹係數是用來確保是否有多基因影響或是外在干擾因素造成了偏差。

為了確保分析的結果是由多基因影響的還是外在的干擾因素而導致的統計結果數據偏高，所以要透過 Linkage disequilibrium score regression (LDSC) 來確定是何種影響，本研究是利用 Linux 系統下的 ldsc (<https://github.com/bulik/ldsc>) 的軟體將 LD score 對卡方統計量做回歸，那麼截距減 1 就是一個對外在干擾因素平均效應的估計值。

3.6 基因的功能性注釋

為了確認找到的 SNP 位點是位於在哪一個基因座上，所以利用 Linux 系統下的 Annovar 軟體，此軟體可以利用參考的資料庫中進行 SNP 的資料比對 (本次研究所參考的資料庫為 Human Genome Project 中的 hg38 版本)，可以將找到顯著 SNPs 的位於在的基因座上以及其 SNP 位於在內含子還是外顯子進行注釋。

3.7 GWAS catalog

針對挑選出來的 SNP 位點，要比對過去已報導過的文章來確認我們找到的 SNP 或是其位於的基因是已知的還是新發現的，所以會選用 GWAS catalog

的網站(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)，此網站收錄了過去有關於 GWAS 報導的文章，並且記錄了文章內所報導出顯著的基因，如果我們挑選出來的基因予以報導的基因距離在 $\pm 1\text{-Mb}$ 的話，我們則定義為這是舊的已報導的 SNP 位點或基因，反之，則為新發現的 SNP 位點或基因。

3.8 Meta-analysis

Meta-analysis 其目的是要將分析得結果以及過去研究的結果進行比對，一方面是驗證自己的分析結果是否具有可信度，另一方面可以比照不同族群間是否有一樣的 SNPs 或是基因座是否有顯著上的一致性，本研究採用 Linux 系統下的 METAL 的軟體，並且從 Nature 期刊中找出過去也有研究關於血糖指標的 GWAS 文章[15-18]，將分析結果與繪製成表格 **Table 4、5**。

CHAPTER IV. Results

4.1 總結台灣人體生物資料庫的人口以及其臨床表徵

經過質量控制的篩選後，總共有 59448 位參與了最後的分析，將年齡、性別、空腹血糖以及 HbA1c 的進行統整呈現在 **Table 1**，可以看出，年齡平均是 52 歲，屬於中高年層，性別比的話男性佔 31%，女性整體比例偏多，空腹血糖的平均值落在 95.79 mg/dl，HbA1c 的平均值落在 5.7%，這兩個數值在對於糖尿病的診斷標準來看（空腹血糖 > 100 mg/dl 為糖尿病前期、 > 126 mg/dl 為糖尿病病患；HbA1c $> 6.5\%$ 為糖尿病病患）。

4.2 空腹血糖以及 HbA1c 的 GWAS 分析結果

將 QC 完過後的 SNPs 與血糖指標空腹血糖以及 HbA1c 的連續性變項進行關聯性的分析，將結果以 QQ-plot 的方式呈現 (**Figure 3、4**)，空腹血糖的 λ_{GC} 為 1.158、HbA1c 的 λ_{GC} 為 1.141，兩個 λ_{GC} 的數值都偏高，正常 λ_{GC} 正常值應小於 1.10，造成此現象的原因有兩種，第一種可能原因是多基因影響而導致 λ_{GC} 的偏高，另一種可能原因是分析的過程受到外在干擾因素的影響（例如 population stratification），於是進行了 LD score regression，空腹血糖為 1.0248、HbA1c 為 1.0265，LDSC 的分數如果越接近於 1 的話代表，此分析的結果並非是受到干擾因素的影響，此分析結果是具有可信度的。將分析的結果繪製成曼哈頓圖 (**Figure 5、6**)，不管是在空腹血糖以及 HbA1c 都可以看到許多的顯著位點，在經過條件獨立分析後，空腹血糖找到了 39 個獨立相關的顯著位點，

HbA1c 則是找到了 35 個獨立相關的顯著位點，並且利用 Annovar 進行基因注釋，將結果彙整成表格在 Table 2、3。

4.3 GWAS catalog 的資料比對

根據 GWAS catalog 的資料分析比對後，找到了數個在過去文章中尚未被報導的 SNPs 位點，空腹血糖中發現了四個位點，分別是位於在第五號染色體 *LOC101929710* 基因上的 *rs34874677* 位點 ($p = 6.15 \times 10^{-10}$)、位於第十七號染色體 *MAP2K6* 基因上的 *rs11650716* 位點 ($p = 1.66 \times 10^{-9}$)、位於第六號染色體 *HLA-C* 上的 *rs2074489* 位點 ($p = 8.58 \times 10^{-9}$) 以及位於第十六號染色體上的 *rs12922649* 位點 ($p = 1.64 \times 10^{-8}$)，而 HbA1c 則是發現了一個新位點，是位於第一號染色體 *WNT2B* 的 *rs12037987* 位點 ($p = 3.37 \times 10^{-08}$)。

4.4 與過去文獻進行 Meta-analysis 分析

本研究參考了來自於四篇文章有關於空腹血糖以及 HbA1c 進行 GWAS 分析的統計結果，這些文章包含了來自非洲、東亞、日本、歐洲等眾多國家對於血糖指標分析後的結果[15-18]，在經過分析後，找到了許多與顯著的位點，並彙整在 Table 4、5，空腹血糖在總共有 200 個顯著的位點，HbA1c 總共有 275 個顯著的位點，值得一提的是，有些 SNPs 位點在是同時在我們的分析的結果以及過去的文獻有共同出現了，空腹血糖有 *rs10830963* ($p = 1.22 \times 10^{-589}$)、*rs2971670* ($p = 1.31 \times 10^{-235}$)、*rs1402837* ($p = 3.38 \times 10^{-223}$)、*rs1260326* ($p = 1.01 \times 10^{-93}$)、*rs10974438* ($p = 1.57 \times 10^{-41}$)、*rs157512* ($p = 6.27 \times 10^{-14}$) 等 6 個顯著

位點，HbA1c 有 $rs2971670$ ($p = 1.74 \times 10^{-163}$)、 $rs2748427$ ($p = 1.02 \times 10^{-91}$)、

$rs10830963$ ($p = 6.88 \times 10^{-66}$)等 3 個顯著位點。



CHAPTER V. Discussion

為了找到影響到與台灣族群的血糖指標相關的變異點，我們選用利用了台灣人體生物資料庫多達 59448 名的參與者的表現型，包含年齡、性別、空腹血糖與 HbA1c 的數值，以及多達 3636444 的 SNPs 的基因型做為研究依據，並且透過 PLINK 進行線性回歸，並且經由 LDSC 確認其數據的可信度與條件獨立性的分析後，確定了 39 個與空腹血糖具有顯著相關的 SNPs 位點以及 35 個與 HbA1c 具有顯著關聯的 SNPs 位點。

首先使比較過去台灣文獻以及本次研究的差別，蔡輔仁團隊所領導的 GWAS 研究，他們發現了 *ATP8A1*、*MAF*、*SIRPA*、*LYZLI*、*RORC*、*SRR*、*KATNALI*、*PTPRD* 以及 *KCNQ1* 等顯著相關的基因位點，其中又以 *SRR* ($p = 3.06 \times 10^{-9}$)、*PTPRD* ($p = 8.54 \times 10^{-10}$) 以及 *KCNQ1* ($p = 9.65 \times 10^{-10}$) 表現最為顯著，其中 *KCNQ1* 的基因在本次研究也有發現顯著性的 SNPs 位點。比較此研究與本次研究上有幾點的差異：第一點是本次研究是以血糖指標的連續型的變相進行分析、而蔡輔仁團隊則是有糖尿病以及非糖尿病分位病人組以及對照組進行分析；第二點，在人口數量上，本次研究最後是有 59448 位參與者進行分析，而蔡輔仁團隊則是病患組以及對照組總共 5165 人進行分析，由以上兩點可知，在過去研究針對有病以及沒病的 GWAS 分析中，或許有部分的位點是來調控血糖的基因會被埋沒掉，其可能原因是糖尿病本身為多基因影響的，但是每個基因座對於疾病的發生風險值是不同的，所以導致在區分病患組以及對照

組的分析中，所發現的基因都會是影響力較大的因子，但連續型變相的分析中，可以總觀整個族群中，在血糖調控的基因有哪一些，在對於計算基因風險評估上具有更全面的貢獻。

比對 GWAS catalog 後的結果，發現了在空腹血糖中有找到四個新的過去未報導過的 SNPs 位點 (分別是 *rs34874677*、*rs2074489*、*rs12922649* 與 *rs11650716*) 與在 HbA1c 中發現一個新的過去未報導過的 SNP 位點 (*rs2074489*)，分別針對這些 SNPs 進行討論。

SNP *rs34874677* 位於的基因是在 *LOC101929710* 上，*LOC101929710* 基因是屬於長鏈非編碼核糖核酸 (Long non-coding RNAs, lncRNA)，過去的文獻表示此基因有影響到的是 Proprotein Convertase 1/3 Deficiency 以及 Body Mass Index Quantitative Trait Locus 12，這兩個疾病都是與肥胖有密切的關連性，肥胖一直以來都是與第二型糖尿病具有高度的相關性[19]，此外，*LOC101929710* 基因位於 *PCSK1* gene 的上游，*PCSK1* 基因是位於在染色體 5q15 的位置，如果 *PCSK1* 缺陷的話會影響到胰島素原的轉化，並且影響到人體的葡萄糖耐受性 [20]。SNP *rs2074489* 位於 *HLA-C* 的基因上，*HLA-C* 是人類白血球細胞抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) 的基因座，位於第六號染色體，HLA 這個區域是十分複雜的區域，與後天免疫系統息息相關[21]，尚未有一個很好的機轉可以解是 HLA-C 與血糖指標的關聯性。SNP *rs12922649* 位於在 *CES5A* 的基因上，*CES5A* 主要在外周組織中表達，包括腦、腎、肺和睪丸 [21]。轉譯出

Carboxylesterase 5A 的蛋白質是一種分泌酶，參與脂肪酰基和膽固醇酯代謝，並可能在血腦屏障系統中發揮作用 [22]，目前研究並未與血糖指標有直接的關係。SNP *rs11650716* 位於在 *MAP2K6* 基因，轉譯出的基因是 Mitogen-activated protein kinase kinase 6，此蛋白參與了許多細胞過程，如應激誘導的細胞週期停滯、轉錄激活和細胞凋亡 [23]，目前也尚未與血糖指標有直接的關係。

rs12037987 位於在 *WNT2B* 基因，轉譯出的基因是 Wnt family member 2B，該基因調節細胞生長和分化，在人類發育以及人類致癌作用中有關連性 [24]，但過去的文獻並未指出此基因與血糖指標具有關聯性。

接下來，針對 SNP *rs34874677* 位點利用 eQTL 以及 gnomAD 進行探討，eQTL 是針對 SNP 對於生理 mRNA 的表現來找出控制性狀的基因，而 gnomAD 則是探討 SNP 的等位基因在各個族群表現的差異。*rs34874677* 在 eQTL 的結果中，可以發現 *rs34874677* 與 *PCSK1* 的 mRNA 表現是有高度相關的並且可以看到在心臟、脂肪與皮下組織等地方 *PCSK1* 的 mRNA 表現量皆會因為 SNP 而造成表現量有些許的差異，此外 gnomAD 顯示在歐洲、亞洲以及非洲的等位基因的頻率都差不多（歐洲次要等位基因頻率 0.312、非洲是 0.372、亞洲是 0.324），只在台灣族群造成顯著的可能性尚未明確，其可能仍需要另一個同樣的台灣族群的進行同樣的 GWAS 分析來進行驗證這個 SNP 的顯著性。

在 HbA1c 的 GWAS 結果中，*rs7208565* 表現的顯著性非常十分的相關 ($p=5.07 \times 10^{-363}$)，並且針對此 SNP 進行探討，*rs7208565* 位於在 *FN3K* 的基因

上，轉譯出的蛋白是 Fructosamine 3-kinase (FN3K)，此蛋白是一種參與蛋白質去糖基化的酶，此基因已經在 GWAS catalog 中以及 Meta analysis 中可以發現 FN3K 其實在以前已經報導過與 HbA1c 有相關性，而且顯著性也是很高 ($p=7.09 \times 10^{-113}$)，FN3K 如果表現不穩定的話，會導致紅血球與血糖的結合不穩定，所以 *rs7208565* 的遺傳變異對於 HbA1c 是具有保護能力的[25]，此結果也與我們分析的結果有相同的趨勢 (Beta = -0.235)，然後依據 gnomAD 顯示，在東亞的等位基因頻率明顯高於歐洲族群許多(東亞是 0.495、歐洲是 0.319)，TWB 的等位基因頻率是 0.486，所以在台灣族群中，有遺傳變異的比例比歐洲族群還要高上許多，所以此 SNP 對於 HbA1c 數值的影響也會有更顯著的影響。

最後將兩個血糖指標在效應力的部分進行討論，空腹血糖的 39 個 SNPs 位點中，18 個 SNPs 位點呈現正相關 (Beta > 0)，22 個 SNPs 位點呈現負相關 (Beta < 0)，HbA1c 的 35 個 SNPs 位點中，20 個 SNPs 位點呈現正相關 (Beta > 0)，15 個 SNPs 位點呈現負相關 (Beta < 0)，正相關代表遺傳變異會造成對於性狀表現的數值上升有關，反之，負相關代表遺傳變異會造成對於性狀表現的數值下降有關，此結果表示對於台灣族群來說，空腹血糖與 HbA1c 在遺傳變異所造成的數值差，不但是多基因遺傳所影響的，並且在效應力上，都有對於數值上升以及下降所相關 SNPs 位點。

CHAPTER VI. Conclusion and Perspective

本次研究針對了 59448 名台灣族群進行血糖指標（空腹血糖以及 HbA1c）的全基因組的關聯性分析，並且在最後找到 39 個與空腹血糖具有關連的 SNPs，找到 35 個與 HbA1c 具有關聯性的 SNPs，可以看出是由多基因遺傳的方式去影響血糖指標，其中更進一步的找到了總共 4 個新發現的 SNPs 位點（空腹血糖找到 3 個、HbA1c 找到 1 個），其中由 *rs34874677* 位最有證據會影響血糖指標的數值。

本次研究上還是有許多限制因素，首先此研究皆是來自於台灣人體生物資料庫所提供的資料，其中血糖指標的測定是由受試者去醫院進行採樣並分析，因此，我們所得到的結果是必會無法避免不同儀器不同梯次上機的系統誤差，以及各個受試者在測定前的飲食控制情況、環境因素甚至是否服用血糖相關用藥的情況是無法掌控的，無法得知部分參與者的是因服用降血糖藥物而導致血糖指標下降，此外，本次研究雖然是借由 Meta analysis 來進行驗證本次研究的可信度，但是，如果有另一批台灣族群，可以藉由與我們研究完全一致得分析方法進行全基因組的關聯性分析，對於結果得認證可信度也會更高。

Part 2

利用全基因體關聯性分析探討在台灣族群中調控血糖代謝

相關罕見疾病之基因變異

Using Genome-wide Association Study to Identify Genetic
Variants for Glucose Metabolism Rare Diseases in a Taiwan
population

1960

CHAPTER I. Introduction

世界衛生組織 (WHO) 的定義，罕見疾病是一種罕見且經常使人衰弱甚至危及生命的病症，每個國家對於罕見疾病的定義也有差別，台灣對於罕見疾病的定義是指盛行率低於一萬分之一以下的疾病[26]；依據國民健康署的網站 (<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=835&pid=14367>)，截至 2021 年 08 月 03 日，公告的罕見疾病共 228 種，依疾病種類分為 18 類。依據國民健康署的通報資料 (<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4505&pid=14447>)，國人常見的罕見疾病有：多發性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS)，佔總通報人數的 11.2%、肌萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)，佔總通報人數的 10.9%、脊髓小腦退化性動作協調障礙 (Spinocerebellar Ataxia, SCA)，佔總通報人數的 7.7%。

罕見疾病在診斷上以及治療上會有瓶頸，主要原因有三，第一個是疾病的罕見，罕見到許多臨床醫師都不曾有過經驗。依據統計，罕見疾病在首次診斷的錯誤率竟高達 40%，許多罕病病患從發病到確診需要經過 5~30 年的時間，這樣子導致高達三分之一的罕見疾病病患曾接受過錯誤的治療，不但浪費醫療資源，某些藥物及侵略的治療甚至會讓患者受到不可逆的傷害[27]，第二個原因是罕見疾病的臨床表現十分的複雜，罕見疾病在不同的個體上所造成的臨床症狀有輕有重，發病年齡也不盡相同，如果對於罕見疾病臨床症狀了解的不夠深入的話，就有可能會錯失診斷良機，第三個是有些罕見疾病，其診斷依據並

非是常規的檢驗項目，所以在較少甚至初次遇到罕見疾病的臨床醫生，會遺漏掉對於罕見疾病診斷所需的檢驗項目[28]，所以在如何早期且降低誤判率的診斷罕見疾病，是臨床上一個重要的課題。

基因突變會造成罕見疾病，例如馬凡氏症 (Marfan Syndrome) 是 *FBN1* 的基因突變，常會有心血管的併發症[29]；脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 是 *SMN1* 的基因突變而導致肌肉萎縮無力[30]；而有些基因突變則會影響生理機能的代謝路徑進而導致病患產生臨床症狀，例如：苯酮尿症 (Phenylketonuria, PKU) 是 *PAH* 的基因突變導致肝臟無法生成有功能的苯丙胺酸氫化酶 (phenylalanine hydroxylase, PAH)，導致過量的苯丙胺酸 (Phenylalanine) 堆積在神經系統，引起智力低下 [31]。

