

文章编号 :1004-0374(2010)01-0001-06

· 特约综述 ·

慢性代谢性疾病的环境与遗传交互作用以及早期预防

林 旭

(中国科学院营养与代谢重点实验室, 中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所, 上海 200031)

摘 要: 随着我国经济的发展和营养与生活方式的迅速变迁, 近年来我国居民肥胖、2型糖尿病等慢性代谢性疾病患病率激增, 已成为影响国民健康最主要的威胁。有研究显示: 与白种人相比, 亚洲人具有较高的2型糖尿病遗传易感性, 这可能与“代谢性肥胖”表型和遭遇营养转型中的“致肥胖环境”有关。大量的研究结果表明, 此类慢性代谢性疾病是遗传和环境因素交互作用的结果。随着全基因组关联研究开展, 目前已发现了20多个肥胖和2型糖尿病易感基因, 不仅揭示了不同种族人群在基因结构和效应值方面存在着差异, 但同时也发现遗传方面的差异仍无法完全解释东西方人在发病风险方面的不同。膳食、生活方式等环境因素仍被认为是2型糖尿病发病中的重要决定因素。在全基因组关联研究后时代, 国际上的研究将更加强调基因-基因、基因-环境、基因-表型之间的交互作用对代谢性疾病的影响和相关的机制。事实上, 有研究表明, 各种基因多态性、炎症因子和脂肪细胞因子等都可能成为早期诊断的生物标记物, 而通过改变膳食和生活方式则是目前国际公认的预防和控制慢性代谢性疾病最有效的方法。然而, 我国尤为缺乏在大规模前瞻性流行病学研究中对导致慢性代谢性疾病流行的主要遗传和环境因素, 以及基因-环境相互作用对健康的影响方面的系统的研究。而这类研究将为建立适用于中国人群遗传和表型特征的早期诊断生物标记物和有效预防干预策略奠定基础。

关键词: 肥胖; 2型糖尿病; 慢性代谢性疾病; 遗传易感性; 环境因素; 遗传环境相互作用

中图分类号: R151; R589; R587.1; R363.16 **文献标识码:** A

Effects of environment and genetic interactions on chronic metabolic diseases

LIN Xu

(Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Owing to rapid economic development and nutrition transition, obesity and type 2 diabetes epidemics have become one of major health challenges in China. Compared with western populations, Asian people are known to have higher genetic predisposition for type 2 diabetes, which may link to commonly observed “metabolically obese” phenotype and also encounter unhealthy diet and lifestyle associated obesogenic environment. It has been well established that these metabolic diseases are caused by a complex interplay of multiple genetic variants and environmental factors. With recent success of genome-wide association studies (GWAS), approximately 20 loci have been discovered to be associated with the predisposition of obesity and type 2 diabetes. Although there are ethnic differences regarding gene frequency and genetic effective size, which could not fully explain differences in the disease susceptibility. Therefore, lifestyle factors including dietary pattern, nutrients and physical activity are still considered as major determinants in the pathogenesis of type 2 diabetes and other metabolic diseases. In post GWAS era, the international trends in this research area will put more emphases on the interactions of gene-gene, gene-diet, and gene-phenotype. Existing studies have

收稿日期: 2009-11-27

通讯作者: E-mail: xlin@sibs.ac.cn

suggested that the genetic variants, inflammatory cytokines and adipocytokines could be used as predictive biomarkers in early diagnosis of chronic metabolic diseases. Meanwhile diet and lifestyle interventions have been internationally recognized as the most effective strategy in controlling metabolic diseases. However, few large-scale prospective studies have been conducted in Chinese population to systematically investigate the effects of gene variants, environmental factors and their interaction on pathogenesis of chronic metabolic diseases. The evidence from these studies however would provide a solid scientific basis for establishing effective strategies which could be used in early diagnosis and disease prevention corresponding to Chinese genotype and phenotype.

