

民眾教育演講系列（二）

肥胖與糖尿病

日期：2010年5月29日

地點：台北國泰綜合醫院

主講人：曾欽元教授

何謂肥胖

「食物的攝取」與「能量的消耗」兩者皆由神經（主要是下視丘〔hypothalamus〕）及內分泌（例如瘦素〔leptin〕）所控制。這兩者必須達到平衡，才能維持正常的體重。若食物的攝取超過能量的消耗，那麼多餘的卡路里就會以脂肪的方式在全身各處貯存起來，例如在腹內（intraabdominal）和腹部皮下（abdominal subcutaneous）屯積成腹部脂肪，在臀部和下肢形成周邊脂肪。當體內脂肪屯積到一定程度時，各種疾病就多起來了。因此，肥胖即便不是疾病本身，也是許多疾病的病因。

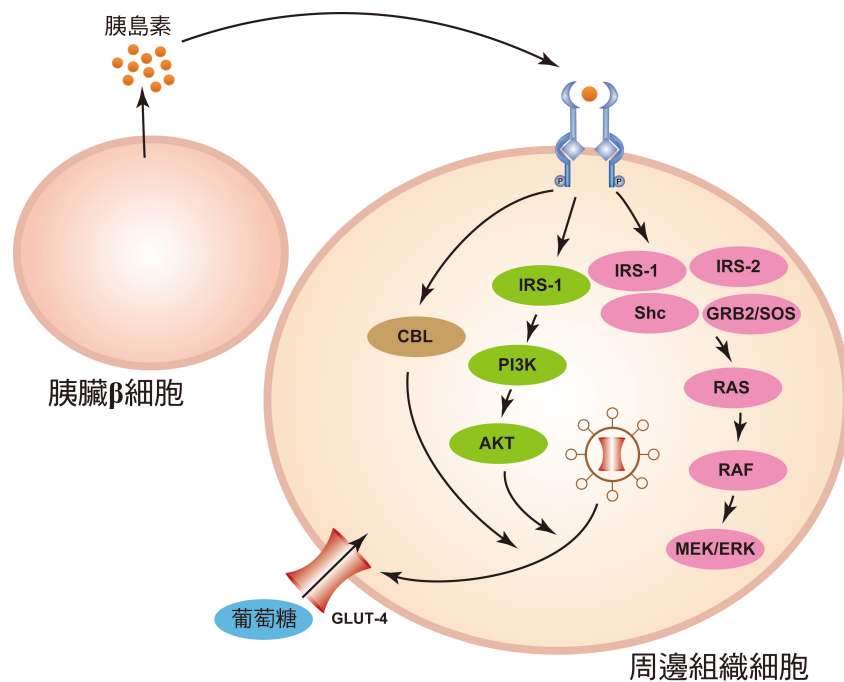
但是要多胖才算肥胖？目前最廣泛使用的參數是「身體質量指數（body mass index; BMI）」。它就是「體重」除以「身高的平方根」，所以單位是 kg/m^2 。不過我們常把單位省掉不提。以BMI來評估胖不胖，目前認為，不論男女只要 $\text{BMI} \geq 25$ 就叫作「過重（overweight）」，選這個數字是因為各種新陳代謝和心血管的問題以及癌症，於BMI超過25時開始增加。當 $\text{BMI} \geq 30$ 的時候，謂之「肥胖（obesity）」，因為這些人有較高的死亡率。 $\text{BMI} \geq 30$ 但 < 35 的胖子，謂之一級肥胖； $\text{BMI} \geq 35$ 但 < 40 者，謂之二級肥胖；至於 $\text{BMI} \geq 40$ 的胖子，則稱為三級肥胖或重度肥胖（extreme obesity）。根據世界衛生組織在2005年的估計，全世界有16億人體重過重，其中4億人已達肥胖程度¹。台灣衛生署2005至2008年間的統計指出，男性有六成左右到了肥胖程度。在美國，則有16.3%的兒童或青少年肥胖²；20歲以上



