

# 한국인과 유럽인 인구집단 간 당뇨 관련 유전요인의 특징

국립보건연구원 미래의료연구부 유전체연구기술개발과 장혜미, 김영진, 김봉조\*

\*교신저자 : kbj6181@korea.kr, 043-719-8870

## 초 록

당뇨병은 생활습관 등 환경적인 요인과 유전적인 요인의 복합적인 상호작용에 의해서 발생하며 특히 유전적 요인이 약 40% 수준으로 알려져 있다. 최근 대규모 유전체연구를 통해 당뇨병 관련 유전요인을 다수 발굴하였으나, 대부분 유럽인 대상으로 수행된 연구 결과로 이 연구 결과를 비유럽인에 적용할 때 질병 예측률이 현저하게 저하되는 문제점이 있었다. 한국인을 대상으로 유전정보 기반 당뇨병 정밀의료를 위해서는 기존에 여러 인종 대상 연구에서 보고된 유전요인을 한국인 인구집단을 대상으로 검증할 필요성이 있다. 본 연구에서는 2019년도 12월까지 기존 연구에서 보고된 당뇨병, 공복혈당, 지질 수치 관련 1,162개의 유전변이를 한국인 125,872명을 대상으로 검증하였다. 또한, 동일한 유전변이에 대한 유전적 효과를 비교하기 위해서 유럽인 연구 결과(최대 90만명)와 비교 분석을 수행하였다. 검증 결과 1,162개 유전변이 중 한국인에서는 702개가 검증( $P \leq 0.05$ )되었으며, 한국인 또는 유럽인 대상으로는 87%가 검증되는 것을 확인하였다. 한국인과 유럽인 인구집단에서 모두 검증된 유전변이들은 유전적 효과가 유사하였으나, 일부 유전변이의 경우 인종 별로 특이적인 유전적 효과를 보여주었다. 여러 인종에서 발견되는 당뇨병 관련 유전변이는 한국인 인구집단에서 지속적으로 검증이 필요하며, 검증된 유전변이 정보는 한국인 맞춤형 미래의료에 사용되는 과학적 근거자료로 활용 될 것으로 기대된다.

**주요 검색어 :** 당뇨병, 유전체연구, 전장유전체연관성분석, 유전변이, 유전적 효과

## 들어가는 말

당뇨병은 혈액 중의 혈당이 높아서 소변으로 넘쳐 나오게 되는 질환으로, 인슐린 분비 장애 혹은 인슐린 저항성에 의해 우리 몸에 흡수된 혈당을 조절하지 못해 발병되며, 2019년 기준 암, 심장질환, 폐암, 뇌혈관질환, 자살에 이어 6번째로 높은 사망원인이다[1]. 특히 당뇨병으로 고혈당이 지속되면 심장, 뇌, 신장 등 다양한 장기에 합병증을 유발한다. 대한당뇨병학회에서 발간된 2020 Diabetes Fact Sheet에 따르면 우리나라 당뇨병 환자는 경제 성장과 서구화된 생활습관 및 식습관으로 인해 꾸준히 증가했으며(2012~2018년, 7년간 11.8~14.5%로 증가) 2019년 기준으로 우리나라 30세 이상 성인 7명 중 1명(13.8%)이 당뇨인 것으로 보고했다[2]. 이러한 당뇨병 유병률의 지속적인 증가는 사회경제적 부담을 더욱 가중시키고 있다.

당뇨병은 생활습관 등 환경적인 요인과 유전적인 요인의 복합적인 상호작용에 의해서 발생하며 특히 유전적 요인이 약 40% 수준으로 알려져 있다. 유전적 요인은 태어나면서 가지게 되는 가장 기본적인 당뇨병 위험인자이기 때문에, 당뇨병 유전체연구를 통해 당뇨병에 영향을 주는 유전요인 발굴 및 이를 이용한 당뇨병 예측·예방 연구가 활발하게 수행되고 있다. 지난 10여 년간 당뇨병 및 혈당 등 관련 위험인자에 대한 유전체연구가 많이 진행되었지만, 대부분의 연구는 유럽인종을 대상으로 하고 있으며 이렇게 유럽인 대상 연구에서 발견된 유전요인을 동아시아인에 적용하여 질환 예측을 할 경우 정확도가 약 50% 수준으로 현저하게 낮아진다는 보고가 있다[3]. 이러한 기존 연구의 한계점을 극복하기 위해서 최근에는 동아시아인, 아프리카인 등 비유럽인 대상 유전체연구가 증가하고 있는 추세이다. 최근 국립보건연구원에서는 국제공동연구를 통해 한국인을 포함한 동아시아인 43만명을

대상으로 제2형 당뇨병 유전체연구를 수행하여 다수의 신규 유전요인을 발굴하여 보고한 바 있다[4]. 그러나 서로 다른 인종에서 발굴된 유전요인을 모두 이용해서 각 개인의 질병에 대한 예측·예방 및 맞춤형 치료 등 임상에 적용하기 위해서는 인종 별로 유전적 효과를 검증하는 것이 필수적이다. 본 연구에서는 기존에 보고된 당뇨병 및 혈당 등 관련 위험인자를 대규모 한국인 인구집단에서 검증해보고 유럽인 대상 연구 결과와 비교하고자 하였다.

## 목 말

최근 전장유전체연관분석(Genome-Wide Association Study, 이하 GWAS)을 통해서 대규모 유전체정보를 분석하고 질환과 연관된 유전변이<sup>1)</sup>를 대량으로 발굴하여 보고하고 있다. GWAS는 분석 가능한 인간 유전체에 존재하는 모든 유전변이에 대해서 질환과의 통계적 연관성을 분석하고 그 결과를 해석하여 질환과 연관된 유전변이를 대량으로 발굴하는 연구 방법이다. 2020년 10월 현재 4,761개 논문에서 발표된 213,519개의 질환 연관 유전변이가 GWAS catalog 데이터베이스(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)에 등록되어 있다[5].