Key words: obesity; type 2 diabetes; metabolic diseases; gene environment interaction

近三十年来,随着我国经济的发展和营养与生活方式的迅速变迁,我国居民肥胖和 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的患病率快速攀升,其速度甚至超过了一些欧美发达国家,严重地威胁了国民的健康,也给社会和经济发展带来了沉重的负担。根据 2007 年最新数据,我国现有约 4 000 万的 2 型糖尿病患者,仅次于印度居全球第二位^[1]。目前仍无迹象显示慢性代谢性疾病的发病势头能在短期内得到缓解和控制。因此,能否迅速遏制这类疾病在我国的进一步的流行,将直接关系到 13 亿人民的健康以及社会的和谐发展,是我国预防医学领域当前亟需解决的重大科学问题。

1 亚洲人的代谢表型和 2 型糖尿病发病的特点

现有的研究发现亚洲人 2 型糖尿病发病特点不同于其他种族人群,其主要表现为:(1)发病年龄较早,在中年甚至青年期就会出现临床症状;(2)发病时的肥胖程度较低,即 2 型糖尿病发生的身体质量指数(BMI)临界值较低;(3)在同等的 BMI 水平下,与白种人相比,亚洲人有较高的身体脂肪比例和内脏脂肪堆积;(4)胰岛 β 细胞功能损伤较为严重;(5)糖尿病并发症发生风险较高^[1]。哈佛大学的“护士健康研究”(Nurses' Health Study)表明:在控制了 BMI、生活方式和膳食结构等混杂因素后,亚洲人罹患 2 型糖尿病的风险高于其他种族,如非洲人、西班牙人和白种人,其患病风险约是白种人的 2 倍^[2]。其这些研究提示了亚洲人具有较高的 2 型糖尿病遗传易感性,但其中的机理目前尚不清楚。根据亚洲人的 2 型糖尿病发病特点,有学者提出了以下假设:(1)由于亚洲人容易出现“代谢性肥胖”表型,即虽然体重和 BMI 在正常范围,但容易出现向心性肥胖和腹部脂肪堆积,导致胰岛素敏感性下降和胰岛素抵抗,继而发生 2 型糖尿病。(2)亚洲人可能携带“节俭基因型”。“节俭基因型”

是原始社会基因自然选择的结果,具体是指在食物来源不稳定的情况下,“节俭基因型”携带者可以有效地将摄入的能量以脂肪的形式储存起来以备饥荒时用。由于近年来亚洲人生活方式和膳食结构的迅速的西化,“节俭基因型”携带者有可能对产生肥胖的环境 (obesogenic environment) 不适应,因此容易罹患肥胖和 2 型糖尿病。(3)宫内营养和儿童期营养缺乏。(4)基因型 - 代谢表型以及基因 - 环境的交互作用^[1]。

2 遗传易感性与慢性代谢性病

由于“节俭基因型”等理论假设的提出,遗传因素被认为在肥胖和 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的发生发展过程中起着重要的作用。因此,了解慢性代谢性疾病的遗传学基础,探讨和掌握这类疾病的遗传易感基因与疾病发生发展的关系,对肥胖和 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病预防和控制十分关键。随着全基因组关联研究方法的发展和成熟,自 2007 年以来,全球有多个实验室采用全基因组关联研究方法在欧洲和北美的白种人中发现并确认了 *FTO*、*CDKALI*、*SLC30A8* 等近 20 个与肥胖和 2 型糖尿病风险显著相关的易感基因。目前的研究表明,除了 *FTO* 基因是通过增加肥胖发生的风险导致胰岛素抵抗外,大多数已发现的 2 型糖尿病易感基因主要与影响胰岛 β 细胞功能,减少 β 细胞细胞数目进而减少胰岛素分泌,或直接与胰岛素抵抗有关^[3-8]。然而,虽然这些发现已在研究 2 型糖尿病遗传易感基因方面取得了革命性的进展,但绝大多数研究都是在欧洲和北美的白种人中的。鉴于亚洲人本身的 2 型糖尿病发病特点,以及与西方白种人群在遗传易感性方面的差异,因而在白种人中获得的遗传关联研究的结果不一定能直接延伸和应用于亚洲人群。例如, *TCF7L2* 基因的单核苷酸多态性(SNP)位点 rs7903146 和 rs12255372 在欧洲和北