曾欽元教授為國泰綜合醫院病檢部主任、社團法人台灣分子醫學會理事長（彩圖詳見本刊網頁）

的人，則有64%為過重，34%為肥胖³，4.7%為重度肥胖。諷刺的是，社會愈進步富裕，胖子就愈多。譬如，美國在2003到2004年有31%的男性及33%的女性為肥胖，比1999到2000年的30.5%略高一些，但比1976到1980年的14.5%多出一倍以上。

雖然肥胖都是脂肪屯積所造成的，但腹部脂肪就比周邊脂肪對健康的傷害還大。腹部脂肪就是內臟型肥胖（visceral obesity）者的特徵。因此，可想而知，高血壓、高血脂、胰島素抗性、糖尿病、及女性雄性素升高（perandrogenism）等併發症和腹內或上半身脂肪的關係較大，而與全身性肥胖（overall adiposity）的關係較小。這是因為腹內的脂肪細胞比身上其他部位的脂肪細胞更易分解。腹內脂肪分解代謝後，游離脂肪酸會被運送到肝門循環（portal circulation），而產生不良的作用，尤其對肝臟的傷害更是明顯。由於BMI的測量是根據全身體重，而不管體重是來自



圖一、 β 細胞受刺激所分泌的胰島素會經由血液循環，結合到周邊組織細胞的細胞膜上的胰島素受體（insulin receptor），結合上胰島素的胰島素受體會自我磷酸化（autophosphorylation），因而活化細胞內MEK/ERK及PI3K/AKT和CBL訊息傳遞路徑。其中PI3K/AKT和CBL會促使葡萄糖運送蛋白-4（glucose transporter-4; GLUT-4）從高爾基氏器移到細胞膜上，進而增加葡萄糖進入細胞的速率。（彩圖詳見本刊網頁）

什麼部位的肥油，因此BMI無法分辨誰是有腹部脂肪而誰是有周邊脂肪；此外，BMI也無法區別「過重」者和「肌肉發達」者。因此，可用於評估腹部脂肪的「腰臀比（waist-to-hip）」或「腰圍（waist circumference）」就蠻有用了。就「腰臀比」而言，男性大於1.0，女性大於0.9就算是肥胖。「腰圍」應在髌骨嵴（iliac crest）上的水平位置度量才正確。就華人之「腰圍」而言，男性大於90公分，女性超過80公分就算是肥胖。歐洲男性大於94公分才算是肥胖，女性則還是一樣，超過80公分就是肥胖。

第二型糖尿病的起源

胰島素由胰臟釋出進入肝門靜脈後，大約一半會被肝臟分解掉。未被分解的胰島素則進入血液循環，作用在全身各處的標地細胞（targeting cells）（圖一）。胰島素作用的方式是先和胰島

素受體結合，此可活化PI3K和Cbl兩條途徑。這兩者皆透過AKT而把葡萄糖運送蛋白-4（glucose transporter-4; GLUT-4）從高爾基氏器移到細胞膜。血中葡萄糖通過GLUT-4進入細胞。因此，胰島素可增加葡萄糖進入某些細胞的速率，而增加能量的提供。

更詳細地說，胰島素受體是由兩個 α 和兩個 β 糖蛋白亞單元（subunit）所組成的四聚體（tetramer）。受體數目及其功能在調控胰島素方面很重要。胰島素與受體的 α 亞單元結合，此會刺激 β 亞單元之酪氨酸激酶（tyrosine kinase），並導致受體的自我磷酸化，因而活化細胞內的訊息分子如胰島素受體受質（insulin receptor substrate; IRS）。IRS及其他接頭蛋白（adaptor）可啟動一系列磷酸化及去磷酸化的連鎖反應，因而活化MAP激酶及PI3K訊息傳遞路徑。最終結果就是誘發細胞內DNA的活化和蛋白質的合成，以及活化

和抑制各種代謝途徑。例如，胰島素可促使葡萄糖和氨基酸穿過細胞膜送入細胞內、在肝臟和骨骼肌形成肝醣（glycogen）、並使葡萄糖轉變為三酸甘油酯（triglyceride）。所以，胰島素可抑制肝臟的糖質生成、促進蛋白質的合成、和抑制脂肪細胞分解脂肪。此外，胰島素和胰島素樣生長因子-1（insulin like growth factor-1; IGF-1）可引發某些細胞的DNA合成，並刺激這些細胞的生長和分化。