본 연구에서는 제2형 당뇨병(Type 2 Diabetes (T2D) 이하 당뇨병) 및 관련 주요 위험인자인 공복 혈당(Fasting Plasma Glucose, FPG)과 지질수치<sup>2)</sup>에 연관되었다고 이전에 보고된 유전변이에 대해 대규모 한국인 인구집단에서 해당 유전변이의 유전적 효과(genetic effect)를 검증하고자 하였다. 한국인유전체역학조사사업(Korean Genome and Epidemiology Study, KoGES) 참여자 125,872명을 대상으로 한국인칩(Korea Biobank Array)<sup>3)</sup>을 이용하여 기 생산 및 정제된 유전체정보를 분석하였다. 정제된 한국인 유전체정보는

유전변이확장기법(Genotype imputation)<sup>4)</sup>을 이용하여 동아시아인 전염기서열 유전체정보를 기반으로 통계적으로 유전변이 정보를 확장하였으며 이를 통해 약 1천만 개의 고품질 유전변이 정보(high quality imputed SNP, imputation quality score  $\geq 0.8$ )를 확보하였다.

검증을 위한 기 보고 유전변이 정보는 2019년 12월 31일을 기준 GWAS catalog에 기 보고된 당뇨병(T2D), 공복혈당 및 지질수치와 연관된 유전변이를 추출하였다. 추출된 유전변이 정보는 위양성 결과를 제외하기 위해서 1,000명 미만의 샘플을 대상으로 수행된 상대적으로 소규모의 연구 결과는 제외하였으며, 한국인 유전체정보에서 확인 가능한 유전변이만 선별하였고 유사한 유전변이는 그 중 독립적인 유전변이를 하나만 대표로 선택하였다. 그 결과 총 1,162개의 유전변이를 검증 대상으로 하였다(표 1, 그림 1). 당뇨병 및 관련 위험인자(공복 혈당, 지질수치)들의 임상역학정보는 질환 과거력, 약물 복용 등을 고려하여 위양성 결과를 발생 할 수 있는 경우는 분석에서 제외하였다(표 2). 이렇게 정제된 공복 혈당, 지질수치 임상역학정보는 표준정규분포를 따르도록 변환하였으며, 변환된 임상역학정보와 기 보고된 1,162개의 유전변이와의 연관성 분석(당뇨병: 로지스틱 회귀분석, 공복 혈당 및 지질 수치: 선형 회귀분석)을 수행하였다.

연관성 분석 결과 중  $P$ -value  $\leq 0.05$ 를 만족하는 유전변이를 검증된 것으로 분류하였으며, 분류 결과 총 702개의 유전변이가 한국인 125,872명 유전체정보 분석에서 검증 된 것으로 확인되었다(표 3). 해당 유전변이들이 유럽인 연구 결과에서도 검증되는지 확인하기 위해 당뇨병의 경우 기 보고된 연구 중 가장 큰 규모의 유럽인 GWAS 연구 결과(약 90만 명 대상)를 확인하였다[6]. 그 외 당뇨병 관련 위험인자(공복 혈당, 지질수치)의 경우 영국 UK Biobank의 약 33만 명 유전체정보를 이용하여 한국인 유전체 연관성 분석 결과와 동일한 방법으로 연관성 분석을 수행하였다[7]. 유럽인 대상 연구에서는 동일한 검증 기준을 적용하였을 때

1) 서로 다른 사람은 서로 간에 99% 이상 동일한 유전정보를 가지고 있으나, 약 1%는 서로 다른 정보를 가지고 있다. 이렇게 서로 다른 유전정보를 가지고 있는 것을 유전변이라고 하며 머리카락, 눈동자 등 표현형과 다양한 질병에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.

2) 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL), 중성지방(Triacylglycerol, TG), 총콜레스테롤(Total Cholesterol, TC)

3) 한국인칩은 국립보건연구원에서 2015년도에 개발한 유전체칩으로, 한국인 유전체연구에 최적화된 약 83만개의 유전변이 정보를 담고 있다(Moon et al. Scientific Reports, 2019;9:1382).

4) 유전변이정보확장(genotype imputation): 수천만 개 이상 유전변이정보가 있는 참조유전체정보(reference panel)와 유전체칩의 유전변이정보를 비교해서 유전체칩에는 없지만 참조유전체정보에 있는 유전변이를 통계적으로 추정해서 확보할 수 있는 분석 방법이다. 참조유전체정보는 일반적으로 전염기서열정보(whole genome sequencing)를 사용한다.

표 1. 한국인 인구집단에서 유전적 효과 검증을 위한 연구 대상 유전변이 수

질병 또는 형질	유전변이 수 (GWAS catalog 등록된 경우)	유전변이 수 (독립적인 대표 유전변이)*
당뇨병	1,189	335
공복혈당	214	60
저밀도지단백(LDL)	1,591	233
중성지방(TG)	1,673	278
총 콜레스테롤	1,623	256
계	6,290	1,162

\* 대표 유전변이는 동아시아인 504명의 유전체정보(1,000 Genomes project phase 3)를 이용하여 연관불균형(Linkage disequilibrium, LD)에 있어 서로 유사한 정보는 (LD  $r^2$  > 0.2) 그 중 대표로 한 개의 유전변이만 선택하였음.

943개의 유전변이가 검증되는 것을 확인하였다. 한국인과 유럽인 모두에서 검증되는 유전변이는 630개이며 한국인 또는 유럽인에서 검증되는 결과는 1,012개(87%)였다. 한편 한국인과 유럽인에서 모두 검증되지 못한 유전변이는 134개(12%)로 본 연구에 사용된 한국인 및 유럽인 연구 대상자의 규모가 크고 충분한 통계적 검정력을

갖추었음을 감안할 때 기존 연구 결과 중 검증되지 못한 유전변이는 한국인 또는 유럽인 외 타 인종에서 발굴된 연구 결과이거나 GWAS 연구 초기에 보고된 연구 결과로 위양성 결과일 가능성이 높다. 1,162개 유전변이의 검증 결과 세부 내용은 기관 홈페이지<sup>5)</sup>에서 확인할 수 있다.

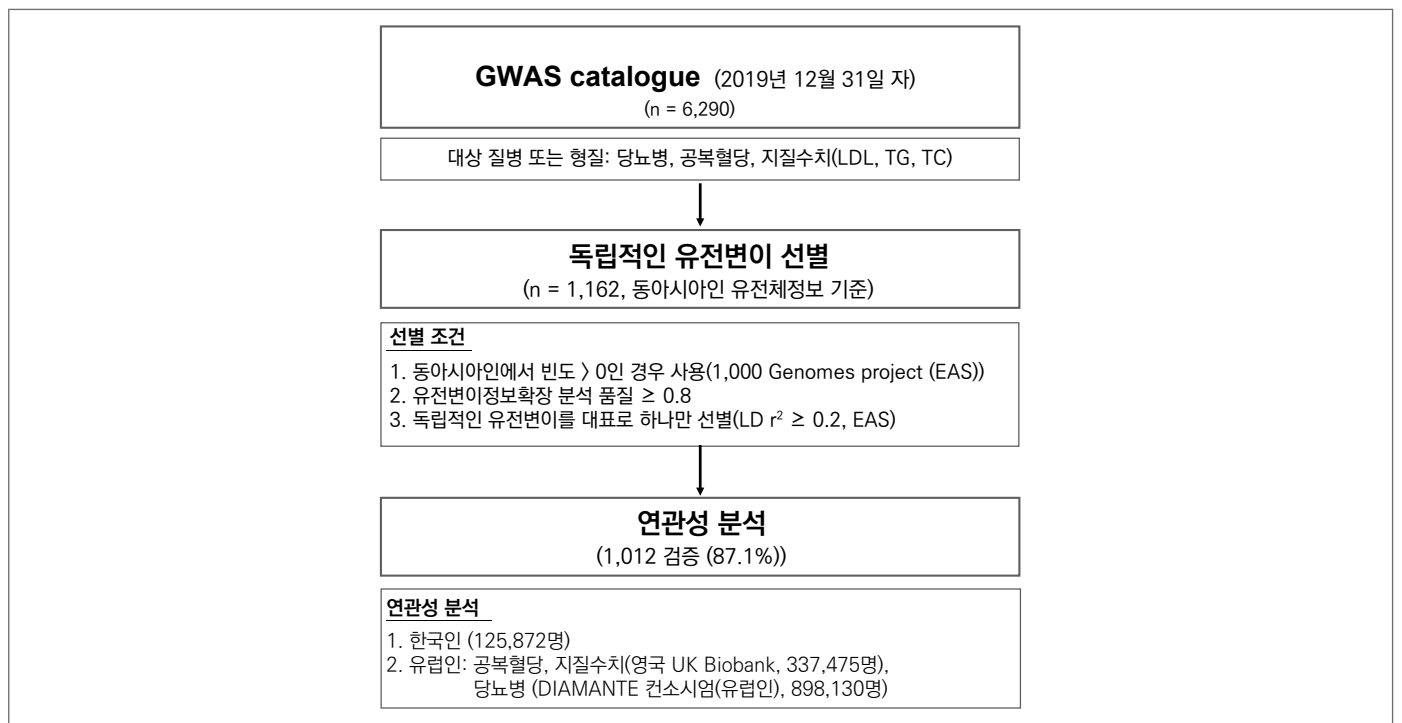


그림 1. 유전변이 검증 연구 흐름도

5) <http://nih.go.kr>, 연구·사업 > 유전체연구 > 만성질환등연관유전체정보인발굴 페이지 하단 '당뇨 관련 기 보고 유전변이 검증 결과(2019년 12월 기준)' 파일

표 2. 당뇨병, 공복혈당 및 지질수치의 한국인 인구집단 내 특성

특성		세부 분석 기준
샘플 수	125,872	
일반 정보		
나이(년)	54.0 ± 8.73	
여성 수(%)	80,146 (63.67)	
위험인자 또는 당뇨병		
공복혈당(FPG)(mg/dL)	90.26 ± 10.18	제외기준: 당뇨병 현재 치료 중, 공복혈당 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), 경구 포도당부하 검사 (oral glucose tolerance test, 75gm glucose) 후 2시간 혈당 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) or 당화혈색소(HbA1c) ≥ 6.5%
저밀도지단백(LDL)(mg/dL)	120.66 ± 31.91	제외기준: 이상지질혈증 약물 복용 또는 중성지방 > 400 mg/dL
중성지방(TG)(mg/dL)	131.08 ± 91.22	제외기준: 이상지질혈증 약물 복용
총 콜레스테롤(TC)(mg/dL)	197.69 ± 35.56	제외기준: 이상지질혈증 약물 복용
당뇨병(명)	11,090 (환자군)	선별 기준: 제2형 당뇨병 진단 나이 > 40 (임신성 당뇨 제외), 당뇨병 치료를 받는 경우, 공복혈당 ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dL), 경구 포도당부하 검사 후 2시간 혈당 ≥ 11.1 mmol/L(200 mg/dL), 당화혈색소(HbA1c) ≥ 6.5%
	86,058 (대조군)	선별 기준: 제2형 당뇨 및 임신성 당뇨 과거력이 없으며, 공복혈당 < 5.5 mmol/L(100 mg/dL), 경구 포도당부하 검사 후 2시간 혈당 < 7.7 mmol/L(140 mg/dL), 당화혈색소 < 6.0%

본 연구에서는 한국인 및 유럽인에서 모두 검증된 630개의 유전변이를 대상으로 각 인종 별로 나타나는 유전적 효과의 크기를 비교 분석하였다. 분석 결과 상관계수  $r = 0.84$ 로 한국인과 유럽인에서 공통적으로 영향을 미치는 유전변이의 경우에는 유전적 효과가 상당히 유사한 것을 확인할 수 있었다(그림 2). 그러나 한국인 또는 유럽인에서 검증된 1,012개의 유전변이로 확장하여 분석하였을 때는 상관계수  $r = 0.69$ 로 상대적으로 낮아졌다. 이는 인종에 따라서 통계적 검정력 또는 유전적 효과가 다른 유전변이의 영향으로

예상된다.

또한 한국인과 유럽인에서 검증된 당뇨병과 연관된 유전변이를 이용하여 계산한 유전적 위험도 점수(Polygenic Risk Score, 이하 PRS)를 이용하여 당뇨 예측 분석을 수행하였다. PRS는 한 개인이 가지고 있는 유전변이 정보를 이용하여 질환에 대한 유전적인 위험도를 점수화한 수치로 일반적으로 각 개인의 유전변이 여부 외에 해당 유전변이의 유전적 효과 정보가 가중치(weight)로 사용된다. 기존 연구 결과에 따르면 인구집단에서 PRS 값이 상위

표 3. 검증 결과 요약

질병 또는 형질	유전변이 수	한국인	유럽인	한국인 및 유럽인 모두	한국인 또는 유럽인	검증 실패	상관계수 (r)
		( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )		
공복혈당	60	43	41	37	46	12	0.87
저밀도지단백	233	156	202	144	212	17	0.82
중성지방	278	145	226	136	237	39	0.90
총 콜레스테롤	256	191	233	182	240	11	0.82
당뇨병	335	167	241	131	277	55	0.89
계	1,162	702	943	630	1,012	134	-

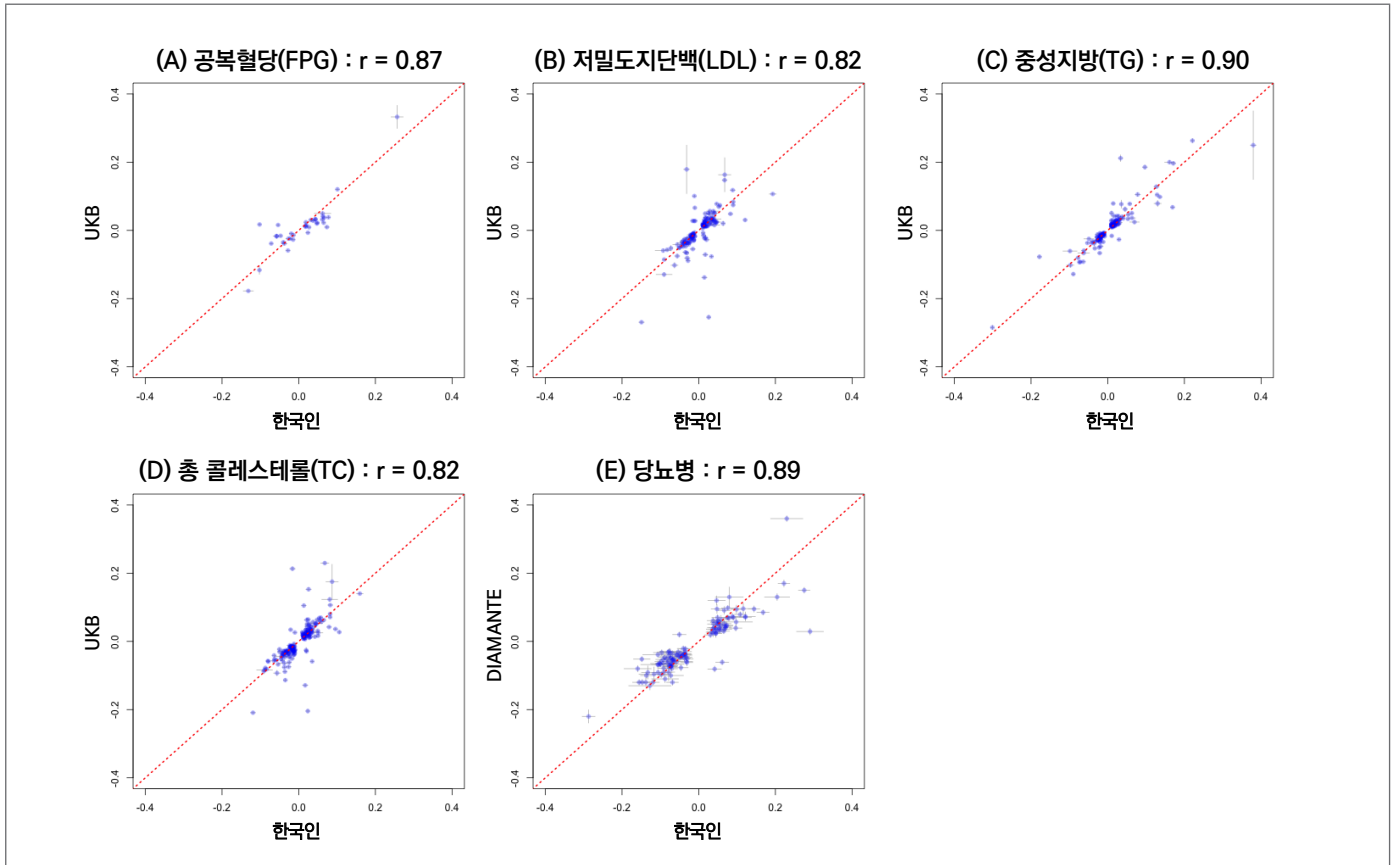


그림 2. 한국인과 유럽인 간 유전적 효과 비교

\*한국인과 유럽인(영국 UK Biobank 또는 유럽인 당뇨병 연구 결과(DIAMANTE) 간 유전적 효과(genetic effect)를 비교하기 위해 상관계수(r)을 계산함

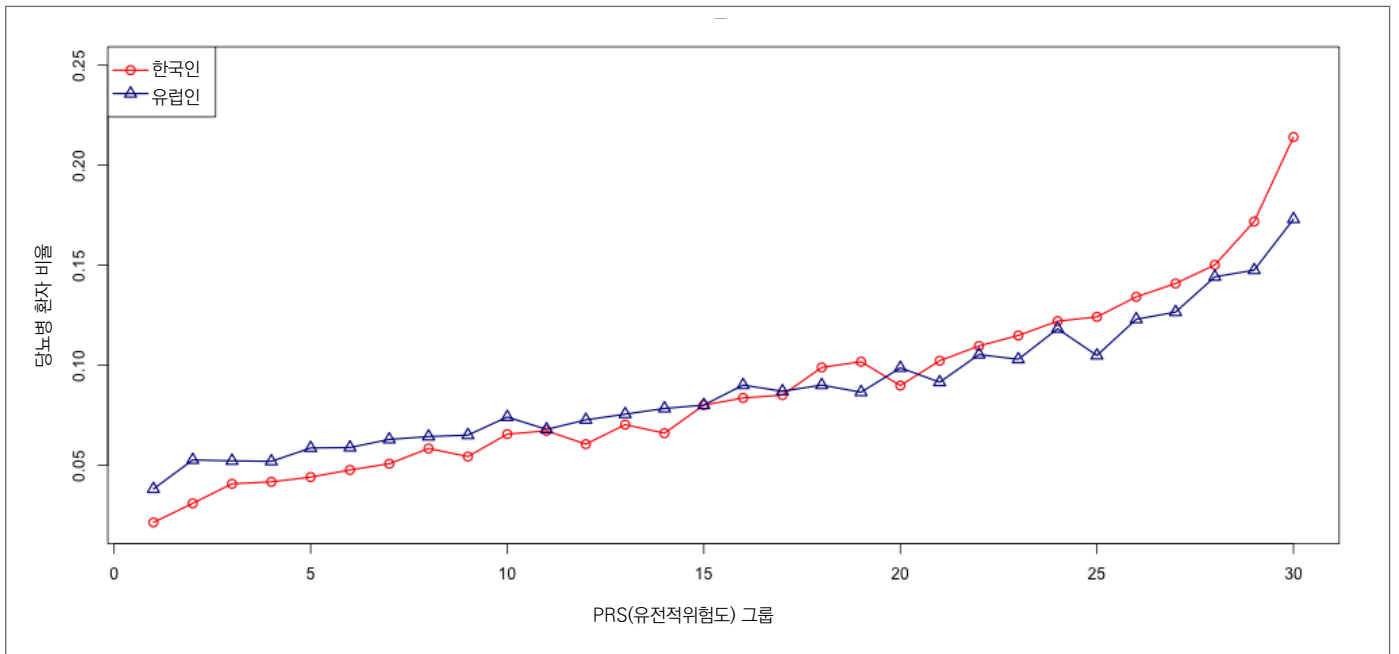


그림 3. PRS(유전적 위험도)에 따른 당뇨 유병률 변화

\*한국인 연구 결과 유래 유전적 효과 정보 (한국인) 및 유럽인 연구 결과 유래 유전적 효과 정보 (유럽인) 기반 PRS 계산

0.5~8%인 경우 나머지 일반인에 대비하여 만성질환 발병이 2~3배 증가하는 것이 보고된 바 있다[8]. 본 연구에서는 한국인 연구 결과와 유럽인 연구 결과에서의 유전적 효과를 사용하여 비교 분석 하였다. PRS 분석을 위해서 당뇨병에 연관된 유전변이 중 한국인 또는 유럽인 연구 결과에서 검증된 277개의 유전변이 정보를 사용하였다. 한국인 약 12.6만명에 대해 계산된 PRS 값을 오름차순으로 30개의 그룹으로 구분하였을 때, PRS 값이 증가함에 따라 당뇨 유병률도 함께 증가하는 것을 확인하였다(그림 3). 그러나 유럽인 연구에서 도출한 유전적 효과를 사용하는 것 보다 한국인 연구에서 도출한 유전적 효과 정보를 가중치로 사용하는 것이 더 좋은 설명력을 보여주고 있어 유전정보 기반 한국인 맞춤형 미래의료를 위해서는 기 보고된 유전변이 정보를 한국인 인구집단에서 지속적으로 검증할 필요성이 있음을 확인하였다.

## 맺는 말

본 연구에서는 기존에 보고된 제2형 당뇨(T2D) 및 관련 위험인자(공복 혈당, 지질 수치) 연관 유전변이를 약 12.6만 명의 한국인 및 약 33만 명~90만 명의 유럽인 연구결과를 통해 검증 및 비교 분석하고자 하였다. 본 연구 결과를 통해 기존에 보고된 유전변이들 중 한국인과 유럽인 대규모 인구집단에서 검증된 유전변이를 확인하는 한편, 비교 분석을 통해 한국인 대상 연구에서 확인한 유전적 효과 정보가 한국인의 질환을 더 잘 설명할 수 있다는 것을 확인하였다. 향후 당뇨병 이외의 주요 만성질환 연관 유전변이를 한국인 인구집단을 대상으로 검증 및 공개하여 관련 연구 및 산업 분야 활성화의 밑거름이 될 것 이다. 특히 이렇게 검증된 유전변이 정보는 한국인 맞춤형 미래의료에 사용되는 과학적 근거자료로 활용 될 것으로 기대되며, PRS 정보 등을 이용하여 유전적으로 당뇨병 발생 가능성이 높은 유전적 고위험군을 선별하여 중재하는 등 임상 및 정책적 활용 가치가 높을 것으로 기대된다.

### ① 이전에 알려진 내용은?

당뇨병은 유전적 요인이 40% 수준이며, 대규모 유전체 연구를 통해서 당뇨병에 영향을 주는 유전변이를 다수 발굴하였다. 그러나 대부분 연구가 유럽인 중심으로 수행되어, 유럽인 편향적 연구 결과로 인해 비유럽인 대상 활용 시 제한점이 있었다.

### ② 새로이 알게 된 내용은?

기존에 보고된 당뇨병 및 위험요인 관련 유전변이 1,162개를 한국인과 유럽인 대규모 유전체정보에서 확인한 결과 대부분 통계적으로 유의한 결과를 보이며 인종 간 유사한 효과를 확인하였으나, 인종 특이적인 효과나 검증이 어려운 결과도 있었다.

### ③ 시사점은?

여러 인종에서 발견되는 당뇨병 관련 유전변이는 한국인 인구집단에서 지속적으로 검증이 필요하며, 검증된 유전변이 정보는 한국인 맞춤형 미래의료에 사용되는 과학적 근거자료로 활용 될 것으로 기대된다.

## 참고문헌

1. 통계청, 2019년 사망원인통계 결과, 2020. 09. 22. 사망원인통계
2. 대한당뇨병학회, 2020. Diabetes fact sheet in Korea
3. Martin A, *et al.* Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics* 2019;51, 584–591
4. Spracklen C., Horikishi M., Kim YJ, *et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2020; 582, 240–245
5. Buniello A, *et al.* The NHGRI–EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 2019, Vol. 47 (Database issue): D1005–D1012
6. Khera A, *et al.* Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 2018;50, 1219–1224
7. Mahajan A, *et al.* Fine-mapping of an expanded set of type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nature Genetics* 2018;50(11), 1505–15
8. Bycroft C, *et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018; 562,203–209

## Abstract

## Characteristics of Type 2 Diabetes Genetic Factors for Korean and European Populations

Jang Hye-Mi, Kim Young Jin, Kim Bong-Jo

Division of Genome Science, Department of Precision Medicine, National Institute of Health, Korea Disease Control and Prevention Agency(KDCA)

Diabetes is caused by a complex interaction of environmental and genetic factors with an estimated heritability of 40%. With the rapidly growing volume of genotype data and the increasing number of genome-wide meta-analyses comprising hundreds of thousands of samples, numerous variants associated with type 2 diabetes (T2D) have been identified. However, since the majority of the loci were identified in individuals of European descent there is a lack of genome-wide association studies (GWAS) conducted in populations with East Asian ancestry. This Euro-centric bias caused a significant reduction in disease prediction accuracy when applied to non-Europeans. For genomic information based precision medicine in the Korean population, it is essential to validate the genetic effect of reported variants in the Korean population. In this context, this study examined the genetic effects of 1,162 established variants associated with T2D, fasting plasma glucose, and lipid traits in 125,872 samples of the Korean population. These variants were also validated in Europeans (up to 0.9 million samples). As a result, 702 variants were validated ( $P \leq 0.05$ ) in the Korean population and 87% of 1,162 variants were validated in either of Korean or European populations. The genetic effects between Koreans and Europeans were mostly similar yet some variants showed population specific genetic effects. Taken together, T2D associated variants discovered from diverse populations should be continuously validated in the Korean population. These validated variants will be valuable scientific evidence for upcoming future precision medicine in the Korean population.

**Keywords :** Diabetes, Genome research, Genome-wide association studies, Genetic variant, Genetic effect

**Table 1.** Number of variants used for validating genetic effects in the Korean population

Trait	No. of variants (GWAS catalog)	No. of variants (Independently associated*)
T2D	1,189	335
FPG	214	60
LDL	1,591	233
TG	1,673	278
TC	1,623	256
<b>Total</b>	<b>6,290</b>	<b>1,162</b>

\* Among correlated variants, only one representative variant was selected if available in Korean genome data and independently associated (in linkage disequilibrium ( $LD r^2 > 0.2$ ) based on 504 East Asian samples of the 1,000 Genomes project phase 3).