美的白种人中反复被证实与 2 型糖尿病的发病风险显著相关, 但该相关性在多个基于中国人群的研究中却无法得到重复。而两项在中国台湾和香港人群中开展的遗传关联研究则发现: 位于 rs7903146 位点下游约 150 kb 的区域内的 rs290487 位点与 2 型糖尿病风险显著相关, 该位点经多个重复验证研究被证实为中国人特异性的 2 型糖尿病易感位点^[9,10]。同样, 在白种人群中被确认的肥胖易感基因 *FTO* 在中国人群中却没有发现与肥胖或者 2 型糖尿病的发生风险存在着显著的关联关系。进一步比较分析次等位基因频率(MAF)、单体型(Haplotype)频率以及连锁不平衡程度(LD)后发现, 中国人与西方白种人在 *FTO* 基因的遗传结构方面存在差异^[11]。然而, 虽然大量证据表明, 不同种族人群的遗传背景和基因结构存在差异, 但总的来说目前已确认的 2 型糖尿病易感基因的基因效应值在中国人和白种人之间的区别甚小, 而且这些基因效应值也无法完全解释东西方人群在胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能以及 2 型糖尿病发病风险方面的差异^[12]。由于目前尚无基于中国人群 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的全基因组关联研究报告, 也尚未在中国人中发现特异性的“节俭基因型”, 因此要全面了解和确定中国人特异的 2 型糖尿病和肥胖的易感基因及其易感位点, 迫切需要在我国开展大规模全基因组关联研究, 以便为建立适合中国人群遗传特点的早期诊断、早期预防和干预治疗提供重要的遗传学依据。

3 环境因素与慢性代谢性疾病

尽管遗传的重要性已得到了普遍的共识, 膳食、生活方式等环境因素仍被认为是 2 型糖尿病发病的重要决定因素。国外多个前瞻性人群流行病学和临床干预研究显示: 膳食结构、营养素(如脂肪酸、铁、维生素 D)和体力活动等可以直接或通过与基因的交互作用影响 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的发生发展。移民研究也提示: 印度人移民英国后, 其 2 型糖尿病患病率比居住在印度本土的居民增加 2 倍以上^[13]。这类研究不仅为环境因素的重要性提供了有力的证据, 同时也提示了科学的饮食和健康的生活方式对预防和控制肥胖和 2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的重要意义。

然而, 对何种膳食结构能比较有效地控制体重和改善代谢紊乱, 目前国际上存在着一些争议。有关“高脂肪低碳水化合物”和“低脂肪高碳水化合物”的膳食结构对人类健康影响的研究已成为国

际营养学和医学界关注的热点。著名的《美国医学会杂志》(JAMA)在 2005 年发表了 Appel 等^[14]的研究指出: 在健康的膳食模式下, 适当调整碳水化合物、脂肪和蛋白质的比例, 即以高蛋白质膳食(48% 碳水化合物、27% 脂肪、25% 蛋白质)或高不饱和脂肪酸膳食(48% 碳水化合物、37% 脂肪、15% 蛋白质)替代碳水化合物为主的膳食(58% 碳水化合物、27% 脂肪、15% 蛋白质)可以显著地降低血压, 改善甘油三酯水平, 并降低心血管疾病的发生风险。另外, 2007 年发表在《美国医学会杂志》上的另一项临床干预研究结果显示: 以高脂肪低碳水化合物著称的 Atkins 膳食(45%~55% 脂肪、18%~35% 碳水化合物)比以低脂肪高碳水化合物著称的 Ornish 膳食(21%~30% 脂肪、52%~63% 碳水化合物)能更有效地减轻体重、改善血脂和降低血压^[15]。尔后 Shai 等^[16]发表在 2008 年《新英格兰医学杂志》上的研究再次披露: 低碳水化合物饮食(40% 脂肪、40% 碳水化合物)比目前美国推荐的低脂肪饮食(30% 脂肪、50% 碳水化合物)能更有效地减轻体重、改善血脂和控制血糖。这些研究结果对营养学界和医学界一向认为的健康膳食结构, 如 Ornish 膳食以及“中国居民膳食营养素参考摄入量”(dietary reference intakes, DRIs)推荐的膳食脂肪应提供 20%~30% 总能量的理念造成了巨大的冲击。最近国外的一些学术和专业机构纷纷提高了膳食脂肪的推荐量。例如, 2009 年国际营养科学联盟召开的“国际专家会议”推荐的膳食脂肪摄入为总能量供热比的 30%~35%。应当注意的是, 由于上述两项研究的参加者皆为中年超重或肥胖女性, 而且研究的周期仅为 1~2 年。因此, 这些研究在设计上存在一定的局限性。更为重要的是, 长期摄入 Atkins 这类高脂膳食是否会对健康造成其他负面影响(尤其是对心脑血管疾病和肿瘤的影响), 目前尚不清楚。此外, 由于中西方人群在遗传背景和膳食习惯上存在着差异, Atkins 类膳食对中国人的健康的影响仍有待于通过大型前瞻性和随机临床干预研究进行验证。值得一提的是, 最近一项在中国上海女性中进行的前瞻性追踪研究发现: 膳食碳水化合物和白米的摄入量与 2 型糖尿病的发病率成正相关。随着碳水化合物摄入量的增加(占总供能能量 59%~75%), 罹患 2 型糖尿病相对危险度增加到 1.28 (95% 置信区间 1.09~1.50); 而随着白米摄入量的增加(从少于 200 g/d 到超过 300 g/d), 罹患 2 型糖尿病相对危险度增加到 1.78 (95% 置信区间 1.48~2.15)^[3], 而该现象在肥