由以上的分子途徑可知，胰島素作用在身體的組織，使葡萄糖進入細胞而降低血糖。所以，當細胞對胰島素反應遲鈍（即有胰島素抗性〔insulin resistance〕）的時候，葡萄糖就會減少進入肌肉細胞、降低肝臟之糖解作用及脂肪酸的氧化、以及無法壓抑肝臟製造葡萄糖。在動物模型中發現⁴，肝臟減低對胰島素的敏感性是身體出現胰島素抗性的最主要原因。如果組織出現胰島素抗性，而胰島素又分泌不足以補償時，血糖就會異常升高了。這就是第二型糖尿病的發病機轉。

肥胖與第二型糖尿病的關係

美國疾病管制局的統計，85%的糖尿病患者體重過重，55%則已符合肥胖的條件了。有研究發現，2%正常體重的人得到糖尿病；而15%的胖子得到糖尿病⁵。18歲以下的胖子，有4%為糖尿病患者，23%對葡萄糖的耐受力出現不良反應（impaired glucose tolerance; IGT）⁶。Bonora等人將年齡及性別調整後計算發現，體重過重者得到第二型糖尿病的風險為BMI正常者的3倍；胖子的得病風險則增加到10倍⁷；而BMI>35的胖子得病之風險更增加到20倍⁸。也就是說，BMI超過35的人得到第二型糖尿病的風險為70%⁹。另一項研究則指出BMI每增加一個單位（亦即2.7-3.6公斤），得到糖尿病的風險就增加12%¹⁰。還有一項發現，過重的人在10年中若每年增重1公斤，那麼在往後10年中得到糖尿病的風險，和體重保持穩定人比

起來會增加49%¹¹。

肥胖為什麼會造成糖尿病？以前認為脂肪細胞只有屯積脂肪的倉儲功能而已。現在則認為，脂肪細胞其實在功能上等同於內分泌器官，因為它會根據代謝狀況而釋出荷爾蒙。由脂肪細胞分泌的產物泛稱為脂肪激素〔adipokines〕。包括（1）促高血糖（pro-hyperglycemic）脂肪激素，如抗素（resistin）和樹脂鱈油結合蛋白4（retinol binding protein 4; RBP4）；以及（2）抗高血糖（anti-hyperglycemic）脂肪激素，如瘦素（leptin）和脂肪結合素（adiponectin）。

單磷酸腺苷（AMP）活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase〔AMPK〕）可促進肝臟及肌肉的脂肪酸氧化。而瘦素和脂肪結合素兩者可藉由強化AMPK活性，因此增加胰島素的敏感性。由於肥胖者之脂肪結合素濃度較低，所以出現胰島素抗性。在此值得一提的是，AMPK亦是糖尿病藥物甲福明（metformin）的標靶¹²。此外，「過氧化物酶體增殖活化受體-γ（peroxisome proliferator activated receptor gamma; PPAR-γ）」可增加脂肪結合素的分泌。PPAR-γ主要表現於脂肪細胞，它是一種細胞核轉錄因子（nuclear transcription factor; NF），與脂肪細胞的分化有關。由於PPAR-γ可增加脂肪結合素的分泌，減少脂肪貯存於肝臟和肌肉，轉而貯存於脂肪組織，所以也能減低胰島素抗性。

脂肪細胞愈多，血液中游離的脂肪酸就愈多。游離脂肪酸的增加會減損骨骼肌利用葡萄糖的功能、使肝臟產生更多的葡萄糖、以及使β細胞功能受損（這謂之脂肪毒性〔lipotoxicity〕）。更詳細地說，肥胖者因血中未酯化的脂肪酸（nonesterified fatty acids; NEFAs）沈積於肌肉及肝臟中，而使這些組織之細胞內三酸甘油酯劇增。當細胞內之NEFA過度增加時，二醯甘油（diacylglycerol; DAG）及醯基鞘胺醇（ceramide）等亦會隨之增加。這