雖然不同的罕見疾病會有不同的致病機轉，但學者想要去探討不同的罕見疾病是否存在共同影響疾病的分子機轉，藉由了解歸類相似疾病的臨床症狀及基因表現，試圖找出共同的致病途徑，而這對於臨床照護以及藥物開發上常常具有重大的意義，Jian Yang 團隊將 3287 個罕見疾病、3789 種的基因位點以及 1718 種的臨床表現，繪製出 RDmap，將相似臨床表現的罕見疾病進行視覺化，且可以搜尋的地圖[28]，Kwang-Il Goh 團隊將 1284 種疾病和 1777 種疾病基因結合，並且從 Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 提供疾病的臨床表徵進行統整，製作出人類疾病網路 (Human disease network, HDN)[32]，Jianhua Li 團隊將 OMIM 上疾病臨床表徵，結合了 mimMiner 與 resnikHPO 兩個

網站提供的臨床表徵進行標準化，統整出一套疾病、致病基因以及標準化後的臨床表現資料[33]，D.-S. Lee 的團隊繪製出了代謝疾病網路（metabolic disease network，MDN），將疾病與疾病之間有相似的代謝路徑、mRNA 表現連繫在一起，試圖找出可以看出酵素相關的疾病與代謝路徑之間的關聯性[34]。

本國對於罕見疾病有制定一套藥物開發的法規，跟全國法規資料庫中的罕見疾病防治及藥物法

(<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0030003>)的第一條：為防治罕見疾病之發生，及早診斷罕見疾病，加強照顧罕見疾病病人，協助病人取得罕見疾病適用藥物及維持生命所需之特殊營養食品，並獎勵與保障該藥物及食品之供應、製造與研究發展，特制定本法；第十條：中央主管機關應獎勵各級醫療機構、研究機構及罕見疾病相關團體從事罕見疾病防治工作，補助相關人力培育、研究及設備所需經費。第十五條：罕見疾病藥物經中央主管機關查驗登記或專案申請核定通過，依全民健康保險藥物給付項目及支付標準之收載程序辦理時，應徵詢審議會之意見；有以上法規可知，在政府補助方面，是務實面上鼓勵研發罕見疾病的藥物，並將其列入到全民健康保險，使得罕見疾病病患可以有效的預防疾病發生或是得到適當的治療。

本研究想要針對跟血糖相關的罕見疾病，藉由過去的文獻探討基因對於罕見疾病造成的機轉，並且結合第一部份對於血糖指標進行 GWAS 的分析，來探討罕見疾病以及台灣基因體生物資料庫之間是否有存在關聯性，進行整合性的

分析。



CHAPTER II. Specific Aims

本次研究的目的是要將血糖相關的罕見疾病進行彙整，並且針對高血糖的罕見疾病進行文獻回顧，確定目前已知的高血糖罕見疾病的致病基因、致病機轉以及藥物治療，並且結合本論文第一部分血糖指標的 GWAS 結果，找出導致罕見疾病的致病基因上可能存在的顯著 SNPs；接著針對這些基因再進行進一步探討來自於台灣基因體生物資料庫的正常人族群中，為何會有罕見疾病的致病基因的等位基因變異，是否有其他的因素會去抑制這些帶有致病基因變異的正常人能以避免疾病的發生。



CHAPTER III. Methods

3.1 血糖相關的罕見疾病

財團法人罕見疾病基金會網站中對於罕見疾病有進行統整(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/content/category_id/03/page/30)，將高達 236 種的罕見疾病，依據疾病所影響到系統分成 18 類，本次研究將挑選會影響到血糖值的罕見疾病進行探討。

3.2 罕見疾病基因數據

為了知道不同罕見疾病的致病基因以及更詳細的致病機轉，我們參考 OMIM 資料庫以及 Friederike Ehrhart 團隊提供罕見疾病與相關基因的資料庫，OMIM 裡面記載了包括基因型和臨床表徵互相相關的參考資訊、定序紀錄、圖譜和其他相關的資料庫，其詳細內記載了包括基因定位、動物模型、分子遺傳學、遺傳方式、病理機制、臨床特徵以及臨床治療方案。本研究擬藉由此網站取得要分析罕見疾病的基因定位及功能，作為基因互動或是路徑分析的基礎。

3.3 與臺灣人體生物資料庫的 GWAS 結果進行比較

合併本碩論第一個主題的 GWAS 研究結果，本次 GWAS 的研究皆是來自於台灣基因體生物資料庫的受試者，這些受試者皆是屬於健康人，想要看健康人之中是否有帶有罕見疾病的變異，並且是用何種的機轉調控去抑制疾病的發生。

3.4 罕見疾病藥物探討

針對血糖相關的罕見疾病，對於罕見疾病的用藥也是值得探討的議題，本研究會回顧文獻，探討血糖相關的罕見疾病，臨床上可以治療的用藥，或是找到尚未應用至臨床上，但可行性高的用藥。



CHAPTER IV. Results

4.1 與血糖相關的罕見疾病

與血糖相關的罕見疾病，有分為高血糖以及低血糖兩個部分，高血糖的罕見疾病有主要三個，有 Mature onset diabetes of the young (MODY)、Alstrom syndrome、以及 Wolfram Syndrome，其中 MODY 有可以依據突變位置以及臨床表徵可以細分數種，其中由 MODY 1 到 MODY 6 的亞型最為常見。低血糖的罕見疾病有 Glycogen storage disease、Fatty acid oxidation defect、Fructose intolerance、Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI) 以及 Beckwith Wiedemann Syndrome。本次研究因應對於 GWAS 研究所考量的對象是高血糖的對象，所以會針對高血糖的罕見疾病進行探討。

4.2 高血糖罕見疾病的簡略以及致病基因

高血糖的罕見疾病有 MODY、Alstrom syndrome 以及 Wolfram Syndrome，MODY 是罕見疾病中較為常見基因造成的糖尿病形式，MODY 佔所有糖尿病患者的不到 5.0%，為體染色體的顯性遺傳，患有這種糖尿病的患者常常被誤認為第一型或第二型的糖尿病，其通常發生在 25 歲之前，。MODY 與第一型糖尿病的區別在並不會導致酮酸中毒以及患者沒有胰島的自身抗體 [35-36]。MODY 與第二型糖尿病的區別在第二型糖尿病通常會是 40 歲之後發病，且其致病通常是由多基因以及生活習慣所導致，而 MODY 則是由單一基因突變所導致。MODY 的亞型主要是由 MODY1、MODY2、MODY3、

MODY4、MODY5、MODY6 為主，分別突變的基因為 *HNF4*、*GCK*、*HNF1A*、*PDX1*、*HNF1 β* 、*NEUROD1* [27-28]。Alstrom syndrome 是由 *ALMS1* 基因突變所導致的罕見疾病，屬於隱性遺傳，其症狀所導致的常常會導致嚴重的病癥，包括視覺聽覺障礙、糖尿病、心臟病以及肝腎疾病，目前致病機轉仍未明了。Wolfram Syndrome 體染色體隱性遺傳的神經退化性罕見疾病，是由 *WFS1* 或是 *CISD2* 突變所導致的，臨床上的特徵包括尿崩症、糖尿病、視神經萎縮、聽障。

4.3 罕見疾病以及 GWAS 結果的關聯性

將罕見疾病以及 GWAS 的顯著基因比對後發現，在 MODY 的突變基因中，導致 MODY2 的 *GCK* 基因、導致 MODY5 的 *HNF1 β* 以及導致 Wolfram Syndrome 的 *WFS1* 在 GWAS 上有顯著的 SNP 出現在這三個基因座上，分別是位於 *GCK* 基因上的 *rs2971672* (在空腹血糖 $p = 1.04 \times 10^{-25}$)、*rs2971670* (在空腹血糖 $p = 1.82 \times 10^{-86}$ 、在 HbA1c $p = 1.37 \times 10^{-43}$) 以及 *rs2908290* (在 HbA1c $p = 1.47 \times 10^{-14}$)、位於 *HNF1 β* 基因上的 *rs7501939* (在 HbA1c $p = 3.43 \times 10^{-12}$)、位於 *WFS1* 基因上的 *rs9998835* (在空腹血糖 $p = 9.37 \times 10^{-09}$)。

CHAPTER V. Discussion and Conclusion

本次研究針對高血糖的罕見疾病以及血糖指標的 GWAS 研究進行整合性的討論，並且找到 GWAS 結果中有 5 個 SNPs 位點是位於在 MODY2、MODY5 以及 Wolfram Syndrome 的致病基因上，包括 rs2971672、rs2971670、rs2908290、rs7501939 以及 rs9998835，以下會針對這些致病機轉以及 SNP 位點進行分析。

首先是對於 MODY2、GCK 基因以及相關 SNPs *rs2971672*、*rs2971670*、*rs2908290* 進行探討。MODY2 是由人類第七號染色體上的 GCK 基因中突變所導致的，為體染色體顯性遺傳。GCK 基因所製造的蛋白質叫做 Glucokinase，Glucokinase 具有兩個作用，第一種是將葡萄糖轉換為葡萄糖-6-磷酸，讓葡萄糖-6-磷酸參與糖解作用，第二個發生在胰島 β 細胞內，當葡萄糖濃度上升時 (Glucose > 90mg/dl)，正常的 Glucokinase 會刺激 β 細胞分泌胰島素。當 GCK 發生基因突變導致製造出的 Glucokinase，面臨葡萄糖濃度高的環境時，反應的敏感度降低，進而導致胰島素分泌的能力下降[35]。MODY2 患者的 β 細胞具有正常的製造胰島素和分泌胰島素的能力，僅有在異常高血糖濃度 (血糖濃度 > 126-144 mg/dl) 的時候，才會發現敏感度不足，導致血糖慢性輕度升高，這個情況基本上都是無併發症。根據過去的研究指出，MODY2 的患者，往往有較高的空腹血糖 [35-36]。在治療方面，通常也只需要調整飲食習慣以及生活方式即可，無須用藥 [36]。

接下來針對三個 SNPs *rs2971672*、*rs2971670*、*rs2908290* 討論，根據 gnomAD 結果顯示，三個 SNPs 的等位基因發生頻率在東亞族群中皆不低 (Minor Allele Frequency > 0.18)，並未是一般對於罕見疾病的出現頻率(發病率 1/10000)，eQTL 的結果顯示，這三個 SNPs 的遺傳變異，並未嚴重的影響到 *GCK* mRNA 的表現量。針對這個結果可以得到以下推論：第一個是在過去研究得知 MODY2 的病患中，會有較高的空腹血糖，這個結果也驗證我們在空腹血糖 GWAS 的結果中看到位在 *GCK* 的 SNPs *rs2971672*、*rs2971670* 結果顯著，第二個是我們分析的手法是由空腹血糖數值連續型得變量的結果分析，並非是診斷為糖尿病與非糖尿病的 GWAS 研究，所以才有可能納入空腹血糖數值介於在未達到糖尿病但是高於正常人 (空腹血糖介於在 126mg/dl ~ 100mg/dl 之間)的 MODY2 個案進行分析，進而發現存在 *GCK* 的 SNP。第三點是在 MODY2 的患者並無嚴重的併發症發生，所以日常生活中是屬於略為異常但又無需積極處理的亞健康人，這點與罕見疾病診斷出來的原因常是因嚴重或較為明顯的臨床表徵不符，之所以被納入罕病分析在於它並非是常見的第一型或是第二型糖尿病，再加上位於基因 *GCK* 顯著 SNPs 等位基因頻率皆不低，所以在台灣基因體生物資料庫的受試者中，會有 MODY2 的患者也是可以預想到的。

接下來針對 MODY5 的 *HNF1 β* 基因以及相關 SNP *rs7501939* 進行探討。MODY5 由人類第十七號染色體上的 *HNF1 β* 基因突變所導致的，為體染色體顯性遺傳，*HNF1 β* 基因所製造的蛋白質叫做 Hepatocyte nuclear factor 1 β ，研究上

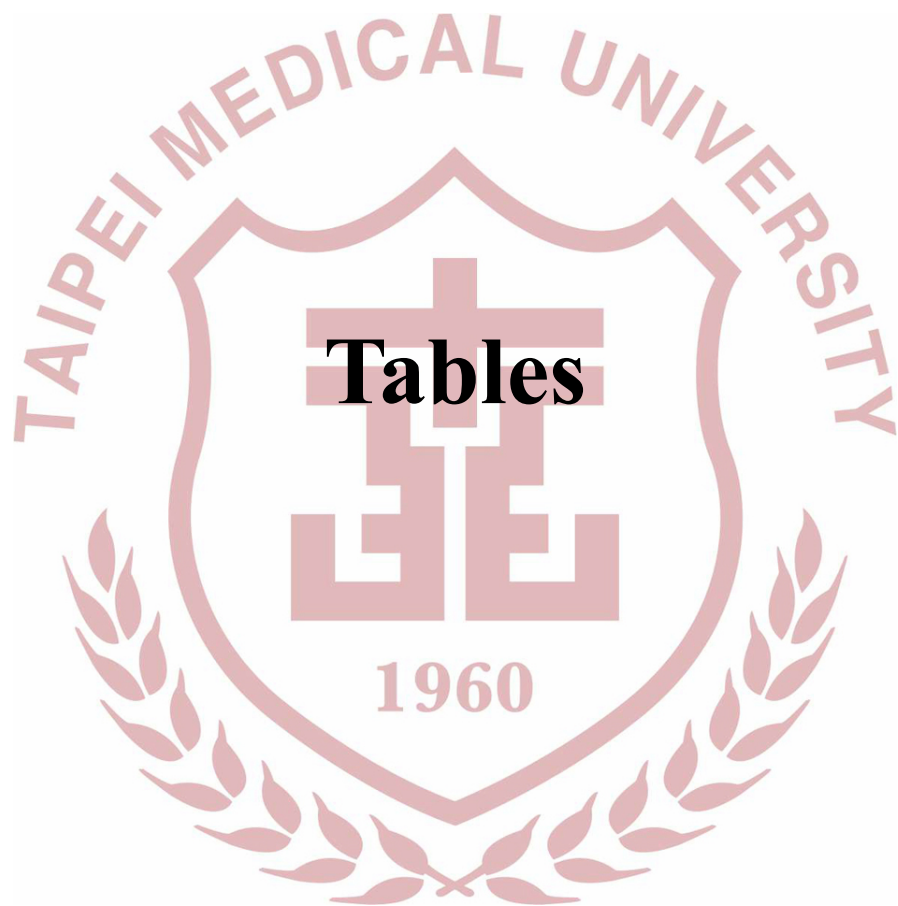
仍未知道它的致病機轉，目前已知 *HNF1 β* 的突變位點對於臨床症狀以及併發症都不盡相同，常見的臨床特徵有糖尿病、發育不良、腎囊腫或是卵巢疾病[37-39]。接下來針對 SNP *rs7501939* 進行探討，根據 gnomAD 顯示，在東亞族群，這個 SNP 的等位基因的頻率為 Minor Allele Frequency = 0.26，這個結果與我們研究的台灣的頻率接近 (Minor Allele Frequency = 0.247)，且此基因是位於 *HNF1 β* 基因的 intron 區，而在查 eQTL 後發現，過去沒有對於此 SNP 有進行 mRNA 的表現量分析，代表此 SNP 實際上對於 *HNF1 β* 在組織上的表現是否有影響，仍需要更多研究以及證據來釐清其關聯性。MODY5 的治療方面，由於它是先天性的遺傳性疾病，所以並無法完全根治，現階段會是用 sulfonylurea 或是 repaglinide 等口服降血糖的藥物治療，要是患者對於口服藥物效果不顯著，則會以直接施打胰島素來維持血糖，由於 MODY5 的臨床併發症會因個人而有所偏差，所以除了血糖相關用藥以外，都是支持性療法，對於不同臨床表徵給予不同藥物治療[37]。

最後針對 Wolfram Syndrome 的 *WFS1* 基因以及相關 SNP *rs9998835* 進行探討。Wolfram Syndrome 由人類第四號染色體上的 *WFS1* 基因突變所導致的，體染色體隱性遺傳疾病，*WFS1* 基因所製造的蛋白質叫做 Wolframin，Wolframin 蛋白位於在內質網上面，*WFS1* 基因普遍表現在各個細胞上，其中大腦、心臟以及胰島 β 細胞的表達量特別高。當 β 細胞需要分泌胰島素時，會將內質網內的鈣離子釋放到細胞質，細胞質的高濃度鈣離子會刺激 β 細胞將胰島素釋出細

胞外，如果 *WFS1* 基因產生突變的話，內質網內的鈣離子釋放到細胞質的過程失調，進而導致胰島 β 細胞分泌胰島素的能力下降，甚至會造成自身粒腺體功能降低而導致細胞凋亡，Wolfram Syndrome 不單只會造成糖尿病，也時常伴隨併發症，常見的有尿崩症、視神經萎縮與耳聾等症狀[40、41]。接下來針對 SNP *rs9998835* 進行探討，根據 gnomAD 顯示，在東亞族群，這個 SNP 的等位基因的頻率十分的低 (Minor Allele Frequency = 0.071)，這個結果也與我們研究的台灣的頻率接近 (Minor Allele Frequency = 0.078)，且此基因是位於 *WFS1* 基因的 intron 區，在 eQTL 的結果中顯示，此 mRNA 在大腦的組織表現量確實會因此有造成差異，但是並未報導在胰島細胞內 mRNA 的表現，代表此 SNP 實際上對於 *WFS1* 在胰島素分泌的影響，仍需要更多研究以及證據來釐清。在治療方面，Wolfram Syndrome 的用藥會從許多面向進行考量，首先是針對機轉進行用藥，因為 Wolfram Syndrome 主要是內質網上的離子通道失調，所以用藥方面使用由美國食品藥物管理局 FDA 所認證的 4-phenylbutyric acid (PBA) 和 tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) 等藥物，可以改善突變蛋白質通過內質網的運輸，預防患者的 β 細胞凋亡。科學家也在研究另一個改善內質網通道的 dantrolene 和其他可以改善內質網內鈣離子的穩定的藥物，看是否可以治療 Wolfram Syndrome。除了上述的藥物，科學家也指向了標靶治療的用藥，創造新的小分子來控制 Wolfram Syndrome 的內質網穩定態，維持內質網的穩定有三種：鈣離子穩定、氧化還原調節以及蛋白質的折疊，科學家發現有一種酶叫做

Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA)，它與 WFS1 結合的話，可以防止 Wolfram Syndrome 以及 β 細胞凋亡，另一個標靶用藥是用 Ryanodine receptors 和 Inositol trisphosphate receptor 等接受器作為內質網的鈣離子通道。此外，科學家針對 Wolfram Syndrome 也在致力於開發再生療法以及基因治療，利用患者的皮膚細胞誘導製造出多功能幹細胞，來製造並彌補受損的胰島 β 細胞和視網膜細胞，測試腦內的星型膠質細胞純化出的再生因子，以再生受損的神經節細胞 [41]。

總結來說，本次研究主要針對了高血糖的罕見疾病進行了文獻回顧的探討，並且結合 GWAS 的分析結果，找到顯著的 SNPs 位點，並且進行更深入的疾病分析，對於 MODY2 得到了合理的解釋，並且對於在 MODY5 以及 Wolfram Syndrome 等罕見疾病中，提供一個研究的方向。



Tables

Table 1. 彙整本次研究在台灣基因體生物資料庫的項目

TWB population	
No. of analyzed samples	59448
Age	52 ± 10.58
Sex (male%)	31.7 %
Fasting glucose	95.79 ± 20.58 mg/dl
HbA1c	5.7 ± 0.8 %

連續型變相的呈現方式是平均值±標準差；這兩個血糖指標對於糖尿病的定義是糖化血色素 (Glycated Hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ ；空腹血糖 (Fasting blood glucose) ≥ 126 mg/dL

Table 2.空腹血糖數值全基因關聯性分析研究結果

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs1260326	2	27508073	T	C	0.4917	<i>GCKR</i>	-0.066	0.00579	4.23×10^{-30}
rs895636	2	44961214	T	C	0.4201	<i>SIX3 , SIX2</i>	0.09874	0.005858	9.55×10^{-64}
rs6734923	2	168871220	G	C	0.4181	<i>SPC25</i>	0.06699	0.005931	1.39×10^{-29}
rs151057583	2	168897652	C	T	0.1092	<i>SPC25 , G6PC2</i>	-0.09345	0.009345	1.52×10^{-23}
rs1402837	2	168900844	T	C	0.4056	<i>G6PC2</i>	0.1097	0.005916	9.30×10^{-77}
rs3813814	2	172735091	A	G	0.4759	<i>RAPGEF4-AS1</i>	-0.05863	0.005798	4.88×10^{-24}
rs3774723	3	63976663	A	G	0.4026	<i>ATXN7</i>	-0.03402	0.005934	9.86×10^{-09}
rs3755934	4	1242295	T	C	0.3439	<i>CTBP1</i>	-0.04789	0.006115	4.82×10^{-15}
rs9998835	4	6291510	C	G	0.07837	<i>WFS1</i>	-0.06247	0.01088	9.37×10^{-09}

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs157512	5	56513300	C	T	0.4346	<i>C5orf67</i>	-0.03804	0.005861	8.56×10 ⁻¹¹
rs34874677	5	96366078	C	T	0.3203	<i>LOC101929710</i>	-0.03874	0.00626	6.07×10 ⁻¹⁰
rs4710941	6	20693997	T	C	0.3444	<i>CDKAL1</i>	0.06275	0.006106	8.97×10 ⁻²⁵
rs2074489	6	31272351	T	C	0.3309	<i>HLA-C</i>	0.03534	0.006139	8.58×10 ⁻⁰⁹
rs9380826	6	39069886	C	G	0.2414	<i>GLP1R</i>	-0.04833	0.006771	9.48×10 ⁻¹³
rs17168486	7	14858657	T	C	0.4799	<i>DGKB</i>	0.06217	0.005794	7.35×10 ⁻²⁷
rs1974619	7	15025675	C	T	0.3076	<i>DGKB , AGMO</i>	-0.0767	0.006284	2.90×10 ⁻³⁴
rs882021	7	44138273	C	T	0.2419	<i>MYL7</i>	-0.07704	0.006773	5.60×10 ⁻³⁰
rs2971672	7	44166307	C	A	0.4584	<i>GCK</i>	0.06101	0.00582	1.04×10 ⁻²⁵
rs2971670	7	44186502	T	C	0.1948	<i>GCK</i>	0.1447	0.007342	1.82×10 ⁻⁸⁶

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs7807429	7	100731167	C	T	0.06565	<i>EPO,ZAN</i>	-0.07056	0.01181	2.31×10 ⁻⁰⁹
rs2233580	7	127613496	T	C	0.1068	<i>PAX4</i>	0.07438	0.009431	3.10×10 ⁻¹⁵
rs3802177	8	117172786	A	G	0.4598	<i>SLC30A8</i>	-0.0758	0.005806	5.92×10 ⁻³⁹
rs74386058	9	677864	G	C	0.2428	<i>KANK1</i>	0.06659	0.006783	9.50×10 ⁻²³
rs10974438	9	4291928	C	A	0.3819	<i>GLIS3</i>	0.04593	0.00601	2.13×10 ⁻¹⁴
rs10965250	9	22133285	A	G	0.4172	<i>DMRTA1</i>	-0.08015	0.005896	4.35×10 ⁻⁴²
rs12221133	10	12211598	G	A	0.4475	<i>CDC123</i>	-0.03995	0.005815	6.41×10 ⁻¹²
rs11023840	11	2700338	T	C	0.1708	<i>KCNQ1</i>	-0.04789	0.00776	6.77×10 ⁻¹⁰
rs2299620	11	2837065	T	C	0.3585	<i>KCNQ1</i>	-0.05555	0.006073	5.85×10 ⁻²⁰
rs2168101	11	8233861	A	C	0.2986	<i>LMO1</i>	-0.04568	0.006329	5.29×10 ⁻¹³

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs28456	11	61822009	A	G	0.4184	<i>FADS2</i>	0.05049	0.005868	7.68×10 ⁻¹⁸
rs117819392	11	72803458	T	C	0.06625	<i>ATG16L2</i>	-0.06888	0.01171	4.05×10 ⁻⁰⁹
rs10830963	11	92975544	G	C	0.4313	<i>MTNR1B</i>	0.08681	0.005841	5.80×10 ⁻⁵⁰
rs56209434	13	27908320	A	G	0.4817	<i>PLUT</i>	0.04065	0.005828	3.06×10 ⁻¹²
rs488166	13	32980214	C	G	0.2169	<i>LINC00423 , KL</i>	0.05113	0.007037	3.71×10 ⁻¹³
rs7167932	15	62104079	T	C	0.3411	<i>C2CD4B</i>	-0.06737	0.006131	4.34×10 ⁻²⁸
rs12591335	15	77482552	A	G	0.4274	<i>HMG20A</i>	0.03229	0.005877	3.92×10 ⁻⁰⁸
rs12922649	16	56036461	A	G	0.3906	<i>CES5A</i>	0.03364	0.005958	1.64×10 ⁻⁰⁸
rs11650716	17	69545194	G	C	0.2921	<i>MAP2K6</i>	-0.03836	0.006438	2.55×10 ⁻⁰⁹
rs6048206	20	22580744	C	T	0.1405	<i>FOXA2</i>	-0.09836	0.008359	5.78×10 ⁻³²

附注：SNP=Single Nucleotide Polymorphism. Chr=Chromosome. Position=Base Pair Position. MAF=Minor Allele Frequency. Ref=Reference allele. Alt=Alternative allele.

P value 顯著性定義為 Genome-wide significance ($P \text{ value} < 5 \times 10^{-8}$)，列出的 SNPs 的皆是 Conditional independent SNPs，Nearest Gene 皆是利用 Annovar 軟體在 hg38 版本進行基因註釋



Table 3. HbA1c 數值全基因關聯性分析研究結果

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs181860403	1	25408840	G	T	0.290	<i>RHCE</i>	0.03923	0.006424	1.02×10^{-09}
rs12037987	1	112500200	C	T	0.303	<i>WNT2B</i>	-0.03476	0.006296	3.37×10^{-08}
rs12037778	1	156315073	G	A	0.252	<i>CCT3</i>	-0.08261	0.006693	5.33×10^{-35}
rs340515	2	44961231	G	T	0.436	<i>SIX3, SIX2</i>	0.05699	0.005863	2.47×10^{-22}
rs72858496	2	144452349	T	C	0.073	<i>ZEB2</i>	0.06113	0.01112	3.86×10^{-08}
rs34177044	2	168897975	A	G	0.410	<i>SPC25, G6PC2</i>	0.06146	0.005952	5.38×10^{-25}
rs4686697	3	185798795	T	C	0.244	<i>IGF2BP2</i>	0.04513	0.006793	3.06×10^{-11}
rs7656416	4	1260747	T	C	0.340	<i>CTBP1-DT</i>	-0.04613	0.00613	5.26×10^{-14}
rs9356744	6	20685255	C	T	0.350	<i>CDKAL1</i>	0.07149	0.006073	5.46×10^{-32}

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs9296285	6	39072693	G	A	0.238	<i>GLP1R</i>	-0.04374	0.006803	1.28×10 ⁻¹⁰
rs35786788	6	135097904	A	G	0.223	<i>HBS1L , MYB</i>	-0.05254	0.006969	4.73×10 ⁻¹⁴
rs1974619	7	15025675	C	T	0.3076	<i>DGKB , AGMO</i>	-0.04312	0.006289	7.06×10 ⁻¹²
rs2908290	7	44176538	A	G	0.4579	<i>GCK</i>	0.04474	0.005818	1.47×10 ⁻¹⁴
rs2971670	7	44186502	T	C	0.1948	<i>GCK</i>	0.1018	0.007353	1.37×10 ⁻⁴³
rs2233580	7	127613496	T	C	0.1068	<i>PAX4</i>	0.099	0.009427	8.48×10 ⁻²⁶
rs4737010	8	41772929	G	A	0.4617	<i>ANK1</i>	-0.03876	0.0 05814	2.62×10 ⁻¹¹
rs3802177	8	117172786	A	G	0.4598	<i>SLC30A8</i>	-0.06282	0.005808	2.89×10 ⁻²⁷
rs10974438	9	4291928	C	A	0.3819	<i>GLIS3</i>	0.03862	0.006011	1.32×10 ⁻¹⁰
rs10965250	9	22133285	A	G	0.4172	<i>DMRTA1</i>	-0.06874	0.005899	2.22×10 ⁻³¹

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs12221133	10	12211598	G	A	0.4475	<i>CDC123</i>	-0.04994	0.005814	8.73×10 ⁻¹⁸
rs10882092	10	92619466	G	A	0.3373	<i>KIF11</i>	0.03855	0.006164	4.00×10 ⁻¹⁰
rs523040	11	256161	C	T	0.4859	<i>PSMD13 , NLRP6</i>	0.03516	0.005834	1.67×10 ⁻⁰⁹
rs129074	11	2712895	G	A	0.1457	<i>KCNQ1</i>	-0.05067	0.008301	1.03×10 ⁻⁰⁹
rs2299620	11	2837065	T	C	0.3585	<i>KCNQ1</i>	-0.08448	0.006065	4.22×10 ⁻⁴⁴
rs10734252	11	17383292	G	A	0.377	<i>NCR3LG1,KCNJ11</i>	0.03449	0.005994	8.71×10 ⁻⁰⁹
rs10830963	11	92975544	G	C	0.4313	<i>MTNR1B</i>	0.05695	0.005847	2.03×10 ⁻²²
rs77352898	12	31285456	C	T	0.166	<i>SINHCAF</i>	0.04447	0.04447	1.16×10 ⁻⁰⁸
rs4886869	15	77507315	G	A	0.3474	<i>HMG20A</i>	0.03406	0.03406	2.64×10 ⁻⁰⁸
rs1211375	16	190281	A	C	0.4962	<i>LUC7L</i>	0.04111	0.04111	1.46×10 ⁻¹²

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	MAF	Nearest Gene	Beta	Standard error	P value
rs551118	16	88789676	C	G	0.3751	<i>PIEZO1, CDT1</i>	-0.04707	-0.04707	7.10×10^{-15}
rs2874255	17	28863460	T	C	0.2447	<i>MIR4732, FLOT2</i>	-0.03883	-0.0389	8.44×10^{-09}
rs7501939	17	37741165	T	C	0.2473	<i>HNF1B</i>	0.04668	0.046738	3.43×10^{-12}
rs2748427	17	78125783	G	A	0.2824	<i>TMC6</i>	0.07708	0.076931	4.72×10^{-33}
rs7208565	17	82738816	C	T	0.4856	<i>FN3K</i>	-0.235	-0.24719	5.07×10^{-363}
rs59616136	19	17141231	A	G	0.364	<i>MYO9B</i>	-0.04175	-0.04175	4.26×10^{-12}

附注：SNP=Single Nucleotide Polymorphism. Chr= Chromosome. Position=Base Pair Position. MAF= Minor Allele Frequency. Ref= Reference allele. Alt= Alternative allele.

P value 顯著性定義為 Genome-wide significance ($P \text{ value} < 5 \times 10^{-8}$)，列出的 SNPs 的皆是 Conditional independent

SNPs，Nearest Gene 皆是利用 Annovar 軟體在 hg38 版本進行基因註釋

Table 4. 空腹血糖 GWAS 結果進行 Meta analysis

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs10830963	11	92975544	C	G	MTNR1B	-0.064	0.0012	1.87×10^{-637}	-----?	0.00
rs560887	2	169,763,148	T	C	G6PC2	-0.057	0.0012	2.31×10^{-519}	?-----+	0.00
rs563694	2	169,774,071	A	C	ABCB11	0.064	0.0016	5.10×10^{-353}	?+++++??	0.00
rs573225	2	169,757,541	A	G	G6PC2	0.063	0.0016	8.00×10^{-337}	?+++++??	0.00
rs2971670	7	44186502	T	C	GCK	0.056	0.0015	8.27×10^{-311}	+++++??	0.27
rs1402837	2	169,757,354	T	C	G6PC2	0.054	0.0015	8.50×10^{-291}	+++++??	0.24
rs1799884	7	44,229,068	T	C	GCK	0.052	0.0016	1.57×10^{-237}	?+++++??	0.44
rs2908286	7	44,234,737	T	C	GCK	0.052	0.0016	2.25×10^{-232}	?+++++??	0.48
rs6975024	7	44,231,886	T	C	GCK	-0.052	0.0016	4.83×10^{-231}	?-----??	0.00
rs10466351	11	92,697,981	T	C	MTNR1B	0.052	0.0016	1.36×10^{-228}	?+++++??	0.03
rs878521	7	44,255,643	A	G	CAMK2B	0.049	0.0016	3.93×10^{-207}	?+++++??	0.00
rs11523890	11	92,679,778	T	C	MTNR1B	0.047	0.0016	1.86×10^{-187}	?+++++??	0.00
rs10830962	11	92,698,427	C	G	MTNR1B	-0.046	0.0016	5.47×10^{-180}	?-----??	0.00
rs3757840	7	44,231,216	T	G	GCK	0.044	0.0016	4.51×10^{-167}	?+++++??	0.14
rs111485380	2	169,754,123	T	C	G6PC2	0.041	0.0016	2.49×10^{-148}	?+++++??	0.00
rs2971671	7	44,211,337	T	C	GCK	-0.040	0.0016	2.49×10^{-135}	?-----??	0.93
rs17539351	2	169,766,560	T	C	G6PC2	-0.040	0.0016	3.08×10^{-135}	?-----??	0.00
rs1260326	2	27508073	T	C	GCKR	-0.033	0.0016	7.51×10^{-120}	-----??	0.01
rs7113297	11	92,671,744	T	C	MTNR1B	0.035	0.0016	1.69×10^{-108}	?+++++??	0.00
rs4607517	7	44235668	A	G	GCK	0.041	0.0020	4.32×10^{-97}	?????+?	1.00
rs780093	2	27,742,603	T	C	GCKR	-0.031	0.0016	5.02×10^{-86}	?-----??	0.03
rs3755158	2	169,792,188	C	G	ABCB11	-0.031	0.0016	1.14×10^{-85}	?-----??	0.00
rs11708067	3	123,065,778	A	G	ADCY5	0.023	0.0012	5.54×10^{-78}	?+++++??	0.00
rs10228796	7	15,064,190	C	G	AGMO	-0.029	0.0016	6.25×10^{-71}	?-----??	0.04
rs9650069	8	118,204,020	T	C	SLC30A8	-0.028	0.0016	1.15×10^{-69}	?-----??	0.00
rs10487796	7	15,063,430	A	T	AGMO	-0.028	0.0016	1.16×10^{-69}	?-----??	0.02
rs895636	2	44961214	T	C	SIX3 , SIX2	0.099	0.0056	9.55×10^{-64}	+???????	0.00
rs2191346	7	15,053,878	C	G	DGKB	-0.026	0.0016	6.09×10^{-60}	?-----??	0.00
rs10838524	11	45,870,177	A	G	CRY2	0.025	0.0016	6.71×10^{-55}	?+++++??	0.39
rs10974438	9	4,291,928	A	C	GLIS3	-0.022	0.0016	3.56×10^{-53}	-----??	0.04
rs7115753	11	45,912,013	A	G	MAPK8IP1	0.024	0.0016	2.22×10^{-51}	?+++++??	0.21
rs79354397	11	92,708,961	T	C	MTNR1B	-0.024	0.0016	1.17×10^{-50}	?-----??	0.03
rs780094	2	27741237	T	C	GCKR	-0.029	0.0020	1.16×10^{-49}	?????-?	1.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs13430620	2	169,768,891	A	C	G6PC2	0.025	0.0017	7.36×10^{-49}	??++++??	0.25
rs6113722	20	22,557,099	A	G	LINC00261	-0.018	0.0012	7.81×10^{-48}	?-----?	0.00
rs7163757	15	62,391,608	T	C	C2CD4A	-0.022	0.0016	1.43×10^{-44}	?-----??	0.71
rs1574285	9	4,283,137	T	G	GLIS3	-0.022	0.0016	1.96×10^{-44}	?-----??	0.08
rs7903146	10	114,758,349	T	C	TCF7L2	0.022	0.0016	2.10×10^{-44}	?+++++??	0.00
rs114764002	2	169,776,141	A	T	ABCB11	0.023	0.0017	4.27×10^{-44}	??+++.-??	0.00
rs34872471	10	114,754,071	T	C	TCF7L2	-0.022	0.0016	9.19×10^{-44}	?+----??	0.00
rs6876986	5	95,703,329	C	G	PCSK1	-0.022	0.0016	9.62×10^{-44}	?-----??	0.30
rs3833331	20	22,562,326	A	AG	FOXA2	0.022	0.0016	2.69×10^{-43}	?+++++??	0.00
rs1820176	5	95,696,585	T	C	PCSK1	0.022	0.0016	7.84×10^{-43}	?+++++??	0.15
rs10965250	9	22133285	A	G	DMRTA1	-0.068	0.0059	4.35×10^{-43}	-???????	0.00
rs10281892	7	14,919,852	A	G	DGKB	-0.022	0.0016	1.20×10^{-42}	?-----?+	0.00
rs13266634	8	118,184,783	T	C	SLC30A8	-0.019	0.0014	3.15×10^{-40}	?-----?	0.00
rs11619319	13	28,487,599	A	G	PDX1-AS1	-0.017	0.0012	3.26×10^{-40}	??????+?	0.37
rs2191349	7	15064309	T	G	DGKB/TMEM195	0.026	0.0020	3.51×10^{-40}	?-----??	1.00
rs61875120	10	114,753,259	T	C	TCF7L2	-0.021	0.0016	7.33×10^{-40}	?-----?	0.00
rs340874	1	214,159,256	T	C	PROX1-AS1	-0.016	0.0012	1.05×10^{-39}	?-----??	0.55
rs1604038	3	170,709,193	T	C	SLC2A2	-0.021	0.0016	2.44×10^{-39}	?-----??	0.74
rs1337918	20	22,567,608	A	C	LINC01384	-0.021	0.0016	4.98×10^{-39}	-----??	0.00
rs3802177	8	117172786	A	G	SLC30A8	-0.076	0.0058	5.92×10^{-39}	-???????	0.00
rs56100844	2	169,786,707	T	G	ABCB11	0.021	0.0016	1.07×10^{-38}	?+++++??	0.00
rs199666154	2	169,800,434	G	GT	ABCB11	-0.021	0.0016	1.81×10^{-38}	?+---+??	0.00
rs57884925	9	4,285,119	C	G	GLIS3	-0.020	0.0016	5.05×10^{-36}	?-----??	0.03
rs35011531	10	113,032,095	T	C	ADRA2A	-0.020	0.0016	6.35×10^{-35}	?-----??	0.16
rs1974619	7	15025675	C	T	DGKB	-0.077	0.0063	2.90×10^{-34}	+???????	0.00
rs10811660	9	22,134,068	A	G	CDKN2B-AS1	-0.019	0.0016	1.15×10^{-33}	?-----??	0.30
rs9987289	8	9,183,358	A	G	LOC157273	0.019	0.0016	2.60×10^{-33}	?+++++??	0.15
rs4841132	8	9,183,596	A	G	LOC157273	0.019	0.0016	3.27×10^{-33}	?+++++??	0.08
rs12784552	10	113,036,354	A	G	ADRA2A	0.019	0.0016	3.41×10^{-32}	?+++++??	0.01
rs6048206	20	22580744	C	T	FOXA2	-0.098	0.0084	5.78×10^{-32}	-???????	0.00
rs7012637	8	9,173,209	A	G	LOC157273	-0.018	0.0016	7.29×10^{-31}	?-----??	0.01
rs9348441	6	20,680,678	A	T	CDKAL1	0.018	0.0016	1.12×10^{-30}	?+++++??	0.19
rs882021	7	44138273	C	T	MYL7	-0.077	0.0068	5.60×10^{-30}	-???????	0.00
rs6734923	2	168871220	G	C	SPC25	0.067	0.0059	1.39×10^{-29}	+???????	0.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs11603349	11	72,460,694	T	C	ARAP1	0.018	0.0016	2.33×10^{-29}	+++++??	0.22
rs77464186	11	72,460,398	A	C	ARAP1	0.018	0.0016	2.78×10^{-29}	+++++??	0.35
rs3215234	3	170,724,091	G	GT	SLC2A2	0.018	0.0016	1.12×10^{-28}	+++++??	0.00
rs10501320	11	47,293,799	C	G	MADD	-0.018	0.0016	1.95×10^{-28}	+----??	0.00
rs7167932	15	62104079	T	C	C2CD4B	-0.067	0.0061	4.34×10^{-28}	-???????	0.00
rs7167932	15	62104079	T	C	C2CD4B	-0.067	0.0061	4.34×10^{-28}	+???????	0.00
rs11605924	11	45873091	A	C	CRY2	0.021	0.0020	1.18×10^{-26}	?????+?	1.00
rs576674	13	33,554,302	A	G	KL	-0.013	0.0012	3.36×10^{-26}	?-----?	0.06
rs2971672	7	44166307	C	A	GCK	0.061	0.0058	1.04×10^{-25}	+???????	0.00
rs174583	11	61,609,750	T	C	FADS2	-0.017	0.0016	2.26×10^{-25}	?--+--??	0.00
rs2075423	1	214,154,719	T	G	PROX1-AS1	-0.017	0.0016	4.34×10^{-25}	?-----??	0.58
rs4710941	6	20693997	T	C	CDKAL1	0.063	0.0061	8.97×10^{-25}	+???????	0.00
rs3813814	2	172735091	A	G	RAPGEF4-AS1	-0.059	0.0058	4.88×10^{-24}	-???????	0.00
rs4506565	10	114756041	A	T	TCF7L2	-0.020	0.0020	7.65×10^{-24}	??????-?	1.00
rs151057583	2	168897652	C	T	SPC25, G6PC2	-0.093	0.0093	1.52×10^{-23}	-?????	0.00
rs74386058	9	677864	G	C	KANK1	0.067	0.0068	9.50×10^{-23}	+???????	0.00
rs507666	9	136,149,399	A	G	ABO	0.014	0.0014	1.00×10^{-21}	+++++?-+	0.07
rs983309	8	9177732	T	G	PPP1R3B	0.019	0.0020	2.09×10^{-21}	?????+?	1.00
rs2108349	7	50,786,663	A	G	GRB10	-0.015	0.0016	3.64×10^{-21}	?----+??	0.03
rs157512	5	56513300	T	C	C5orf67	0.012	0.0016	9.03×10^{-21}	+++++??	0.25
rs2299620	11	2837065	T	C	KCNQ1	-0.056	0.0061	5.85×10^{-20}	-???????	0.00
rs3778321	6	7,250,270	A	G	RREB1	-0.015	0.0016	1.03×10^{-19}	?-----??	0.52
rs16913693	9	111,680,359	T	G	IKBKAP	0.011	0.0012	1.16×10^{-19}	?-+++--?	0.00
rs2839671	10	26,505,822	A	G	GAD2	-0.014	0.0016	1.04×10^{-18}	?-----??	0.31
rs1371614	2	27,152,874	T	C	DPYSL5	0.014	0.0016	3.56×10^{-18}	+++++.-??	0.17
rs3829109	9	139,256,766	A	G	DNLZ	-0.010	0.0012	6.59×10^{-18}	?-----+	0.00
rs10885122	10	113042093	T	G	ADRA2A	-0.017	0.0020	7.09×10^{-18}	??????-?	1.00
rs28456	11	61822009	A	G	FADS2	0.050	0.0059	7.68×10^{-18}	+???????	0.00
rs174550	11	61571478	T	C	FADS1	0.017	0.0020	8.78×10^{-18}	?????+?	1.00
rs138917529	7	44,235,694	A	T	YKT6	0.014	0.0016	3.01×10^{-17}	+++++??	0.13
rs2302593	19	46,196,634	C	G	QPCTL	0.010	0.0012	5.33×10^{-17}	+++++.-?	0.12
rs10717442	11	47,340,680	A	AT	MADD	0.013	0.0016	6.54×10^{-17}	?-++++??	0.01
rs2168101	11	8233861	A	C	LMO1	-0.010	0.0016	1.14×10^{-16}	----+.-??	0.28
rs34228231	11	47,820,241	A	G	NUP160	-0.013	0.0016	1.27×10^{-16}	?--+--??	0.00
rs4869272	5	95539448	T	C	PCSK1	0.016	0.0020	2.03×10^{-16}	?????+?	1.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs145353824	2	169,765,277	A	C	G6PC2	-0.013	0.0016	2.31×10^{-16}	?+----??	0.00
rs6598541	15	99,271,135	A	G	IGF1R	0.013	0.0016	1.08×10^{-15}	?+++++??	0.77
rs11610045	12	133,063,768	A	G	FBRSL1	0.013	0.0016	1.45×10^{-15}	?+++++??	0.76
rs114691375	2	169,813,318	A	T	ABCB11	0.013	0.0016	2.65×10^{-15}	?-+++--??	0.02
rs2233580	7	127613496	T	C	PAX4	0.074	0.0094	3.10×10^{-15}	+????????	0.00
rs1288855	14	100,830,818	A	C	WARS	-0.013	0.0016	4.32×10^{-15}	?---+??	0.02
rs2237896	11	2,858,440	A	G	KCNQ1	-0.013	0.0016	4.36×10^{-15}	?---+??	0.00
rs3755934	4	1242295	T	C	CTBP1	-0.048	0.0061	4.82×10^{-15}	-????????	0.00
rs11603334	11	72432985	A	G	ARAP1	-0.015	0.0020	5.52×10^{-15}	??????-?	1.00
rs6538804	12	97,848,910	C	G	RMST	0.012	0.0016	6.32×10^{-15}	?++++-??	0.17
rs10811661	9	22134094	T	C	CDKN2B	0.015	0.0020	6.71×10^{-15}	??????+?	1.00
rs35188816	3	185,526,108	CA	C	IGF2BP2	-0.012	0.0016	7.03×10^{-15}	?-----??	0.29
rs7034200	9	4289050	A	C	GLIS3	0.015	0.0020	1.28×10^{-14}	??????+?	1.00
rs2237897	11	2,858,546	T	C	KCNQ1	-0.012	0.0016	1.79×10^{-14}	?---+??	0.00
rs7631557	3	185,513,646	C	G	IGF2BP2	0.012	0.0016	2.13×10^{-14}	?+++++??	0.26
rs16851397	3	141,134,818	A	G	ZBTB38	0.012	0.0016	2.58×10^{-14}	?+++--+??	0.41
rs4930011	11	2,856,658	C	G	KCNQ1	-0.012	0.0016	3.12×10^{-14}	?-----??	0.03
rs75098673	3	141,094,338	T	C	ZBTB38	-0.012	0.0016	4.63×10^{-14}	?-----??	0.31
rs642157	9	33,344,252	A	T	NFX1	0.012	0.0016	7.60×10^{-14}	?+++++??	0.12
rs11558471	8	118185733	A	G	SLC30A8	0.013	0.0017	8.46×10^{-14}	??????+-	0.00
rs7944584	11	47336320	A	T	MADD	0.013	0.0017	1.27×10^{-13}	??????+-	0.00
rs7178572	15	77,747,190	A	G	HMG20A	-0.012	0.0016	1.41×10^{-13}	?-----??	0.90
rs6943153	7	50791579	T	C	GRB10	0.015	0.0020	1.81×10^{-13}	??????+?	1.00
rs2657879	12	56,865,338	A	G	GLS2	-0.009	0.0012	2.22×10^{-13}	?-----?	0.56
rs267738	1	150,940,625	T	G	CERS2	0.012	0.0016	2.60×10^{-13}	?+++++??	0.42
rs10305457	6	39,034,095	T	C	GLP1R	0.012	0.0016	2.81×10^{-13}	?+++--+??	0.09
rs11633054	15	77,747,276	A	G	HMG20A	-0.012	0.0016	2.95×10^{-13}	?-----??	0.86
rs7708285	5	76,425,867	A	G	ZBED3-AS1	-0.009	0.0012	3.22×10^{-13}	?---+--?	0.33
rs896854	8	95,960,511	T	C	TP53INP1	0.012	0.0016	3.35×10^{-13}	?+++++??	0.57
rs488166	13	32980214	C	G	LINC00423 , KL	0.051	0.0070	3.71×10^{-13}	+????????	0.00
rs6662924	1	100,894,419	A	C	CDC14A	0.012	0.0016	4.08×10^{-13}	?+++--+??	0.20
rs8003022	14	90,038,821	A	G	FOXN3	-0.012	0.0016	5.60×10^{-13}	?-----??	0.95
rs7582529	2	169,742,758	T	G	SPC25	-0.011	0.0016	7.75×10^{-13}	?-----??	0.00
rs12055786	6	153,431,125	T	C	RGS17	0.011	0.0016	8.44×10^{-13}	?+++--+??	0.07
rs9380826	6	39069886	C	G	GLP1R	-0.048	0.0068	9.48×10^{-13}	-????????	0.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs12712928	2	45,192,080	C	G	SIX3	0.011	0.0016	1.17×10^{-13}	?+-+??	0.00
rs7095788	10	95,384,152	T	C	PDE6C	-0.011	0.0016	1.22×10^{-13}	?---+??	0.24
rs492594	2	169,764,176	C	G	G6PC2	0.010	0.0014	1.72×10^{-13}	?-+-?+	0.00
rs35889227	14	90,055,468	T	G	FOXN3	-0.011	0.0016	2.76×10^{-12}	?-----??	0.86
rs56209434	13	27908320	A	G	PLUT	0.041	0.0059	3.06×10^{-12}	+???????	0.00
rs6808574	3	187,740,523	T	C	LPP-AS2	-0.011	0.0016	4.52×10^{-12}	?----+??	0.03
rs877273	2	27,140,022	T	C	DPYSL5	0.011	0.0016	4.53×10^{-12}	?-+++??	0.00
rs8914	11	46,699,124	A	G	ARHGAP1	-0.011	0.0016	4.73×10^{-12}	?+----??	0.10
rs78132593	1	150,868,102	A	C	ARNT	-0.011	0.0016	6.20×10^{-12}	?---+??	0.41
rs12221133	10	12211598	G	A	CDC123	-0.050	0.0058	6.41×10^{-12}	-???????	0.00
rs6731931	2	173,593,726	T	C	RAPGEF4-AS1	-0.011	0.0016	6.82×10^{-12}	?----+??	0.09
rs348330	1	229,672,955	A	G	ABCB10	-0.011	0.0016	9.90×10^{-12}	?-+++??	0.55
rs67070387	7	75,836,023	T	C	SRRM3	0.011	0.0016	9.94×10^{-12}	?+----??	0.89
rs4862423	4	185,726,548	T	C	ACSL1	0.011	0.0016	1.02×10^{-11}	?---+??	0.92
rs7962128	12	121,907,336	A	G	KDM2B	-0.011	0.0016	1.46×10^{-11}	?----+??	0.96
rs183381538	2	43,775,309	A	C	THADA	-0.011	0.0016	1.70×10^{-11}	?-+++??	0.00
rs17265513	20	39,832,628	T	C	ZHX3	-0.011	0.0016	1.70×10^{-11}	?+----??	0.01
rs6489811	12	121,893,626	A	G	KDM2B	-0.011	0.0016	1.86×10^{-11}	?---+??	0.89
rs3783347	14	100839261	T	G	WARS	-0.013	0.0020	2.31×10^{-11}	?----+??	1.00
rs78996387	2	169,238,040	T	C	CERS6	-0.011	0.0016	2.32×10^{-11}	?-+++??	0.02
rs2238435	16	4,014,282	C	G	ADCY9	0.011	0.0016	2.97×10^{-11}	?+----??	0.48
rs10747083	12	133041618	A	G	P2RX2	0.013	0.0020	5.38×10^{-11}	??????+?	1.00
rs194520	7	89,854,446	T	G	STEAP2	-0.010	0.0016	7.54×10^{-11}	?-----??	0.99
rs12452315	17	45,479,446	A	C	EFCAB13	-0.010	0.0016	1.02×10^{-10}	?-----??	0.59
rs10769572	11	49,313,235	A	G	FOLH1	0.010	0.0016	1.03×10^{-10}	?+++++??	0.01
rs58925536	7	75,654,574	T	C	STYXL1	0.010	0.0016	1.76×10^{-10}	?+++++??	0.83
rs13242882	7	89,800,053	A	T	STEAP2-AS1	-0.010	0.0016	1.79×10^{-10}	?-----??	0.99
rs190355720	4	1,297,720	T	C	MAEA	-0.010	0.0016	2.07×10^{-10}	?-----??	0.78
rs6072275	20	39743905	A	G	TOP1	0.013	0.0020	2.15×10^{-10}	??????+?	1.00
rs189548	2	54,941,112	A	G	EML6	-0.010	0.0016	2.61×10^{-10}	?----+??	0.36
rs9940149	16	300,641	A	G	ITFG3	-0.010	0.0016	3.11×10^{-10}	?-----??	0.38
rs841572	1	43,436,051	A	G	SLC2A1-AS1	-0.010	0.0016	3.13×10^{-10}	?---+??	0.15
rs34874677	5	96366078	C	T	LOC101929710	-0.039	0.0063	6.07×10^{-10}	+???????	0.00
rs11023840	11	2700338	T	C	KCNQ1	-0.048	0.0078	6.77×10^{-10}	-???????	0.00
rs55841377	7	44,145,178	C	G	AEBP1	0.010	0.0016	1.01×10^{-09}	?+++++??	0.01

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs148134482	3	152,170,733	A	AG	MBNL1	-0.010	0.0016	1.02×10^{-09}	?----??	0.58
rs11920090	3	170717521	A	T	SLC2A2	-0.010	0.0017	1.07×10^{-09}	?????-+	0.00
rs115640879	2	28,268,742	T	C	BRE	-0.010	0.0016	1.13×10^{-09}	?+---+??	0.00
rs3757970	8	145,546,036	A	G	DGAT1	-0.010	0.0016	1.27×10^{-09}	?--+--??	0.09
rs1635852	7	28,189,411	T	C	JAZF1	0.010	0.0016	1.52×10^{-09}	?+++++??	0.96
rs1761880	6	117,259,777	A	C	RFX6	0.010	0.0016	1.55×10^{-09}	?+++++??	0.29
rs143960646	17	27,588,980	CAG	C	NUFIP2	0.010	0.0016	1.56×10^{-09}	?+++++??	0.71
rs1483121	11	48,333,360	A	G	OR4S1	-0.010	0.0016	2.11×10^{-09}	?----+??	0.18
rs10305492	6	39,046,794	A	G	GLP1R	-0.009	0.0015	2.16×10^{-09}	??--+-?+	0.00
rs7807429	7	100731167	C	T	<i>EPO,ZAN</i>	-0.071	0.0118	2.31×10^{-09}	+???????	0.00
rs11650716	17	69545194	G	C	<i>MAP2K6</i>	-0.038	0.0064	2.55×10^{-09}	+???????	0.00
rs7729395	5	102,100,576	T	C	LINC00491	-0.010	0.0016	2.76×10^{-09}	?----??	0.84
rs2232326	2	169,764,491	T	C	G6PC2	0.008	0.0014	2.94×10^{-09}	?+++++?-	0.00
rs9368222	6	20686996	A	C	CDKAL1	0.012	0.0020	2.99×10^{-09}	??????+?	1.00
rs2025704	6	43,816,377	T	C	LINC01512	0.009	0.0016	3.38×10^{-09}	?+++++??	0.16
rs6878122	5	76,427,311	A	G	ZBED3-AS1	-0.009	0.0016	3.78×10^{-09}	?---+??	0.38
rs117819392	11	72803458	T	C	<i>ATG16L2</i>	-0.069	0.0117	4.05×10^{-09}	-???????	0.00
rs13064576	3	49,642,430	T	C	BSN	-0.009	0.0016	4.95×10^{-09}	?----??	0.81
rs689	11	2,182,224	A	T	INS; INS-IGF2	0.009	0.0016	5.63×10^{-09}	?-++++??	0.01
rs3842753	11	2,181,060	T	G	INS; INS-IGF2	0.009	0.0016	6.50×10^{-09}	?-++++??	0.02
rs141107738	2	40,444,081	T	C	SLC8A1; SLC8A1-AS1	-0.009	0.0016	7.22×10^{-09}	?----??	0.05
rs13274117	8	81,048,558	A	G	TPD52	0.009	0.0016	7.35×10^{-09}	?+++++??	0.31
rs1880900	17	17,344,122	T	C	MED9	0.009	0.0016	7.41×10^{-09}	?+++++??	0.86
rs12541643	8	81,076,874	T	C	TPD52	0.009	0.0016	8.27×10^{-09}	?+-+??	0.20
rs2074489	6	31272351	T	C	<i>HLA-C</i>	0.035	0.0061	8.58×10^{-09}	+???????	0.00
rs1046521	10	64,914,467	A	G	NRBF2	-0.009	0.0016	8.93×10^{-09}	?----??	0.96
rs39713	22	30,343,186	T	C	MTMR3	-0.009	0.0016	1.10×10^{-08}	----??	0.50
rs9998835	4	6291510	C	G	<i>WFS1</i>	-0.062	0.0109	9.37×10^{-09}	-???????	0.00
rs3774723	3	63976663	A	G	<i>ATXN7</i>	-0.034	0.0059	9.86×10^{-09}	-???????	0.00
rs4132537	3	100,220,307	A	G	TMEM45A	-0.009	0.0016	1.13×10^{-08}	?----??	0.61
rs10781511	9	139,280,766	A	G	SNAPC4	-0.009	0.0016	1.42×10^{-08}	?----??	0.69
rs7572235	2	222,068,602	A	G	EPHA4	-0.009	0.0016	1.62×10^{-08}	?----??	0.17

rs12922649	16	56036461	A	G	<i>CES5A</i>	0.033	0.0060	1.64×10^{-08}	+???????	
rs4498979	11	51,331,325	A	G	<i>OR4A5</i>	0.009	0.0016	2.06×10^{-08}	?+++++??	0.12
rs10743026	11	7,575,745	C	G	<i>PPFIBP2</i>	0.009	0.0016	2.24×10^{-08}	?+++++??	0.84
rs12142172	1	3,107,287	T	C	<i>PRDM16</i>	-0.009	0.0016	2.26×10^{-08}	?-----??	0.04
rs12315434	12	57,780,936	A	C	<i>INHBC</i>	0.009	0.0016	3.01×10^{-08}	?+++++??	0.75
rs9379084	6	7,231,843	A	G	<i>RREB1</i>	-0.009	0.0016	3.68×10^{-08}	?-----??	0.35
rs3733977	5	167,957,554	A	G	<i>FBLL1</i>	0.009	0.0016	3.73×10^{-08}	?+++++??	0.99
rs12591335	15	77482552	A	G	<i>HMG20A</i>	0.032	0.0059	3.92×10^{-08}	+???????	
rs5830819	2	45,190,056	A	AC	<i>SIX3</i>	-0.009	0.0016	4.07×10^{-08}	?-----??	0.00
rs189651013	3	192,402,050	A	T	<i>FGF12</i>	0.009	0.0017	4.15×10^{-08}	??++-???	0.85

附注：SNP=Single Nucleotide Polymorphism. Chr= Chromosome.

Position=Base Pair Position. Ref= Reference allele. Alt= Alternative allele. *B*=Beta value. SE=Standard error.

Direction：

左到右的的族群分別是

1. 本次論文

2-6. Ref 18-東亞族群/歐洲族群/西班牙/南亞族群/非裔美國人

7. Ref 17

8. Ref 15

+/-代表 SNP 位點在該份研究中有報導，並且為正/負相關

?代表 SNP 位點在該份研究中並未報導

Table 5. HbA1c GWAS 結果進行 Meta analysis

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs7208565	17	82738816	T	C	FN3K	0.166	0.0041	5.07×10^{-363}	+??????	1.00
rs17476364	10	71,094,504	T	C	HK1	0.058	0.0016	4.10×10^{-292}	?-++++?	0.00
rs72805692	10	71,099,109	A	G	HK1	0.057	0.0016	1.66×10^{-275}	?-++++?	0.00
rs906220	10	71060610	A	G	HK1	0.047	0.0017	7.98×10^{-166}	??????+	1.00
rs2971670	7	44186502	T	C	GCK	0.041	0.0015	1.74×10^{-163}	+++++?	0.00
rs41273491	1	158517142	T	C	OR6Y1	-0.045	0.0017	3.75×10^{-152}	?????-	1.00
rs200572185	10	71,118,821	A	AAG	HK1	-0.043	0.0017	2.58×10^{-143}	??----?	0.00
rs4745982	10	71,089,843	T	G	HK1	0.039	0.0016	3.19×10^{-128}	?-++++?	0.00
rs560887	2	169,763,148	T	C	G6PC2	-0.038	0.0016	3.37×10^{-127}	?-----?	0.00
rs1799884	7	44,229,068	T	C	GCK	0.038	0.0016	8.89×10^{-126}	?+++++?	0.02
rs2908286	7	44,234,737	T	C	GCK	0.038	0.0016	1.52×10^{-125}	?+++++?	0.02
rs9909940	17	80,689,036	T	C	FN3KRP	0.042	0.0018	1.43×10^{-116}	??+????	1.00
rs113373052	17	80,697,458	T	C	FN3K	0.042	0.0018	7.09×10^{-113}	??+????	1.00
rs557462	2	169,777,595	T	C	ABCB11	0.035	0.0016	2.41×10^{-104}	?+++++?	0.00
rs72634341	17	80,682,778	A	G	FN3KRP	-0.039	0.0018	5.59×10^{-97}	??-????	1.00
rs2748427	17	78125783	A	G	TMC6	-0.030	0.0015	1.02×10^{-91}	-----?	0.00
rs3757840	7	44,231,216	T	G	GCK	0.032	0.0016	5.02×10^{-87}	?+++++?	0.36
rs62076520	17	80,695,406	A	G	FN3K	-0.035	0.0018	3.06×10^{-82}	??-????	1.00
rs9376090	6	135,411,228	T	C	HBS1L	0.029	0.0016	3.50×10^{-74}	?+++++?	0.00
rs4737009	8	41,630,405	A	G	ANK1	0.029	0.0016	3.34×10^{-71}	?+++++?	0.00
rs150705486	10	71,093,216	A	G	HK1	-0.030	0.0017	4.77×10^{-70}	??---+?	0.00
rs201226914	16	88798919	T	G	PIEZO1	0.030	0.0017	1.40×10^{-68}	??????+	1.00
rs12452572	17	80,702,963	A	G	FN3K	0.032	0.0018	9.53×10^{-67}	??+????	1.00
rs191734192	17	80,778,724	A	G	TBCD	0.032	0.0018	3.75×10^{-66}	??+????	1.00
rs10830963	11	92975544	C	G	MTNR1B	-0.026	0.0015	6.88×10^{-66}	-----?	0.00
rs10259649	7	44,219,705	T	C	GCK	-0.027	0.0016	9.85×10^{-65}	?-----?	0.22
rs9389268	6	135,419,631	A	G	HBS1L	0.027	0.0017	7.14×10^{-63}	?+++++?	0.00
rs144120533	17	76134467	T	C	TMC8	0.028	0.0016	8.27×10^{-63}	??????+	1.00
rs857725	1	158,607,935	T	G	SPTA1	-0.027	0.0018	1.59×10^{-61}	?----+?	0.00
rs138245006	X	153,018,275	T	C	ABCD1	0.030	0.0016	1.98×10^{-58}	??+????	1.00
rs2748424	17	76,124,865	C	G	TMC6	-0.026	0.0018	1.93×10^{-57}	+??????	0.00
rs855791	22	37,462,936	A	G	TMPRSS6	0.029	0.0016	1.34×10^{-56}	?-++++?	1.00
rs1799945	6	26,091,179	C	G	HFE	0.025	0.0017	1.41×10^{-53}	?-++++?	0.11

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs1800562	6	26,093,141	A	G	HFE	-0.025	0.0018	2.05×10^{-49}	??????+	0.00
rs149309160	X	154,212,603	T	G	F8	0.027	0.0041	2.36×10^{-47}	??+????	1.00
rs2299620	11	2837065	T	C	KCNQ1	-0.057	0.0016	4.22×10^{-44}	-???????	1.00
rs837763	16	88,853,729	T	C	PIEZO1	0.022	0.0018	3.17×10^{-43}	?+++++?	0.00
rs200350733	17	76,125,194	A	AGC	TMC6	0.025	0.0041	1.48×10^{-40}	??+????	0.00
rs12037778	1	156315073	A	G	CCT3	0.051	0.0016	5.33×10^{-35}	+???????	1.00
rs11558471	8	118,185,733	A	G	SLC30A8	0.019	0.0016	3.96×10^{-32}	?++++-?	0.00
rs76533333	13	113,352,916	A	G	ATP11A	-0.019	0.0041	4.15×10^{-32}	?-----?	1.00
rs9356744	6	20685255	T	C	CDKAL1	-0.048	0.0016	5.46×10^{-32}	-???????	0.00
rs10466351	11	92,697,981	T	C	MTNR1B	0.019	0.0017	7.47×10^{-32}	?++++-?	0.00
rs2232323	2	169764141	A	C	G6PC2	-0.020	0.0016	1.05×10^{-31}	???????	0.00
rs35859536	8	118,191,475	T	C	SLC30A8	-0.019	0.0041	1.52×10^{-31}	?----+?	0.02
rs10965250	9	22133285	A	G	CDKN2B- AS1	-0.048	0.0018	2.22×10^{-31}	-???????	0.02
rs140801471	X	153,542,572	A	G	TKTL1	-0.021	0.0017	6.42×10^{-31}	??-????	1.00
rs146886108	5	14751305	T	C	ANKH	0.020	0.0017	1.47×10^{-30}	??????+	1.00
rs35742417	6	7247344	A	C	RREB1	0.019	0.0016	2.77×10^{-29}	??????+	0.00
rs13129993	4	144,684,229	A	T	FREM3	0.018	0.0041	2.86×10^{-29}	?+++++?	1.00
rs3802177	8	117172786	A	G	SLC30A8	-0.044	0.0016	2.89×10^{-27}	-???????	0.00
rs857676	1	158,615,702	A	G	SPTA1	0.017	0.0017	2.94×10^{-27}	?+++++?	0.36
rs201514157	1	158583604	A	C	SPTA1	0.018	0.0016	1.35×10^{-26}	??????+	1.00
rs13134327	4	144,659,795	A	G	FREM3	0.017	0.0017	1.73×10^{-26}	?++++-?	0.00
rs112802399	17	76130987	T	G	TMC8	0.018	0.0041	5.07×10^{-26}	??????+	0.00
rs2233580	7	127613496	T	C	PAX4	0.043	0.0016	8.48×10^{-26}	+???????	0.00
rs12612492	2	24,093,756	T	C	ATAD2B	0.017	0.0016	1.59×10^{-25}	?+++++?	1.00
rs5785903	10	71,002,040	T	TG	HKDC1	0.017	0.0017	3.05×10^{-25}	?-++++?	1.00
rs2232328	2	169764546	C	G	G6PC2	0.018	0.0041	3.40×10^{-25}	??????+	1.00
rs34177044	2	168897975	A	G	G6PC2	0.043	0.0017	5.38×10^{-25}	+???????	0.00
rs3811444	1	248039451	T	C	TRIM58	-0.017	0.0016	9.77×10^{-24}	???????	0.22
rs6980507	8	42,383,084	A	G	SLC20A2	0.016	0.0018	1.51×10^{-23}	?++++-?	0.00
rs17533945	19	17,257,802	T	C	MYO9B	-0.018	0.0016	1.62×10^{-23}	??-????	1.00
rs13419326	2	169,771,420	A	C	G6PC2	-0.016	0.0016	2.77×10^{-23}	?-----?	0.00
rs34499031	6	20,676,414	T	TAA	CDKAL1	-0.016	0.0016	1.47×10^{-22}	?-----?	1.00
rs649129	9	136,154,304	T	C	ABO	0.016	0.0041	1.66×10^{-22}	?+++++?	0.00
rs340515	2	44961231	T	G	SIX3	-0.040	0.0017	2.47×10^{-22}	-???????	1.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs11244035	9	136081319	T	C	OBP2B	-0.016	0.0017	3.46×10^{-22}	?????-	0.11
rs35726701	3	49740895	A	G	RNF123	0.016	0.0016	1.09×10^{-21}	?????+	0.00
rs11719201	3	123,068,744	T	C	ADCY5	-0.015	0.0016	1.17×10^{-21}	-?????	1.00
rs3087866	3	49054692	T	C	DALRD3	0.016	0.0018	2.03×10^{-21}	?++++?	0.00
rs1604038	3	170,709,193	T	C	SLC2A2	-0.015	0.0041	2.19×10^{-21}	??+????	0.00
rs35612982	6	20,682,622	T	C	CDKAL1	-0.015	0.0016	1.92×10^{-20}	+??????	1.00
rs9914988	17	27,183,104	A	G	ERAL1	0.015	0.0016	2.52×10^{-20}	?++++?	0.00
rs6931514	6	20,703,952	A	G	CDKAL1	-0.015	0.0041	3.25×10^{-20}	?-----?	1.00
rs4760682	12	48,512,285	A	C	PFKM	0.015	0.0016	6.44×10^{-20}	-?????	0.00
rs1467311	9	110,536,932	A	G	KLF4	-0.015	0.0017	1.12×10^{-19}	?++++?	0.00
rs7903146	10	114,758,349	T	C	TCF7L2	0.015	0.0016	1.19×10^{-19}	?????-	0.00
rs61750929	9	91,495,135	T	C	C9orf47	-0.014	0.0041	4.95×10^{-19}	?----?	0.02
rs11257655	10	12,307,894	T	C	CDC123	0.014	0.0018	5.24×10^{-19}	-?????	0.02
rs41302673	9	136270538	T	G	STKLD1	0.015	0.0017	6.27×10^{-19}	??-????	1.00
rs7042939	9	110,511,408	A	G	KLF4	0.014	0.0017	1.01×10^{-19}	?????+	1.00
rs1042522	17	7579472	C	G	TP53	0.015	0.0016	3.29×10^{-18}	?????+	0.00
rs13194491	6	27,037,080	T	C	LINC00240	-0.014	0.0041	5.57×10^{-18}	?++++?	1.00
rs12221133	10	12211598	A	G	CDC123	0.035	0.0016	8.73×10^{-18}	-?????	0.00
rs75580845	6	25,578,433	T	C	LRRC16A	0.014	0.0017	9.15×10^{-18}	?++++?	0.36
rs6545222	2	24,235,704	A	G	MFSD2B	0.014	0.0016	1.09×10^{-17}	?????+	1.00
rs3842752	11	2181073	A	G	INS	-0.015	0.0017	1.15×10^{-17}	?++++?	0.00
rs11224302	11	100,456,604	T	C	ARHGAP42	-0.014	0.0041	1.45×10^{-17}	?????+	0.00
rs142626656	8	41575677	A	G	ANK1	0.014	0.0016	1.59×10^{-17}	+?????	0.00
rs34823813	3	49749976	A	G	RNF123	-0.014	0.0016	2.16×10^{-17}	?++++?	1.00
rs13077498	3	49313978	T	C	C3orf62	-0.014	0.0017	2.34×10^{-17}	?-++++?	1.00
rs41271951	1	150737220	A	G	CTSS	-0.014	0.0041	2.40×10^{-17}	?????+	1.00
rs10811662	9	22,134,253	A	G	CDKN2B-AS1	-0.014	0.0017	3.08×10^{-17}	+?????	0.00
rs10811661	9	22,134,094	T	C	CDKN2B-AS1	0.013	0.0016	4.02×10^{-17}	?????-	0.22
rs7994900	13	114,553,134	T	C	GAS6	0.013	0.0018	4.59×10^{-17}	?++++?	0.00
rs4980325	11	234,451	T	G	SIRT3	0.013	0.0016	6.21×10^{-17}	??-????	1.00
Affx-4636924	11	17409572	T	C	KCNJ11	-0.014	0.0016	7.01×10^{-17}	?-----?	0.00
rs174559	11	61,581,656	A	G	FADS1	-0.013	0.0016	1.21×10^{-16}	?-----?	1.00
rs174584	11	61,610,750	A	G	FADS2	-0.013	0.0017	1.30×10^{-16}	?-----?	0.04

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
Affx-8095644	12	48358203	A	G	TMEM106C	-0.014	0.0016	1.49×10^{-16}	?????-	1.00
rs644592	1	25,703,156	T	C	RHCE	0.013	0.0016	1.71×10^{-16}	?+++++?	0.49
rs2191349	7	15,064,309	T	C	AGMO	-0.015	0.0016	1.86×10^{-16}	-??????	1.00
rs7632281	3	171,812,293	T	C	FNDC3B	0.016	0.0018	1.96×10^{-16}	?+++++?	0.00
rs56100844	2	169,786,707	T	C	ABCB11	-0.015	0.0041	5.02×10^{-16}	??+????	0.00
rs10231021	7	15,060,429	T	C	DGKB	-0.015	0.0016	6.42×10^{-16}	+??????	1.00
rs12491937	3	12,268,244	A	G	SYN2	0.015	0.0016	7.10×10^{-16}	?++++-?	0.00
rs1822534	3	12,266,804	A	G	SYN2	-0.015	0.0041	9.83×10^{-16}	?-----?	1.00
rs1126930	12	49399132	A	C	PRKAG1	0.015	0.0016	1.63×10^{-15}	-??????	0.00
rs13928	7	44153780	A	G	AEBP1	-0.015	0.0017	2.57×10^{-15}	?++++-?	0.00
rs3731620	2	24262060	T	C	WDCP	0.015	0.0016	3.87×10^{-15}	?????-	0.00
rs2954021	8	126,482,077	T	C	TRIB1	-0.014	0.0041	4.10×10^{-15}	?----+?	0.02
rs13089972	3	171,798,694	T	C	FNDC3B	0.014	0.0018	5.08×10^{-15}	-??????	0.02
Affx-4757833	11	233067	T	G	SIRT3	0.015	0.0017	6.01×10^{-15}	??-????	1.00
rs360140	11	9,776,567	A	G	LOC440028	0.014	0.0017	6.50×10^{-15}	??????+	1.00
rs551118	16	88789676	C	G	PIEZO1	0.015	0.0016	7.10×10^{-15}	??????+	0.00
rs12351997	9	80,015,424	T	C	VPS13A	-0.014	0.0041	7.46×10^{-15}	?+++++?	1.00
rs11248914	16	293,562	A	G	ITFG3	0.035	0.0016	8.32×10^{-15}	-??????	0.00
rs41310885	1	150974971	T	C	MINDY1	0.014	0.0017	8.82×10^{-15}	?+++++?	0.36
rs373894	11	9,763,094	A	G	SWAP70	0.014	0.0016	1.02×10^{-14}	??????+	1.00
rs7847351	9	79,977,312	A	G	VPS13A	-0.015	0.0017	1.26×10^{-14}	?++++-?	0.00
rs2908290	7	44176538	T	C	GCK	-0.014	0.0041	1.47×10^{-14}	??????+	0.00
rs138726309	2	169763262	A	G	G6PC2	0.014	0.0016	1.69×10^{-14}	+??????	0.00
rs2375278	1	25,529,038	A	G	SYF2	-0.014	0.0016	3.49×10^{-14}	?+++++?	1.00
rs2110073	12	7,075,882	T	C	PHB2	-0.014	0.0017	4.26×10^{-14}	?-++++?	1.00
rs35786788	6	135097904	A	G	HBSIL	-0.014	0.0041	4.73×10^{-14}	??????+	1.00
rs7656416	4	1260747	A	G	CTBP1-DT	-0.014	0.0017	5.26×10^{-14}	+??????	0.00
rs10405535	19	33,072,085	T	C	PDCD5	0.013	0.0016	6.47×10^{-14}	?????-	0.22
rs340882	1	214,145,731	T	C	PROX1-AS1	0.013	0.0018	7.75×10^{-14}	?++++-?	0.00
rs1175549	1	3,691,727	T	G	SMIM1	0.013	0.0016	1.04×10^{-13}	??-????	1.00
rs13214703	6	27,941,387	T	C	OR2B6	-0.014	0.0016	2.25×10^{-13}	?-----?	0.00
rs138158369	22	36682799	A	G	MYH9	-0.013	0.0016	3.63×10^{-13}	?-----?	1.00
rs2731073	12	48919556	A	G	AC089987.1	-0.013	0.0017	6.83×10^{-13}	?-----?	0.04
rs148886636	10	71020932	A	G	HKDC1	-0.014	0.0016	8.90×10^{-13}	?????-	1.00
rs9818758	3	49,382,925	T	C	USP4	0.013	0.0016	9.17×10^{-13}	?+++++?	0.49

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs11549795	22	30221120	T	C	ASCC2	0.012	0.0017	1.19×10^{-12}	??????+	1.00
rs913455	6	25420344	C	G	CARMIL1	-0.012	0.0018	1.27×10^{-12}	?????-	1.00
rs4499344	19	33,073,431	A	G	PDCD5	-0.013	0.0041	1.35×10^{-12}	??-????	1.00
rs1211375	16	190281	A	C	LUC7L	0.029	0.0016	1.46×10^{-12}	+??????	1.00
rs10774624	12	111,833,788	A	G	SH2B3	0.011	0.0017	1.54×10^{-12}	?-++++?	0.00
rs3841687	17	76115478	CT	C	TMC6	-0.012	0.0017	1.78×10^{-12}	?????-	1.00
rs7208422	17	76130575	A	T	TMC8	0.012	0.0016	2.22×10^{-12}	??????+	1.00
rs13427681	2	219,167,563	C	G	PNKD	0.011	0.0016	2.45×10^{-12}	+++++?	0.88
rs2256974	6	31,555,392	A	C	LST1	-0.011	0.0041	2.89×10^{-12}	?-----?	0.13
rs7501939	17	37741165	T	C	HNF1B	0.028	0.0017	3.43×10^{-12}	+??????	1.00
rs41270807	1	39801815	A	C	MACF1	0.012	0.0018	3.77×10^{-12}	??????+	1.00
rs12978547	19	33,037,212	C	G	PDCD5	0.013	0.0016	3.96×10^{-12}	??+????	1.00
rs234864	11	2,857,297	A	G	KCNQ1	-0.011	0.0041	4.20×10^{-12}	?---+?	0.00
rs59616136	19	17141231	A	G	MYO9B	-0.028	0.0016	4.26×10^{-12}	-??????	1.00
rs6929796	6	31,522,669	A	G	NFKBIL1	-0.011	0.0017	4.39×10^{-12}	?-----?	0.27
rs72681869	14	50655357	C	G	SOS2	0.012	0.0016	5.47×10^{-12}	??????+	1.00
rs452306	15	65,822,777	T	C	HACD3	-0.011	0.0041	6.46×10^{-12}	?-++-?	0.01
rs1974619	7	15025675	T	C	DGKB	0.028	0.0016	7.06×10^{-12}	+??????	1.00
rs368777	15	65,849,552	A	G	HACD3	-0.011	0.0016	7.50×10^{-12}	?-++-?	0.02
rs17256082	2	175,292,364	T	C	SCRN3	-0.011	0.0017	1.14×10^{-12}	?---+?	0.04
rs72897843	17	76200965	T	C	AFMID	-0.012	0.0012	1.22×10^{-12}	??????-	1.00
rs34664882	8	41,543,675	A	G	ANK1	0.008	0.0016	1.29×10^{-12}	?+----+	0.00
rs12712928	2	45,192,080	C	G	SIX3	0.011	0.0016	1.53×10^{-12}	+++++?	0.00
rs11619319	13	28,487,599	A	G	PDX1-AS1	-0.011	0.0017	1.56×10^{-12}	?-----?	0.39
rs3731249	9	21970916	T	C	CDKN2A	0.011	0.0016	1.73×10^{-12}	??????+	1.00
rs1862748	16	68,832,943	T	C	CDH1	0.011	0.0016	2.29×10^{-12}	+++++?	0.98
rs267738	1	150,940,625	T	G	CERS2	0.011	0.0041	2.39×10^{-11}	?++-++?	0.04
rs4737010	8	41772929	A	G	ANK1	0.027	0.0016	2.62×10^{-11}	+??????	1.00
rs4674280	2	219,141,458	C	G	PNKD; TMBIM1	0.011	0.0016	2.67×10^{-11}	+++++?	0.51
rs2237896	11	2,858,440	A	G	KCNQ1	-0.011	0.0041	2.71×10^{-11}	?---++?	0.00
rs4686697	3	185798795	T	C	IGF2BP2	0.027	0.0017	3.06×10^{-11}	+??????	1.00
rs8059048	16	88781040	A	G	CTU2	-0.011	0.0016	3.09×10^{-11}	??????-	1.00
rs77300440	7	123,411,910	T	C	RNU6-2	-0.011	0.0044	3.15×10^{-11}	?-----?	0.44
rs116006800	11	5,835,524	T	G	OR52N2	-0.029	0.0017	4.23×10^{-11}	???-?-?	0.23

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs734312	4	6303354	A	G	WFS1	-0.011	0.0017	4.29×10^{-11}	?????-	1.00
rs35169799	11	64031241	T	C	PLCB3	-0.011	0.0016	5.38×10^{-11}	?????-	1.00
rs8050500	16	31,404,571	T	C	ITGAD	0.011	0.0016	5.44×10^{-11}	?++++?	0.22
rs1367173	2	43,449,385	T	C	ZFP36L2	-0.010	0.0016	5.92×10^{-11}	?+---?	0.00
rs112578089	4	145,128,105	A	G	GYPA	-0.010	0.0016	6.57×10^{-11}	?---+?	0.13
rs1535464	14	100,793,431	A	G	SLC25A47	-0.010	0.0016	8.35×10^{-11}	?-----?	0.81
rs17696736	12	112,486,818	A	G	NAA25	0.010	0.0017	9.18×10^{-11}	?-++++?	0.01
rs148912436	1	158637728	T	C	SPTA1	-0.011	0.0041	1.00×10^{-10}	?????-	1.00
rs9296285	6	39072693	A	G	GLP1R	0.026	0.0016	1.28×10^{-10}	+??????	1.00
rs4787458	16	28,531,287	A	G	IL27	-0.010	0.0041	1.32×10^{-10}	?----+?	0.11
rs10974438	9	4291928	A	C	GLIS3	-0.027	0.0016	1.32×10^{-10}	-??????	1.00
rs576674	13	33,554,302	A	G	KL	-0.010	0.0016	1.57×10^{-10}	?-----?	0.63
rs7198799	16	68,818,390	T	C	CDH1	0.010	0.0016	1.79×10^{-10}	?+++++?	0.89
rs115541994	6	32,381,939	T	C	BTNL2	-0.010	0.0016	2.13×10^{-10}	?-----?	0.01
rs858516	17	7,537,098	T	C	SHBG	-0.010	0.0016	2.30×10^{-10}	?-----?	0.80
rs7732130	5	76,435,004	A	G	ZBED3-AS1	-0.010	0.0016	2.36×10^{-10}	?-----?	0.89
rs35332062	7	73,012,042	A	G	MLXIPL	0.010	0.0017	2.36×10^{-10}	?++++-?	0.45
rs41303495	7	100228655	T	G	TFR2	0.011	0.0017	2.45×10^{-10}	??????+	1.00
rs1057037	21	45733867	A	T	PFKL	0.011	0.0016	3.03×10^{-10}	??????+	1.00
rs34979126	6	28,449,380	A	G	GPX6	-0.010	0.0017	3.45×10^{-10}	?+---+?	0.01
rs145500346	17	80699238	A	G	FN3K	0.011	0.0017	3.52×10^{-10}	??????+	1.00
rs36084354	19	1079959	A	G	ARHGAP45	0.011	0.0041	3.97×10^{-10}	??????+	1.00
rs10882092	10	92619466	A	G	KIF11	-0.026	0.0017	4.00×10^{-10}	-??????	1.00
rs17253672	4	106156187	T	C	TET2	-0.011	0.0016	4.20×10^{-10}	?????-	1.00
rs11039154	11	47,278,502	T	C	NR1H3	-0.010	0.0016	5.25×10^{-10}	?----+?	0.25
rs2301889	7	98,931,105	A	G	ARPC1A	-0.010	0.0016	6.50×10^{-10}	?-----?	0.23
rs117233107	12	4,328,521	A	G	CCND2-AS1	-0.010	0.0018	7.18×10^{-10}	?---+?	0.15
rs182859029	X	152,051,223	T	C	NSDHL	0.011	0.0016	8.03×10^{-10}	?+????	1.00
rs7190771	16	28,590,030	A	G	CCDC101	0.010	0.0017	8.07×10^{-10}	?++++-?	0.05
rs115528845	2	43927374	A	G	PLEKHH2	-0.010	0.0016	8.96×10^{-10}	?????-	1.00
rs4766971	12	113,018,479	A	G	PTPN11	0.010	0.0016	9.28×10^{-10}	?+++++?	0.94
rs1278769	13	113,536,627	A	G	ATP11A	-0.010	0.0041	1.01×10^{-10}	?--+ +?	0.00
rs181860403	1	25408840	T	G	RHCE	-0.025	0.0016	1.02×10^{-10}	-??????	1.00
rs3829109	9	139,256,766	A	G	DNLZ	-0.010	0.0041	1.03×10^{-10}	?----+?	0.34
rs129074	11	2712895	A	G	KCNQ1	0.025	0.0017	1.03×10^{-10}	+??????	1.00

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs8176059	7	142651354	A	G	KEL	0.010	0.0016	1.10×10^{-10}	?????+	1.00
rs13234131	7	73,025,975	A	G	MLXIPL	-0.010	0.0016	1.18×10^{-10}	?+++++?	0.80
rs11643024	16	11,443,183	A	G	RMI2	0.010	0.0016	1.50×10^{-9}	?+++++?	0.10
rs523040	11	256161	T	C	PSMD1	-0.025	0.0016	1.67×10^{-9}	?+---+?	1.00
rs59914095	14	65,232,989	A	T	SPTB	0.010	0.0016	1.82×10^{-9}	?---+?	0.65
rs10900585	1	203,654,024	T	G	ATP2B4	0.010	0.0016	1.86×10^{-9}	?-----?	0.25
rs66499923	3	52,887,861	A	AT	TMEM110- MUSTN1; TMEM110	-0.010	0.0017	1.93×10^{-9}	?-++++?	0.55
rs2839671	10	26,505,822	A	G	GAD2	-0.010	0.0041	2.27×10^{-9}	?????-	0.34
rs6877043	5	154,048,367	T	C	MIR1303	0.010	0.0016	2.42×10^{-9}	+??????	0.10
rs150546646	17	76133356	A	G	TMC8	-0.010	0.0041	2.82×10^{-9}	?----+?	1.00
rs4854444	2	68,939,499	T	C	ARHGAP25	0.009	0.0016	3.52×10^{-9}	-??????	0.98
rs3778321	6	7,250,270	A	G	RREB1	-0.009	0.0016	3.59×10^{-9}	?-----?	0.03
rs149535568	3	171442535	A	C	PLD1	-0.010	0.0016	4.26×10^{-9}	?+++++?	1.00
rs1948759	5	156,442,657	A	G	HAVCR1	-0.009	0.0016	4.61×10^{-9}	?-----?	0.68
rs2273475	14	65,268,605	A	G	SPTB	-0.009	0.0016	4.83×10^{-9}	?-----?	0.40
rs116735744	6	28,984,755	T	G	ZNF311	-0.009	0.0016	5.23×10^{-9}	?-----?	0.13
rs9926463	16	11,437,607	A	C	RMI2	0.009	0.0017	5.49×10^{-9}	?++++-?	0.12
rs33952550	14	100,798,141	T	C	SLC25A47	-0.009	0.0017	5.94×10^{-9}	??????+	0.51
rs737092	20	55,990,405	T	C	RBM38	-0.011	0.0016	7.57×10^{-9}	??????+	1.00
rs2874255	17	28863460	T	C	MIR4732	-0.024	0.0017	8.44×10^{-9}	?+---+?	1.00
rs10734252	11	17383292	A	G	KCNJ11	-0.024	0.0017	8.71×10^{-9}	??????+	1.00
rs10838696	11	47,363,285	A	G	MYBPC3	-0.009	0.0041	1.03×10^{-8}	??????+	0.24
rs77909720	4	145,222,284	T	C	GYP A	-0.009	0.0017	1.08×10^{-8}	-??????	0.29
rs35188816	3	185,526,108	CA	C	IGF2BP2	-0.009	0.0016	1.09×10^{-8}	?????-	0.49
rs77352898	12	31285456	T	C	SINHCAF	-0.023	0.0016	1.16×10^{-8}	?----+?	1.00
rs117706710	11	10,508,903	T	G	AMPD3	0.010	0.0016	1.20×10^{-8}	?-----?	0.82
rs76261711	12	48,486,696	A	T	SENP1	0.009	0.0018	1.22×10^{-8}	?---+?	0.14
rs28671200	18	43,774,444	T	G	C18orf25	0.010	0.0016	1.56×10^{-8}	?+????	1.00
rs4894769	3	171,516,306	A	T	PLD1	-0.009	0.0017	1.72×10^{-8}	?++++-?	0.37
rs184506746	X	150,104,927	T	C	CD99L2	-0.010	0.0016	2.46×10^{-8}	?????-	1.00
rs4886869	15	77507315	A	G	HMG20A	-0.023	0.0016	2.64×10^{-8}	?+++++?	1.00
rs17037289	2	48,587,198	A	G	FOXN2	-0.009	0.0041	3.17×10^{-8}	?--+ +?	0.08
rs8034233	15	81,366,859	C	G	C15orf26	0.009	0.0016	3.19×10^{-8}	-??????	0.01

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs12982956	19	17,238,413	A	G	MYO9B	0.010	0.0041	3.26×10^{-08}	?----+?	1.00
rs12037987	1	112500200	T	C	WNT2B	0.023	0.0017	3.37×10^{-08}	+??????	1.00
rs4731113	7	123,283,949	T	C	ASB15	0.009	0.0041	3.54×10^{-08}	?+++++?	0.60
rs72858496	2	144452349	T	C	ZEB2	0.023	0.0018	3.86×10^{-08}	+??????	1.00
rs2143923	22	43,141,907	A	G	A4GALT	0.010	0.0016	3.97×10^{-08}	??+????	1.00
rs56137030	16	53,825,905	A	G	FTO	0.009	0.0016	4.37×10^{-08}	?+++++?	0.01
rs7177055	15	77,832,762	A	G	HMG20A	0.009	0.0016	4.49×10^{-08}	?+++++?	0.25
rs10151436	14	73,616,095	A	T	PSEN1	0.009	0.0016	4.58×10^{-08}	?-+-+?	0.00
rs3842727	11	2,184,848	T	G	TH	-0.009	0.0016	4.63×10^{-08}	?----+?	0.15
rs147727276	14	73,601,025	A	G	PSEN1	-0.009	0.0016	4.70×10^{-08}	?+---+?	0.07
rs2060779	17	57,506,092	A	G	LINC01476	-0.009	0.0016	5.24×10^{-08}	?----+?	0.37
rs617948	11	118,981,025	A	G	C2CD2L	-0.009	0.0016	5.48×10^{-08}	?----+?	0.28
rs6777684	3	187,741,842	A	G	LPP-AS2	-0.009	0.0016	5.62×10^{-08}	?+----?	0.13
rs1560868	2	26,281,459	A	T	RAB10	-0.009	0.0016	5.77×10^{-08}	?-----?	0.51
rs7547793	1	203,653,544	A	C	ATP2B4	-0.009	0.0016	5.84×10^{-08}	?+----?	0.00
rs2138157	2	227,103,717	A	C	LOC646736	-0.009	0.0016	6.75×10^{-08}	?-----?	0.48
rs3842753	11	2,181,060	T	G	INS; INS-IGF2	0.009	0.0016	8.06×10^{-08}	?+++++?	0.07
rs17776811	14	90,066,451	A	C	FOXN3	0.009	0.0016	8.29×10^{-08}	?+++++?	0.03
rs13195517	6	109,736,253	T	C	PPIL6	-0.009	0.0016	8.67×10^{-08}	?----+?	0.26
rs11172134	12	57,645,789	A	T	STAC3	-0.008	0.0018	2.13×10^{-07}	?----+?	0.48
rs62217197	20	25,054,083	A	G	VSX1	0.009	0.0016	2.59×10^{-07}	??+????	1.00
rs62560863	9	34,081,331	T	C	DCAF12	-0.008	0.0017	2.72×10^{-07}	?----+?	0.06
rs77121243	11	5,248,232	A	T	HBB	-0.009	0.0016	3.06×10^{-07}	??--?-?	0.00
rs7113235	11	263,042	A	G	PSMD13	0.008	0.0016	3.16×10^{-07}	?+++++?	0.00
rs7534795	1	155,275,553	T	C	FDPS	0.008	0.0016	6.15×10^{-07}	?++++--?	0.01
rs9846651	3	195,877,923	T	C	LINC00885	0.008	0.0018	8.03×10^{-07}	?+++++?	0.00
rs141786856	17	80,950,648	CA AT	C	B3GNTL1	-0.009	0.0016	8.52×10^{-07}	??-????	1.00
rs6723441	2	48,123,915	A	T	FBXO11	-0.008	0.0044	1.80×10^{-06}	?+--+?	0.03
rs144559191	5	115,326,516	A	G	AQPEP	-0.021	0.0016	1.85×10^{-06}	???-?-?	0.05
rs13306736	17	17,740,281	T	C	SREBF1	-0.007	0.0016	4.20×10^{-06}	?----+?	0.00
rs12193223	6	24,978,511	C	G	FAM65B	0.007	0.0018	4.20×10^{-06}	?-+--+?	0.00
rs55872740	19	46,160,323	A	G	GIPR	-0.008	0.0016	4.86×10^{-06}	??-????	1.00
rs4238685	16	88,775,220	T	C	CTU2	0.007	0.0016	1.04×10^{-06}	?+++++?	0.14

SNP	Chr	Position	Ref	Alt	Gene	Overall meta-analysis				
						β	SE	P-value	Direction	Het P-v
rs10796941	1	155,284,261	T	C	FDPS	0.007	0.0044	4.12×10^{-05}	?+---?	0.00
rs137954340	7	16,850,355	T	C	AGR2	0.018	0.0041	4.77×10^{-05}	?+++--+?	0.60
rs6113722	20	22,557,099	A	G	LINC00261	0.018	0.0018	1.64×10^{-04}	???+?+?	0.27

附注：SNP=Single Nucleotide Polymorphism. Chr= Chromosome.

Position=Base Pair Position. Ref= Reference allele. Alt= Alternative

allele. B=Beta value. SE=Standard error.

Direction：

左到右的的族群分別是

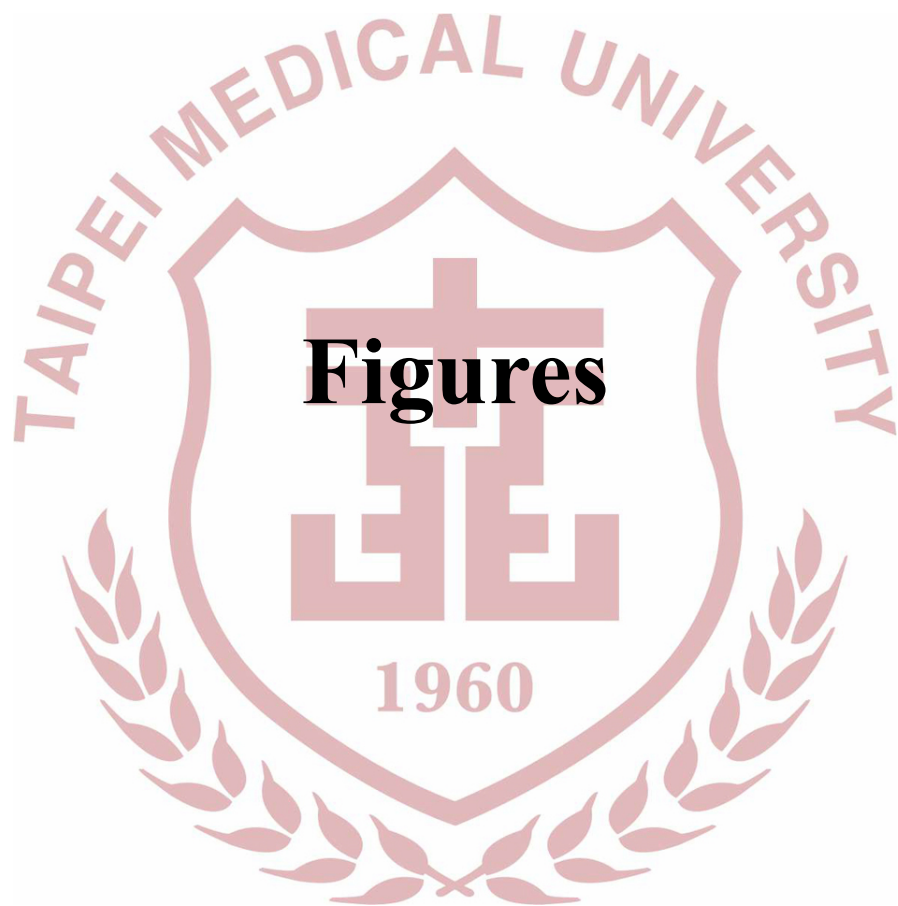
1. 本次論文

2-6. Ref 18-東亞族群/歐洲族群/西班牙/南亞族群/非裔美國人

7. Ref 16

+/-代表 SNP 位點在該份研究中有報導，並且為正/負相關

?代表 SNP 位點在該份研究中並未報導



Figures

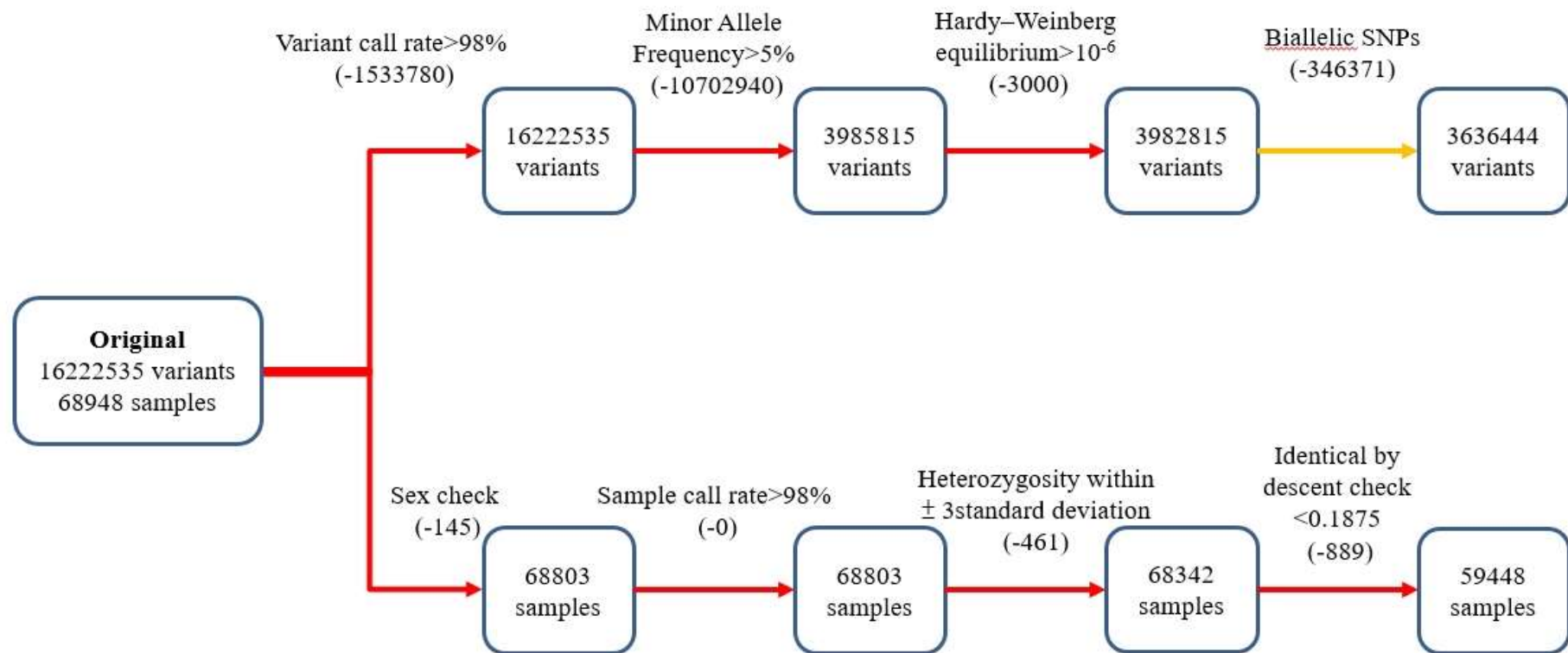


Figure 1. 台灣基因體資料庫的質量控制流程圖。分析步驟是由實驗室的夥伴共同完成。

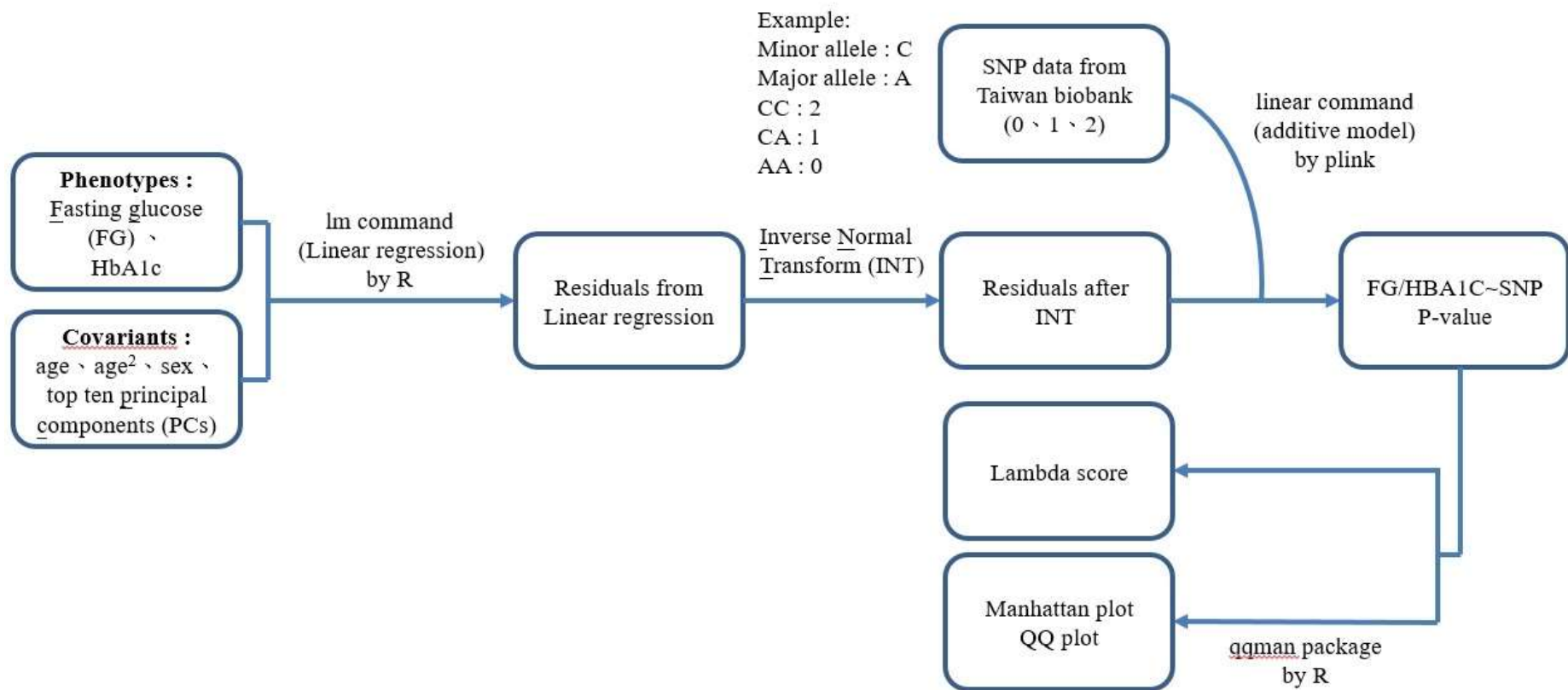


Figure 2. GWAS 分析步驟的流程圖。

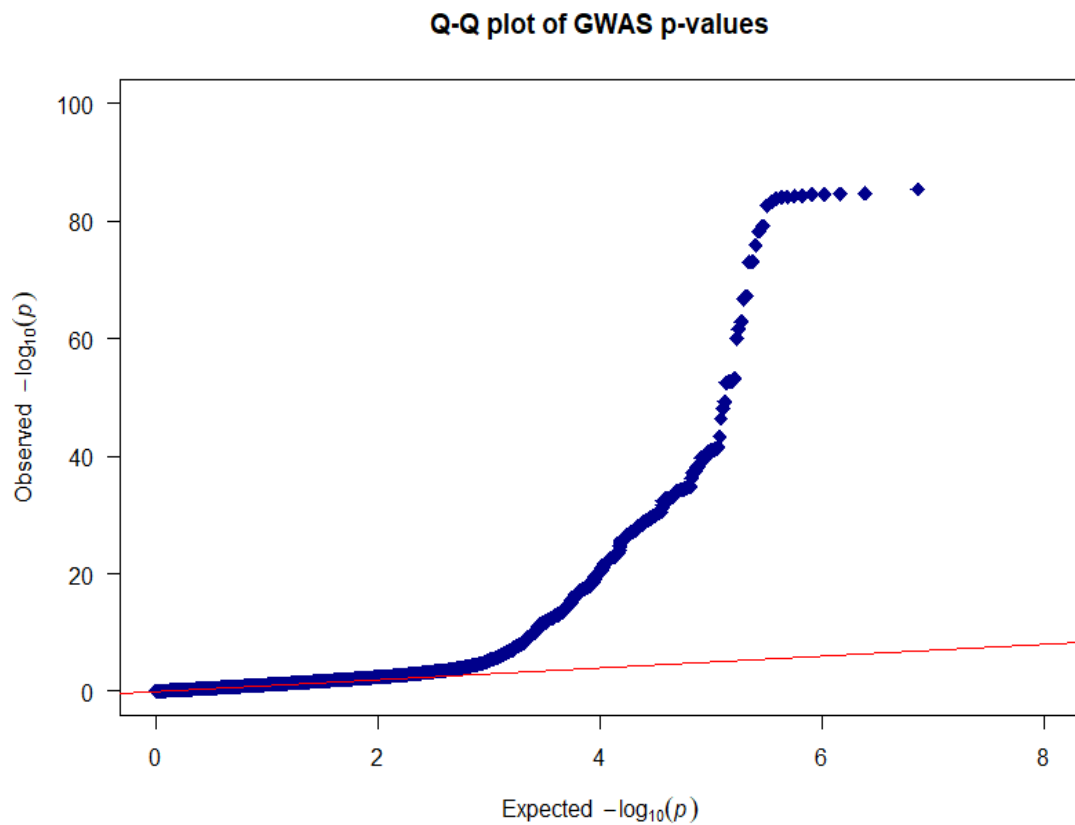


Figure 3. 空腹血糖數值全基因組關聯性分析研究結果之分位數-分位數圖 (QQ plot)

附注：此圖是將 SNPs 經過關聯性分析後所取得的 P-value 值取 $-\log_{10}$ 呈現，縱軸為實際的 P value，橫軸為預期的 P value，紅色的線則是零假設下的分佈

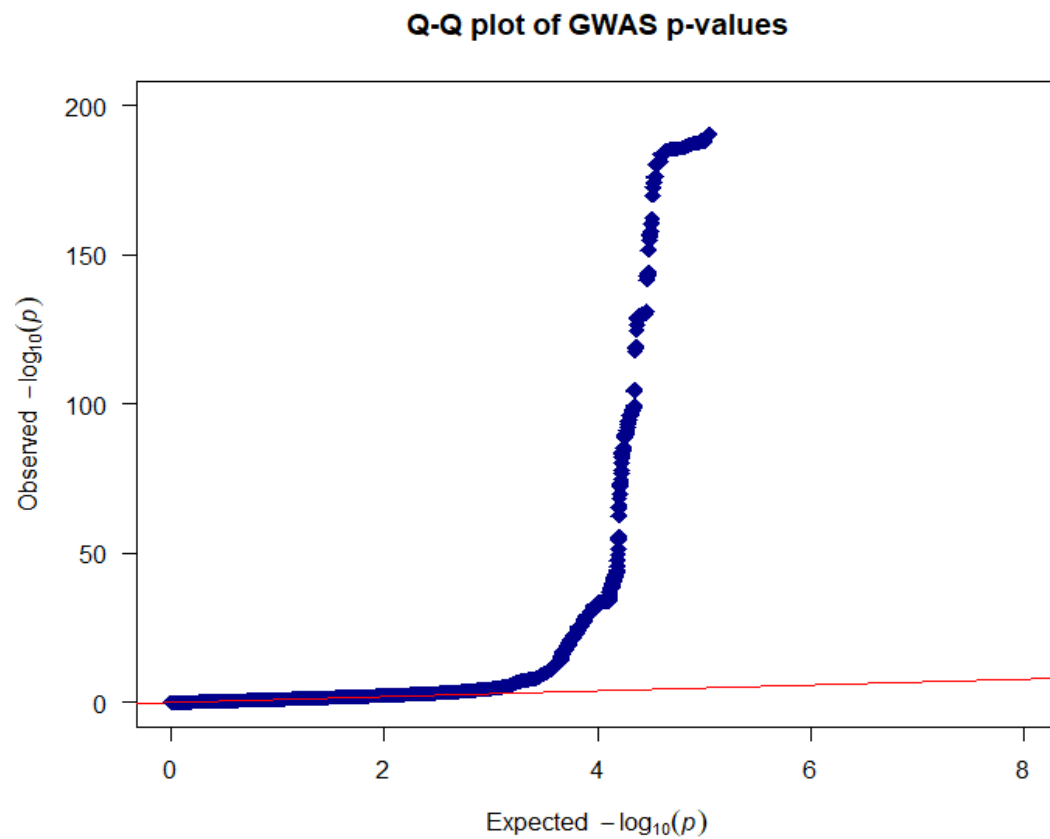


Figure 4. HbA1c 數值全基因組關聯性分析研究結果之分位數-分位數圖 (QQ plot)

附注：此圖是將 SNPs 經過關聯性分析後所取得的 P-value 值取 $-\log_{10}$ 呈現，縱軸為實際的 P value，橫軸為預期的 P value，紅色的線則是零假設下的分佈

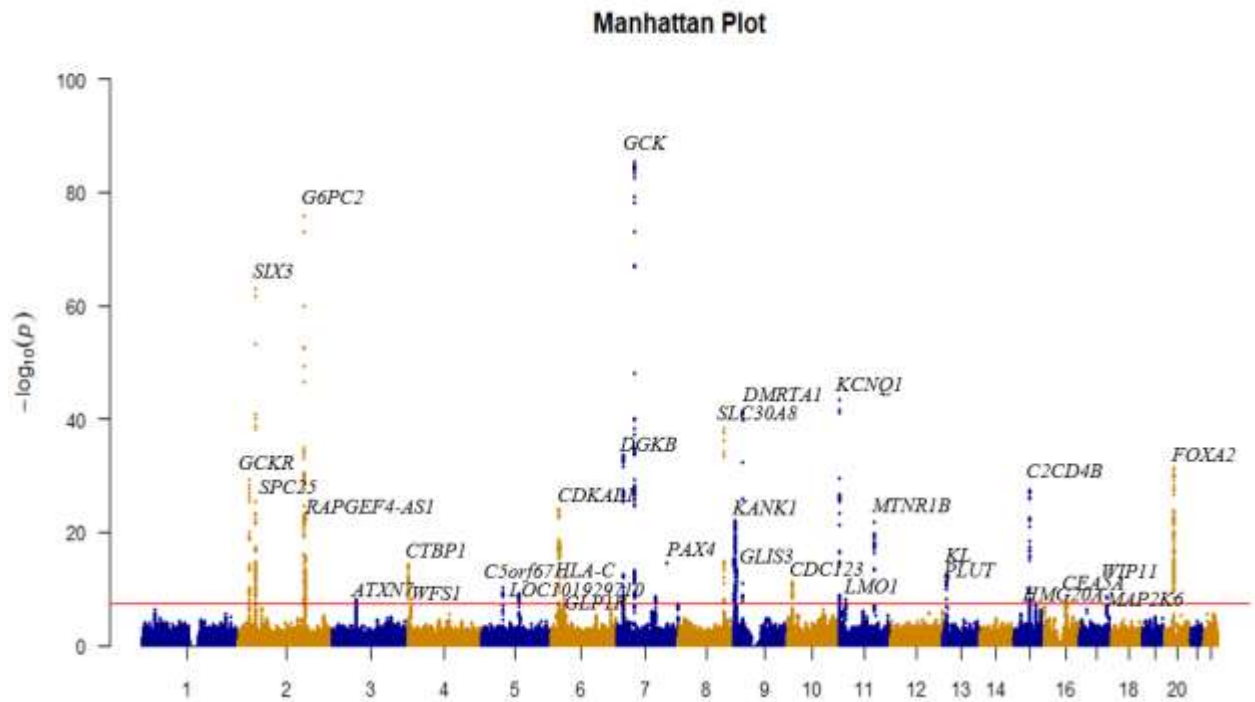


Figure 5. 空腹血糖數值全基因組關聯性分析研究結果之曼哈頓圖

附注：此圖是將 SNPs 經過關聯性分析後所取得的 P-value 值取 $-\log_{10}$ 呈現(縱軸)，然後橫軸是將染色體 1 開始依照 Base Pair Position 的順序，將每個 SNPs 呈現，紅色線是 Genome-wide significance ($P \text{ value} = 5 \times 10^{-8}$)

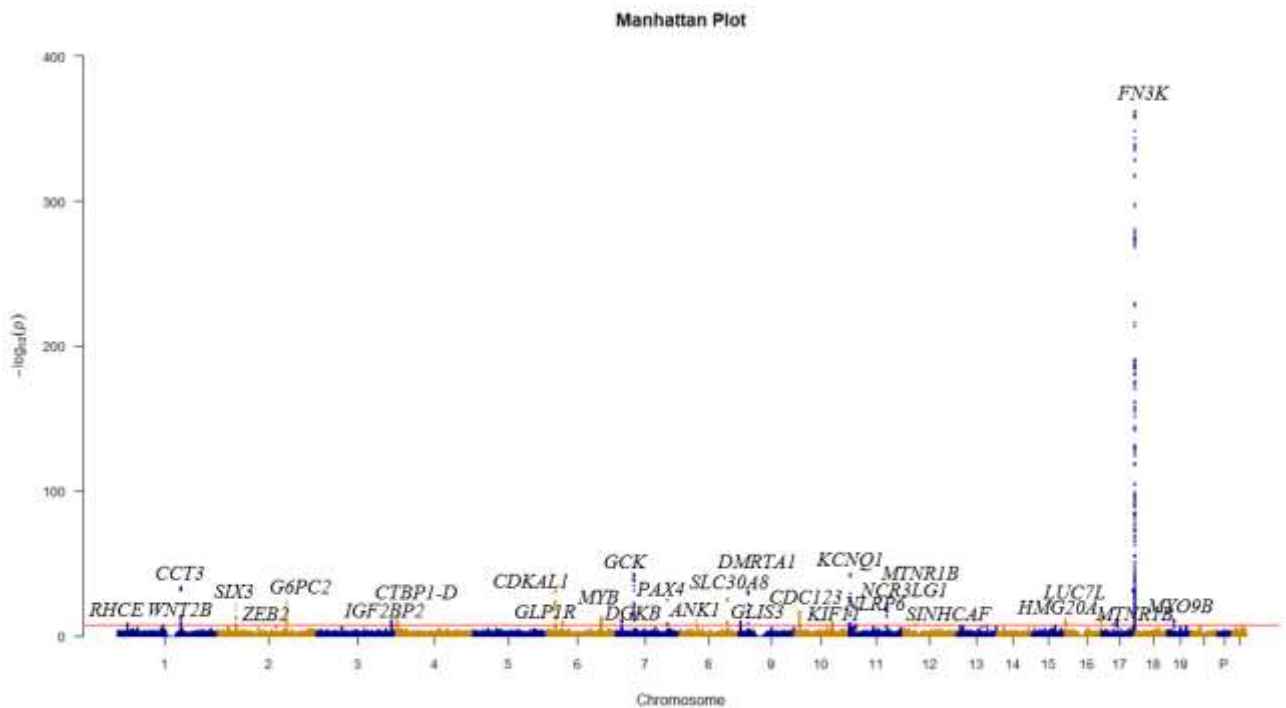


Figure 6. HbA1c 數值全基因組關聯性分析研究結果之曼哈頓圖

附注：此圖是將 SNPs 經過關聯性分析後所取得的 P-value 值取 $-\log_{10}$ 呈現(縱軸)，然後橫軸是將染色體 1 開始依照 Base Pair Position 的順序，將每個 SNPs 呈現，紅色線是 Genome-wide significance ($P \text{ value} = 5 \times 10^{-8}$)

Reference

1. Zheng, Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(2): p. 88-98.
2. Katsarou, A., et al., *Type 1 diabetes mellitus*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17016.
3. Olokoba, A.B., O.A. Obateru, and L.B. Olokoba, *Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends*. Oman Med J, 2012. **27**(4): p. 269-73.
4. McIntyre, H.D., et al., *Gestational Diabetes Mellitus-Innovative Approach to Prediction, Diagnosis, Management, and Prevention of Future NCD-Mother and Offspring*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 614533.
5. Sherwani, S.I., et al., *Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients*. Biomark Insights, 2016. **11**: p. 95-104.
6. Mambiya, M., et al., *The Play of Genes and Non-genetic Factors on Type 2 Diabetes*. Front Public Health, 2019. **7**: p. 349.
7. Ali, O., *Genetics of type 2 diabetes*. World J Diabetes, 2013. **4**(4): p. 114-23.
8. Altshuler, D., et al., *The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes*. Nat Genet, 2000. **26**(1): p. 76-80.
9. Hattersley, A.T., *Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk*. J Clin Invest, 2007. **117**(8): p. 2077-9.
10. Vaught, J., A. Kelly, and R. Hewitt, *A review of international biobanks and networks: success factors and key benchmarks*. Biopreserv Biobank, 2009. **7**(3): p. 143-50.
11. Flannick, J., et al., *Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls*. Nature, 2019. **570**(7759): p. 71-76.
12. Suzuki, K., et al., *Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population*. Nat Genet, 2019. **51**(3): p. 379-386.
13. Tsai, F.J., et al., *A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese*. PLoS Genet, 2010. **6**(2): p. e1000847.
14. Wei, C.Y., et al., *Genetic profiles of 103,106 individuals in the Taiwan Biobank provide insights into the health and history of Han Chinese*. NPJ Genom Med, 2021. **6**(1): p. 10.
15. Wessel, J., et al., *Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 5897.

16. Sinnott-Armstrong, N., et al., *Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank*. Nat Genet, 2021. **53**(2): p. 185-194.
17. Lagou, V., et al., *Sex-dimorphic genetic effects and novel loci for fasting glucose and insulin variability*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 24.
18. Chen, J., et al., *The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits*. Nat Genet, 2021. **53**(6): p. 840-860.
19. Al-Goblan, A.S., M.A. Al-Alfi, and M.Z. Khan, *Mechanism linking diabetes mellitus and obesity*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2014. **7**: p. 587-91.
20. Ramos-Molina, B., M.G. Martin, and I. Lindberg, *PCSK1 Variants and Human Obesity*. Prog Mol Biol Transl Sci, 2016. **140**: p. 47-74.
21. Vollmers, S., A. Lobermeyer, and C. Korner, *The New Kid on the Block: HLA-C, a Key Regulator of Natural Killer Cells in Viral Immunity*. Cells, 2021. **10**(11).
22. Lian, J., R. Nelson, and R. Lehner, *Carboxylesterases in lipid metabolism: from mouse to human*. Protein Cell, 2018. **9**(2): p. 178-195.
23. Xing, G., et al., *Correction to: MAP2K6 remodels chromatin and facilitates reprogramming by activating Gatad2b-phosphorylation dependent heterochromatin loosening*. Cell Death Differ, 2021.
24. Zhang, Y.J., et al., *Novel variants in the stem cell niche factor WNT2B define the disease phenotype as a congenital enteropathy with ocular dysgenesis*. Eur J Hum Genet, 2021. **29**(6): p. 998-1007.
25. Collard, F., et al., *Fructosamine 3-kinase-related protein and deglycation in human erythrocytes*. Biochem J, 2004. **382**(Pt 1): p. 137-43.
26. Song, P., et al., *Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives*. Intractable Rare Dis Res, 2012. **1**(1): p. 3-9.
27. Shashi, V., et al., *The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders*. Genet Med, 2014. **16**(2): p. 176-82.
28. Yang, J., et al., *RDmap: a map for exploring rare diseases*. Orphanet J Rare Dis, 2021. **16**(1): p. 101.
29. Nijbroek, G., et al., *Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons*. Am J Hum Genet, 1995. **57**(1): p. 8-21.
30. Cartegni, L., et al., *Determinants of exon 7 splicing in the spinal muscular atrophy genes, SMN1 and SMN2*. Am J Hum Genet, 2006. **78**(1): p. 63-77.
31. Pey, A.L., et al., *Phenylketonuria: genotype-phenotype correlations based on expression analysis of structural and functional mutations in PAH*. Hum

- Mutat, 2003. **21**(4): p. 370-8.
32. Goh, K.I., et al., *The human disease network*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(21): p. 8685-90.
33. Li, J., et al., *A Comprehensive Evaluation of Disease Phenotype Networks for Gene Prioritization*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0159457.
34. Lee, D.S., et al., *The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(29): p. 9880-5.
35. Urakami, T., *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019. **12**: p. 1047-1056.
36. Skoczek, D., J. Dulak, and N. Kachamakova-Trojanowska, *Maturity Onset Diabetes of the Young-New Approaches for Disease Modelling*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(14).
37. Mateus, J.C., et al., *Maturity-onset diabetes of the young type 5 a MULTISYSTEMIC disease: a CASE report of a novel mutation in the HNF1B gene and literature review*. Clin Diabetes Endocrinol, 2020. **6**: p. 16.
38. Bingham, C., et al., *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(1): p. 219-24.
39. Clissold, R.L., et al., *HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(2): p. 102-12.
40. Fischer, T.T. and B.E. Ehrlich, *Wolfram Syndrome: a Monogenic Model to Study Diabetes Mellitus and Neurodegeneration*. Curr Opin Physiol, 2020. **17**: p. 115-123.
41. Tranebjaerg, L., T. Barrett, and N.D. Rendtorff, *WFS1 Wolfram Syndrome Spectrum Disorder*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).