胖的妇女中更为显著^[17]。类似的结果也在日本和印度人群中观察到。因此,一些专家认为:亚洲传统主食大米和小麦有着较高的血糖指数和高血糖负荷,而这种对健康的不利因素在过去可以被高强度的体力活动抵消,但近年来随着快速的营养转型和体力活动的减少,久坐不动开始发福的亚洲人一旦摄入较高血糖负荷的饮食就容易发生肥胖和 2 型糖尿病。当然这种假说是否成立还需要进行更多的研究予以证实。

4 遗传与环境因素交互作用与慢性代谢性疾病

近年来,基因和环境的交互作用对慢性代谢性疾病发生风险的影响受到越来越多的关注,探讨膳食、生活方式对不同基因型携带者患病风险以及相关代谢性状的影响已经成为继全基因组关联研究后国际上研究慢性代谢性疾病的主要方向和趋势。例如, *PPARG* 基因上的 Pro12Ala 位点是最早被确认与 2 型糖尿病发病风险显著相关的 SNP 位点,多个基于不同种族人群的遗传关联研究发现该 SNP 位点的 Pro12Pro 基因型携带者罹患 2 型糖尿病风险显著高于 Ala12 等位基因携带者。在该研究基础上,2003 年发表在国际遗传学权威杂志《Hum Mol Genet》上的一篇文章指出 Pro12Ala 位点和脂肪摄入量对肥胖风险和 BMI 具有显著的交互影响作用^[18]。随着总脂肪摄入量的增加,Pro12Pro 基因型携带者的 BMI 呈现出显著地递增趋势,而对 Ala12 等位基因携带者 BMI 的影响却并不显著。该研究同时发现,增加不饱和脂肪酸摄入能改善 Ala12 等位基因携带者的 BMI 水平,但对 Pro12Pro 基因型携带者却无显著影响。此外, *FTO* 基因与肥胖和体力活动相互作用是另一个很好的例子。通过 *FTO* 基因 SNP 位点 rs9939609 的 A 等位基因在多个研究中证实了与白种人 BMI 增加以及肥胖发生风险显著相关,被称为白种人的“肥胖”易感基因。最近《糖尿病》(Diabetes)杂志上的一项相关研究提示:尽管大量干预研究已证实增加体力活动对降低肥胖风险的有效性,但 *FTO* 基因上的遗传变异和体力活动水平对 BMI 的影响具有显著的交互作用。随着体力活动的增加,尤其是在重体力活动的情况下,体力活动对肥胖风险的改善作用在 A 等位基因携带者,即肥胖高危人群中更为明显^[19]。此外,2009 年《美国临床营养学杂志》(American Journal of Clinical Nutrition)发表了由美国哈佛大学 Frank Hu 教授等的最新研究工作。他们通过对 *CDKALI*、*IGF2BP2* 等 10 个 2

型糖尿病易感基因以及膳食结构的综合分析,发现随着“基因风险计分”,即个体所携带的风险等位基因数的增加,2 型糖尿病的患病风险呈显著的上升趋势;而更为重要的是,西方膳食与遗传易感性的叠加作用可以进一步增加患病风险。例如,其中高遗传易感个体(基因风险计分=12)若同时伴有高西方膳食摄入,其罹患 2 型糖尿病的风险是那些低遗传风险(基因风险计分<10)和低西方膳食摄入个体的 2.75 倍。由此可见这类研究的开展为今后更有效地预防和控制慢性代谢性疾病以及个体化的营养提供了新的思路。

鉴于基因与环境的交互影响在疾病发生发展过程中的重要作用,美国国立卫生研究院(NIH)已于近期启动了“基因、环境与健康启动项目”(Genes, Environment, and Health Initiative, GEI)。该项目由遗传计划(Genetic Program)和生物环境暴露计划(Exposure Biology Program)两部分组成。其中,遗传计划拟通过全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)以及序列测定等研究手段,发现与多种慢性疾病风险相关的遗传变异,并结合基因功能研究探讨潜在的致病机制,建立相应的易感基因数据库。而生物环境暴露计划则强调通过发展技术和生物标记研究膳食结构、体力活动水平、环境暴露和心理健康及物质成瘾等环境因素。该项目的最终目标是通过整合以上两部分的研究,全面系统地分析和探讨基因与环境以及它们的相互作用对包括 2 型糖尿病和心脑血管疾病等在内的多种威胁人类健康的慢性疾病发生发展的影响和相关机制,从而为建立有效的预防控制和干预治疗提供科学依据和指导。

5 遗传和代谢标记与代谢病风险

现有的研究表明:基因多态性、炎症因子和脂肪细胞因子等都可能成为早期诊断的生物标记物。例如芬兰的一项通过对 2 000 多人为期 12 年的跟踪研究发现: *PPARG* 基因上的 Pro12Ala 以及 *CAPN10* 基因上的 43G>A 和 44T>C 等多个 SNP 位点能预测 2 型糖尿病的发病风险^[20]。美国哈佛大学著名的“护士健康研究”根据多年的跟踪研究结果提示:CRP 和 IL6 能独立于 BMI 预测 2 型糖尿病的患病风险,而且这两种炎症因子具有显著的叠加效应^[21]。与此同时,一些研究还发现 CRP 能显著地增加心脑血管疾病风险的预测能力^[22]。近年来,中科院营养科学研究所通过开展的“中国老龄人口营

养与健康状况调查”项目,发现了多个与代谢综合征和2型糖尿病风险密切相关的易感基因位点(*CDKAL1*、*CDKN2A/B*、*IGF2BP2*、*SLC30A8*、*GCKR*和*KCNQ1*)、炎症因子(CRP、IL6)、脂肪细胞因子(Adiponectin、RBP4和Resistin)。该研究不仅观察到东西方人群在易感基因的基因效应方面的差异,而且还发现中国人群的CRP蛋白水平只有美国“全国营养与健康调查”水平的一半左右。而血液CRP水平目前已被“美国心脏协会”和“美国疾病预防控制中心”推荐为临床上评估个体罹患心脑血管疾病风险的标记之一,并作为是否采用相应预防和干预措施的参考。由于该CRP的临床诊断标准主要源于西方白种人群的研究结果,而在参与该项目的包括南北城乡3200名中老年居民的研究样本中,有近半数被调查的代谢综合征患者的CRP水平都在“美国心脏协会”推荐的“低危”范围之内^[23]。因此,该研究结果提示了亟需在我国通过开展前瞻性人群流行病学研究,验证各种生物标记物对慢性疾病的预测效能,以便为建立适合中国人群遗传和代谢表型特点的早期诊断标准奠定基础。

有效的早期预防不仅需要早期诊断标记,同时如何采取经济有效的措施和方法对高危群体和个体进行预防和干预是遏制慢性代谢性疾病在我国进一步蔓延的关键。通过改变膳食和生活方式预防和控制2型糖尿病和慢性代谢性疾病是目前国际公认的最有效的方法。世界卫生组织曾指出:至少80%的早发心脏病、中风和2型糖尿病,以及40%的癌症可以通过健康饮食、经常性的锻炼和避免烟草制品来预防。例如美国的糖尿病预防项目(DPP)通过对血糖代谢异常的高危个体进行3年的生活方式和药物干预后发现,与对照组相比,生活方式和抗糖尿病药物二甲双胍(Metformin)干预组的2型糖尿病的发病率分别降低了58%和31%。该研究还发现*TCF7L2*基因rs7903146位点的TT携带者的糖尿病发病率高于CC携带者,但该位点的不同基因型变异并不影响生活方式和药物干预在降低2型糖尿病发病率方面的作用^[24]。同样,我国著名的大庆研究也发现生活方式干预组20年的2型糖尿病累积发病率下降了43%^[25]。然而,我国目前针对慢性代谢性疾病开展的大型营养和生活方式干预研究较少,对遗传易感性与环境交互作用方面的研究仍未见报道,因此要发展和建立符合中国人群遗传和生活方式特点的有效干预方法,迫切需要在对中国人群中对各种营养和生活方式进行全面系统的研究。

6 对今后工作的展望

肥胖和2型糖尿病等慢性代谢性疾病是由多种环境和遗传因素相互作用引发的复杂性疾病。因此研究环境与基因交互作用,发现比传统方法更有预测效力的早期诊断的生物标记,以便在疾病“可逆阶段”发现高危群体和个体,采取有效的预防和干预措施,是遏制慢性代谢性疾病在我国进一步蔓延的关键,也是实现疾病防治重心前移、坚持预防为主、促进健康和防治疾病结合这一国家卫生工作战略方针的重要保障。