些中間產物可活化絲氨酸/蘇氨酸激酶（serine/threonine kinase），因而使胰島受體及IRS蛋白質之絲氨酸磷酸化（serine phosphorylation）異常。而絲氨酸磷酸化和酪氨酸磷酸化（tyrosine phosphorylation）比起來，所造成的胰島素訊息傳遞較微弱。正常情況下，胰島素可藉由阻斷磷酸烯醇丙酮鹽酸羧基激酶（phosphoenolpyruvate carboxykinase）而抑制肝臟的糖質生成。因此，被弱化的胰島素訊息就會相對地強化了糖質生成。所以，血中NEFA的濃度與胰島素的抗性有正向關聯性。此外，脂肪細胞產物和脂肪激素也會引起發炎狀態。在動物實驗中發現，抑制發炎訊息途徑（如細胞核轉錄因子- κ B [NF κ B]）的確可減低胰島素抗性，因而改善高血糖情況。

綜合以上原因，我們就不難理解，為什麼80%的第二型糖尿病病人為內臟型肥胖。在此要特別指出的是，肥胖而無糖尿病的人也會有胰島素抗性和高胰島素血症。不過，當體重一樣時，「肥胖的糖尿病患者」之胰島素數值似乎比「肥胖的非糖尿病患者」還要低，這表示有相對的胰島素缺乏現象。幸運的是在疾病早期，肥胖的糖尿病患者可以藉由減肥和運動來逆轉葡萄糖耐受能力不佳的情況。

減重與預防肥胖

據研究¹³，只需減重5-10%就有助於改善腰圍、血壓、空腹血糖、三酸甘油酯及高密度脂蛋白（high density lipoprotein; HDL）膽固醇。因此，這是相當有用的預防醫學措施。基本上來說，庶民的減重方法不外運動和節食。

目前專家建議每天運動30分鐘，但要有減重效果，那麼每週起碼得運動150分鐘；若還想要長期減重的話，每週更要運動長達200-300分鐘。然而，單靠運動而不節食的話，只有稍微的減重效果而已¹⁴。有人作過研究發現，每週慢跑20英哩但不限飲食，結果8個月下來減不到3公斤¹⁵。儘

管如此，運動還是重要的，因為光靠運動而不節食也可改善胰島素抗性¹⁶。

在減重方面，節食比運動有效。因為，在不增加運動量的情況下，每天光是食物熱量減少500大卡就可讓我們每週減重0.45公斤（1磅）。因此，美國國家心肺血學院（National Heart Lung and Blood Institute; NHLBI）建議每天飲食減少500-1000大卡。當然，運動加上節食的效果最好，因為這不但能減重¹⁴也能改善血壓、減低三酸甘油酯和提高高密度脂蛋白膽固醇¹⁷。至於節食，基本原則就是減少熱量的攝取。但方法上可著重在以減少脂肪或醣類來降低熱量。

每天攝取熱量在800-1500大卡之間，謂之低卡路里飲食（low calorie diets）；若攝取熱量低於800大卡則謂之超低卡路里飲食（very low calorie diets; VLCD）。通常超低卡路里飲食的蛋白質含量只有50到80公克。VLCD用於快速減重，亦即3到6個月可減13-23公斤。不過，VLCD只用於BMI>30的人，且必須在醫療的監控下才可使用。低脂飲食（low fat diet）是指來自脂肪的卡路里要佔食物中總卡路里的30%以下。至於超低脂飲食（very low fat diet）中，來自脂肪的卡路里要佔食物中總卡路里的15%以下，蛋白質和醣類則各佔15%和70%。有研究發現，若食物中脂肪的卡路里只佔總卡路里的7%的話，那麼一年下來體重可減11公斤¹⁸。隨機試驗發現，在限制卡路里的飲食中，以蛋白質替換醣類可增加減重效果^{19,20}。因此，降低飲食中的醣類含量是正確的。所謂低醣飲食（low carbohydrate diet）就是每天碳水化合物攝取量低於60公克。很多低醣食譜將醣類的份量限制在總熱量的40-46%。隨機試驗發現，低醣飲食比低脂飲食在前6個月有較佳的減重效果^{21,22}，但是到了第12個月，兩者就沒差別了。如果是高血糖的病人，低醣飲食可改善血糖值，也可降低三酸甘油酯及增加高密度脂蛋白膽固醇，但低密度脂蛋白（low density lipoprotein; LDL）膽固醇也會跟著增加。餐後2小