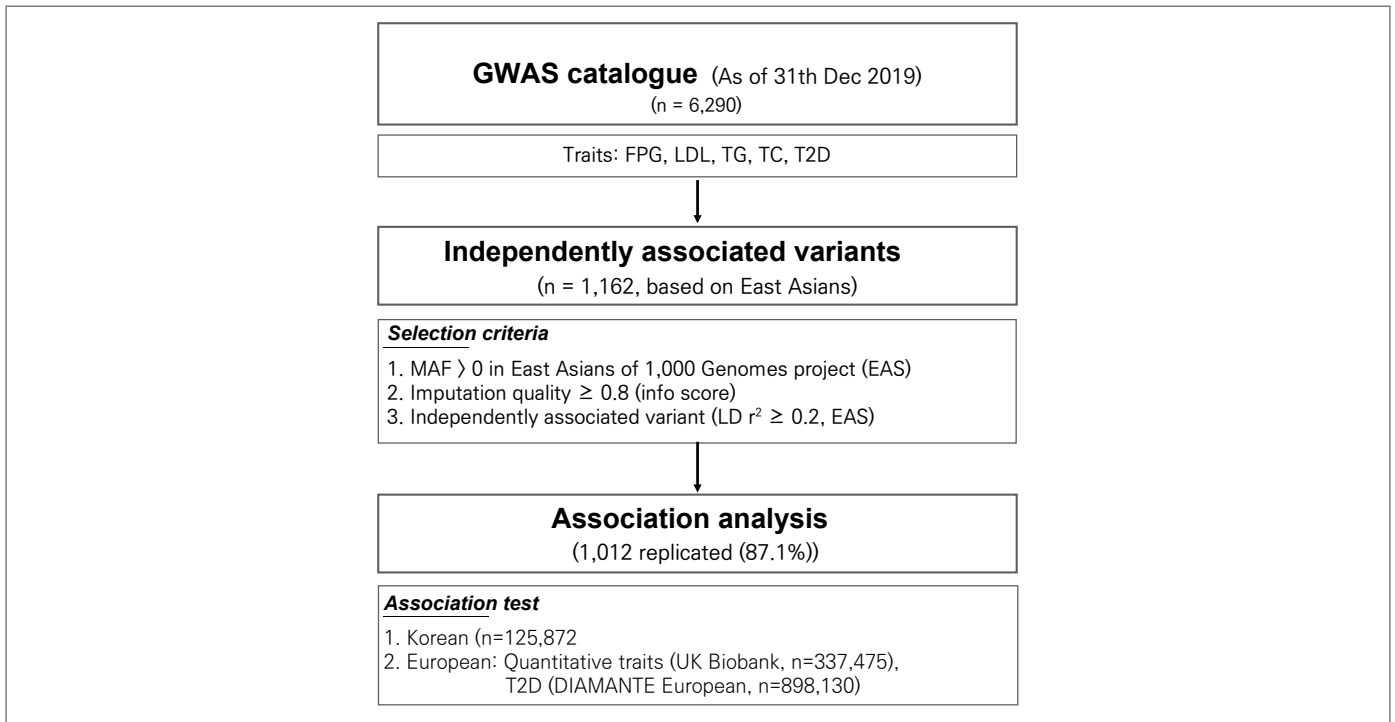


Figure 1. Overall analysis scheme

Table 2. Characteristics of type 2 diabetes (T2D) related phenotypes in the Korean population

	Characteristics	Description
Number of samples	125,872	
<b>General information</b>		
Age (years)	54.0 $\pm$ 8.73	
Female, n (%)	80,146 (63.67)	
<b>Biochemical measures</b>		
<b>Or Type 2 Diabetes</b>		
FPG (mg/dL)	90.26 $\pm$ 10.18	On T2D treatment, fasting plasma glucose $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL), plasma glucose 2-h after ingestion of 75gm oral glucose load $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL, when available) or HbA1c $\geq 6.5\%$ (when available)
LDL (mg/dL)	120.66 $\pm$ 31.91	Lipid-lowering therapy or TG > 400 mg/dL
TG (mg/dL)	131.08 $\pm$ 91.22	
TC (mg/dL)	197.69 $\pm$ 35.56	Lipid-lowering therapy
T2D	11,090 (case)	T2D diagnosis age > 40 and non-gestational diabetes and on T2D treatment or fasting plasma glucose $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL), plasma glucose 2-h after ingestion of 75gm oral glucose load $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL, when available) or HbA1c $\geq 6.5\%$ (when available)
	86,058 (control)	Non-gestational diabetes and no past diagnosis T2D and fasting plasma glucose < 5.5 mmol/L (100 mg/dL), plasma glucose 2-h after ingestion of 75gm oral glucose load < 7.7 mmol/L (140 mg/dL, when available) or HbA1c < 6.0% (when available)

Table 3. Summary of replication results

Trait	No. of associations	EAS	EUR	EAS and EUR	EAS or EUR	Not replicated	Correlation
		( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )	( $p \leq 0.05$ )		( $r$ )
FPG	60	43	41	37	46	12	0.87
LDL	233	156	202	144	212	17	0.82
TG	278	145	226	136	237	39	0.90
TC	256	191	233	182	240	11	0.82
T2D	335	167	241	131	277	55	0.89
Total	1,162	702	943	630	1,012	134	-

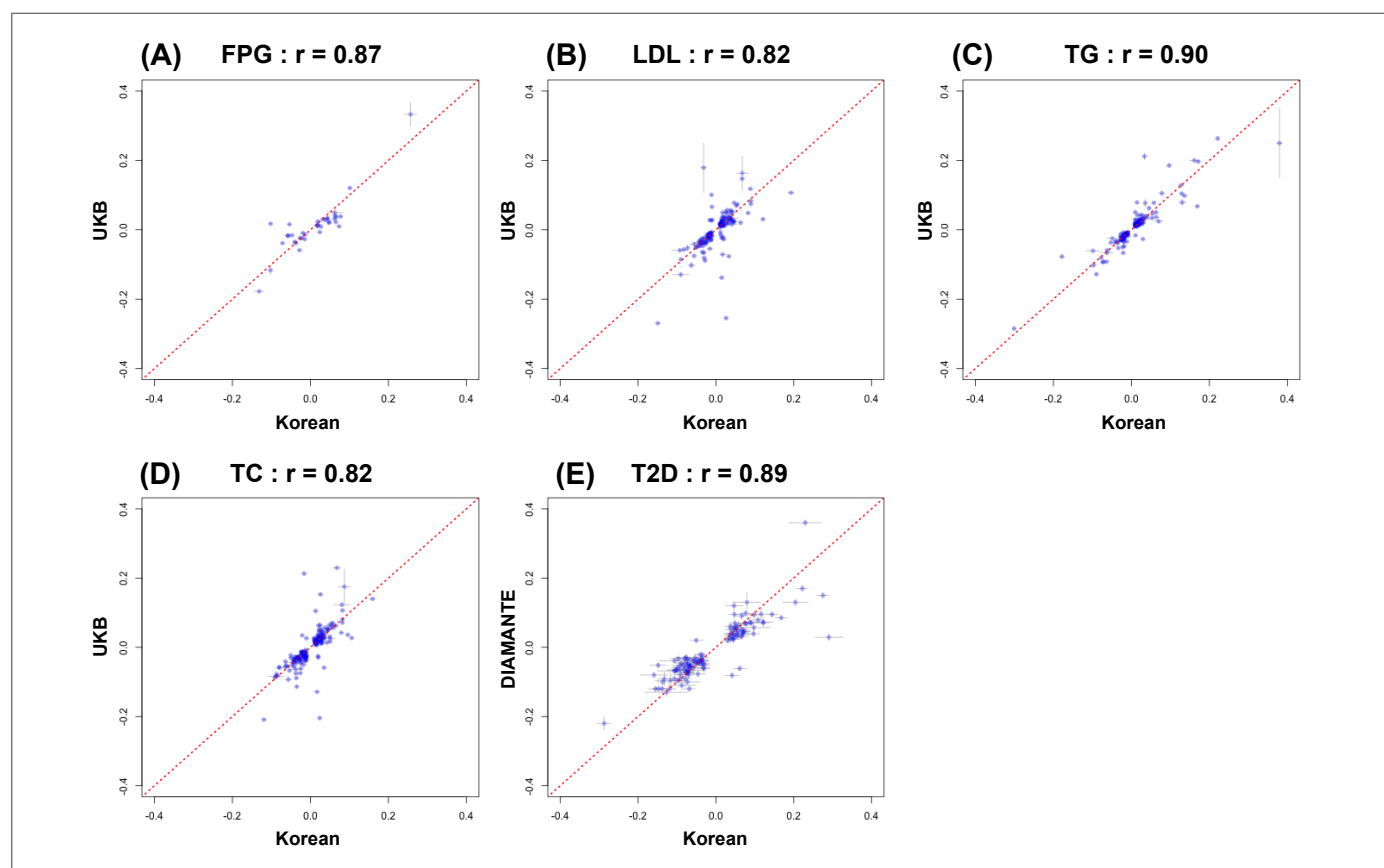


Figure 2. Effect size in East Asians and Europeans

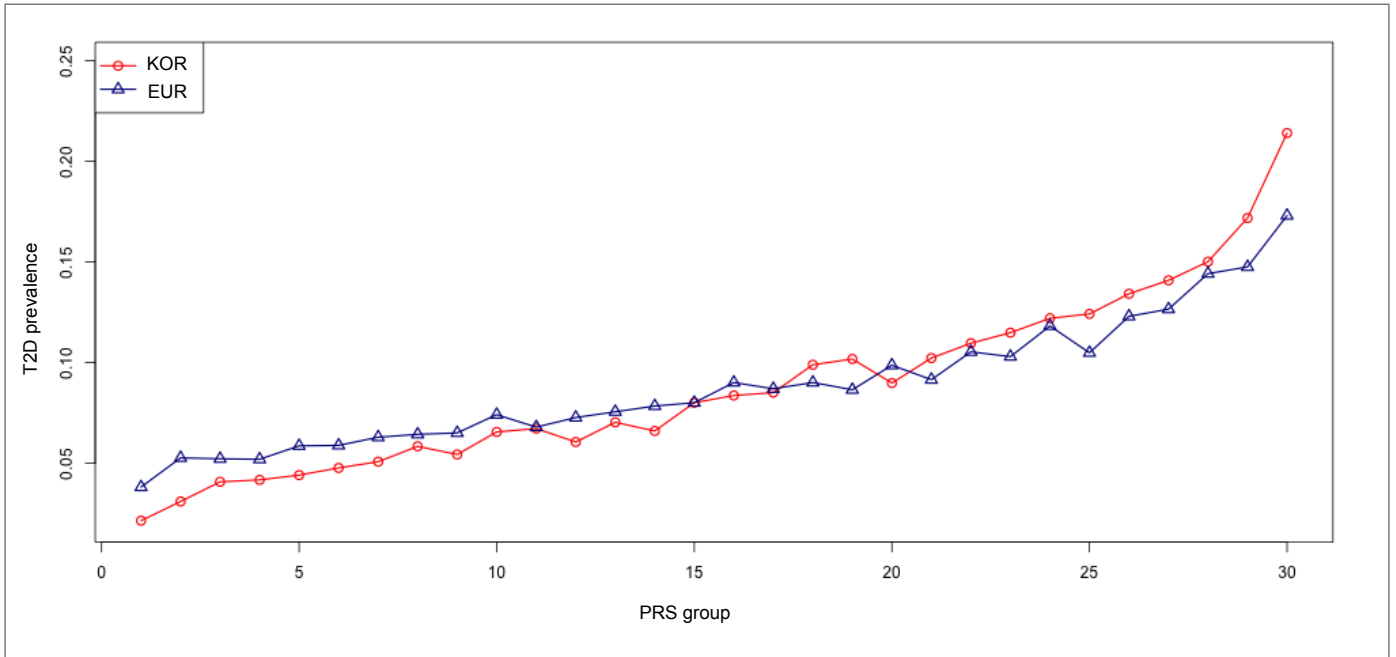


Figure 3. T2D prevalence by polygenic risk score (PRS) group and origin of effect sizes

\*KOR: Polygenic risk score (PRS) using genetic effects from the Korean population; EUR: PRS using genetic effects from the European population