发达国家的经验表明:对慢性疾病进行长期、大规模的人群营养流行病学追踪研究,不仅有助于阐述主要的危险因素,同时也能发现新的致病因素、生物标记和相应的诊断标准,更重要的是能为国家制定相关疾病防治政策提供主要的科学依据,从而推动政策的制定和完善,并对农业和食品制造业等产生重大的影响。迄今为止,有关遗传和环境因素与2型糖尿病等慢性代谢性疾病方面的研究成果主要来自于西方人群的研究,而中国人群在膳食结构、遗传易感性、代谢表型和疾病流行趋势方面与西方人群存在着显著的差异,因此我国亟需通过开展大规模前瞻性的营养流行病学和营养干预研究,对导致慢性代谢性疾病发生发展的遗传和环境(营养、生活方式、心理健康)因素、基因-基因、基因-环境相互作用以及相关的机理和干预方法进行系统的研究。鉴于我国目前正经历着快速的营养和流行病转型期,营养相关的慢性疾病,如2型糖尿病和心脑血管疾病等已成为我国国民健康最主要的威胁,因此我们研究的重点应包括:(1)阐明导致中国人慢性代谢性疾病“高易感性”和特定代谢表型的主要遗传学和营养学基础以及相应的发病机理;(2)确定符合中国人遗传和代谢表型特点的营养需求;(3)发展和建立符合中国人群遗传背景和膳食习惯的营养干预方法和策略;(4)发展和建立适用于中国人群的生物标记和相应的标准以及疾病风险预测;(5)创新营养科学研究的技术,通过有机地结合经典流行病学研究和营养基因组学、表观遗传学、元基因组学和代谢组学等多种组学方法,并整合分子、细胞、动物模型和人群等不同层面的研究,发现导致慢性代谢性疾病发生发展的主要危险因素,探讨营养和膳食是如何通过与易感基因的交互作用影响靶细胞与组织功能的调控机理,为疾病的预防和控制提供科学依据。总之,这类研究工作

的开展不仅对有效控制慢性代谢性疾病在我国的进一步蔓延具有重要的临床价值和理论意义,而且也将为增进 13 亿人和后代的健康,建立惠及全民的健康和疾病预防体系奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*, 2009, 301: 2129-40
- [2] Shai I, Jiang R, Manson JE, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1585-90
- [3] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *fto* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007, 316: 889-94
- [4] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 2007, 445: 881-5
- [5] Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 2007, 447: 661-78
- [6] Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*, 2007, 316: 1336-41
- [7] Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*, 2007, 316: 1331-6
- [8] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*, 2007, 316: 1341-5
- [9] Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (*tcf7l2*) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes*, 2007, 56: 2631-7
- [10] Ng MC, Tam CH, Lam VK, et al. Replication and identification of novel variants at *tcf7l2* associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 92: 3733-7
- [11] Li H, Wu Y, Loos RJ, et al. Variants in the fat mass and obesity-associated *fto* gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes*, 2008, 57: 264-8
- [12] Ng MCY, Park KS, Oh B, et al. Implication of genetic variants near *tcf7l2*, *slc30a8*, *hhex*, *cdkal1*, *cdkn2a/b*, *igf2bp2* and *fto* in type 2 diabetes and obesity in 6719 Asians. *Diabetes*, 2008, 57: 2226-33
- [13] Bhatnagar D, Anand IS, Durrington PN, et al. Coronary risk factors in people from the Indian subcontinent living in west London and their siblings in India. *Lancet*, 1995, 345: 405-9
- [14] Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*, 2005, 294: 2455-64
- [15] Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*, 2007, 297: 969-77
- [16] Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*, 2008, 359: 229-41
- [17] Villegas R, Liu S, Gao YT, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 2310-6
- [18] Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, et al. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor γ gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*, 2003, 12: 2923-9
- [19] Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 2008, 57: 95-101
- [20] Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, et al. Genetic prediction of future type 2 diabetes. *PLoS Med*, 2005, 2: e345
- [21] Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 2004, 53: 693-700
- [22] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000, 342: 836-43
- [23] Ye X, Yu Z, Li H, et al. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 1798-805
- [24] Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*, 2006, 355: 241-50
- [25] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 2008, 371: 1783-9
- [27] Qi L, Cornelis MC, Zhang C, et al. Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89: 1453-8