時血糖值是用來評估飲食的「血糖指數 (glycemic index)」。有些飲食法強調此目地，這就是所謂的低血糖指數飲食 (low glycemic index diet)。然而隨機試驗發現，低血糖指數飲食除了因限制卡路里而產生的減重效果外，沒有額外的減重效果^{23,24}。所以，低血糖指數飲食並非減肥餐。

如何減肥成功呢？除了要有堅強的意志力外，減肥技巧是很重要的。減重不要操之過急，六個月減重10%為實際可達成的目標。若每週減重超過1.5公斤就減太快了，這不但不易持久，還反而會增加膽結石的風險。若真有必要這麼快速減肥的話，可用ursodeoxycholic acid (每天600毫克)來減少膽結石的風險。此外要知道，大多數人的飲食習慣是吃固定的量，而和吃多少卡路里沒有關係。因此我們可在食物中摻水或纖維來減少熱量的攝取。這就可以說明，「代餐 (如Slim Fast)」被證實有助於減重²⁵。相反的，乾燥的食物 (如堅果) 有較高的熱量密度 (high energy density)，想減肥的人就必須遠離這類的食物了。減重成功後還要努力維持以免復重。這可以靠每日急走80分鐘或慢跑35分鐘加上吃低脂食物來維持。

肥胖基因

預防勝於治療，而高風險者更需積極預防。因此，有肥胖體質的人就必須謹慎，不能跟別人一樣隨心所欲，愛怎麼吃就怎麼吃。但我們要如何知道有無肥胖的體質呢？近年來科學家發現不少與肥胖有關的基因，如*FTO*，*HTR2C*，*LEPR*，*MC4R*，*PCSK1*。

*FTO*基因編碼一個核內之DNA去甲基酶 (demethylase)²⁶。*FTO*蛋白質主要出現在大腦，尤其是掌管能量平衡的下視丘核 (hypothalamic nuclei)^{26,27}。*FTO*第一內含子 (intron) 之單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism; SNP) (rs8050136及rs9939609) 與肥胖有關，因此也

和第二型糖尿病有關。*FTO*之SNP可影響人的攝食量^{26,28-32}。平均而言，每一個*FTO*之風險SNP可增加0.4個BMI²⁷。

2008年的研究發現，*MC4R*基因的SNP與肥胖有關，每一個風險SNP可增加0.2個BMI³³。但目前尚未有證據顯示*MC4R*基因的SNP與第二型糖尿病有關。2009年的研究發現，4個與肥胖有關的基因座 (*GNPDA2*、*TMEM18*、*BCDIN3D/FAIM2*、及 *NCR3/AIF1/BAT2*) 也有傾向與第二型糖尿病有關³⁴⁻³⁶，但尚待證實。

結語

體重管理為現代醫療中重要的一環。然而，實際上減重成功者並不多，大多數人不是虎頭蛇尾就是根本懶得付諸行動。什麼原因導致如此，頗值得醫界探究。然而，經驗告訴我們，很多人因為忽視肥胖的嚴重性而失敗，這或許是因為沒真正瞭解肥胖可怕之故；也有不少因為減重太困難而放棄，這或許和不懂減重的要領有關。總之，若無深刻的瞭解，就不會有真正的行動。希望今天能讓大家對肥胖有深刻的瞭解。最後祝大家身體健康！

引用文獻

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:1-253.
2. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003–2006. *JAMA* 2008;299:2401-2405.
3. Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, Flegal KM. Obesity among adults in the United States—no statistically significant change since 2003–2004. *NCHS Data Brief* 2007;1-8.
4. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
5. Hart CL, Hole DJ, Lawlor DA, Vey Smith G. How many cases of type 2 diabetes mellitus are due to being overweight in middle age? Evidence from the Midspan

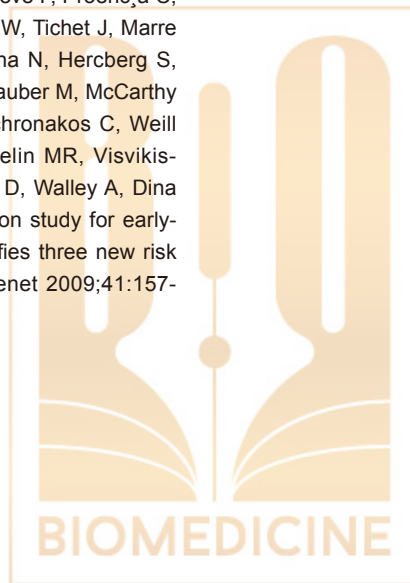
- prospective cohort studies using mention of diabetes mellitus on hospital discharge or death records. *Diabet Med* 2007;24:73-80.
6. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
 7. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck study. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789.
 8. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581-1586.
 9. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007;30:1562-1566.
 10. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-222.
 11. Resnick HE, Valsania P, Halter JB, Lin X. Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:596-602.
 12. Acharyya S, Butchbach ME, Sahenk Z, Wang H, Saji M, Carathers M, Ringel MD, Skipworth RJ, Fearon KC, Hollingsworth MA, Muscarella P, Burghes AH, Rafael-Fortney JA, Guttridge DC. Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* 2005;8:421-432.
 13. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918
 14. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:941-947
 15. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE-a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:31-39
 16. Wilmore JH, Després JP, Stanforth PR, Mandel S, Rice T, Gagnon J, Leon AS, Rao D, Skinner JS, Bouchard C. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346-352
 17. Wood PD. Physical activity, diet, and health: independent and interactive effects. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:838-843
 18. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129-133
 19. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-1306
 20. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1283-1290
 21. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090.
 22. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Kamaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-785
 23. Raatz SK, Torkelson CJ, Redmon JB, Reck KP, Kwong CA, Swanson JE, Liu C, Thomas W, Bantle JP. Reduced glycemic index and glycemic load diets do not increase the effects of energy restriction on weight loss and insulin sensitivity in obese men and women. *J Nutr* 2005;135:2387-2391.
 24. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:2092-2102
 25. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, Heo M, Frier HI. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:537-549
 26. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, Yeo GS, McDonough MA, Cunliffe S, McNeill LA, Galvanovskis J, Rorsman P, Robins P, Prieur X, Coll AP, Ma M, Jovanovic Z, Farooqi IS, Sedgwick B, Barroso I, Lindahl T, Ponting CP, Ashcroft FM, O'Rahilly S, Schofield CJ. The obesity-associated

FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;318:1469-1472

27. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-894
28. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity* 2008; 16:1961-1965
29. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3640-3643
30. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes* 2009;33:42-45
31. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, Davey Smith G. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr* 2008;88:971-978
32. Haupt A, Thamer C, Staiger H, Tschirrer O, Kirchhoff K, Machicao F, Haering HU, Stefan N, Fritsche A. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117: 194-197
33. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, Inouye M, Freathy RM, Attwood AP, Beckmann JS, Berndt SI, Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Bergmann S, Bennett AJ, Bingham SA, Bochud M, Brown M, Cauchi S, Connell JM, Cooper C, Smith rGD, Day I, Dina C, De S, Dermitzakis ET, Doney AS, Elliott KS, Elliott P, Evans DM, Sadaf Farooqi I, Froguel P, Ghorji J, Groves CJ, Gwilliam R, Hadley D, Hall AS, Hattersley AT, Hebebrand J, Heid IM; KORA, Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Herrera B, Hinney A, Hunt SE, Jarvelin MR, Johnson T, Jolley JD, Karpe F, Keniry A, Khaw KT, Luben RN, Mangino M, Marchini J, McArdle WL, McGinnis R, Meyre D, Munroe PB, Morris AD, Ness AR, Neville MJ, Nica AC, Ong KK, O'Rahilly S, Owen KR, Palmer CN, Papadakis K, Potter S, Pouta A, Qi L; Nurses' Health Study, Randall JC, Rayner NW, Ring SM, Sandhu MS, Scherag A, Sims MA, Song K, Soranzo N, Speliotes EK; Diabetes Genetics Initiative, Syddall HE, Teichmann SA, Timpson NJ, Tobias JH, Uda M; SardiNIA Study, Vogel CI, Wallace C, Waterworth DM, Weedon MN; Wellcome Trust Case Control Consortium, Willer CJ; FUSION, Wraight, Yuan X, Zeggini E, Hirschhorn JN, Strachan DP, Ouwehand WH, Caulfield MJ, Samani NJ, Frayling TM, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Deloukas P, McCarthy MI, Wareham NJ, Barroso I, Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Hu FB, Lyon HN, Voight BF, Ridderstrale M, Groop L, Scheet P, Sanna S, Abecasis GR, Albai G, Nagaraja R, Schlessinger D, Jackson AU, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M, Mohlke KL. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40:768-775
34. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Gretarsdóttir S, Thorlacius S, Jonsdóttir I, Jonsdóttir T, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Jonsson T, Jonsson F, Borch-Johnsen K, Hansen T, Andersen G, Jorgensen T, Lauritzen T, Aben KK, Verbeek AL, Roeleveld N, Kampman E, Yanek LR, Becker LC, Tryggvadóttir L, Rafnar T, Becker DM, Gulcher J, Kiemenev LA, Pedersen O, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24
35. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, Lettre G, Lim N, Lyon HN, McCarroll SA, Papadakis K, Qi L, Randall JC, Roccascaccia RM, Sanna S, Scheet P, Weedon MN, Wheeler E, Zhao JH, Jacobs LC, Prokopenko I, Soranzo N, Tanaka T, Timpson NJ, Almgren P, Bennett A, Bergman RN, Bingham SA, Bonnycastle LL, Brown M, Burt NP, Chines P, Coin L, Collins FS, Connell JM, Cooper C, Smith GD, Dennison EM, Deodhar P, Elliott P, Erdos MR, Estrada K, Evans DM, Gianniny L, Gieger C, Gillson CJ, Guiducci C, Hackett R, Hadley D, Hall AS, Havulinna AS, Hebebrand J, Hofman A, Isomaa B, Jacobs KB, Johnson T, Jousilahti P, Jovanovic Z, Khaw KT, Kraft P, Kuokkanen M, Kuusisto J, Laitinen J, Lakatta EG, Luan J, Luben RN, Mangino M, McArdle WL, Meitinger T, Mulas A, Munroe PB, Narisu N, Ness AR, Northstone K, O'Rahilly S, Purmann C, Rees MG, Ridderstråle M, Ring SM, Rivadeneira F, Ruokonen A, Sandhu MS, Saramies J, Scott LJ, Scuteri A, Silander K, Sims MA, Song K, Stephens J, Stevens S, Stringham HM, Tung YC, Valle TT, Van Duijn CM, Vimalaswaran KS, Vollenweider P, Waeber G, Wallace C, Watanabe RM, Waterworth DM, Watkins N; Wellcome Trust Case Control Consortium, Wittman JC, Zeggini E, Zhai G, Zillikens MC, Altshuler D, Caulfield MJ, Chanock SJ, Farooqi IS,

Ferrucci L, Guralnik JM, Hattersley AT, Hu FB, Jarvelin MR, Laakso M, Mooser V, Ong KK, Ouwehand WH, Salomaa V, Samani NJ, Spector TD, Tuomi T, Tuomilehto J, Uda M, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Deloukas P, Frayling TM, Groop LC, Hayes RB, Hunter DJ, Mohlke KL, Peltonen L, Schlessinger D, Strachan DP, Wichmann HE, McCarthy MI, Boehnke M, Barroso I, Abecasis GR, Hirschhorn JN; Genetic Investigation of ANthropometric Traits Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009;41:25-34

36. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoer C, Lobbens S, Gallina S, Durand E, Vatin V, Degraeve F, Proenca C, Gaget S, Koerner A, Kovacs P, Kiess W, Tichet J, Marre M, Hartikainen AL, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Levy-Marchal C, Pattou F, Heude B, Tauber M, McCarthy MI, Blakemore AI, Montpetit A, Polychronakos C, Weill J, Coin LJ, Asher J, Elliott P, Jarvelin MR, Visvikis-Siest S, Balkau B, Sladek R, Balding D, Walley A, Dina C, Froguel P. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009;41:157-159



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL