

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102439170 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 02

(21) 申请号 200980152123. 4

代理人 过晓东

(22) 申请日 2009. 10. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C12Q 1/68(2006. 01)

61/107, 458 2008. 10. 22 US

12/466, 602 2009. 05. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/061629 2009. 10. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02010/048378 EN 2010. 04. 29

(71) 申请人 英特利金遗传学有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N·阿兹 V·孔达冈内塔

P·普拉哈克尔 K·科恩曼

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

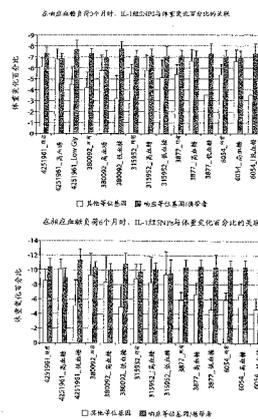
权利要求书 6 页 说明书 54 页 附图 7 页

(54) 发明名称

体重管理的遗传标记及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及在主体的关键代谢基因的代谢基因型基础上建立适合于主体的个性化减肥方案的方法和检测法。所提供的用以确定主体的代谢基因型的试剂盒和方法,可用于在主体对某些饮食和活动水平具有响应性的基础上选择适当的治疗/膳食方案或生活方式建议。这种个性化减肥计划比不考虑遗传信息的传统的减肥计划将有明显的好处(例如,产生较好的减肥和保持体重的结果)。



1. 一种选择适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式建议的方法, 包括在选自 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, 和 MCR4 构成的组群中选择一个或多个位点对所述主体进行基因分型, 其特征在于: 在所说位点中的一个或多个等位基因的存在是对所说主体为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之的减肥倾向的预测。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 包括以 IL-1B 标记物 -3737 的 SNP rs4848306 对所说主体进行基因分型, 其中, 等位基因 C 的存在表明, 所说主体是有抗性的, 并且等位基因 T 的存在表明, 所说主体是倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而减肥做出响应。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 包括以 IL-1B 标记 -1468 的 SNP rs1143623 对所说主体进行基因分型, 其中, 等位基因 G 的存在表明, 所说主体是有抗性的, 并且等位基因 C 的存在表明, 所说主体是倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之的减肥做出响应。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 纯合子 G/G 等位基因的存在预示着所述主体具有为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇的倾向。

5. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于: 纯合子 C/C 等位基因的存在预示着所述主体具有为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而具有较高水平的甘油三酸酯的倾向。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 包括以 IL-1B 标记 -511 的 SNP rs16944 对所说主体进行基因分型, 其中, 等位基因 T 的存在表明, 所说主体是有抗性的, 并且等位基因 C 的存在表明, 所说主体是倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而减肥做出响应。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于: 杂合性等位基因 C 的存在预示着所述主体具有为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而具有较低水平的高密度脂蛋白的倾向。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 包括以 ADRB2 的 SNP rs1042713 对所说主体进行基因分型, 其中, 杂合性等位基因 G 的存在表明, 所说主体是有抗性的, 并且纯合性等位基因 A 的存在表明, 所说主体倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而减肥做出响应。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 杂合性等位基因 G 等位基因的存在预示着所述主体具有为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而具有较低水平的高密度脂蛋白的倾向。

10. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于: 等位基因为纯合性等位基因 A, 预示着所说的主体具有为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而具有较高水平低密度脂蛋白的倾向。

11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 包括以 IL-1A 的标记 +4845 的 SNP rs17561 对所说主体进行基因分型, 其中, 等位基因 T 的存在表明, 所说主体是有抗性的, 并且位基因 G 的存在表明, 所说主体倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食, 或两者兼而有之而减肥做出响应。

12. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 IL-1RN 的 SNP rs315952 对所说主体进行基因分型,其中,等位基因 C 的存在表明,所说主体是有抗性的,并且位基因 T 的存在表明,所说主体倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之而减肥做出响应。

13. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 ADRB3 的 SNP rs4994 对所说主体进行基因分型,其中,等位基因 T 的存在表明,所说主体是有抗性的,并且位基因 C 的存在表明,所说主体倾向于对为响应低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之而减肥做出响应。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 IL-1B 的 +6054 标记的 SNP rs17561 检测所说主体中的等位基因 G,其中,所述等位基因的存在表明,所说主体具有为响应低热量饮食而减肥的倾向,其中低热量饮食是一种低卡路里限制的低血糖饮食。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 IL-1B 的 SNP rs1143633 检测所说主体中的等位基因 G,其中,所述等位基因的存在表明所说主体具有为响应低热量饮食而减肥的倾向,其中低热量饮食是一种低卡路里限制的低血糖饮食。

16. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 IL-1RN 的 SNP rs380092 检测所说主体中的等位基因 A,其中,所述等位基因的存在表明所说主体具有为响应低热量饮食而减肥的倾向,其中低热量饮食是一种低卡路里限制的低血糖饮食。

17. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:选择一种适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以 IL-1RN 的 SNP rs4251961 检测所说主体中的等位基因 C,其中,所述等位基因的存在表明所说主体具有为响应低热量饮食而减肥的倾向,其中低热量饮食是一种低卡路里限制的低血糖饮食。

18. 一种选择适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法,包括在选自 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, 和 MCR4 的中的一个或多个位点为组合基因型而对所述主体进行基因分型,其特征在于:在所述位点中的一个或多个所述组合基因型的存在预示着所说主体具有对为响应低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之而减肥做出响应的倾向。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的恰当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

(i) IL-1RN 的 SNP rs315952 ;以及

(ii) IL-1RN 的 SNP rs9005 ;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 IL-1RN 的 SNP rs315952 的方式存在的杂合性等位基因 C 和以 IL-1RN 的 rs9005 的方式存在的杂合性等位基因 G 的单体型的组合基因型 ;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

20. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗 / 膳食方

案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

- (i) IL-1RN 的 SNP rs419598;
- (ii) IL-1RN 的 SNP rs315952;以及
- (iii) IL-1RN 的 SNP rs9005;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 IL-1RN 的 SNP rs419598 的方式存在的杂合性等位基因 T、以 IL-1RN 的 SNP rs315952 的方式存在的杂合性等位基因 C 和以 IL-1RN 的 SNP rs9005 的方式存在的杂合性等位基因 G 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

21. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗/膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

- (i) IL-1B 的 SNP rs16944;
- (ii) IL-1B 的 SNP rs1143623;以及
- (iii) IL-1B 的 SNP rs4848306;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 IL-1B 的 SNP rs16944 的方式存在的杂合性等位基因 T、以 IL-1B 的 SNP rs1143623 的方式存在的杂合性等位基因 C 和以 IL-1B 的 SNP rs4848306 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

22. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗/膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

- (i) IL-1B 的 SNP rs1143634;
- (ii) IL-1B 的 SNP rs16944;
- (iii) IL-1B 的 SNP rs1143623;以及
- (iv) IL-1B 的 SNP rs4848306;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 IL-1B 的 SNP rs1143634 的方式存在的杂合性等位基因 C、以 IL-1B 的 SNP rs16944 的方式存在的杂合性等位基因 T、以 IL-1B 的 SNP rs1143623 的方式存在的杂合性等位基因 C 和以 IL-1B 的 SNP rs4848306 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

23. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗/膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

- (i) ADRB2 的 SNP rs1042713;以及
- (ii) ADRB2 的 SNP rs1042714;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 ADRB2 的 SNP rs1042713 的方式存在的杂合性等位基因 A 和以 ADRB2 的 SNP rs1042714 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或

流质饮食而减肥具有抗性。

24. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

(i)MCR4 的 SNP rs12970134;

(ii)MCR4 的 SNP rs477181;以及

(iii)MCR4 的 SNP rs502933;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 MCR4 的 SNP rs12970134 的方式存在的杂合性等位基因 T、以 IL-1B 的 SNP rs1143623 的方式存在的杂合性等位基因 C 和以 IL-1B 的 SNP rs4848306 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

25. 根据权利要求 18 所述的方法,其特征在于:选择适合于所述主体的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议,包括以下步骤:

a) 以下面的方式对所述主体进行基因分型:

(i)MCR4 的 SNP rs12970134;

(ii)MCR4 的 SNP rs477181;

(iii)MCR4 的 SNP rs502933;以及

(iv)MCR4 的 SNP rs2229616;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有以 MCR4 的 SNP rs12970134 的方式存在的杂合性等位基因 G、以 MCR4 的 SNP rs477181 的方式存在的杂合性等位基因 T、以 IL-1B 的 MCR4 的 SNP rs502933 的方式存在的杂合性等位基因 A 和以 IL-1B 的 MCR4 的 SNP rs2229616 的方式存在的杂合性等位基因 G 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体是对于为响应低热量或流质饮食而减肥具有抗性。

26. 一种确定主体作为对低热量或流质饮食的响应而实现减肥的试剂盒,包括用于在由 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, and MCR4 构成的组中选出的一个或多个位点对所说主体进行基因分型的试剂和用法说明,其特征在于:所说位点的一个或多个风险等位基因的存在具有为响应低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之而减肥的倾向。

27. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记 -3737 SNPrs4848306 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

28. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记 -1468SNP rs1143623 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

29. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记 -511SNP rs16944 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

30. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记 -511SNP rs16944 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

31. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记 +4845SNP rs17561 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

32. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1RN 的 SNP rs17561 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

33. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 ADRB3 的 SNP rs4994 测定所说主体等位基因的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

34. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 标记的 +6054 测定所说主体等位基因 G 的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

35. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1B 的 SNP rs1143633 测定所说主体等位基因 G 的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂,盐。

36. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1RN 的 SNP rs380092 测定所说主体等位基因 A 的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

37. 根据权利要求 26 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体为响应低热量饮食或流质饮食而实现减肥包括:用于以 IL-1RN 的 SNP rs4251961 测定所说主体等位基因 C 的试剂和使用说明,其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

38. 一种确定主体作为对低热量或流质饮食的响应而实现减肥的试剂盒,包括用于在由 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, 和 MCR4 构成的组中选出的一个或多个位点对所说主体进行基因分型的试剂和用法说明,其特征在于:所说位点的一个或更多的风险等位基因的存在具有为响应低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之而减肥的倾向。

39. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括以如下方式对于所说主体进行基因分型的试剂和使用说明:

(i) IL-1RN 的 SNP rs315952 ;及

(ii) IL-1RN 的 SNP rs9005 ;

其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

40. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括以如下方式对于所说主体进行基因分型的试剂和使用说明:

(i) IL-1RN 的 SNP rs419598 ;

(ii) IL-1RN 的 SNP rs315952 ;及

(iii) IL-1RN 的 SNP rs9005 ;

其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

41. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括以如下方式对于所说主体进行基因分型的试剂和使用说明:

(i) IL-1B 的 SNP rs16944 ;

(ii) IL-1B 的 SNP rs1143623 ;及

(iii) IL-1B 的 SNP rs4848306 ;

其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

42. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括以如下方式对于所说主体进行基因分型的试剂和使用说明:

(i) IL-1B 的 SNP rs1143634 ;

(ii) IL-1B 的 SNP rs16944 ;

(iii) IL-1B 的 SNP rs1143623 ;及

(iv) IL-1B 的 SNP rs4848306 ;

其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

43. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括以如下方式对于所说主体进行基因分型的试剂和使用说明:

(i) ADRB2 的 SNP rs1042713 ;及

(ii) ADRB2 的 SNP rs1042714 ;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有 ADRB2 的 SNP rs1042713 的方式存在的杂合性等位基因 A 和以 ADRB2 的 SNP rs1042714 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在表明所说的主体具有较低的 HDL 水平和较高的甘油三酸酯水平。

44. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所述主体的组合基因型,包括用于以下目的的试剂和使用说明:

a) 对所说主体中的 DNA 的由如下片段构成的组中的一个或多个等位基因进行基因分型:

(i) MCR4 的 SNP rs12970134 ;

(ii) MCR4 的 SNP rs477181 ;以及

(iii) MCR4 的 SNP rs502933 ;

b) 确定所述主体是否具有包含等位基因模式或具有 MCR4 的 SNP rs12970134 的方式存在的杂合性等位基因 G、以 MCR4 的 SNP rs477181 的方式存在的杂合性等位基因 G 和以 MCR4 的 SNP rs502933 的方式存在的杂合性等位基因 C 的单体型的组合基因型;其中所说的单体型的存在预示着所说的主体具有较低的 HDL 水平。

45. 根据权利要求 38 所述的试剂盒,其特征在于:决定所说主体的组合基因型,包括用于以下目的的试剂和使用说明:

a) 对所说主体中的 DNA 的由如下片段构成的组中的一个或多个等位基因进行基因分型:

(i) MCR4 的 SNP rs12970134 ;

(ii) MCR4 的 SNP rs477181 ;

(iii) MCR4 的 SNP rs502933 ;以及

(iv) MCR4 的 SNP rs2229616

其中试剂包括用于检测所说等位基因的引物、缓冲剂、盐。

## 体重管理的遗传标记及其使用方法

[0001] 本专利申请要求享有 2009 年 5 月 15 日提交的第 12/466,602 号美国专利申请和 2008 年 10 月 22 日提交的第 61/107,458 号美国临时专利申请的权益,其内容以引用的方式全部并入本文中。

### 技术领域

[0002] 该申请涉及确定主体的代谢基因型的方法和基于主体的新陈代谢特性和对于不利体重管理问题的易感性选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式建议的方法。

### 背景技术

[0003] 根据世界卫生组织 (卫生组织) 1998 年公布的一份报告,肥胖已成为全球流行病:全球约有 17 亿人超重,其中 300 万是肥胖。在美国约有 1.27 亿成年人超重,69 百万人肥胖。肥胖者正处于包括糖尿病,心脏病,高血压和高血脂疾病中的一种或多种严重疾病发病率增加的风险中。在过去 25 年中肥胖的患病率增加了一倍多,现在在美国,20 岁及 20 岁以上的成年人中肥胖的患病率达到 31%。据观察,非洲裔和拉美裔美国人被认为具有更高的肥胖率,尤其是女性 (30% 至 50%)。

[0004] 据观察在过去的十年间在世界范围内肥胖患病率已随着以体力活动水平逐步减少和可口食物的高丰度增加的为特点的环境变化而增加。世卫组织的报告确定这些变化是由于两个主要的现代生活方式特征的改变的造成。然而,尽管处于相同环境的人,不是每个人都变得肥胖,说明了主体的基因特征在体重管理问题发展中的作用。也就是说,当接触到一个不利的环境以及他 / 她可以对饮食和锻炼方式做出响应时遗传学决定了主体对于变得肥胖的易感性。

[0005] 因此,需要一种根据个人对肥胖的遗传易感性建立个性化减肥方案以改善没有考虑到遗传信息的类似的方案所得到的减肥和体重保持结果的方法。需要一种将主体代谢基因型与响应饮食和 / 或锻炼相联系的方法。

[0006] 基因型筛查

[0007] 筛查遗传疾病的传统方法依赖于异常基因产物 (如镰状细胞贫血症) 或异常表型 (如智力低下) 的鉴定。这些方法对于迟发性的以及诸如血管疾病等不易于识别表型的遗传性疾病效用有限。随着简单而价廉的基因筛查方法的发展,现在可以识别指示疾病发展的趋势的多态性,即使在疾病具有多基因起因的情况下。随着对多因子疾病的遗传基础的了解的增加,可以通过分子生物学方法筛查出疾病的数量不断增长。

[0008] 基因筛查 (也称为基因型或分子筛查),可以概括的定义为,为确定患者是否有可以导致一种病症或者与导致一种病症的突变相关连的突变 (等位基因或者多态性) 的试验。关联是指具有共同遗传趋势的基因组中的 DNA 序列彼此紧密相连的现象。两个序列可能因为共同遗传的一些选择性优势而相连接。然而,更为典型的是,两个多态性序列由于两个多态性之间的区域内较少发生减数分裂重组事件而共同遗传。据称共同遗传的多态性等位基因互相之间存在连锁不平衡,因为在特定的人群中,他们倾向于共同出现,或者根本不

会出现在特定人群的任何特定成员中。事实上,特定染色体区域内的多个多态性被发现彼此之间存在连锁不平衡,它们被定义为一个拟稳定遗传“单体型”。相比之下,发生两个多态基因座之间的重组事件使他们分为截然不同的的同源染色体。如果两个自然相连的多态性之间减数分裂重组频繁发生的话,会出现两个多态性独立隔离,并被描述为存在连锁平衡。

[0009] 虽然两个标记之间减数分裂重组频率一般与染色体上它们之间的物理距离成正比,但是“热点”以及被抑制的染色体重组区的出现可能造成两个标记之间的物理距离和重组距离的差异。因此,涵盖了一个宽泛的染色体结构域染色体区域的多个多态基因座彼此之间可能存在连锁不平衡,从而定义一个宽跨越式遗传单体型。此外,如果致病基因突变被发现在这种单体型内或与这种单体型相连接,单体型的一个或多个多态性等位基因可用作疾病发展可能性的诊断或预后的标志。如果在最近的过去发生发生疾病突变,这种良性多态性与疾病的致病多态性之间将发生联系,否则将没有足够的时间通过重组事件来实现平衡。因此,横跨或链接到一个致病突变的变化的人类单体型的鉴定,可用作一个主体的有遗传性疾病突变可能性的预测措施。重要的是,这样的预后或诊断程序可利用,而不需要实际致病病变的鉴定和分离。这很有用,因为精确测定存在于疾病过程中的分子缺陷可能是困难和艰苦的,特别是在诸如炎症性疾病的多因子疾病的情况下。

[0010] 事实上,肥胖和基因多态性之间的统计相关的,并不一定表明多态性直接导致这种病症。在一定程度上,相关的多态性可能是一种与最近的人类演化的过去发生的致病突变相连(即处于连锁不平衡)的良性等位基因变异的等位基因变异,所以在干预染色体片段的过程中还有足够的时间通过重组实现事件达到平衡。因此,为了特定疾病的诊断和预后检测,可以利用与该疾病相关的多态性等位基因的检测而不需考虑多态性是否直接关系到疾病的病因。此外,如果一个给定的良性多态基因座与一个明显的致病性多态基因座之间存在连锁不平衡,还有其他的与良性多态基因座之间存在连锁不平衡的多态基因座,也可能与致病性多态基因座之间存在连锁不平衡。因此,这些多态基因座也将成为有遗传性致病多态基因座的可能性的预后和诊断。事实上,一旦消除了某种特定的疾病或病症与相应的人类单体型之间的联系,一个宽泛跨越式人类单体型(描述一系列相互关联的多态性标记的等位基因的共同遗传的典型模式)就可以瞄准诊断目标。因此,主体的某种特定病症发展可能性的确定,可以通过分析一个或多个与疾病相关的多态性等位基因(或者甚至是一个或更多与疾病相关的单体型)来进行,而不必确定或分析致病性遗传变异多态性等位基因的裁定。

[0011] 本发明所述的现有方法中存在的不足和问题,决不会是本发明所述的实施例涉及的范围,而是被排除在外。

[0012] 发明概述

[0013] 根据本发明的一些实施例,本发明提供了确定主体的代谢基因型以及选择适当的适合于主体的治疗/膳食方案或生活方式建议的方法和试剂盒。根据一些实施例,提供的方法是为确定主体的代谢基因型,并将主体归入可以让主体对其产生响应的一个或多个系列的营养和运动类别,并告知主体适当的适合于主体的治疗/膳食方案或生活方式建议。在这种方式下,基于主体的代谢基因型,可以选择一个个性化的减肥计划。这种个性化的减肥计划将比不考虑遗传信息的传统的减肥计划有明显的好处(例如,在减肥和保持体重方面获得更好的结果)。

[0014] 本发明提供了一种遗传易感性测试,允许预测主体对基于在  $\beta$ -肾上腺素受体 2 和 3 (ADRB2 和 ADRB3)、过氧化物酶体增殖活化受体-(PPARG)、黑皮素受体 4 (MCR4)、脂肪酸结合蛋白 2 (FABP2) 和白细胞介素 1 (IL-1) 途径基因的遗传多态性的减肥和体重保持作出响应的可能。本发明还提供了试剂盒,以便基于这些位点的遗传多态性分析确定主体是否是抗体重增加的或是体重减少的。这些信息可以用来筛选主体,例如肥胖和超重主体,并基于其无论是减肥或抗减肥的遗传倾向对他们分类。然后可以在生活方式,饮食,医药和可能的手术干预等方面采取适当的措施。这种基因方法将有助于体重管理领域的专业人士针对目标患者采用适当建议提高他们的体重管理。

[0015] 根据一些实施例,所提供的方法可用于预测主体对低热量或限制热量的饮食的响应,以确定主体的涉及任何一个、任何两个、任何三个或任何四个、或所有多态基因座或选自 IL1RN rs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B+6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 and FABP2 rs1799883 的所有风险等位基因的基因型,其中主体的有关位点的基因型提供了有关这一主体的可能对低热量饮食或流质饮食作出的响应信息,并使治疗性 / 饮食疗法或生活方式的建议的选择适合于主体对于不良体重管理问题的易感性。

[0016] 根据本发明的一些实施例,低热量的饮食包括对女性而言 1200-1500kcal 的饮食,对男性而言 1500-1800kcal 的饮食,以及对女性而言 1000kcal 流质饮食和对男性而言 1200kcal 的流质饮食。

[0017] 根据一些实施例,所提供的方法可用于通过确定主体所涉及任何一个、任何两个、任何三个或任何四个、或所有选自 :IL1RN rs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B +6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 and FABP2 rs1799883, 多态基因座的基因型,选择一个适合主体的适当的治疗 / 膳食疗法或生活方式的建议,其中主体的有关位点的基因型提供了有关这一主体的可能对低热量饮食或流质饮食作出的响应信息,并使治疗性 / 饮食疗法或生活方式的建议的选择适合于主体对于不良体重管理问题的易感性。

[0018] 根据一些实施例,所提供的方法可用于在鉴定主体的 DNA 的一个或多个以下等位基因 :ADRB2(rs1042713 ;G), ADRB3(rs4994 ;T), IL1A(rs17561 ;+4845 ;T), rs4848306(-3737 ;C), rs1143623(-1468 ;C) 和 rs16944(-511 ;T) 在 IL1B 的基因和 and IL1RN(rs315952 ;C) 的位点的基础上,选择适合于超重或肥胖主体的治疗 / 外科 / 饮食或生活方式,当规定限制热量饮食或低热量的流质饮食时,其中任何一个,任何两个或三个基因型的出现将表明主体是倾向于抗减肥的。

[0019] 根据一些实施例,所提供的方法可用于在鉴定主体的 DNA 的一个或多个以下等位基因 :ADRB2(rs1042713, G), ADRB3(rs4994 ;T), IL1A(rs17561 ;4845 ;T),

rs4848306(-3737 ;C), rs1143623(-1468 ;C) 和 rs16944(-511; 在 IL1B 基因上和 IL1RN(rs315952 ;C) 位点的基础上, 选择的治疗 / 外科 / 饮食或超重或肥胖者的生活基础上, 选择适合于超重或肥胖主体的治疗 / 外科 / 饮食或生活方式, 当规定限制热量饮食或低热量的流质饮食时, 其中任何一个, 任何两个或三个基因型的出现将表明主体是倾向于抗减肥的。

[0020] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于通过确定主体所涉及任何一个、任何两个、任何三个或任何四个、或所有选自: IL1RNrs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B +6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 and FABP2 rs1799883, 多态基因座的基因型, 选择一个适合主体的适当的治疗 / 膳食疗法或生活方式的建议 ;并将主体的基因型归入一类营养响应类型和 / 或运动响应类型。

[0021] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于预测主体对限制热量饮食或低热量流质饮食的响应, 其中的主体是一个包括了下列标记物的一个组合的单体型载体: IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN 9005(G), IL-1RN 315952(C)。

[0022] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于基于对主体的 DNA 的一个或多个包含下列任何 IL-1 基因簇单体型标记物的组合等位基因模式的鉴定: IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN 9005(G), IL-1RN 315952(C) ;为主体选择适当的治疗 / 膳食疗法或生活方式建议 ;其中该等位基因模式的存在对主体的饮食和 / 或运动响应是预测性的, 通过选择一种适合于主体的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 预测主体对于饮食和 / 或运动的响应。

[0023] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于基于对主体的 DNA 的一个或多个包含下列任何 IL-1 基因簇单体型标记物的组合等位基因模式的鉴定: IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN 9005(G), IL-1RN 315952(C), 确定主体的代谢基因型。

[0024] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于对主体的 DNA 的一个或多个包含下列任何 IL-1 基因簇单体型标记物的组合等位基因模式的鉴定: IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN 9005(G), IL-1RN 315952(C), 选择适合于主体的适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议, 其中, 主体的位点的基因型提供了有关这一主体对限制热量饮食可能作出的响应的信息, 其中, 低热量饮食或流质饮食, 允许对于适合于主体的不良体重管理问题的易感性的治疗性 / 饮食疗法或生活方式建议的选择。

[0025] 根据一些实施例,所提供的方法可用于分别为 IL1RN 基因携带单体型模式即在 rs4848306(-3737)/rs1143623(-1468)/rs16944(-511)) 的 CCT(3SNPs) 型,或在 (rs4848306(-3737)/rs1143623(-1468)/rs16944(-511)/rs1143634(+3954)) 位点的 CCTC(4SNPs) 型的超重或肥胖症主体提供了选择治疗/外科手术/饮食或生活方式。其中,当给予限制热量饮食或低热量的流质饮食的处方时,任何一个、任何两个或所有四个单体型的存在都将表明主体是倾向于抗减肥的。

[0026] 根据一些实施例,所提供的方法可用于通过确定主体的任何一个,任何两个,任何三个或任何四,或选自以下所有多态基因座的基因型:IL1RN rs315952;IL1RN rs380092;IL1RN rs4251961;IL-1RN rs419598;IL-1RN 9005;IL1B+3877;IL1B+6054;IL1B rs4848306(-3737);IL1B rs1143623(-1468);IL-1B rs1143634(+3954);IL1B 16944(-511);IL1A rs17561;ADRB2 rs1042713;ADRB2 rs1042714;ADRB3 rs4994;MCR-4 rs2229616;MCR-4 rs12970134;MCR-4 rs477181;MCR-4 rs502933;MCR-4 4450508;PPARG rs1801282 and FABP2 rs1799883;选择一个适合于主体的适当的治疗/膳食疗法或生活方式建议,其中的一个或多个基因的存在表明,主体具有异常的脂肪含量,其中主体具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇,对男性约 40mg/dL 或更低,对女性约 50mg/dL 或更低,或较高水平的低密度脂蛋白,约 100mg/dL 以上,或较高水平的甘油三酸酯,约 150mg/dL 或以上,或任何组合。

[0027] 根据一些实施例,高密度脂蛋白胆固醇的较低水平为 20-60mg/dL 或 50~59mg/dL 或 40~49mg/dL 或 30~39mg/dL 或 < 30mg/dL;低密度脂蛋白的较高水平是 100~190mg/dL 或 100~129mg/dL 或 130~159mg/dL 或 160~190mg/dL 或 > 190mg/dL 以及高甘油三酸酯水平是 150~> 500mg/dL 或 150~199mg/dL 或 200~500mg/dL 或 > 500mg/dL。

[0028] 根据一些实施例,所提供的方法用于基于对主体在一个或多个下列基因上的 DNA 的等位基因的识别:分别在 IL1A, IL1B, IL1RN, ADRB2 和 ADRB3 上的 ADRB2(rs1042713), IL1B(rs4848306(-3737);rs1143623(-1468);rs1143634(3954) 和 rs16944(-511)), 和 MCR4(rs12970134,rs2229616,rs477181 和 rs502933) 位点,选择或筛选倾向于血脂异常主体。IL-1 的途径,ADRB2 和 MCR4 基因影响脂肪代谢并且具有这些抗减肥等位基因的主体将有较高的体脂肪含量。

[0029] 根据一些实施例,所提供的方法用于基于对主体在一个或多个下列基因上的 DNA 的等位基因的识别:分别在 ADRB2, IL1B 和 MCR4 基因上的 ADRB2(rs1042713;A/\*), IL1B(rs1143623;-1468;G/G) 和 (rs16944;-511;C),MCR4(rs12970134;G) 或 (rs2229616;A) 或 (rs477181;G/\*) 或 (rs502933;C/\*) 位点,提供选择或筛选倾向于具有较低高密度脂蛋白胆固醇水平主体。

[0030] 根据一些实施例,所提供的方法用于基于鉴定主体 DNA 中一个或多个下列的等位基因:分别在 IL1B, MCR4 和 IL1RN 基因中的 IL1B(rs1143623;-1468;的 C/C) 或 (rs1143634;3954,C) 和 MCR4(rs12970134;G/G) 或 (rs2229616;G/\*) 和 IL1RN(rs9005;A) 或 (rs419598,2018;C/C),提供了筛选或选择倾向于较高甘油三酸酯水平主体的方法。

[0031] 根据一些实施例,所提供的方法可用于基于鉴定主体 DNA 中一个或多个下列的等位基因:分别在 ADRB2 和 PPARG 基因中的 ADRB2(rs1042713;A/A) 和 PPARG(rs1801282;G/\*),选择或筛选倾向于较高水平的低密度脂蛋白的主体。

[0032] 根据一些实施例,所提供的方法可用于基于对于在由 (rs12970134/rs477181/rs502933 ;GGC) 和 rs12970134/rs477181/rs502933/rs2229616SNPs ;GTAG) 构成,以及 ADRB2 基因 (rs1042713/rs1042714,AC) 组成的基因 MCR4 上的鉴定主体的单体型模式的鉴定,选择或筛选倾向于失去较多体内脂肪的主体。IL-1 途径中,ADRB2 和 MCR4 基因影响脂肪代谢,而倾向于抗减肥的主体具有较高的身体脂肪含量。

[0033] 根据一些实施例,所提供的方法用于基于鉴定主体在基因 (rs12970134/rs477181/rs502933 ;GGC) 和 ADRB2 基因 (rs1042713/rs1042714, AC) 的单体型模式,选择或筛选倾向于较低高密度脂蛋白水平的主体。

[0034] 根据一些实施例,所提供的方法可用于基于鉴定主体在 MCR4 基因上 (rs12970134/rs477181/rs502933/rs2229616SNPs ;GTAG) 的单体型模式,选择或筛选倾向于较高水平甘油三酸酯的主体。

[0035] 根据一些实施例,所提供的试剂盒包含用于确定主体有关 IL1RN rs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B+6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 和 rs1799883 FABP2 的基因型。该试剂盒还可以包含样品的采集方法。该试剂盒还可以包含对照样品或阳性或阴性或标准和 / 或用于评估结果的算法装置以及另外的试剂和组件。

[0036] 根据一些实施例,所提供的试剂盒包含根据由任何以下标记物组合的 IL-1 基因簇单体型检测等位基因模式的方法 :IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN9005(G), IL-1RN 315952(C)。该试剂盒还可以包含样品的采集方法。该试剂盒还可以包含对照样品或阳性或阴性或标准和 / 或用于评估结果的算法装置以及另外的试剂和组件。

[0037] 根据一些实施例,本发明所提供的试剂盒可以用来以 DNA 检测的形式,基于对主体有关的 IL1RN rs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B+6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 and FABP2 rs1799883 的基因型,提供饮食和运动建议。所提供主体的基因型信息可以帮助健康专业人员制定个性化的饮食和运动干预,以提高预防和治疗肥胖症。

[0038] 根据一些实施例,本发明所提供的试剂盒可以用于基于主体关于由任何以下标记物组合的 IL-1 基因簇单体型基因型 :IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN9005(G), IL-1RN315952(C), 以 DNA 检测的形式来提供饮食和运动建议。所提供的资料主体的基因型信息可以帮助健康专业人员制定个性化的饮食和运动干预,以提高预防和治疗肥胖症。

[0039] 根据一些实施例,本发明所提供的试剂盒可以用来以 DNA 检测的形式将用来提供关于主体的高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和甘油三酸酯 (TG) 水平的信息,有关源自包含 IL1RN rs315952 ;IL1RN rs380092 ;IL1RN rs4251961 ;IL-1RN rs419598 ;IL-1RN 9005 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B+6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954) ;IL1B 16944(-511) ;IL1A rs17561 ;ADRB2 rs1042713 ;ADRB2 rs1042714 ;ADRB3 rs4994 ;MCR-4 rs2229616 ;MCR-4 rs12970134 ;MCR-4 rs477181 ;MCR-4 rs502933 ;MCR-4 4450508 ;PPARG rs1801282 和 FABP2 rs1799883. 的基因组风险等位基因的基因型。

[0040] 根据一些实施例,一种基于主体分别在 IL1A, IL1B, IL1RN, ADRB2 和 ADRB3 基因上 IL1A(rs17561 ;+4845 ;T), IL1B SNPs, rs4848306(-3737 ;C), rs1143623(-1468 ;C), rs1143634(+3954 ;C) ;和 rs16944(-511 ;T), IL1RN(rs315952 ;C), ADRB2(rs1042713 ;G/\*) 和 ADRB3(rs4994 ;T) 点位的基因型的鉴定,选择体重管理治疗临床试验患者的方法。其中等位基因预测主体为响应低热量饮食或流质饮食而造成重减少的抗性。

[0041] 根据一些实施例,一种基于主体的 IL1B 基因上的 (rs4848306(-3737)/rs1143623(-1468)/rs16944(-511)/rs1143634(+3954) ;CCTC) 位点和在 IL1RN 基因上的 (rs315952/rs9005 ;CG) or (rs419598(+2018)/rs315952/rs9005 ;TCG) 的位点的单体型模式的鉴定,选择体重管理治疗临床试验患者的方法,其中单体型主体为响应低热量饮食或流质饮食而造成重减少的抗性。

[0042] 根据一些实施例,一种基于主体在 IL1A(rs17561 ;+4845 ;T), IL1B SNPs, rs4848306(-3737 ;C), rs1143623(-1468 ;C), rs1143633(+3877 ;G) ;rs16944(-511 ;T), IL1RN(rs315952 ;C), ADRB2(rs1042713 ;G/\*) 和 ADRB3(rs4994 ;T) 上的位点的基因型的鉴定,选择减肥手术的响应者的方法。其中的一个或更多的等位基因容易使主体对于为响应低热量或流质饮食而体重下降产生抗性。减肥手术,也被称为减肥手术,是指通过胃肠道改造,以减少营养摄入和 / 或吸收来进行肥胖治疗的各种外科手术。本术语不包括手术除去体内脂肪的过程,如吸脂术或腹壁成形术。被预测减肥手术前靠限制热量饮食减肥的主体更容易保持在手术后的体重损失 (Still et. al, Arch Surg. 2007 ;142(10) :994-998)。

[0043] 根据一些实施例,一种用于基于主体在基因 IL1B 上的 (rs4848306(-3737)/rs1143623(-1468)/rs16944(-511)/rs1143634(+3954) ;CCTC) 位点和在 IL1RN 上 (rs315952/rs9005 ;CG) 或 (rs419598(+2018)/rs315952/rs9005 ;TCG) 的位点的单体型模式的鉴定,选择减肥手术的响应者的方法。被预测减肥手术前靠限制热量饮食减肥的主体更容易保持在手术后的体重损失 (Still et. al, Arch Surg. 2007 ;142(10) :994-998)。

[0044] 除非另有界定,本发明使用的所有技术和科学术语具有相同的含义,并为本领域一般的技术人员进行通常的理解,尽管这里描述的类似或相同的方法和材料可以在本发明的实践和试验中使用,但合适的方法和材料将在下面说明。所有出版物,专利申请,专利和本文提及的其他引用都作为作为文献整体纳入本发明。在有冲突的情况下,目前的规范,包括定义,将具有控制权。此外,在此所及的材料、方法仅是为了说明,并不是限制。

[0045] 本发明的其他实施例和优点,将在下面的详细说明和权利要求中阐述。

## 附图说明

- [0046] 图 1A 显示了 IL-1 串 SNPs 与响应血糖负荷的三个月体重变化百分比的关联。
- [0047] 图 1B 显示了 IL-1 串 SNPs 与响应血糖负荷的三个月体重变化百分比的关联。
- [0048] 图 2A 显示了 IL-1 串 SNPs 与响应血糖负荷的三个月体内脂肪质量变化的关联。
- [0049] 图 2B 显示了 IL-1 串 SNPs 与响应血糖负荷的六个月体内脂肪质量变化的关联。
- [0050] 图 3 显示了格伊辛格的研究设计。
- [0051] 图 4 显示了 ADRB2 基因主体 SNP rs1042713ADRB2 和 rs1042714 位置及相应的 LD 分析。
- [0052] 图 5 显示 ADRB3 基因主体的 SNP rs4994 位置。
- [0053] 图 6 显示 PPARG 基因主体的 SNP rs180128 位置。
- [0054] 图 7 显示 IL 1A 基因主体的 SNP rs17561 位置。
- [0055] 图 8 显示了 IL1B 基因主体的 rs4848306, rs114362 和 rs1143634 的位置。
- [0056] 图 9 显示了 IL1RN 基因主体的 SNPs rs419598, rs31595 和 rs9005 的位置。
- [0057] 图 10 显示了 IL-1 路径中 d 的 SNPs 的 LD。IL-1B SNPs (-3737, -1468 和 -511) 和 IL1RN SNPs (rs315952 和 rs9005) 表现出较强的 LD。
- [0058] 图 11 显示 MCR4 基因和 3' 侧翼区。还显示了主体 SNPs, rs2229616, rs12970134, rs477181, and rs502933 的位置。
- [0059] 图 12 显示 MCR4 SNPs LD 图。MCR4rs12970134, rs477181 和 rs502933 表现出较强 LD。
- [0060] 发明详述
- [0061] 本发明基于与抗减肥相关连的基因型发现。因此, 本发明提供了鉴定抗减肥相关的基因倾向性测试方法, 该方法用以鉴定具有对针对减肥的饮食方案缺乏响应性的高风险主体。本发明也基于与血脂异常风险增加相关连的基因型的发现。本发明中, 血脂异常定义为血浆胆固醇上升, 甘油三酸酯 (甘油酯) 上升, 或两者都上升, 或易于导致动脉粥样硬化发展的低水平高密度脂蛋白 (HDL)。因此, 本发明提供了识别倾向于较高水平的低密度脂蛋白和甘油三酸酯, 或低水平高密度脂蛋白胆固醇主体的基因诊断测试方法。血脂异常的主体具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇, 对男性约 40mg/dL 或更低, 对女性 50mg/dL 或更低, 或较高水平的低密度脂蛋白, 约 100mg/dL 或以上, 或较高的甘油三酸酯的水平, 约 150mg/dL 或以上, 或具有上述全部症状。
- [0062] 根据一些实施例, 较低水平的高密度脂蛋白胆固醇水平是 20 ~ 60mg/dL 或 50 ~ 59mg/dL 或 40 ~ 49mg/dL 或 30-39mg/dL 或 < 30 毫克 /mg/dL。较高水平的低密度脂蛋白是 100 ~ > 190mg/dL 或 100 ~ 129mg/dL 或 130 ~ 159mg/dL 或 160 ~ 190mg/dL 或 > 190mg/dL, 以及较高水平的甘油三酸酯水平是 150 ~ > 500mg/dL 或 150 ~ 199mg/dL 或 200 ~ 500mg/dL 或 > 500mg/dL。
- [0063] 根据本发明的一些实施例, 主体是否存在、不存在或倾向于减肥抗性是通过检测这个主体的与减肥抗性相关的基因类型决定的。基因类型存在表明主体有或倾向于具有减肥抗性。
- [0064] 根据发明一些实施例, 在第一阶段, 在低热量饮食 (例如, 对女性约 1200 ~ 1500kcal 以及对男性 1500 ~ 1800kcal) 登记主体在四个月体重减少 3% 左右或超过 3% (总体重指标) 即认为对低热量饮食有响应, 并被划分为 A 组 (Fig. 3)。在第二阶段 (4 个月

之后的另外 4 个月左右)对所有在第一阶段体重减少 $< 3\%$ 的主体推荐 1000kcal(女性)或 1200kcal(男性)的流体饮食。一旦接受流质饮食,在早期阶段体重减少总重约 $5\%$ 或 $> 5\%$ 的主体被划分为 B 组(早期响应者),体重减少相同数量,但是在后期发生的被划分为 C 组(后期响应者)。在任何阶段(I 或 II)都没有响应的主体被划分为 D 组。(Fig. 3)

[0065] 根据一些实施例, B 组的早期响应者会在 20-30 天, 或 31-40 天, 或 41-50 天, 或 51-60 天, 或 61-70 天, 或 71-80 天, 或 81-90 天, 或 91-100 天, 或 101-110 天, 或 111-120 天之间对流质饮食出现响应。在一些首选实施例中, B 组的早期响应者会在 20-120 天, 或 20-60 天, 或 30-60 天, 或 30-120 天, 或 60-120 天之间出现响应。

[0066] 根据一些实施例, C 组的后期响应者会在 120-130 天, 或 131-140 天, 或 141-150 天, 或 151-160 天, 或 161-170 天, 或 171-180 天流质饮食, 或 181-190 天, 或 191-200 天, 或 201-210 天, 或 211-220 天, 或 221-230 天, 或 231-240 天, 或 241-250 天, 或 251-260 天, 或 261-270 天, 或 271-280 天, 或 281-290 天, 或 291-300 天, 或 301-310 天, 或 311-320 天, 或 321-330 天, 或 331-340 天, 或 341-350 天, 或 351-360 天, 或 361-370 天之间对流质饮食出现响应。在一些首选实施例中, C 组的后期响应者会在 121-190 天, 或 121-360 天, 或 121-370 天, 或 121-180 天, 或 121-220 天, 或 121-160 天, 或 160-200 天, 或 160-180 天, 或 160-220 天, 或 180-220 天, 或 180-370 天之间出现响应。

[0067] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于方法一般人群的筛选方法, 如青少年或体重正常的成年人——尽管其体重落入所谓“正常”范围, 即体重指数(BMI)在 18.5-24.9, 但过分注意其体重的人。根据本发明, 体重过轻的主体是指 BMI  $< 18.5$ , 肥胖的主体是指 BMI 为 25 ~ 29.9, 而 BMI  $> 40$  则被认为极端肥胖。在这些主体中识别代谢类型可以为健康专业人员提供讨论采用低热量饮食使具有 BMI 为 25 的主体达到 BMI 为 22 时困难程度的工具。

[0068] 根据一些实施例, 所提供的方法可用于用于体重管理临床试验的方法和试剂盒包, 其中体重过轻的主体的 BMI  $< 18.5$ , 超重主体的 BMI 为 25 ~ 29.9, 体重指数  $> 40.0$  被认为是极端肥胖。在这些主体中鉴定其代谢基因型能为健康专业人员提供讨论采用低热量饮食使具有 BMI 为 25 的主体达到 BMI 为 22 时困难程度的工具。

[0069] 根据一些实施例, 在测试位点没有该基因型表示主体不具有或不倾向于减肥抗性。减肥抗性的一种症状是通过检测与减肥抗性相关的基因型的存在并采用生活方式改变的指导指导肥胖患者的医疗管理得到缓解。生活方式改变包括饮食、运动、疗法, 或其他目前使用的治疗主要的肥胖并发症、特别是代谢综合症和脂肪肝 / 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的医疗干预。

[0070] 本发明的这些试剂盒和方法至少部分依赖找到某些代谢基因的等位基因模式和主体响应特定的饮食和健身方式之间的联系。也就是说, 代谢基因的等位基因模式和体重管理相关的临床结果和表型之间存在一种联系。某些基因作用于影响体重的各种途径并与增加肥胖风险及其与区分主体通过基因型进行体重管理干预的响应有联系。对于本发明的目的, 这种基因被称为“代谢基因”或“体重管理基因”。这些基因包括但不限于的 IL-1RN, IL-1A, IL-1B, ADRB2, ADRB3, PPARG and MCR4 基因。

[0071] 本发明提供了用于确定主体的“代谢型”, 其中包括确定一个或多个(例如, 2, 3, 4, 等等)主体的代谢基因的体重管理试验。这种代谢基因分型的结果可用于预测主体对相对少量的营养素和热量限制饮食、有或没有运动, 医疗或手术干预减肥的响应。确定主体

的基因型可以用来配对治疗或营养或生活方式变化及其组合的主体,从而制定一项策略,以实现和/或维持体重。因此,根据一些实施例,多态性基因分型结果(单多态性或组合)可以用来为减肥确定 1) 基因对体重管理的介入/成果的影响 2) 响应营养素和膳食能量限制,有或没有运动。

[0072] 总的来说,对某一主体的一个或多个代谢基因的基因型的鉴定可解释为主体选择适当的治疗/饮食疗法或建议生活方式提供可操作的信息。主体的代谢基因型由设计用于检测一个或多个有关主体基因多态性模式的体重管理试验而确定。通过鉴定相关基因多态性和基因型模式的结果,试验可以为可能的体重管理结果评估风险,并为主体提供与个人基因构成相匹配的有关营养选择及生活方式干预的指导。

[0073] 主体的单一多态性代谢基因型和/或复合代谢基因型的结果可根据它们与体重管理风险的关系进行分类。包括源自饮食和/或运动干预的“弱响应”或“强响应”结果的构成, 2) 其与临床或健康相关的生物标记结果, 3) 其与针对体重管理干预选择的关系,以及 4) 各基因型的患病率。

[0074] 这些基因变异的组合影响 1) 主体如何响应其的饮食中特定的营养素和 2) 它们在最终通过运动影响其保持体重或减肥能力的能量代谢中的不同倾向。一种代谢基因型的确定将帮助健康主体对尚未明了的不利的体重管理问题确定基因风险。尽早了解基因有关的风险可以协助决策的个性化健康决定(营养,生活方式)以维护未来的健康,以及提供如何最好地使主体优先集中于维持最佳体重和身体组成的营养和生活方式的选择的方向。

[0075] 从主体的代谢基因型获得的信息可用于预测主体的不利体重管理问题的基因风险已经对特定的饮食(即控制营养素比例和热量限制的饮食)的响应。主体的基因类型可用于评估风险,并允许在适当的治疗/饮食或生活方式的建议方案的选择。一般来说,主体的一个或多个代谢基因等位模式可以用来区分主体在减肥管理方案中对饮食中营养素和能量限制、有或没有运动的响应预测。因此,对主体的一个个性化的体重管理方案可基于主体的响应预测进行选择。例如,基于主体对一定营养和运动程度响应的倾向性,一个体重管理方案可将主体的基因类型划分到一系列营养类型中的一个及一系列运动类型中的一个。营养类型、运动类型,或两者兼而有之可以基于主体的基因模式进行选择。

[0076] 本发明的方法也可用于普通人群的主体筛选,如青少年过分注重自身体重者,即使其落入所谓的“正常”的范围即 BMI 为 18.5-24.9。根据本发明,体重过轻主体具有 < 18.5 的 BMI,一个超重主体具有 25-29.9 的 BMI 和肥胖主体具有 30 或更大的 BMI。在这些主体中进行代谢基因型的鉴定能提供卫生专业人讨论使一个具有 BMI 为 25 的主体仅靠低热量饮食达到 BMI 为 22 时的困难。

[0077] 根据一些实施例,通过确定选自下列有关的任何一个、任何两个、任何三个或任何四,或所有多态基因座的主体的基因型,提供了用于预测主体对低热量饮食或流质饮食响应的方法。IL1RN, rs315952 位点;IL1RN, rs380092 位点;IL1RN, rs4251961 位点;IL1B rs1143633(3877) 位点;IL1B 6054 位点;IL1B rs4848306(-3737) 位点;IL1B, rs1143623(-1468) 位点;IL1B, 16944(-511) 位点;IL1A, rs17561 位点;ADRB2, rs1042713 位点;ADRB3 rs4994 位点;MCR4 rs12970134 位点;MCR4 rs477181 位点;和 MCR4 rs502933 位点,其中主体的有关基因型是指位点提供了有关这一主体对低热量饮食或流质饮食可能作出的响应的信息,并允许主体对不利体重管理问题易感性的适宜的治疗/膳食方案或生

活方式的建议的选择。

[0078] 根据一些实施例,所提供的方法可用于用于鉴定主体的与使用治疗方法、或营养或生活方式的变更、或两者兼而有之相匹配的基因型的方法。从而制定实现和 / 或维持体重一项策略。

[0079] 因此,根据一些实施例,通过确定与这一主体的有关基因的一个或多个(即 2, 3, 4 或更多)主体的 IL1RN, rs315952 位点;IL1RN, rs380092 位点;IL1RN, rs4251961 位点;IL1B rs1143633(3877) 位点;IL1B 6054 位点;IL1B rs4848306(-3737) 位点;IL1B, rs1143623(-1468) 位点;IL1B, 16944(-511) 位点;IL1A, rs17561 位点;ADRB2, rs1042713 位点;ADRB3 rs4994 位点;MCR4 rs12970134 位点;MCR4 rs477181 位点;和 MCR4 rs502933 位点的基因型,提供了确定主体的代谢基因类型的方法。

[0080] 根据一些实施例,通过鉴定有关 IL-1 的基因组单体型包括以下标志物: IL-1A+4845(T), IL-1B+6054(G), IL-1B+3877(G), IL-1B+3954(T), IL-1B-511(C), IL-1B-3737(C), IL-1B-511(T), IL-1B-1468(C), IL-1B+3954(C), IL-1B-1468(C), IL-1RN+2018(T), IL-1RN 9005(G), IL-1RN 315952(C), 提供了确定主体的代谢基因型的方法,其中单体型预测主体对响应低热量饮食或流质饮食减肥的响应。

[0081] 根据一些实施例,通过确定主体任何一个、任何两个、任何三个或任何四个或所有选自 IL-1RN rs315952;IL-1RN rs380092;IL-1RN rs4251961;IL-1B rs1143633(+3877);IL-1B+6054;IL-1B rs4848306(-3737);IL1B rs1143623(-1468);IL-1B rs1143634(+3954);IL1B rs16944(-511);IL1A rs17561 的多态基因座或分线等位基因,提供了为主体用于选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中主体的所说相关位点的基因型提供了有关这一主体对低热量或流质饮食作出的可能响应的信息,并允许主体对不利体重管理问题易感性的适宜的治疗 / 饮食疗法或生活方式建议的选择,其中包括对女性 1200-1500kcal 的低热量饮食以及对男性 1500-1800kcal 的饮食,流质饮食包括对女性 1000kcal、对男性 1200kcal 的饮食。

[0082] 根据本发明的一些实施例,ADRB2 rs1042713 位点, IL-1A rs17581 位点, ADRB3 rs9449 位点, IL-1B rs4848306(-3737) 位点, IL-1B rs1143623(-1468) 位点, 和 IL-1B rs16944(-511) 和 IL-1RN rs315952 位点基因型的载体在热量限制条件下与抗减肥相关连(Fig. 3)。在 Geisinger 的研究中(表 7),当限制于中等热量的主体(A组)与限制于流体饮食(1000 ~ 1200kcal)的主体(BC组)进行对比时,发现 IL-1B rs4848306(-3737) 位点的 C 等位基因, T allele of IL-1B rs 16944(-511) 的 C 等位基因和在 rs1143623(-1468) 位点的 C 等位基因与抗减肥相关连。对比热量限制组(ABC组)与减肥抗性组(D组)时, C allele 在 IL-1RN SNP rs315952 上的 C 等位基因, ADRB2 SNP rs1042713 的 G/\* 等位基因和 IL-1A SNP rs17561(+4845) 的 T 等位基因与减肥抗性有关联。T allele 在 ADRB3(rs4994) 上的 T 等位基因, G allele 在 IL-1B SNP rs1143623 上的 G 等位基因和在 IL-1RN SNP rs315952 上的 C 等位基因在热量限制(BC和D组对比, Fig. 3)条件下显示减肥抗性。在 ADRB3 SNP rs4994 上有等位基因 C, 在 IL-1B SNP rs1143623 上有等位基因 C 和在 IL-1RN SNP rs315952 上有等位基因 T 的主体显示在热量限制下对减肥抗性响应。在低热量饮食响应者与抗性组的对比中(在本发明的 Geisinger 研究中 A 组与 D 组比较), ADRB2 SNP rs1042713(G/\*) 和 IL1A SNP rs17561(+4845;T) 等位基因在热量限制下显示减肥抗性(p

= 0.04)。ADRB2SNP rs1042713(A/A) ( $p = 0.048$ ) 和 IL-1A SNP rs17561(+4845;G) ( $p = 0.039$ ) 等位基因在热量限制下显示对减肥有响应。热量限制见示于图 3 的分类。

[0083] 根据一些实施例,所提供的方法是用于选择主体在主体的 DNA 鉴定的 IL-1 基因组单体型包括以下标记适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议:白细胞介素 -1A 型 4845(T),白细胞介素 -1B 签证 6054(七) 和 IL-1B 签证 3877(七) 和 IL-1B 签证 3954(T),白细胞介素 -1B 签证 -511(C) 和白细胞介素 -1B 签证 -3737(三),白细胞介素 -1B 签证 -511(T) 的,白细胞介素 -1B 签证 -1468(三),白细胞介素 -1B 签证 3954(三),白细胞介素 -1B 签证 -1468(三) 和 IL-1RN 基因 2018(T) 和白细胞介素 -1RN 基因 9005(七) 和 IL-1RN 基因 315952(三),其中的 IL-1 基因组单体型的存在提供了有关这一主体的可能作出的响应低热量或流质饮食的信息,并允许治疗性 / 饮食疗法或生活方式的建议选择是适合主体的易感性不良的体重管理问题。

[0084] 根据一些实施例,具有 IL1RN, rs315952(T) SNP 的倾向于是一个对低糖热量限制饮食、有规律运动,或两者有响应的主体。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs315952(T/T) 基因型的主体是倾向于响应低碳水化合物热量限制饮食问题、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs315952(T\*) 基因型的主体是倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。

[0085] 根据一些实施例,具有 IL1RN, rs380092(A) SNP 的主体倾向于对低碳水化合物热量限制饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs380092(A/A) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物热量限制饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs380092(A\*) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动、或两者有响应。

[0086] 根据一些实施例,具有 IL1RN, rs4251961(C) SNP 的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs4251961(C/C) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1RN, rs4251961(C\*) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。

[0087] 根据一些实施例,具有 IL1B 3877 rs1143633(G) SN 的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1B 3877(G/G) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1B 3877(G\*) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。

[0088] 根据一些实施例,具有 IL1B 6054(G) SN 的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1B 6054(G/G) 的基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。根据一些实施例,具有 IL1B 6054 主体 (G\*) 基因型的主体倾向于对低碳水化合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。

[0089] 根据一些实施例,具有 IL-1 基因组单体型包括下列任何等位基因组合: IL-1A+4845(T); IL-1A+4845(G); IL-1B+6054(G); IL-1B+3877(G); IL-1B+3954(T); IL-1B-511(C); IL-1B-3737(C); IL-1B-1468(G); IL-1B-1468(C) 的主体倾向于对低碳水化

合物限制热量饮食、有规律运动,或两者有响应。

[0090] 根据一些实施例,所提供的方法可用于为主体选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议方案的方法,包括确定是否该主体具有包含任何一个或多个如下位点的基因型。(i)rs4848306(-3737 ;C)of IL-1B ;(ii)rs1143623(-1468 ;C)of IL-1B ;(iii)rs16944(-511 ;T)of IL-1B ;(iv)rs1042713(G)of ADRB2 ;(v)rs17561(+4845 ;T)of IL-1A ;(vi)rs315952(C)of IL-1RN ;and(vii)rs4994(T)of ADRB3 ;其中,风险等位基因的存在表明,该主体对低热量饮食的响应是抗性的。

[0091] 根据一些实施例,所提供的方法可用于为主体选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议方案的方法,包括确定该主体是否具有任何一个或多个风险等位基因的基因型:(i)rs4848306(-3737 ;T)of IL-1B ;(ii)rs1143623(-1468 ;G)of IL-1B ;(iii)rs16944(-511 ;C)of IL-1B ;(iv)IL-1B+6054(G) ;(v)IL-1B+3877(G) ;(vi)rs1042713(A/A)of ADRB2 ;(vii)rs17561(+4845 ;G)of IL-1A ;(viii)rs315952(T)of IL-1RN ;(ix)rs380092 of IL-1RN(A) ;(x)rs4251961 of IL-1RN(C) ;and(xi)rs4994(C)of ADRB3。其中,风险等位基因的存在表示主体是对低热量饮食的响应是可实现减肥的。

[0092] 根据一些实施例,通过检测主体 DNA 中任何一个或多个如下单体型,提供了为主体选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议方案的方法。(i)rs315952(C)/rs9005(G)of IL-1RN ;(ii)rs419598(T)/rs315952(C)/rs9005(G)of IL-1RN ;(iii)rs16944(T)/rs1143623(C)/rs4848306(C)of IL-1B ;and(iv)rs1143634(C)/rs16944(T)/rs1143623(C)/rs4848306(C)of IL-1B。其中存在任何一个、任何两个、任何三个或所有四个单体型模式表示主体对低热量饮食的响应是抗减肥的。

[0093] 根据一些实施例,治疗 / 饮食疗法包括管理一种营养食品。

[0094] 根据一些实施例,上述方法进一步包括对可能得益于治疗 / 饮食疗法或生活方式的改变的相关主体进行分类。

[0095] 根据一些实施例,上述方法的低碳水化合物饮食提供低于源自碳水化合物总热量约 50%的热量。

[0096] 根据一些实施例,上述方法的限制热量饮食限制总热量至小于主体体重管理水平的 95%。

[0097] 根据一些实施例,通过鉴定主体 DAN 中 IL-1 基因组的单体型:IL-RN 单体型 rs315952/rs9005(315952, C)/(9005, G) ;IL-1RN 单体型 rs419598/rs315952/rs9005(+2018, T)/(315952, C)/(9005, G) ;IL-1B 单体型 rs16944/rs1143623/rs4848306(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C)or IL-1B 单体型 rs1143634/rs16944/rs1143623/rs4848306(+3954, C)/(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C),提供了预测主体对限制饮食热量或低热量流质饮食的响应的方法。其中存在任何一个、任何两个、任何三个或所有四个单体型时,主体的基因型归类为当规定低热量饮食或低热量流质饮食时主体是抗减肥的易感型。

[0098] 根据一些实施例,通过检测主体 DNA 中任何一个或多个 IL-1 基因组的单体型:IL-RN 单体型 rs315952/rs9005(315952, C)/(9005, G), IL-1RN 单体型 rs419598/rs315952/rs9005(+2018, T)/(315952, C)/(9005, G), IL-1B 单体型 rs16944/rs1143623/rs4848306(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C) 或 IL-1B 单体型 rs1143634/rs16944/

rs1143623/rs4848306(+3954, C)/(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C),为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议方案的方法。其中存在任何一个、任何两个、任何三个或所有四个单体型时,主体的基因型归类为当规定低热量饮食或低热量流质饮食时主体是抗减肥的易感型。

[0099] 根据一些实施例,根据 IL-1 基因组单体型包括如下标志物:IL-RN 单体型 rs315952/rs9005(315952, C)/(9005, G);IL-1RN 单体型 rs419598/rs315952/rs9005(+2018, T)/(315952, C)/(9005, G);IL-1B 单体型 rs16944/rs1143623/rs4848306(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C) 或 IL-1B 单体型 rs1143634/rs16944/rs1143623/rs4848306(+3954, C)/(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C);通过检测一个等位基因模式,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议方案的方法。其中等位基因模式的存在对主体的关于饮食和 / 或运动的响应是可预测性的。并且通过选择对主体适宜的治疗 / 饮食疗法或生活方式建议预测对低热量饮食或低热量流质饮食,有规律运动或全部的响应。

[0100] 根据一些实施例,所提供的方法可用于确定主体代谢基因型的方法,包括根据 IL-1 基因组单体型包含如下标志物:IL-RN 单体型 rs315952/rs9005(315952, C)/(9005, G);IL-1RN 单体型 rs419598/rs315952/rs9005(+2018, T)/(315952, C)/(9005, G);IL-1B 单体型 rs16944/rs1143623/rs4848306(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C) or IL-1B 单体型 rs1143634/rs16944/rs1143623/rs4848306(+3954, C)/(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C), 检测一个等位基因模式。

[0101] 根据一些实施例,通过确定与主体的基因型相关的基因组包括:选自如下任何一个,任何两个,任何三个或任何四个,或全部多态基因座或风险等位基因 ADRB2(rs1042713; A/\*);IL-1B(rs1143623;-1468;G/G);IL-1B(rs16944;-511;C);MCR4(rs12970134;G);MCR4(rs2229616;A);MCR4(rs477181;G/\*) 和 MCR4(rs502933;C/\*) 的主体基因多态性,提供了确定与较低的高密度脂蛋白胆固醇水平相关连的主体基因多态性的方法。

[0102] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。通过确定与主体相关的任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个,或所有多态基因座或风险等位基因选自基因组包括:ADRB2(rs1042713;A/\*);IL-1B(rs1143623;-1468;G/G);IL-1B(rs16944;-511;C);MCR4(rs12970134;G);MCR4(rs2229616;A);MCR4(rs477181;G/\*) and MCR4(rs502933;C/\*)。其中任何一个、任何两个、任何三个或任何四个位点的存在表明,所说的主体倾向于具有较低水平高密度脂蛋白,其中主体具有较低的高密度脂蛋白水平约为 < 60mg/dL (例如 20-60mg/dL 或 50-59mg/dL 或 40-49mg/dL 或 30-39mg/dL 或 < 30mg/dL)。

[0103] 根据一些实施例,通过确定与主体相关的任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个,或所有多态基因座或风险等位基因选自基因组包括:IL-1B(rs1143623;-1468;C/C);IL-1B(rs1143634;+3954;C);MCR4(rs12970134;G/G);MCR4(rs2229616;G/\*);IL-1RN(rs9005;A);IL-1RN(rs419598;+2018;C/C) 的主体基因多态性,提供了确定与较高的甘油三酸酯含量水平较高相关连的主体基因多态性的方法。

[0104] 根据一些实施例,通过确定与主体相关的基因型,选自:IL-1B(rs1143623;-1468;C/C);IL-1B(rs1143634;+3954;C);MCR4(rs12970134;G/G);MCR4(rs2229616;G/\*);

IL-1RN(rs9005 ;A) ;IL-1RN(rs419598 ;+2018 ;C/C) 的任何一个、任何两个、任何三个或任何四个,或所有多态基因座或风险等位基因,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个任何位点存在表示主体倾向于较高水平的甘油三酸酯含量,其中该主体具有大约“150mg/dL 的甘油三酸酯(例如,约 150 ~ > 500mg/dL 或 150-199mg/dL 或 200-500mg/dL 或 > 500mg/dL)。

[0105] 根据一些实施例,通过确定与主体相关的,任何一个、任何两个多态基因座,选自 ADRB2(rs1042713 :A/A) 位点和 PPARG(rs1801282 ;G/\*) 位点的基因型,提供了确定与高水平的低密度脂蛋白相关连的主体基因多态性的方法。其中一个或两个等位基因的存在表示主体倾向于较高更高水平的低密度脂蛋白,其中该主体具有大约 > 100mg/dL 的低密度脂蛋白(例如,约 100 ~ > 190mg/dL 或 100 ~ 129mg/dL 或 130 ~ 159mg/dL 或 160 ~ 190mg/dL 或 > 190mg/dL)。

[0106] 根据一些实施例,通过确定与主体相关的,任何一个、任何两个多态基因座,选自 ADRB2(rs 1042713 :A/A) 位点和 PPARG(rs1801282 ;G/\*) 位点的基因型,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中一个或两个等位基因的存在表示主体倾向于高水平的低密度脂蛋白。

[0107] 根据一些实施例,通过确定源自 MCR4 基因单体型,包括 rs12970134(G) / rs477181(G) / rs502933(C) (GGC) 和 rs12970134(G) / rs477181(T) / rs502933(A) / rs2229616(G),与主体基因型相关的单体型模式和在 ADRB2 基因,rs1042713(A) / rs1042714(C) 的单体型模式,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中一个或多个单体型的存在表示主体具有异常体脂肪含量,其中该主体主体倾向于较低的水平高密度脂蛋白或更高水平的甘油三酸酯。

[0108] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的 MCR4 基因,rs12970134(G) / rs477181(G) / rs502933(C) (GGC) 的单体型模式或 ADRB2 基因,rs1042713(A) / rs1042714(C) 的单体型模式,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中的一个或多个单体型的存在表明该主体倾向于不正常的脂肪含量,其中的主体倾向于较低水平的高密度脂蛋白。

[0109] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的在 MCR4 基因,rs12970134(G) / rs477181(T) / rs502933(A) / rs2229616(G) 的单体型模式,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中,该单体型存在表明该主体倾向于不正常的脂肪含量,其中的主体倾向于具有较高水平的高甘油三酸酯。

[0110] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的在 ADRB2 基因 e, rs1042713(A) / rs1042714(C) 的单体型模式,为主体提供了选择适当的治疗 / 膳食方案或生活方式的建议的方法。其中该单体型的存在表示主体倾向于不正常的脂肪含量,其中的主体倾向具有较高水平的甘油三酸酯。

[0111] 根据一些实施例,通过检测所说的主体的 DNA 中选自:(i) IL1RN 的 rs315952 ;(ii) IL1RN 的 rs380092 ;(iii) IL1RN 的 rs4251961 ;(iv) IL1B(-511 的 rs16944) ;(v) IL1B(-3737) 的 rs4848306 ;(vi) IL1B(-1468) 的 rs1143623 ;(vii) IL-1B(+3954) rs1143634of ;(viii) IL-1A(+4845) 的 rs17561 ;(ix) ADRB2 的 rs1042713 ;(x) ADRB3 的 rs4994 ;(xi) MCR4 的 rs12970134 ;(xii) rs477181 ;(xiii) MCR4F 的 rs502933 ;and(xiv)

PPARG 的 rs1801282 的一个或多个等位基因,提供了一个用于确定主体是否是抗减肥的试剂盒。其中一个或多个基因的存在表明主体响应低热量的饮食。该试剂盒可能包含一个对比样品或阳性或阴性或标准和 / 或一个评估结果的算法装置以及附加的试剂和组件。所说主体的基因型所提供的信息可以帮助健康专业人员制定个性化的用来提高肥胖症的预防和治疗的饮食及运动干预。

[0112] 根据一些实施例,通过确定主体是否具有一种基因包括选自 (i) IL-1B 的 rs4848306(-3737 ;C) ;(ii) IL-1B 的 rs1143623(-1468 ;C) (iii) IL-1B 的 rs16944(-511 ; T) ;(iv) ADRB2 的 rs1042713(G) ;(v) IL-1A 的 rs17561(+4845 ;T) ;(vi) IL-1RN 的 rs315952(C) ;and(vii) ADRB3 的 rs4994(T) 的等位基因,提供了用于确定主体是否对低热量饮食作出响应的一种试剂盒。其中任何一个或多个基因的存在表明该主体对低热量饮食或流质饮食,或两者兼而有之的响应是抗减肥的。

[0113] 根据一些实施例,通过确定主体是否具有一种基因包括选自:(i) IL-1B 的 rs4848306(-3737 ;T) ;(ii) IL-1B 的 rs1143623(-1468 ;G) ;(iii) IL-1B 的 rs16944(-511 ; C) ;(iv) ADRB2 的 rs1042713(A/A) ;(v) IL-1A 的 rs17561(+4845 ;G) ;(vi) IL-1RN 的 rs315952(T) ;and(vii) ADRB3 的 rs4994(C) 的风险等位基因。提供了用于确定主体是否对低热量饮食作出响应的一种试剂盒。其中任何一个或多个等位基因的存在表明,该主体对用以达到减肥效果的低热量饮食、或流质饮食、或两者有响应。

[0114] 根据一些实施例,通过测试主体 DNA 中如下选自:(i) IL-1RN 的 rs315952(C) /rs9005(G) ;(ii) IL-1RN 的 rs419598(T) /rs315952(C) /rs9005(G) ;(iii) IL-1B 的 rs16944(T) /rs1143623(C) /rs4848306(C) ;and(iv) IL-1B 的 rs1143634(C) /rs16944(T) /rs1143623(C) /rs4848306(C) 的单体型模式,提供了用于确定主体是否对低热量饮食作出响应的一种试剂盒。其中任何一个、任何两个、任何三个或所有四个单体型的模式的存在表明,主体是对低热量饮食,或流质饮食,或两者兼而有之的响应是抗减肥的。

[0115] 根据一些实施例,通过确定主体相关的选自如下:IL1RN, rs315952 ; IL1RN, rs380092 ;IL1RN, rs4251961 ;IL1B rs1143633(+3877) ;IL1B+6054 ;IL1B rs4848306(-3737) ;IL1B, rs1143623(-1468) ;IL-1B rs1143634(+3954 ;C) ;IL1B, 16944(-511) ;IL1A, rs17561 ;ADRB2, rs1042713 ;ADRB3 rs4994 的任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个或所有的等位基因,提供了用于确定主体是否对减肥作出响应的一种试剂盒。其中的一个或多个等位基因的存在表明,该主体是倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白,或更高水平的三酸甘油酯,或两者兼而有之。

[0116] 根据一些实施例,所提供的方法可用于用于确定主体相关的选自如下: ADRB2(rs1042713 ;A/\*) ;IL-1B(rs1143623 ;-1468 ;G/G) ;IL-1B(rs16944 ;-511 ;C) ; MCR4(rs12970134 ;G) ;MCR4(rs2229616 ;A) ;MCR4(rs477181 ;G/\*) and MCR4(rs502933 ; C/\*) 的任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个或所有的等位基因的一种试剂盒,其中的一个或多个基因的存在表明,该主体倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇含量。

[0117] 根据一些实施例,所提供的方法可用于用于确定主体基因型相关的选自: IL-1B(rs1143623 ;-1468C/C) ;IL-1B(rs1143634 ;+3954 ;C) ;MCR4(rs1290134 ;G/G) ; MCR4(rs2229616 ;G/\*) ;IL-1RN(rs9005 ;A) ;IL-1RN(rs419598 ;+2018 ;C/C) 的任何一个、任何两个、任何三个、或任何四个或所有的等位基因的一种试剂盒。其中一个或多个等位基

因的存在表示主体倾向于具有较高水平的甘油三酸酯含量。

[0118] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的选自:ADRB2(rs1042713 ;A/A) 位点和 PPARG(rs1801282 ;G/\*) 位点的等位基因,提供了一种确定主体是否对低热量饮食做出响应的试剂盒。其中一个或两个等位基因的存在表明,该主体倾向于具有较高水平的低密度脂蛋白含量。

[0119] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的一个单体型模式:MCR4 基因的 GGC 单体型 rs12970134(G)/rs477181(G)/rs502933(C),和 ADRB2 基因的单体型 AC, rs1042713(G)/rs1042714(T),提供了一种确定主体是否对低热量饮食做出响应的试剂盒。其中一个或多个单体型的存在表明,该主体倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量。

[0120] 根据一些实施例,通过确定与主体基因型相关的来自 MCR4 基因的 rs12970134(G)/rs477181(T)/rs502933(A)/rs2229616(G) 和 ADRB2 基因的 rs1042713(A)/rs1042714(C) 的一个单体型模式,提供了一种确定主体是否对低热量饮食做出响应的试剂盒。其中任何一个或两个单体型模式的存在表明,主体倾向于较高水平的甘油三酸酯含量。

[0121] 根据一些实施例,为主体提供了用于选择一种适宜的治疗/饮食疗法或生活方式建议的方法,包括对主体在一个或多个位点:IL-1B、IL-1A、IL-1RN、ADRB2、ADRB3 和 MCR4 进行基因分形。其中在该位点一个或多个风险等位基因的存在对主体倾向于响应低热量饮食、或流质饮食、或两者而减肥是可预测的。

[0122] 根据一些实施例,为主体提供了用于选择一种适宜的治疗/饮食疗法或生活方式建议的方法,包括对主体在 IL-1B 的标志物 -3737 的 SNP rs4848306 进行基因分形。其中 C 等位基因的存在表明主体是有抗性的,而 C 等位基因的存在表明主体对响应低热量饮食、或流质饮食、或两者而减肥是具有响应性的。

[0123] 根据一些实施例,所提供的方法是用于选择一种适宜的治疗/饮食疗法或生活方式建议的方法,包括对主体在 IL-1B 标志物 -1648 的 SNP rs1143623 进行基因分形。其中, C 等位基因的存在表示主体是抗性的。G 等位基因的存在表示主体对采用低热量饮食、或流质饮食、或两者的减肥是有响应的。在又一实施例中,提供了纯合子的 G/G 等位基因的存在时预测性主体的预测主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量的方法。在又一实施例中,提供了纯合子的 G/G 等位基因的存在时预测性主体的预测主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者倾向于具有较高水平的甘油三酸酯含量的方法。

[0124] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗/饮食或生活方式的建议的方法,包括对所说主体在 IL-1B 标志物 -511 的 SNP rs16944 进行基因分形,其中等位基因 T 的存在表示主体是抗性的,以及等位基因 C 的存在表示主体对采用低热量饮食或流质饮食,或两减肥是有响应的。在又一实施例中,提供了纯合子的等位基因 C 的存在时预测性主体的预测主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量的方法。

[0125] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗/饮食或生活方式的建议的方法,包括对所说主体在 ADRB2 的 SNP rs1042713 进行基因分形,其中纯合子的等位基因 G 的存在表示所说的主体是抗性的,以及纯合子的等位基因 A 的存在表示主体对采用低热量饮食或流质饮食,或两减肥是有响应的。在又一实施例中,提供了纯合子的等位基因 G 的存在

时预测性主体的预测主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量的方法。在又一实施例中,提供了纯合子的等位基因 A 的存在时预测性主体的预测主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者倾向于具有较高水平的低密度脂蛋白含量的方法。

[0126] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括对主体在 IL-1A 标志物 +4845 的 SNP rs17561 进行基因分形,其中, G 等位基因的存在表示主体是抗性的,以及等位基因 G 的存在表示主体对采用低热量饮食,或流质饮食,或两者减肥是有响应的。

[0127] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括对主体在 IL-1RN 的 SNP rs315952 进行基因分形,其中, C 等位基因的存在表示主体是抗性的,以及等位基因 T 的存在表示主体对采用低热量饮食,或流质饮食,或两者减肥是有响应的。

[0128] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括对主体在 ADRB3 的 SNP rs4994 进行基因分形,其中, T 等位基因的存在表示主体是抗性的,以及等位基因 C 的存在表示主体对采用低热量饮食,或流质饮食,或两者减肥是有响应的。

[0129] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括测定主体在 IL-1B 标志物 +6054 的 G 等位基因,其中,该等位基因的存在表示主体对采用低热量饮食减肥是有响应的,其中的低热量饮食是限制热量的低血糖饮食。

[0130] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括测定主体在 IL-1B 标志物 +3877 的 G 等位基因,其中该等位基因的存在表示主体对采用低热量饮食减肥是有响应的,其中的低热量饮食是限制热量的低血糖饮食。

[0131] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括测定主体在 IL-1RN 的 SNP rs380092 的 A 等位基因,其中该等位基因的存在表示主体对采用低热量饮食减肥是有响应的,其中的低热量饮食是限制热量的低血糖饮食。

[0132] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括测定主体在 IL-1RN 的 SNP rs4251961 的 C 等位基因,其中该等位基因的存在表示主体对采用低热量饮食减肥是有响应的,其中的低热量饮食是限制热量的低血糖饮食。

[0133] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括对在选自 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, 和 MCR4 的一个或多个位点的复合基因进行基因分形,其中,在任何位点内一个或多个复合基因型的存在对主体响应低热量饮食、或流质饮食或两者响应的减肥倾向性是可预测的。

[0134] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) IL-1RN 的 SNPrs315952 和 and(ii) IL-1RN 的 SNP rs9005 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 IL-1RN 的 SNP rs315952 的 C 纯合子的等位基因以及在 IL-1RN 的 rs9005 的 G 纯合子的等位基因的复合基因型模式或单体型。其中,该单体型的存在表示主体响应低热量饮食或流质饮食减肥是抗性的。

[0135] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) IL-1RN 的 SNPrs419598 和 (ii) IL-1RN 的 SNP rs315952 和

(iii) IL-1RN 的 SNP rs9005 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 IL-1RN 的 SNP rs419598 的 T 纯合子的等位基因、在 IL-1RN 的 rs315952 的 C 纯合子的等位基因以及在 IL-1RN 的 SNP rs9005 的 G 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在表示主体响应低热量饮食或流质饮食减肥是抗性的。

[0136] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) IL-1B 的 SNPrs16944, (ii) IL-1B 的 SNP rs1143623 和 (iii) IL-1B 的 SNP rs4848306 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 IL-1B 的 SNP rs16944 的 T 纯合子的等位基因、在 IL-1B 的 rs1143623 的 C 纯合子的等位基因以及在 IL-1B 的 SNP rs4848306 的 C 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在表示主体响应低热量饮食或流质饮食减肥是抗性的。

[0137] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) IL-1B 的 SNP rs1143634, (ii) IL-1B 的 SNP rs16944, (iii) IL-1B 的 SNP rs1143623, (iv) IL-1B 的 SNP rs4848306 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 IL-1B 的 SNPrs1143634 的 C 纯合子的等位基因、在 IL-1B 的 rs16944 的 T 纯合子的等位基因,在 IL-1B 的 rs1143623 的 C 纯合子的等位基因,以及在 IL-1B 的 SNPrs4848306 的 C 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在表示主体响应低热量饮食或流质饮食减肥是抗性的。

[0138] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) ADRB2 的 SNPrs1042713, (ii) ADRB2 的 SNP rs1042714 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 ADRB2 的 SNP rs1042713 的 A 纯合子的等位基因、在 ADRB2 的 SNP rs1042714 的 T 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在对主体响应低热量饮食或流质饮食减肥时倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇含量和较高水平的甘油三酸酯含量是预测性的。

[0139] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) MCR4 的 SNP rs12970134, (ii) MCR4 的 SNP rs477181 和 (iii) MCR4 的 SNP rs502933 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 MCR4 的 SNP rs12970134 的 G 纯合子的等位基因、在 MCR4 的 SNP rs477181 的 G 纯合子的等位基因、和在 MCR4 的 SNP rs502933 的 C 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在对主体响应低热量饮食或流质饮食减肥时倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇含量是预测性的。

[0140] 根据一些实施例,为主体提供了选择适当的治疗 / 饮食或生活方式的建议的方法,包括步骤 a) 对主体在 (i) MCR4 的 SNP rs12970134, (ii) MCR4 的 SNP rs477181 和 (iii) MCR4 的 SNP rs502933 进行基因分形 ;b) 确定主体是否具有一个包括在 MCR4 的 SNP rs12970134 的 G 纯合子的等位基因、在 MCR4 的 SNP rs477181 的 T 纯合子的等位基因、和在 MCR4 的 SNP rs502933 的 G 纯合子的等位基因的等位基因模式或单体型。其中,该单体型的存在对主体响应低热量饮食或流质饮食减肥时倾向于具有较高水平的甘油三酸酯含量是预测性的。

[0141] 根据一些实施例,所提供的方法可用于确定主体响应低热量饮食或流质饮食减肥的一种方法,包括对主体在选自 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, and MCR4 的一个或多个

个位点进行基因分形的试剂和说明书。其中一个或多个风险等位基因在该位点存在对主体响应低热量饮食、或流质饮食、或两者的减肥倾向是预测性的。

[0142] 根据一些实施例,所提供的方法可用于确定主体响应低热量饮食或流质饮食减肥的一种方法,包括检测主体在 IL-1B 标志物 -3737 的 SNP rs4848306 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0143] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1B 标志物 -1468 的 SNP rs1143623 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0144] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1B 标志物 -511 的 SNP rs16944 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0145] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 ADRB2 的 SNP rs1042713 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0146] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1A 标志物 +4845 的 SNP rs17561 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0147] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1RN 的 SNP rs315952 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0148] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 ADRB3 的 SNP rs4994 的等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0149] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1B 标志物 +6054 的一个 G 等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0150] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1B 标志物 +3877 的一个 G 等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0151] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1RN 的 SNP rs380092 一个 A 等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0152] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括检测主体在 IL-1RN 的 SNP rs4251961 一个 C 等位基因的试剂和说明书,其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0153] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体响应一个应低热量饮食或流质饮食减肥的试剂盒,包括对主体选自 IL-1B, IL-1A, IL-1RN, ADRB2, ADRB3, 和 MCR4 的一个或多个位点复合基因型进行基因分形,其中在该位点的一个或多个风险等位基因的存在对主体响应应低热量饮食或流质饮食减肥的倾向是预测性的。

[0154] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的试剂盒,包括对所说主体在 (i) IL-1RN 的 SNP rs315952 和 (ii) IL-1RN 的 SNP rs9005 进行基因分形的试剂和说明。其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0155] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的试剂盒,包括对所说主体在 (i) IL-1RN 的 SNP rs419598, (ii) IL-1RN 的 SNP rs315952 和 (iii) IL-1RN 的 SNP rs9005 进行基因分形的试剂和说明。其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0156] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的试剂盒,包括对所说主体在 (i) IL-1B 的 SNP rs16944, (ii) IL-1B 的 SNP rs1143623 和 (iii) IL-1B 的 SNP rs4848306 进行基因分形的试剂和说明。其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0157] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的试剂盒,包括对所说主体在 (i) IL-1B 的 SNP rs1143634, (ii) IL-1B 的 SNP rs16944, (iii) IL-1B 的 SNP rs1143623 和 (ivi) IL-1B 的 SNP rs4848306 进行基因分形的试剂和说明。其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测所说等位基因的盐。

[0158] 根据一些实施例,提供一个确定主体复合基因型的试剂盒,包括试剂和说明,是有关对主体在 (i) ADRB2 的 SNP rs1042713 和 (ii) ADRB2 的 SNP rs1042714 进行基因分形。b) 确定主体是否具有包括含有在 ADRB2 的 SNP rs1042713 纯合子等位基因 A, 在 ADRB2 的 SNP rs1042714 纯合子等位基因 C 的等位基因模式或单体型。其中所说单体型的存在对主体倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量和较高水平的甘油三酸酯含量是预测性的。

[0159] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的方法,包括试剂和说明书,有关 a) 对主体 DNA 中如下一个或多个位点进行基因分形, (i) MCR4 的 SNP rs12970134, (ii) MCR4 的 SNP rs477181 和 (iii) MCR4 的 SNP rs502933 进行基因分形。b) 确定主体是否具有一种包括在 MCR4 的 SNP rs12970134 的纯合子等位基因 G, 在 MCR4 的 SNP rs477181 的纯合子等位基因 G 以及在 MCR4 的 SNP rs502933 的纯合子等位基因 C 的复合基因型或单体型。其中该单体型的存在对主体倾向于具有较低水平的高密度脂蛋白含量是预测性的。

[0160] 根据一些实施例,所提供的方法可用于一种确定主体复合基因型的方法,包括试剂和说明书,是有关 a) 对主体 DNA 中如下一个或多个位点进行基因分形, (i) MCR4 的 SNP rs12970134, (ii) MCR4 的 SNP rs477181, (iii) MCR4 的 SNP rs502933 和 (iv) MCR4 的 SNP rs2229616 进行基因分形。其中,试剂包括引物、缓冲液、用于检测等位基因的盐。

[0161] 营养类型

[0162] Geisinger 的研究在两个主要阶段实施。研究阶段基于消耗热量的数量划分。在第一阶段(主体接受这种“低热量饮食”大约 4 个月),向登记的女性推荐一种 1100-1800kcal 的饮食。在一些实施例中,为女性提供一种 1700-1800kcal, 或 1600-1700kcal, 或 1500-1600kcal 或 1400-1500kcal, 或 1300-1400kcal, 或 1200-1300kcal, 或 1100-1200kcal 的饮食。在一些实施例中,为女性提供了一种 1200-1500kcal, 或 1100-1500kcal, 或 1500-1800kcal 的饮食。在一个优选的实施例中,为女性提供了一种 1200kcal 的饮食。

[0163] 在第一阶段,为男性们提供了一种 1400-2200kcal 范围的低热量饮食。在

一些实施例中,为男性提供了 2100-2200kcal,或 2000-2100kcal,或 1900-2000kcal,或 1800-1900kcal,或 1700-1800kcal,或 1600-1700kcal,或 1500-1600kcal,或 1400-1500kcal。在一些实施例中,为男性提供了 1500-1800kcal,或 1400-1800kcal,或 1800-2200kcal,或 1600-2000kcal 的饮食。在优选的一个实施例中,为男性提供了一种 1800kcal 的饮食。

[0164] 在第二阶段(主体接受低热量“流质饮食”120天),为登记的女性推荐了一种 800-1200kcal 的饮食。在一些实施例中,为女性提供了 1100-1200kcal,或 1000-1100kcal,或 900-1000kcal,或 800-900kcal,或 900-1100kcal 的饮食。在一个优选的实施例中,为女性提供了每天 1000kcal 的饮食。

[0165] 在第二阶段(主体接受低热量“流体饮食”120天),为登记男性推荐 1000-1500kcal 的饮食。在一些实施例中,为男性提供了一种 1400-1500-kcal,或 1300-1400kcal,或 1200-1300kcal,或 1100-1200kcal,或 1000-1100kcal,或 1100-1300kcal 的饮食。在一个优选的实施例中,为男性提供了一种每天 1200kcal 的饮食。

[0166] 根据一些实施例,低热量饮食和低热量流质饮食是指低脂肪饮食,低碳水化合物饮食或两者都低的饮食。

[0167] 在第一阶段接受推荐的饮食后,体重减少 $> 3\%$ 的主体划分为 A 组。在第二阶段(第一个 4 个月后的另外 4 个月),为所有第一阶段减少 $< 3\%$ 体重的主体推荐一种 1000kcal(女性)或 1200kcal(男性)的流质饮食。一旦接受流质饮食后,在阶段早期体重减少占总体重 $> 5\%$ 的主体划分为 B 组(早期响应者),在阶段晚期体重减少相同数量的主体划分为 C 组(晚期响应者),在任何阶段(I 和 II)都没有响应的主体划分为 D 组(无响应者)。

[0168] 根据一些实施例,B 组的早期响应者对流质饮食的响应时间在 20-30 天,或 31-40 天,或 41-50 天,或 51-60 天,或 61-70 天,或 71-80 天,或 81-90 天,或 91-100 天,或 101-110 天,或 111-120 天之间。在一些首选实施例中,B 组的早期响应者的响应时间在 20-120 天,或 20-60 天,或 30-60 天,或 30-120 天,或 60-120 天之间。

[0169] 根据一些实施例,C 组的晚期响应者对流质饮食的响应时间在 120-130 天,或 131-140 天,或 141-150 天,或 151-160 天,或 161-170 天,或 171-180 天,或 181-190 天,或 191-200 天,或 201-210 天,或 211-220 天,或 221-230 天,或 231-240 天,或 241-250 天,或 251-260 天,或 261-270 天,或 271-280 天,或 281-290 天,或 291-300 天,或 301-310 天,或 311-320 天,或 321-330 天,或 331-340 天,或 341-350 天,或 351-360 天,或 361-370 天之间。在一些首选实施例中,C 组的晚期响应者的响应时间在 121-190 天,或 121-360 天,或 121-370 天,或 121-180 天,或 121-220 天,或 121-160 天,或 160-200 天,或 160-180 天,或 160-220 天,或 180-220 天,或 180-370 天之间。

[0170] 营养类型一般基于主体的代谢基因型按照推荐给主体的营养素(例如,脂肪、碳水化合物、蛋白质)的数量划分。为主体选择适当的治疗/饮食疗法或生活方式建议的主要目的是使主体的代谢基因型与主体最可能作出响应的营养类型相匹配。一种营养类型一般表述为建议给主体饮食的营养素的相对数量或表述为热量限制(例如,限制主体接受的总热量和/或限制主体从一种特定营养素接受的热量)。例如,营养类型可能包括,但不限于,1) 低脂肪,低碳水化合物饮食 2) 低脂饮食,或 3) 低碳水化合物的饮食。另外,营养类型

可按照基于主体基因型推荐的对某种营养素的限制进行划分。例如,营养类可以表示为 1) 平衡或热量限制性饮食或 2) 脂肪限制性饮食,或 3) 碳水化合物限制性饮食。

[0171] 具有响应脂肪限制或低脂肪饮食代谢基因型的主体倾向于吸收较多饮食脂肪进入体内并具有较慢新陈代谢。他们具有较大的体重增加趋势。临床研究表明这些主体具有比较容易通过减少总饮食脂肪达到健康体重的时间。通过减少脂肪或和 / 或减少热量饮食他们可能会有减肥的更大成功。另外,它们得益于在降低热量的饮食中用单不饱和脂肪取代饱和脂肪。临床研究也显示这些相同的饮食的改变提高了机体的糖和脂肪的代谢能力。

[0172] 具有响应碳水化合物限制或低碳水化合物饮食代谢基因型的主体倾向于对摄入过量碳水化合物导致体重增加更敏感。通过减少在降低热量饮食中的碳水化合物,他们可能会有减肥的更大成功。具有这种基因型的主体容易肥胖,如果他们的日碳水化合物摄入量高,如日碳水化合物摄入超量,例如,大约总热量的 49%,则他们在血糖限制方面有困难。降低碳水化合物已被证明可优化血糖调节,降低进一步体重增加的风险。如果他们的饮食中含有高含量饱和脂肪和低含量单不饱和脂肪,则体重增加和血糖增加的风险提高。当限制总热量时,这些主体可得益于限制总碳水化合物摄入和其饮食中的脂肪组成为单不饱和脂肪的转换(例如,含有低饱和脂肪和碳水化合物的饮食)。

[0173] 具有响应平衡脂肪和碳水化合物基因型的主体显示对低脂肪和低碳水化合。在这些主体的关键生物标志物,如体重,体脂肪,血脂概况,能很好地响应脂肪和碳水化合物均衡的饮食。已经发现,具有这种基因型且对减肥感兴趣的主体,采用限制热量的均衡饮食可促进减肥和降低体脂肪。其中主体的脂肪含量的减少不依赖于体重(瘦体质),身体脂肪测量采用本领域众所周知的方法。一种首选的方法是 DEXA(双能 X 线骨密度)——一种非常准确和精密的技术。DEXA 是基于将全身划分为体矿物质,不含脂肪的软(瘦)质量和全身脂肪组织质量的三舱的模型。这种技术基于骨矿物质含量成正比于所测试的骨吸收的光子能量的假设。其他测量身体脂肪的方法包括但不限于:近红外(近红外作用),MRI(核磁共振成像),TOBEC(全身电导率),CT(复合体层照相术),BOD POD(排气量),BIA(生物电阻抗)。

[0174] 低脂肪饮食是指大约总热量的 10%至低于 40%是由脂肪提供的饮食。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 35%(如不超过约 19%,21%,23%,22%,24%,26%,28%,33%等)来自脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 30%来自脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 25%来自脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 20%来自脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 15%来自脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指饮食提供的总热量中不超过约 10%来自脂肪。

[0175] 据一些实施例,低脂肪饮食是指每天含有约 10 克和 60 克脂肪的脂肪。据一些实施例,低脂肪饮食是指每天含有约低于 50 克脂肪的(如:低于 10,25,35,45 等)的饮食。据一些实施例,低脂肪饮食是指每天含有低于约 40 克脂肪的饮食。据一些实施例,低脂肪饮食是指每天含有低于约 30 克脂肪的饮食。据一些实施例,低脂肪饮食是指每天含有低于约 20 克脂肪的饮食。

[0176] 脂肪同时含有饱和和不饱和脂肪酸(单不饱和脂肪酸和多不饱和)。根据一些实施例,减少饱和脂肪的热量至低于 10%的饮食是低饱和脂肪含量的饮食。根据一些实施例,减

少饱和脂肪的热量至低于 15% 的饮食是低饱和脂肪饮食。根据一些实施例,减少饱和脂肪的热量至低于 20% 的饮食是低饱和脂肪饮食。

[0177] 低碳水化合物 (CHO) 饮食是指大约总热量的 20% 至低于 50% 是由碳水化合物提供的饮食。据一些实施例,低碳水化合物 (CHO) 饮食是指总热量的约不大于 50% (如,不大于 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 等) 来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 45% 的来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 40% 的来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 35% 的来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 30% 的来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 25% 的来自碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物的饮食是指饮食提供总热量有不超过约 20% 的来自碳水化合物。

[0178] 低碳水化合物 (CHO) 的饮食可能指的是至在饮食中限制碳水化合物的克数,如一种每天含约 20 至约 250 克碳水化合物的饮食。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括不每天超过 220 克 (例如,不超过 40, 70, 90, 110, 130, 180, 210 等) 碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 200 克碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 180 克碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 150 克碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 130 克碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 100 克碳水化合物。根据一些实施例,低碳水化合物饮食包括每天不超过约 75 克碳水化合物。

[0179] 低碳水化合物饮食可能也被称为低血糖负荷饮食,高碳水化合物饮食可能也被称为高血糖负荷饮食。根据一些实施例,高血糖 (HG 或高 CHO) 饮食和低血糖 (LG 或低 CHO) 的饮食可能都被设计为促进热量限制 (CR) 的饮食,但其营养素比例不同。也就是说,饮食的营养素比例不同 (例如, HG :60% 碳水化合物、20% 的脂肪和 20% 蛋白质和以及 LG :40% 碳水化合物、30% 的脂肪、30% 的蛋白质)。根据已发表的不同碳数化合物源的血糖指数,在 LG 饮食中的碳水化合物源最好有较低的血糖指数 (GI) (例如,见国际血糖指数表血糖值和血糖负荷值:Am J Clin Nutr 2002 ;76 :5-56,在此,通过引证全部并入本发明)。

[0180] 用于 HG 饮食的食物的例子包含但不限于以下内容:蜜饯甜土豆、胡萝卜、沙锅鸡和豌豆,厨师沙拉、鸡肉和米饭、蒸粗麦粉,英式松饼和面包圈、果冻、茉莉米、无乳糖脱脂牛奶 (Lactaid ;McNeil Nutritionals, LLC, Fort Washington, PA.), 燕麦片、比萨饼、糖饼干、全麦饼干、牧羊人的馅饼和土豆泥、糖醋鸡、越橘酱火鸡、金枪鱼三明治、松饼、酸奶加水果——罐头梨、桃子、无花果、菠萝、橙子和香蕉。用于 LG 饮食的食物的例子包括但不限于如下内容:烤鸡、大豆和大麦炖、小麦片和豆类、花椰菜和豆类、奶酪、低脂肪、咖喱扁豆、鱼、水果:橙子、柚子、李子、梨、苹果、浆果;亚麻籽饼干、蔬菜沙拉,喀什 (Kashi, La Jolla, CA) 和牛奶什锦早餐谷物 (Kellogg's Co, Battle Creek, MI.) 番茄酱小扁豆、坚果、庞珀尼克尔面包、索尔兹伯里牛排、脱脂牛奶、番茄黄瓜豆沙拉、小麦浆果沙拉和酸奶。

[0181] 根据一些实施例,无论对 HG 和 LG 饮食都可设计具有促进热量限制的特点。包括但不限于以下内容:满足膳食纤维的饮食营养素参考摄入量 (DRIs) (医学研究所,饮食参考摄入量:能量、碳水化合物、纤维、脂肪、脂肪酸、胆固醇、蛋白质和氨基酸。第 5 卷. 华

盛顿特区：美国国家科学院出版社，2002：1-114，在此作为参考文献整体纳入本发明）。限制高能量密度食物的内容（如 Rolls 等人的定义，J Am Diet Assoc 2005；105(suppl)：S98-103，在此作为参考文献整体纳入本发明）限制流体热量（如 Mattes 的定义，Physiol Behav 1996，59：179-87，在此作为参考文献整体纳入本发明），以及相对多品种低能量密度的食物（例如，水果和蔬菜）和相对少品种的高能量密度食物（如 McCrory 等人的定义，Am J Clin Nutr 1999，69：440-7，通过引证全部并入本发明）。

[0182] 不考虑对任何营养素的偏好，一种热量限制饮食（CR）或均衡饮食是指限制总热量消耗低于主体的体重维持水平（WML）。一种均衡饮食或热量限制饮食寻求降低主体对总热量的摄入，例如，通过降低主体摄入的总热量低于主体的 WML 而不特别着眼于限制来自任何特定营养素的热量消耗。例如，热量限制饮食可能包含目前针对健康营养素范围的饮食建议以及包含营养素参考摄入量（DRIs）和相对于基础能量需求必须的脂肪酸在 10-50%（e. g.，10% 15%，20%，25%，30%，35%，40%，45%，or 50%）的热量限制。因此，根据一些实施例，均衡的饮食可以表示为主体 WML 的百分比。例如，一种均衡饮食是包括总热量摄入在约占 50% 到 100% WML 之间的饮食。根据一些实施例，一种均衡饮食是包括低于 100%（例如，低于约 99%，97%，95%，90%，85%，80%，75%，70%，65%，60%，55%）WML 的饮食。在这个框架内，一种均衡饮食实现健康的或期望的饮食中的营养素平衡以及可能是：低脂肪、低饱和脂肪、低碳水化合物、低脂肪和低碳水化合物、或低饱和脂肪和低碳水化合物。例如，一种饮食可能是低脂肪、热量限制的饮食（其中低脂肪具有如本发明上述所提供的意思）。一种饮食可能是一种低碳水化合物、热量限制饮食（其中低碳水化合物具有如本发明上述所提供的意思）。一种饮食可能是一种均衡的热量限制的饮食（例如，部分营养素可能会有所不同，其中消耗的总热量低于 WML）。

[0183] 根据一些实施例，低碳水化合物饮食（碳水化合物：45%，蛋白质：20%，脂肪：35%）包括：任何阿特金斯饮食，血糖的影响饮食，南海滩饮食，糖的主力部队饮食，和 / 或区饮食。

[0184] 据一些实施例，低脂肪饮食（碳水化合物：65%，蛋白质：15%，脂肪：20%）包括：任何市售的生活选择饮食（奥尼斯饮食）、普立提肯饮食，和 / 或其他心脏健康的饮食。

[0185] 根据一些实施例，均衡饮食（碳水化合物：55%，蛋白质：20%，脂肪：25%）包括：任何最好的生活饮食，地中海饮食，索诺玛饮食，食物体积可测饮食，减肥者者饮食。

[0186] 其他低碳水化合物、低脂肪、均衡饮食或热量限制饮食是本专业众所周知的，因此可以根据主体的代谢基因型将其推荐给主体并预测对热量限制或其他饮食类型的响应。

[0187] 增重或减重依赖于热量消耗和热量支出之间的平衡。当消耗的热量大于支出的热量时，体重将增加。相反，如果消耗的热量低于支出的热量时，体重将减少。主体的 WML 是指主体为维持现有体重需要消耗的总热量的摄入量。主体的 WML 可以用任何本专业内已知的方法确定或计算。WML 常表示为总日能量支出（TDEE）、总能量支出（TEE，如 Das 等人定义的，Am J Clin Nutr. 2007 Apr；85(4)：1023-30，在此通过引证全部并入本发明。），或估计能量需求（EER）。而如在本专业领域所使用的，TDEE，TEE 和 EER 的意思可能有技术上的区别，反映了计算主体体重维持水平的方法，但在保持其技术区别的同时，这些术语在其一般以上可是互换使用。WML 可以使用本领域使用的任何方法计算（例如，TDEE，TEE 或 EER）以确定主体的 WML。

[0188] 平均来说,在美国女性每天的 WML 在 2000-2100 卡热量之间。男性较高的 WML 平均每天在 2700-2900 卡热量之间。一种计算 TDEE 的首选方法是使用 Harris-Benedict 公式或 Katch-McArdle 公式,对一般的专业人员来说,这是众所周知的。简单地说,Harris-Benedict 公式首先确定基础代谢率 (BMR),然后将其作为调整活动水平的基准计算主体的 TDEE。例如,对于女性的基础代谢率可根据下列公式计算, $BMR_f = 65.51 + (9.563 \times \text{kg}) + (1.850 \times \text{cm}) - (4.676 \times \text{年龄})$ 。对于男性基础代谢率,可根据下列公式计算: $BMR_m = 66.5 + (13.75 \times \text{kg}) + (5.003 \times \text{cm}) - (6.775 \times \text{年龄})$ 。然后用一个指定给特定活动水平的乘数乘以 BMR 对 BMR 进行调整。下表提供这种乘数的例子。其结果是主体的 TDEE。

[0189] 该 Katch & McArdle 公式是基于主体的瘦体重 (LBM)。例如,BMR 是按下列公式计算: $BMR(\text{男性和女性}) = 370(21.6 \times \text{以 kg 计的瘦体重})$ 。由于 Katch & McArdle 公式可计算 LBA,该单一的公式男性和女性都适用。接着,如在 Harris-Benedict 公式中(在上表中),用活动乘数确定 TDEE。

[0190] 表 1.

日支出总能量		
	女性	男性
很少或没有运动	$BMR_f \times 1.2$	$BMR_m \times 1.2$
[0191] 轻度运动	$BMR_f \times 1.375$	$BMR_m \times 1.375$
适度运动	$BMR_f \times 1.55$	$BMR_m \times 1.55$
剧烈运动	$BMR_f \times 1.725$	$BMR_m \times 1.725$
非常剧烈运动	$BMR_f \times 1.9$	$BMR_m \times 1.9$

[0192] 运动类型

[0193] 运动种类一般按照主体如何响应根据其代谢类型施加的运动。例如,主体可以对轻度运动、适度运动,适度运动、剧烈运动时或者非常剧烈运动作出反应。

[0194] 具有响应运动代谢基因型的主体在响应健身运动中能有效分解体脂肪。他们倾向于响应伴随明显减肥的运动并更有可能维持减肥。如果他们响应轻度或适度运动则主体属于这种类型。

[0195] 具有较差响应运动代谢基因型的主体比那些具有另一种基因模式的主体在响应运动中不能有效分解体脂肪供应能量。他们在适度运动时倾向于比所期望的损失较少的体重和所期望。这些主体需要更多的运动以便激活体脂肪的分解供应能量和体重损失。他们还必须维持一致的运动计划来保持体重稳定。

[0196] 轻度运动一般是指主体每周运动 1-3 天(积极从事锻炼或体育运动)。中等强度的运动一般是指主体每周运动 3-5 天(积极从事锻炼或体育运动)。高强度的运动一般是指主体每周运动 6-7 天(积极从事锻炼或体育运动)。很高强度或极端活动一般是指主体平均每天运动超过一次(积极从事锻炼或体育运动)(例如,每天两次)。经常运动是指进行至少轻度运动或者至少适度运动的活动。

[0197] 更准确地说,活动水平可表示为 BMR 的百分比的形式。例如,Harris-Benedict 或

Katch-McArdle 公式的乘数可以用作定义活性水平的一个基准。因此,轻微的运动是指推荐的活动水平,以增加主体的 TDEE 至 BMR 的约 125% (即约 25%的增长) 到约小于 140% (例如,约 128%、130%、133%、135%、137.5%等)。适度的运动是指推荐活动水平,以增加主体的 TDEE 至 BMR 的约 140% 至小于 160% (例如,约 142%、145%、150%、155%、158%等)。剧烈运动是指推荐活动水平,以增加主体的 TDEE 至 BMR 的约 160% 至小于 180% (例如,约 162%、165%、170%、172.5%、175%、178%等)。非常重的或极端的运动,是指推荐的活动水平,以增加主体的 TDEE 至 BMR 的约 180% 至超过约 210% (例如,约 182%、185%、190%、195%、200%等)。

[0198] 主体的代谢基因型可能属于一个单一的营养类型和一个单一的运动类型。因此,根据一些实施例,基于他们的代谢基因型一个将被分为一类型和运动类型。例如,主体可分为以下六种类型之一:1) 响应脂肪限制与响应运动;2) 响应脂肪限制与较差响应运动;3) 响应碳水化合物限制和响应运动;4) 响应碳水化合物限制和较差响应运动;5) 脂肪和碳水化合物均衡和响应运动;及 6) 脂肪和碳水化合物均衡和较差响应运动。

[0199] 1) 响应脂肪限制和响应运动:具有这种基因模式的主体吸收较多的饮食脂肪进入体内且新陈代谢较慢。他们有一个体重增加的更大趋势。临床研究表明通过减少总饮食脂肪,这些主体有一个比较容易达到健康体重的时间。通过减少脂肪,减少热量的饮食,他们可能有更大减肥的成功。此外,他们在减少热量的饮食中受益于单不饱和脂肪代替饱和脂肪。临床研究也显示这些相同的饮食改变提高了机体代谢糖能力和脂肪的能力。

[0200] 具有这种基因模式的主体在响应体育活动中能有效分解体脂肪。他们倾向于响应运动时伴随明显的减肥并更可能维持体重。这种主体可得益于任何增加程度的活动,如至少是轻度运动或至少是适度运动。

[0201] 2) 响应减脂肪限制和较差响应运动—具有这种基因模式的主体吸收较多食物中脂肪进入体内且新陈代谢较慢。他们具更大的体重增加趋势。临床研究表明通过减少总饮食脂肪,这些主体有一个比较容易达到健康体重的时间。通过减少脂肪,减少热量的饮食,他们可能有更大减肥的成功。此外,他们在减少热量的饮食中受益于单不饱和脂肪代替饱和脂肪。临床研究也显示这些相同的饮食改变提高机体代谢糖能力和脂肪的能力。

[0202] 具有这种基因模式的主体与具有另一种在基因模式的主体相比在响应运动时不能分解脂肪以供应能量。在适度运动下他们与所期望的相比倾向于不能减少体重和体脂肪。这些主体需要更多的锻炼以便激活体脂肪的分解供应能量并使体重减少。他们还必须维持一致的运动计划以保持体重。

[0203] 3) 响应碳水化合物限制和响应运动—具有这种基因模式的主体,对摄入超量碳水化合物导致体重增加更为敏感。通过减少热量的饮食中的碳水化合物,他们可能有更大的减肥成功。具有这种基因模式的主体容易肥胖,并且如果他们的日碳水化合物的摄入量超过总热量的 49% 会有血糖调节困难。已经证明,减少碳水化合物可优化血糖调节和降低进一步体重增加的风险。如果他们饮食中有高含量的饱和脂肪和低含量的单不饱和脂肪,体重增加和血糖升高的风险增加。而限制总热量,这些主体可能会受益于总碳水化合物的摄入量限制和将他们的饮食中脂肪组成变为单不饱和脂肪的转换。

[0204] 具有这种基因模式的主体在响应体育活动中能有效分解体脂肪。他们倾向于响应运动时伴随明显的减肥并更可能维持体重。

[0205] 4) 响应碳水化合物限制和较差响应运动—具有这种基因模式的主体对摄入超量碳水化合物导致体重增加更为敏感。通过减少热量的饮食中的碳水化合物,他们可能有更大的减肥成功。具有这种基因模式的主体容易肥胖,并且如果他们的日碳水化合物的摄入量超过总热量的 49%会有血糖调节困难。已经证明,减少碳水化合物可优化血糖调节和降低进一步体重增加的风险。如果他们饮食中有高含量的饱和脂肪和低含量的单不饱和脂肪,体重增加和血糖升高的风险增加。而限制总热量,这些主体可能会受益于总碳水化合物的摄入量限制和将他们的饮食中脂肪组成变为单不饱和脂肪的转换。

[0206] 具有这种基因模式的主体与具有另一种在基因模式的主体相比在响应运动时不能分解脂肪以供应能量。在适度运动下他们与所期望的相比倾向于不能减少体重和体脂肪。这些主体需要跟多的锻炼以便激活体脂肪的分解供应能量并使体重减少。他们还必须维持一致的运动计划以保持体重。

[0207] 5) 脂肪和碳水化合物均衡及响应运动—具有这种基因模式的主体显示对低脂肪或低热量饮食没有一致的需要。这些主体的关键生物标志物,如体重、体脂肪、血脂概况,对脂肪和碳水化合物均衡的饮食很好地响应。已经发现对于具有这种基因模式对减肥兴趣的主体,一种限制热量的均衡饮食能促进体重下降及体脂肪减少。

[0208] 具有这种基因模式的主体在响应体育活动中能有效分解体脂肪。他们倾向于响应运动时伴随明显的减肥并更可能维持体重。

[0209] 6) 脂肪和碳水化合物均衡及较差响应运动—具有这种基因模式的主体显示对一种低脂肪、低碳水化合物的饮食没有一致的需要。在这些主体的关键生物标志物中,如体重、体脂肪、血脂概况,对脂肪和碳水化合物的均衡的饮食有很好地响应。对于具有这种遗传模式、感兴趣减肥的主体,已经发现一种热量限制的均衡饮食可以促进体重下降和降低体脂肪。

[0210] 具有这种基因型模式的主体与那些具有另一种基因型模式的主体相比在响应运动时不能分解脂肪供应能量。在适度运动下他们与所期望的相比倾向于不能减少体重和体脂肪。这些主体需要跟多的锻炼以便激活体脂肪的分解供应能量并使体重减少。他们还必须维持一致的运动计划以保持体重。

[0211] 根据一些实施例,一种正常运动例行包括:每周 2.5 小时(150 分钟)中等强度的活动(中等强度的活动定义为 3.0 至 5.9METs)。

[0212] 根据一些实施例,剧烈运动例行包括:大于每周 13METs 的大强度活动(大强度活动定义为 6METs 或更大)。1Met 等于 1cal/kg 体重/小时。总 kcal 支出=运动的 MET 值 × 体重(kg) × 时间(h)。

[0213] 除了营养和运动建议,个性化的治疗/膳食方案可能还包括饮食补充剂、食品补充剂、或营养食品的建议。一中“营养食品”是任何除了其营养效益外还提供额外好处的功能性食品。这种类型的食品可能包括营养饮料,饮食饮料(如 Slimfast™ 之类),以及运动草药和其他强化饮料。

[0214] 等位基因的检测

[0215] 等位基因模式、多态模式、或单体型模式可以使用任何现有的多种技术通过检测基因的组件划分,包括:1) 在核酸样品和能杂交到等位基因的探针之间实施一个杂交反应;2) 测序对至少一部分等位基因进行测序;或 3) 确定等位基因或片段的电泳迁移率(如

碎片产生的内切酶消化)。在实施测试步骤之前对该等位基因可以选择性地接受一个放大步骤。首选的放大方法选自如下反应组,包括:聚合酶链反应(PCR),连接酶链反应(LCR),链置换扩增(SDA),克隆以及上述多种方法(如RT-PCR和等位基因特异性扩增)。扩增所必需的寡核苷酸时可从,例如,代谢基因位点选择,无论是对感兴趣的标记物进行侧翼连接(如PCR扩增所需的)或直接对标记物进行重叠(如等位基因特异性寡核苷酸(ASO)的杂交)。在一个特别优选的实施列中,样品同一套引物杂交,这在一定意义上或杂交序列的反义血管疾病相关的基因5'和3',并接受了PCR扩增。

[0216] 一个等位基因也可间接地检测,例如,通过分析由DNA编码的蛋白质产品。例如,其中的问题中的标记物导致一个突变蛋白质的转译,该蛋白质可由多种检测蛋白质的方法中的任何一种检测。这些方法包括免疫检测和生化试验,诸如大小分级,无论是通过截断、伸长、改变折叠或是改变翻译后修饰,其中蛋白质分子量具有了明显变化。

[0217] 用于独特的人源染色体基因组序列扩增所需引物设计一个总方针是,他们拥有至少约50°C的熔融温度,其中一个近似熔点温度可使用公式 $T_{\text{melt}} = [2 \times (\text{A 或 T 的 \#}) + 4 \times (\text{G 或 C 的 \#})]$ 进行估计。

[0218] 有许多方法可用于检测在人体多态性位点的特定等位基因。用于检测一个特定多态性等位基因的首选方法部分依赖于多态性分子的性质。例如,通过DNA的一个单碱基对,各种等位基因形成的多态性位点可能有所不同。这种单核苷酸多态性(或SNPs)是基因变化的主要贡献者,其中包括约80%已知的多态性,其在人类基因组的密度估计平均为每1000碱基对有1个。SNPs是最常见的仅以两种不同性质出现的等位基因,(对应于DNA中出现的四个不同的核苷酸碱基,虽然多达四种的SNP不同形式在理论上是可能的)。不过,就其突变性SNPs比其他多态性稳定,使它们适于标志物和未知变种之间的连锁平衡用于映射治病突变的关联研究。另外,因为SNPs通常只有两个等位基因,它们可以通过一个简单的加/减法进行基因分型而不需长度测量,使其更适合自动化。

[0219] 有多种方法用于检测主体某一特定单核苷酸多态性等位基因的存在。这一领域的发展已经提供了准确、方便、廉价和大规模对SNP进行分型的方法。最近,例如,一些新技术已被描述包括动态等位基因特异性杂交(DASH)、微阵列斜凝胶电泳(MADGE),焦磷酸测序,寡核苷酸特定连接、荧光定量系统以及各种DNA“芯片”技术如Affymetrix的SNP芯片。这些方法通常需要采用PCR对目标基因区域进行扩增。还有一些新开发的方法,它们基于通过侵入分裂后接质谱或固定挂锁探针和滚动循环扩增的小信号分子的产生,最终可能消除对PCR扩增的需要。对本领域所熟知用于检测特定单核苷酸多态性几种方法在下文进行了总结。本发明的方法理解为包括所有可用的方法。

[0220] 已开发了几种便于分析单核苷酸多态性方法。在一个实施例,正如所公开的,单碱基多态性可以通过使用一个专门的抗核酸外切酶的核苷酸进行检测,例如,在Mundy, C. R. (美国专利No. 4656127)中的。根据该方法,引物序列互补多态位点的等位基因立即3'的被允许到目标分子,从一个特定的动物或人类获得的目标分子杂交。如果在目标分子核苷酸多态性网站包含的是相辅相成的特定核酸外切酶耐核苷衍生物存在,那么,衍生工具将上月底的杂交底漆中。这种团呈现底漆耐外切酶,从而允许其检测。由于样品的核酸外切酶抗衍生的身份是已知的,一个引物,已成为抗核酸外切酶的发现表明,在目标分子核苷酸多态位点目前是互补的核苷酸衍生物,在反应中。这种方法的优点是它不需要外来

的大量数据序列的测定。

[0221] 在本发明另一个实施例中,一种基于解决方案的方法用于确定一个多态位点核苷酸的特性。Cohen, D. 等(法国专利 2,650,840;申请号 W091/02087。)。正如美国专利 No. 4656127 中的 Mundy 方法,采用了一个与等位基因序列立即位 3' 到一个多态性位点互补的引物。该方法用标记双脱氧核苷酸衍生物确定核苷酸的特征,如果双脱氧核苷酸衍生物与多态性位点核苷酸互补,他将连接到引物的末端。

[0222] 另一种方法,如 Goelet 等描述的基因位分析或 GBA™(PCT 公开号 W092/15712)。该 Goelet 等的方法使用标记终止剂和底物是互补的序列 3' 到一个多态位点的混合物。被结合的标剂终止剂由出现在需被评估的目标分子的多态性位点,并与其互补的核苷酸确定。与 Cohen 等人(French Patent 2,650,840;PCT Publication No.W091/02087)的方法相反,Goelet 的方法首选是非均相分析,其中引物或目标分子被固定在一个固定相上。

[0223] 最近,几个引物引导的 DNA 核苷酸多态性的化验网站成立程序已被描述(Komher, J. S. et al., Nucl. Acids. Res. 17 :7779-7784(1989);Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18 :3671(1990);Syvanen, A.-C., et al., Genomics 8 :684-692(1990);Kuppuswamy, M. N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U. S. A) 88 :1143-1147(1991);Prezant, T. R. et al., Hum. Mutat. 1 :159-164(1992);Ugozzoli, L. et al., GATA 9 :107-112(1992);Nyren, P. et al., Anal. Biochem. 208 :171-175(1993))。这些方法不同与 GBA™ 的方法,因为它们依赖于标记的脱氧核苷酸的结合在多态性位点上区别碱基。在这种模式下,由于信号与结合的脱氧核苷酸是成正比的,在核苷酸的同一样本分析运行中产生的多态性可以产生于与运行时间长度成比例的信号。(Syvanen, A.-C., et al., Amer. J. Hum. Genet. 52 :46-59(1993))。

[0224] 对于产生的蛋白质翻译提前终止的突变,蛋白质截断试验(PTT)提供了一个有效的诊断方法(Roest 等(1993)Hum. Mol. Genet. 2 :1719-21;van der Luijt, (1994) Genomics 20 :1-4)。对于 PTT, RNA 起初从现有组织中分离并进行逆转录,然后对所关注的片段用 PCR 方法扩增。然后,逆转录 PCR 的产物用作与包含一个 RNA 聚合酶启动子和一个真核翻译序列的引物进行巢式 PCR 扩增的模版。所关注的区域扩增后,引物结合成独特的图案允许 PCR 产物在体外转录和翻译。翻译产物经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后,截断多肽的出现产生导致翻译过早终止的突变出现的信号。在本技术的一个变化中,当所关注的目标区域是衍生于一个单外显子时,DNA(相对于 RNA)用作 PCR 模版。

[0225] 任何细胞类型或组织可能被用来获取核酸样品用于本发明所述的诊断。在优选的实施例中,用已知的技术(如静脉穿刺)从体液,如血液或唾液获得 DNA 样本。另外,核酸检测可以用干样品实施(如头发或皮肤)。当使用 RNA 或蛋白质时,可能使用的细胞或组织必须含有所关注的代谢基因。

[0226] 诊断程序也可直接在由活检或切除获得的病人组织的切片(固定和/或冷冻)上原位进行。这样没有必要对核酸纯化。对于这样的原位程序核酸试剂可用作探针和/或引物(Nuovo, G. J., 1992, PCR in situ hybridization: protocols and applications, Raven Press, NY)。

[0227] 除了方法,主要着眼于一个核酸序列检测,在这样的检测方案中也可能对图谱进行评估。也可能产生指纹图谱,例如,通过利用差异显示程序、Northern 分析和/或 RT-PCR 检测。

[0228] 使用探针重叠一个代谢基因或单体型的至少一个等位基因的区域并且是具有大约 5, 10, 20, 25 或 30 个核苷酸围绕突变或多态性区域, 一个首选的检测方法是等位基因的特定杂交。在本发明的优选的实施例, 能专门杂交到关键代谢基因其他等位基因的几种探针连接到以中固相支撑物, 例如, 一个“基片”(能承载约 250000 个寡核苷酸)。寡核苷酸可以通过多种过程, 包括光刻, 绑定到固体支撑上。如 Cronin 等在 Human Mutation 7:244 所描述 (1996 年) 的, 使用这些基片包含的寡核苷酸的突变检测分析也称为“DNA 探针阵列”。在一个实施例中, 一个基片包括至少一个基因多态性区域所有的等位基因变异。然后固相支撑物与一个测试核酸接触的并检测其杂交到特定的探针。因此, 一个或多个基因中众多等位基因变异的特征可在一个简单的杂交实验中得到确认。

[0229] 这些技术可能也包括进行分析前对核酸扩增的步骤。扩增技术对本专业的技术人员是众所周知的, 包括但不限于克隆、聚合酶链反应 (PCR)、特定等位基因 (ASA) 的聚合酶连接酶链反应 (LCR)、巢式聚合酶链反应, 自持序列复制 (Guatelli, J. C. et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878), 转录扩增系统 (Kwoh, D. Y. et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177) 和 Q- $\beta$  复制酶 (Lizardi, P. M. et al., 1988, Bio/Technology 6:1197)。

[0230] 扩增产物可用多种方法检测, 包括尺寸分析, 酶切后跟尺寸分析、在反应产物中检测特定标记的寡核苷酸引物、等位基因特异性寡核苷酸 (ASO) 杂交、等位基因特异性 5' 核酸外切酶检测、测序、杂交, 等等。

[0231] 基于 PCR 的检测方法可以包括多个标志物同时进行多重扩增。例如, 选择 PCR 引物产物生成大小不重叠 PCR 产物并同时分析在本专业为人们所熟知。另外, 用不同标记的引物扩增不同的标志物并且对每一进行差分测定是可能的。当然, 基于测定方法的杂交允许在一个样品中的多个 PCR 产物的差分检测。在本专业中其他已知的技术也允许多个标志物的多重分析。

[0232] 在一个纯粹说明性的实施例中, 该方法包括 (i) 收集病人细胞的样本, (ii) 从样本细胞中分离核酸 (例如, 基因组, mRNA 或两者) 从样本的细胞, (iii) 在使杂交和扩增发生的条件下, 使核酸样本与一个或多个特定杂交 5' 和 3' 到至少一个代谢基因或单体型的多位基因的引物接触, 以及 (四) 检测扩增产物。如果核酸分子存在的数量很低, 这些检测计划特别适用于这些分子的测定。

[0233] 在主体试验的一个首选实施例中, 代谢基因或单体型的等位基因用限制性内切酶切割模式的改变来确定。例如, 样本及对照 DNA 被分离、扩增 (可选)、与一个或多个限制性内切酶消化, 以及片段长度尺寸由凝胶电泳确定。

[0234] 在另一个实施例中, 任何一个本领域所熟知的各种测序反应可以用来对等位基因直接测序。典型的测序反应包括基于由 Maxim 和 Gilbert ((1977) Proc. Natl Acad Sci USA 74:560) 或 Sanger (Sanger et al (1977) Proc. Nat. Acad. Sci USA 74:5463) 开发的技术。当实施对主体检测时, 这也涉及了任何一个各种可以利用的自动测序程序 (例如, 见 Biotechniques (1995) 19:44), 包括质谱测序 (例如, 见 PCT 公开号 W0 94/16101; Cohen et al. (1996) Adv Chromatogr 36:127-162; and Griffin et al. (1993) Appl Biochem Biotechnol 38:147-159)。在测序反应中, 只有一个、两个或三个核酸碱基需要确定的情况对本领域的专业人员是显而易见的。例如, 可检测一个印迹或类似一个印迹, 例如只检测

其中一个核酸。

[0235] 在进一步的实施例中,分裂剂(如核酸,羟胺、四氧化钨和哌啶)保护可用于检测 RNA/RNA 或 RNA/DNA 的或 DNA/DNA 的异源体错配的碱基(Myers, et al. (1985) *Science* 230 : 1242)。在一般情况下,“错配分裂”技术开始提供通过杂交(标记的)的 RNA 或含有野生型等位基因的 DNA 样本形成的异源体。双链二倍体用一种可劈开二倍体的如由于碱基对在对照样本和样本链之间错配而存在的单链区域的试剂处理。例如,为了消化错配区域, RNA/DNA 二倍体可以用羟胺或四氧化钨或用哌啶处理。然后将得到的物质在变性聚丙烯酰胺凝胶上根据尺寸分开。例如见 Cotton et al (1988) *Proc. Natl Acad Sci USA* 85 :4397 ;and Saleeba et al (1992) *Methods Enzymol.* 217 :286-295。在一个首选的实施例中,可对对照样本 DNA 或 RNA 进行标记以便测试。

[0236] 在另一个实施例中,错配分裂反应采用一个或一个以上的用于识别双链 DNA 中错配碱基对(所谓的“DNA 错配修复”酶)的蛋白质。例如, E. 大肠杆菌 de mutY 酶在点 G/A 错配分裂 A 以及 HeLa 细胞 DNA 糖胸苷在 G/T 错配分裂 T (Hsu et al. (1994) *Carcinogenesis* 15 :1657-1662)。根据一个典型的实施例,基于一个代谢基因轨迹单体型等位基因的探针杂交到源自测试细胞的 cDNA 或其他 DNA 产物。对该二倍体用 DNA 错配修复酶处理,分裂产物,如果有,用电泳或类似的方法进行检测。例如,见美国专利 No. 5459039。

[0237] 在其它实施例中,电泳迁移率的改变将用于确定一个代谢基因位点的等位基因。例如,单链构象多态性 (SSCP) 可用于检测突变体和野生型核酸之间的电泳迁移率差异 (Orita et al. (1989) *Proc Natl. Acad. Sci USA* 86 :2766, see also Cotton (1993) *Mutat Res* 285 :125-144 ;and Hayashi (1992) *Genet Anal Tech Appl* 9 :73-79)。样本的单链 DNA 片段和对样本 *metabolif* 等位基因的单链 DNA 片段和代谢位点等位基因允许变性和复性。单链核酸二级结构根据序列变化,电泳迁移率的改变能测定即使是单个碱基的改变。DNA 片段可被标记或用标记的探针检测。该检测方法的检测灵敏度可以利用 RNA 提高(而不是 DNA),其中的二级结构对序列的变化较为敏感。在优选的实施例中,基于电泳迁移率的变化,这种主体的方法用于对分离上联异源体分子的分析 (Keen et al. (1991) *Trends Genet* 7 :5)。

[0238] 还有另一个实施例,采用变性梯度凝胶电泳 (DGGE) (Myers et al. (1985) *Nature* 313 :495) 检测了等位基因在载有变性梯度的聚丙烯酰胺凝胶中的运动。当 DGGE 技术作为分析的方法使用时,将对 DNA 进行修饰以确保其没有完全变性,例如,向 GC 钳中加入约 40bp 高熔点 GC 富集的 PCR 制备的 DNA。在进一步的实施例,用温度梯度代替变性剂梯度来确定对照样本和样本的 DNA 迁移率差异 (Rosenbaum and Reissner (1987) *Biophys Chem* 265 : 12753)。

[0239] 其他基因检测等位基因技术的例子包括但不限于,选择性寡核苷酸杂交、选择性扩增,或选择性引物延伸。例如,可以制备寡核苷酸引物,其中已知的基因突变或核苷酸差异(等位基因变异,例如)置于中心位置,然后在只有发现完美匹配杂交的条件下允许与目标 DNA 杂交。(Saiki et al. (1986) *Nature* 324 :163) ;Saiki et al (1989) *Proc. Natl Acad. Sci USA* 86 :6230)。这种等位基因特异性寡核苷酸杂交技术可用于测试每个反应的一个突变或多态性区域。当寡核苷酸与 PCR 扩增的目标 DNA 或多个不同的基因突变或多态性区域时,当寡核苷酸连接到杂交膜以及与标记的目标 DNA 杂交时。

[0240] 此外,基于选择性 PCR 扩增的等位基因特异性扩增技术可随时配合本发明使用。用于具体扩增的寡核苷酸引物在分子的中心位置可能携带所关注的突变或多态性区域。(这样扩增依赖于差别杂交)(Gibbs et al(1989)Nucleic Acids Res.17 :2437-2448) 或在一个引物极端的 3' 端,在适当条件下,其中错配可以阻止或降低聚合酶延伸。(Prossner(1993)Tibtech 11 :238)。此外,可能需要在突变的趋于引入新的限制点以便产生基于分裂的检测(Gasparini et al(1992)Mol.Cell Probes 6 :1)。预计,在某些实施例也可能使用 Taq 酶连接酶进行扩增(Barany(1991)Proc.Natl.Acad.Sci USA 88 :189)。在这种情况下,只有在 5' 序列的 3' 端存在完美的匹配时,连接才会发生从而使在具体位点通过寻找扩增是否出现来检测已知突变的存在成为可能

[0241] 在另一实施例中,采用寡核苷酸连接分析(OLA)对等位基因变异进行鉴定,如在在美国专利 No. 4,998,617 和 Landegren, U. ((1988)Science 241 :1077-1080) 等人描述的那样,OLA 规程使用两个设计成能杂交到目标分子单链邻接序列的寡核苷酸。其中一个寡核苷酸连接到一个分离的标志物,如生物素化的,对另一个进行测试性标记。如果在一个目标分子发现精确的互补序列,核苷酸将杂交使其总站连接,并创建一个连接基板。然后,使用抗生物素蛋白或其他生物素配体,连接允许标记过的寡核苷酸恢复。Nickerson, D. A. 等人已经描述了一种核酸检测分析方法,它结合了 PCR 和 OLA 的属性(Nickerson, D. A. et al. (1990)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 :8923-27)。在该方法中,PCR 用来实现的目标 DNA 的指数扩增,然后将用 OLA 进行检测。

[0242] 已经开发了基于 OLA 方法的几种技术用于测试代谢基因轨迹单倍体的等位基因。例如美国专利 No. 5593826 公开了一种用具有 3' - 氨基和 5' - 磷酸基的寡核苷酸形成一个有磷酸胺基的共轭连接的 OLA 方法。在另一 Tobe 等人((1996)Nucleic Acids Res 24 : 3728) 所描述的 OLA 方法的变形中,联合使用 OLA 和 PCR 可以在一个微孔中对两个等位基因实现分型。通过用半抗原对每一个具体的等位基因引物进行标记,如地高辛和荧光素,每个 OLA 反应可以用经酶指示器标记的半抗原特异性抗体、碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶进行检测。该系统允许使用高通量模式,通过对产物施加不同的颜色,实现对两种等位基因进行测试。

[0243] 本发明的另一个实施例,是关于检测响应某些饮食和 / 或活性水平易感性的试剂盒。这种试剂盒可以包含一个或多个寡核苷酸,包括 5' 和 3' 寡核苷酸杂交 5' 和 3' 到至少一个是代谢基因位点的等位基因或单体型。PCR 扩增寡核苷酸杂交应与 25 ~ 2500 个碱基对单独杂交,首选是约 100 到 500 个单独的碱基对,以生产供后续分析的且大小适中的 PCR 产物。

[0244] 用于在本发明诊断方法的特别优选的引物包括 SEQ ID 号为 1-25。

[0245] 表 2.

[0246]

SNP	SEQ ID NO:	目标	序列
IL1RN rs315952 T>C	SEQ ID NO: 1	PCR	GCCTCAGCTCTCACCTGCCCA TCTTTTG
	SEQ ID NO: 2	PCR	AGGCAGCATGGAGGCTGGTC AGTTGAA
	SEQ ID NO: 3	SBE	GACAAGCGCTTCGCCTTCATC CGCTCAGACAG
IL1A (+4845) rs17561 G>T	SEQ ID NO: 4	PCR	AGAAAACCAGTTCTGCTGAC TGGGTGA
	SEQ ID NO: 5	PCR	TGGCTTGGGATTTTTATGGGG GTGCTG
	SEQ ID NO: 6	SBE	CATGGTTTTAGAAATCATCAA GCCTAGGTCA
IL1B (+3954) rs1143634 C>T	SEQ ID NO: 7	PCR	TATGCTCAGGTGTCCTCCAAG AAATCA
	SEQ ID NO: 8	PCR	TTGTTGCTCCATATCCTGTCCC TGGAG
	SEQ ID NO: 9	SBE	ACATGTGCTCCACATTCAGA ACCTATCTTCTT
IL1B (-511) rs16944 C>T	SEQ ID NO: 10	PCR	CCTGACAATCGTTGTGCAGTT GATGTCCA
	SEQ ID NO: 11	PCR	CAGCACCTGGTCTTGCAGGG TTGTGTG
	SEQ ID NO: 12	SBE	GTGTGGGTCTCTACCTTGGGT GCTGTTCTCTGCCTC
IL1B (-3737) rs4848306 C>T	SEQ ID NO: 13	PCR	ACATCAGGGAAAAGCCATTG
	SEQ ID NO: 14	PCR	TGGGAATGGGCACTATGATT
	SEQ ID NO: 15	SBE	GATTGGGGACATGCAGAGTC CAAGG
ADRB2 (Q27E)	SEQ ID NO: 16	PCR	GCCCCTAGCACCCGACAAGC TGAGTGT

[0247]

rs1042714	SEQ ID NO: 17	PCR	CCAGGCCCATGACCAGATCA GCACAG
	SEQ ID NO: 18	SBE	AGCCATGCGCCGGACCACGA CGTCACGCAG
ADRB2 (R16G) rs1042713	SEQ ID NO: 19	PCR	GCCCCTAGCACCCGACAAGC TGAGTGT
	SEQ ID NO: 20	PCR	CCAGGCCCATGACCAGATCA GCACAG
	SEQ ID NO: 21	SBE	AACGGCAGCGCCTTCTTGCT GGCACCCAAT
ADRB3 rs4994	SEQ ID NO: 22	PCR	AAGCGTCGCTACTCCTCCCC AAGAGC
	SEQ ID NO: 23	PCR	GTCACACACAGCACGTCCAC CGAGGTC
	SEQ ID NO: 25	SBE	GGGAGGCAACCTGCTGGTCA TCGTGGCCATCGCC
FABP2 rs1799883	SEQ ID NO: 26	PCR	TGTTCTTGTGCAAAGGCAATG CTACCG
	SEQ ID NO: 27	PCR	TCTTACCCTGAGTTCAGTTCC GTCTGC
	SEQ ID NO: 28	SBE	GAAGGAAATAAATTCACAGT CAAAGAATCAAGC
MCR4 rs12970134	SEQ ID NO: 29	PCR	GGAGACTGGCAAAGCAGAGT TTTTGCGAGA
	SEQ ID NO: 30	PCR	GGAGACATGCTTGCCCTGCTA GGTTGGTC
	SEQ ID NO: 31	SBE	CTGATACTGACTCTTACCAAA CAAAGCATGA
MCR4 rs477181	SEQ ID NO: 32	PCR	TGTGGGTACTGGACACAGAC AGGTGTTCC
	SEQ ID NO: 33	PCR	TCATTAATTGTTTGGCTCAAT GGGTCATC

[0248]

	SEQ ID NO: 34	SBE	GGCAGAGATAATAGAAGGAA TCATAGTGTCATC
MCR4 rs2229616	SEQ ID NO: 35	PCR	TGTGGCAATAGCCAAGAACA AGAATCTGC
	SEQ ID NO: 36	PCR	GTCCACTGCAATTGAAAGCA GGCTGCAAA
	SEQ ID NO: 37	SBE	CCGTATCTGTACTGTTTAATAG GGTGATGA
MCR4 rs502933	SEQ ID NO: 38	PCR	CCCATGGGAGATCAATCTTTT CTTCAGAT
	SEQ ID NO: 39	PCR	GCTCATCATCAATATCAGAGC CAGAGTGTG
	SEQ ID NO: 40	SBE	GGTACTTAGTTACGAAGCCA ATACCAACCTAT
PPARG rs1801282	SEQ ID NO: 41	PCR	TGCCAGCCAATTCAAGCCCA GTCCTTT
	SEQ ID NO: 42	PCR	ACACAACCTGGAAGACAAAC TACAAGAGCAA
	SEQ ID NO: 43	SBE	GACAGTGTATCAGTGAAGGA ATCGCTTTCTG
IL1B (+3877) rs1143633	SEQ ID NO: 44	PCR	TTAGCCACCCCCTCCCAGCT TCATCC
	SEQ ID NO: 45	PCR	CAGGTGCATCGTGACATAAG CCTCGT
	SEQ ID NO: 46	SBE	GCTCAGGTGTCCTCCAAGAA ATCAAATTTTGCC
IL1A rs10496444	SEQ ID NO: 47	PCR	TCCCAGTTTTGCAGATGAGGC AATGGA
	SEQ ID NO: 48	PCR	AAGCCCTGGGGAATGAGGTG GCAAAGA
	SEQ ID NO: 49	SBE	GCAAATCTAACTCTTCAAGCT AACACATAGCAA

IL1B rs1143623	SEQ ID NO: 50	PCR	AAATCAGAAGGCTGCTTGA
	SEQ ID NO: 51	PCR	ATGGGTGAATGGGAATTTGA
	SEQ ID NO: 52	SBE	CTCAAATACTTGACACAGAGGC TCACTCCCTTG
IL1B rs1143643	SEQ ID NO: 53	PCR	AACTGCGTGCAACCTTCAATC CTGCTG
	SEQ ID NO: 54	PCR	TGTGGGGCAAGGGACAAAGA TGCTATGG
	SEQ ID NO: 55	SBE	GAAGAAGGGCTCTTTAATAA TCACAC
IL1RN rs419598	SEQ ID NO: 56	PCR	ACAAGTTCTGGGGGACACAG
	SEQ ID NO: 57	PCR	AGGCCATGCTGCTGCAGACA
	SEQ ID NO: 58	SBE	GACCTTCTATCTGAGGAACAA CCAAGTAGTTGC
IL1RN rs9005	SEQ ID NO: 59	PCR	TGAGCAAATGTGGCTCCTGG GGTTCT
	SEQ ID NO: 60	PCR	CCCAAAGCCTGTCAAGGCCA AGGACAT
	SEQ ID NO: 61	SBE	GATGGCTGTGCCTCTGCCTGT CTCCCCACC
IL1RN rs1794066	SEQ ID NO: 62	PCR	CCTGGAGGCCCCAGCAGGTG ATGTTTA
	SEQ ID NO: 63	PCR	CCTGCAGGAGCAGCTACCCTT GGGAAC
	SEQ ID NO: 64	SBE	GGCCAGCCTGACCTGGGACC TGTGCCTCACCTC
IL1RN 380092	SEQ ID NO: 65	PCR	CACCCCAAACCCAGTGGCT TGAAACA
	SEQ ID NO: 66	PCR	TGCAGTCTCCTCTCACAGGG GGCTAGACT
	SEQ ID NO: 67	SBE	GGGGTCACTTTGGAAGCTGC

[0249]

			ATTCAGCAGAGTGCC	
[0250]	IL1RN rs4251961	SEQ ID NO: 68	PCR	GGCATTACCTGCAGCAAGGG CCTGTGT
		SEQ ID NO: 69	PCR	GCCGTGACATTGTCCACAAG GCCAGAT
		SEQ ID NO: 70	SBE	GAGCCCTAAGTCTAAGATAGG GCAGATAGCA
PCR =聚合酶链反应				
SBE =单碱基延伸基因分型				

[0251] 通过更新人染色体（包含 FABP2 位点）的序列信息 4q28-q31 和更新可为该位点提供的人多态性信息采用本发明的方法扩增和检测代谢基因的多态等位基因使用的额外寡核苷酸的设计是方便的,用于人代谢基因中的多态性测试的合适引物可以用这些序列信息和本领域已知的设计和优化引物的技术可以方便地设计。例如,利用商售的引物选择程序如引物 2.1、引物 3 或 GeneFisher,可实现这种引物信息的优化设计 (See also, Nicklin M. H. J., Weith A. Duff G. W., " A Physical Map of the Region Encompassing the Human Interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and Interleukin-1 Receptor Antagonist Genes" Genomics 19 :382(1995) ;Nothwang H. G., et al. " Molecular Cloning of the Interleukin-1 gene Cluster :Construction of an Integrated YAC/PAC Contig and a partial transcriptional Map in the Region of Chromosome 2q13" Genomics 41 : 370(1997) ;Clark, et al. (1986) Nucl. Acids. Res., 14 :7897-7914 [published erratum appears in Nucleic Acids Res., 15 :868(1987) and the Genome Database (GDB) project).

[0252] 另一个方面,本发明以用于上述测试的试剂盒为特征。根据一些实施例,本发明的试剂盒可能包括用于确定主体的一个或多个代谢基因的基因型的方法。该试剂盒还可能包含核酸样品的采集方法。该试剂盒还可能包含一个对或阳性或阴性照样本或一种标准和 / 或一种评估结果的算法及额外的试剂和组件包括 :DNA 扩增试剂、DNA 聚合酶、核酸扩增试剂,限制性内切酶,缓冲液、核酸采样装置、DNA 纯化装置、脱氧核糖核酸、寡核苷酸 (如探针和引物) 等。

[0253] 为了试剂盒的使用,寡核苷酸可以是多种自然和 / 或合成成分中的一种,如合成寡核苷酸、限制性片段, cDNAs, 合成肽核酸 (PNAS) 等。该检测试剂盒和检测方法也可能会采用标记的寡核苷酸以便在检测确认。所采用的标记物的例子包括放射标记、酶、荧光化合物、链、抗生物素蛋白、生物素、磁基、金属结合基、抗原或抗体基,等等。

[0254] 如上所述,对照样本可以是阳性或阴性的对照样本。此外,对照样本可能含有基因检测技术采用阳性 (或阴性) 产品。例如,在等位基因检测技术是伴随尺寸分级的 PCR 扩增时,对照样本可包括适当大小的 DNA 片段。同样,这里的基因检测技术设计检测一个突变蛋白质,则对照样本可包括突变蛋白质样品。但是首选的对照样本应包括要测试的材料。例如,对照样本可能是基因组 DNA 样本或代谢基因克隆的一部分,但是对照样本最好是高度

纯化的基因组 DNA 样本,其中进行测试的样品是基因组 DNA。

[0255] 出现在所说的试剂盒中的寡核苷酸用于关注区域的扩增或用于直接等位基因的特定寡核苷酸 (ASO) 与有关标志物的杂交。因此,寡核苷酸可与关注的标记物侧面连接(如 PCR 扩增所需的)也可直接与标记物重叠(如在 ASO 杂交中的)。

[0256] 用本发明所述的实验和试剂盒获得的信息(单独或与其他环境因素或遗传缺陷,这有助于骨关节炎信息结合)对确定一个非对症主体是否具有或可能发生这种特定疾病或状况是有用的。此外,该信息可以允许使用一种更有针对性的方法防止发病或疾病或状况恶化。例如,这些信息可以使临床医生更有效地订出治疗方法,以说明该疾病或状况的分子基础。

[0257] 该试剂盒还可能选择性地包括 DNA 取样方法。DNA 取样方法为本专业技术人员所熟知,可以包括但不限于基材,如滤纸、AmpliCard™(University of Sheffield, Sheffield, England S10 2JF; Tarlow, J W, et al., J. of Invest. Dermatol. 103: 387-389(1994)) 之类;DNA 纯化试剂,如 Nucleon™ 试剂盒、分裂缓冲液、蛋白酶溶液之类;PCR 试剂,如 10X 反应缓冲液、thermostable 聚合酶、dNTPs 之类;以及等位基因测试方法,如 HinfI 限制性内切酶、等位基因特异性寡核苷酸、来自血粉用于巢式 PCR 的简并寡核苷酸引物。

[0258] 定义

[0259] 除非另有定义,如本发明所属领域一般技术人员所通常理解的,本发明使用的所有的技术和科学术语具有相同的含义。虽然那些所述的相似或相同的方法和材料可用于目前的实践或测试,但合适的方法和材料将在下文进行描述。所有出版物、专利申请、专利和其他提及文献引用均通过引证全部并入本发明。存在冲突的情况下,目前的规范,包括定义将提供对比。此外,所及材料、方法和举例仅作为说明,而根本没有拟设的限制。从下文的详细描述和权利要求可以发现,本发明其他的特点和优点是明显的。

[0260] 为了促进对本发明所描述的实施例的理解,提供优选实施方案以及使用具体的语言做相同的描述。本文所使用的术语仅是为了描述特定的实施例之目的,而不是为了限制本发明的范围。正如贯穿本发明所使用的,单数形式的“一个”、和“该”包括复数引用,除非文意另有明确规定。因此,举例来说,“组成”的引用包括这种组成的复数形式,也包括组成的单数形式,以及对“一种治疗剂”的提法是引用一个或多个治疗和 / 或药剂及为本领域技术人员所众所周知的等价物,等等。

[0261] 术语“等位基因”是指在不同多态性地区发现的不同序列的变异。序列变异可能是单个或多个碱基变化包括无限制插入、删除或替换,或也可能是一个可变数目的序列重复。

[0262] 术语“等位基因模式”是指在一个或多个多态性区域的一个或多个等位基因的特征。例如,一个等位基因模式可能在一个多态性位点包含一个单一的等位基因,如对 PPARG(+12) 等位基因 1。另外,一个等位基因可能在一个多态性位点包含或者一个纯合子或杂合子状态。例如,PPARG(+12) 等位基因 2.2 是一个等位基因的模式,其中有两个第二等位基因的复制并对应于纯合子 PPARG(+12) 等位基因 2 的状态。另外,一个等位基因可能在多个多态位点包含等位基因的特征。

[0263] 术语“对照”或“对照样本”是指有任何适于检测技术所采用的样品。对照样本可能包含检测技术所采用的等位基因产品,或用于试验的材料。此外,对照样本可能是阳性或

阴性的对照样本。通过例子,其中的等位基因检测技术是伴随区分尺寸的 PCR 扩增技术,对照样本可能包括一个适当尺寸的 DNA 片段。同样,其中的基因检测技术包括一个突变蛋白的检测,对照样本可能包括一个突变蛋白质样品。然而,含有被测试的材料对照样本是首选。例如,对照样本可能是一个基因组 DNA 或含有一个或多个代谢的基因被克隆部分的对照样本。然而,如果被测试样品的基因组 DNA,对照样本最好是高纯度的基因组 DNA 样本。

[0264] 身体质量指数 (BMI) 是一种基于身高和体重并适用于男性和女性的人体脂肪的计量。当 BMI 在 18.5-24.9 之间时,认为 BMI 属于“正常”范围。根据这本发明,体重过轻主体的 BMI < 18.5; 一个超重主体的 BMI 在 25-29.9 之间,一个肥胖主体的 BMI 在 30-39.9 之间, BMI 为 40 或更大的主体被认为是极端肥胖。

[0265] “基因中断”和“针对性中断”或其他类似短语是指当与这种野生型基因的复制相比,该位点本地 DNA 序列的特定中断以防止该基因在细胞中的表达。中断可能是由对基因的删除、插入或修改、或其任何组合所导致。

[0266] 术语“单体型”,如这里所用的,是指一个作为一组(处于连锁平衡)在显著统计水平 ( $P_{\text{corr}} < 0.05$ ) 被共同继承的等位基因集和。本文中所使用的片语“代谢单体型”是指一个代谢基因位点的单体型。

[0267] “增加风险”是指在一个携带一种特定的多态性等位基因的主体中发生疾病或情况的较高统计频率与在不携带这种特定多态性等位基因的一定数量的人群中发生这种疾病或情况的频率比较。

[0268] 术语“分离”,如本发明对核酸,如 DNA 或 RNA 所使用的,是指分别从其他 DNA 片段,或 RNA 片段中分离出来的分子,这在天然来源的分子中步存在。在这里所用的术语“分离”当用 DNA 重组技术产生时也指实质上不含细胞物质、病毒物质或培养基的核酸或肽,或当用化学方法合成时,或当化学合成时指不含化合物前体或其他化学物质。此外,一个“分离的核酸”是指包括核酸片段,但不是自然产生的碎片,也不会自然状态下找到。所谓“分离”在这里也被用来指从其他细胞蛋白分离出来的多肽,并且意味着包括纯化和重组的多肽。

[0269] “连锁不平衡”是指两个等位基因共同遗传的频率比一个给定的对照组群体中的每个等位基因预期得到的发生分离的频率大。预期的两个独立遗传的等位基因发生的频率是第一等位基因频率乘以第二个等位基因频率。处于预期频率的等位基因据说是处于“连锁不平衡”。连锁不平衡的原因往往不清楚。这可能是由于某些基因组合的选择,或遗传异质性群体最近的混合。此外,在标记物非常紧密与疾病基因相连时,一个等位基因(或与等位基因相关联的基因组)与疾病基因的相关性可以预测是否在最近的过去发生过该疾病的突变,所以没有足够的时间没有用于通过在特定的染色体区域重组活动实现平衡。对于由一个以上的等位基因组成的等位基因模式,如果含有第一个等位基因模式的所有的等位基因都处于与至少一个第二等位基因模式连锁不平衡状态,则第一等位基因模式处于与第二等位基因连锁不平衡状态。

[0270] 术语“标记”是指在已知的不同主体之间的基因组序列。

[0271] 一个“突变基因”或“突变”或“功能突变”,是指一个基因的等位基因型,它能改变一个具有突变基因的主体(相对于没有突变基因的主体而言)的表型。突变引起的改变后的表型,可以通过某些作用剂进行修正或弥补。如果主体必须是有这种改变表型的突变的

纯合子,则该突变被认为是隐性的。如果一个突变基因的拷贝足以改变该主体的表型,则该突变被认为是占主导地位的。如果主体有一个突变基因的拷贝,并具有纯合子和杂合子主体(该基因)中间的一个表型,则突变被认为是共显性。

[0272] 本发明所使用的术语“核酸”,是指多聚核苷酸或低聚核苷酸,如脱氧核糖核酸(DNA),以及,在适当情况下的,核糖核酸(RNA)。这个词也可以理解为包括,作为由核苷酸类似物类似物(如肽核酸)制得的RNA或DNA的等价物的类似物,以及适用于本发明所述的实施例的,单(正义或反义)和双链多聚核苷酸。

[0273] 术语“多态性”指的是一种基因或其片段多个以一个以上的形式共存(如,等位基因变异)。一个具有至少两种不同形式(如,两种不同的核苷酸序列)的基因的片段,其中至少有两种不同的形式,即两个不同的核苷酸序列,被称为是“一个基因多态性区域”。在一个基因的多态性区域的一个特定的基因序列是一个等位基因。一个多态性区域可以是一个单核苷酸,不同的等位基因差异的特征。一个多态性区域,也可以有几个核苷酸长。

[0274] 术语“疾病倾向,”还有“易患病体质”或疾病“易感性”或任何类似的词组,意指某些等位基因被发现是与某一主体的发展中的某种疾病的发病率相关联或对其有预测性(如,血管疾病)。因此与健康主体相比较该等位基因在经常患病的主体身上会过度表现。因此,这些基因可被用来预测疾病甚至在主体病症出现之前或患病之前。

[0275] 本发明所使用的术语“特异性杂交”或“特异性检测”指的是一种核酸分子与样品核酸的至少约6连续核苷酸杂交的能力。

[0276] “转录调控序列”是一个用于涉及DNA序列的全部说明的通用术语,例如诱导或调控编码与其优选连接的蛋白质转录的启动信号,增强子,和启动子。

[0277] 所谓“野生型等位基因”,是指一个基因的等位基因,当出现在主体的两个副本中时,会产生一个野生型表型。可以有具有一种特定基因的几种不同的野生型等位基因,因为一种基因的某些核苷酸变化可能不会影响具有核苷酸变化的基因的两个拷贝的主体的表型。

[0278] 所称“风险等位基因”是指一个基因的等位基因,当存在于主体的一个或两个拷贝中时会导致观察中的失调或表型倾向增强。可以有几种不同的风险等位基因,因为一个基因中有几种不同的核苷酸变化会影响所研究的表型,造成极大的变化。所称“风险等位基因”,因而是指一个SNP或等位基因与所观察的失调或表型的较高的危险性相关。

[0279] 血脂异常,在本发明中被定义为血浆胆固醇,甘油三酸酯(TGs),或两者一起升高,或高密度脂蛋白(HDL)水平降低,会促进动脉粥样硬化的发展。血脂异常的主体具有较低水平的高密度脂蛋白胆固醇(HDL),约40mg/dL或对于男性更低,以及50mg/dL或对于女性更低,或较高水平的低密度脂蛋白(LDL),约100mg/dL或更高,或较高水平的甘油三酸酯,约150mg/dL或更高,或全部。

[0280] 根据一些实施例,较低的HDL水平为20~60mg/dL或50~59mg/dL或40~49mg/dL或30~39mg/dL或<30mg/dL;较高的LDL水平是100~>190mg/dL或100~129mg/dL或130~159mg/dL或160~190mg/dL或>190mg/dL;以及较高甘油三酸酯水平是150~>500mg/dL或150~199mg/dL或200~500mg/dL或>500mg/dL。

[0281] 下面的示例说明,但不限于,本发明方法和组成。各种条件的其他适当修改和变化,以及在治疗中通常遇到的因素以及本领域技术人员所熟悉的都在本发明的思想和实施

例的范围内。

### 具体实施方式

[0282] 实施例 1:热量 (CALERIE 卡路里) (能量制约摄入长期影响的综合评估) 初步研究。

[0283] 慢性炎症与代谢综合症和向心性肥胖相关。本研究的目的是考察是否诸如白细胞介素-1 (IL-1) 基因组多态性 (SNPs) 这种炎症基因与为响应热量限制条件下两种不同碳水化合物含量的饮食而造成的体内总体重减轻, 脂肪损失, 及静息代谢率的相关性。本研究的基因进行分析, 回顾了热量 (CALERIE 卡路里) (能量制约摄入长期影响的综合评估) 初步研究人群, 采用从 29 个接受基因分析的健康超重 (BMI 值  $27.8 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ ) 的成人中采取的样本。热量 (CALERIE 卡路里) 初步研究是一项为期一年的随机严格的对照试验, 其中热量限制饮食条件下的高或低血糖负荷供给第一个六个月的试验, 随后根据饮食建议坚持低热量饮食进行另外 6 个月的研究。体重, 体内脂肪量, 以及静息代谢率是以原体重为基准进行测量, 时间为, 3, 6, 9 和 12 个月。

[0284] 对三个炎症基因中的 14 个 SNPs 都进行基因分型, 并采用加性遗传模型, 调整年龄, 性别和治疗组在一个线性回归模型中进行分析。IL-1 受体拮抗剂 (IL1RN) 基因 SNPs, rs315952 (T<sup>\*</sup>; 响应性等位基因纯合子或等位基因载体 (\*)), rs380092 (A<sup>\*</sup>), rs4251961 (C<sup>\*</sup>), 和 IL-1B 基因 SNPs IL-1B+3877 rs1143633 (G<sup>\*</sup>) 和 IL-1B+6054 (G<sup>\*</sup>) 显示出与 3 个月和 6 个月内体内总体重相对于原体重变化百分比的统计相关性 ( $p < 0.01-0.05$ )。我们还观察到在 3 个月和 6 个月内, 体内总脂肪质量和 IL-1A+4845 (T<sup>\*</sup>) and IL-1B+6054 (G<sup>\*</sup>) 的变化之间也存在很强的相关性 ( $p < 0.05$ )。这些结果表明, 慢性炎症可能对于维持最佳的体重起到重要作用。

[0285] 进行详细分析, 以确定每个基因对测量结果的作用。IL-1 SNPs, IL1RN, rs315952, rs380092, rs4251961 和 IL-1B+3877 rs1143633 (G<sup>\*</sup>) 和 IL-1B+6054 (G<sup>\*</sup>) 显示出与 3 个月和 6 个月内体内总体重相对于原体重变化百分比的统计相关性 ( $p$  为 0.01 至 0.05)。在 3 个月和 6 个月内, 体内脂肪和 IL-1A+4845 (T<sup>\*</sup>) 和 IL-1B+6054 (G<sup>\*</sup>) 的变化之间也存在很强的相关性 ( $p < 0.05$ )。

[0286] 下表提供的数据显示为响应热量限制条件下不同的血糖负荷而产生的体内总重量的变化的效果。另见图 1A 和 B

[0287] IL1RN, rs315952 (C/T) SNP : T 等位基因被鉴定为响应性等位基因。T/T 纯合子或 T 载体 (T<sup>\*</sup>) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更大比例的身体总体重。

[0288] IL1RN, rs380092 (A/T) SNP : A 等位基因被鉴定为响应性等位基因。A/A 纯合子或 A 载体 (A<sup>\*</sup>) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更大比例的身体总体重。

[0289] IL1RN, rs4251961 (C/T) SNP : C 等位基被鉴定为响应性等位基因。C/C 纯合子或 C 载体 (C<sup>\*</sup>) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更大比例的身体总体重。

[0290] IL1B(+3877) rs1143633 (A/G) SNP : G 等位基因被鉴定为响应性等位基因。为 G/G 纯

合子或 G 载体 (G\*) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更大比例的身体总体重。

[0291] IL1B+6054(A/G) SNP :G 等位基因被鉴定为响应性等位基因。G/G 纯合子或 G 载体 (G\*) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更大比例的身体总体重。

[0292] 表 3.

[0293]

SNP	其他等位基因	响应等位基因/携带者	SNP/饮食组	3个月					
				其他等位基因	SD	SE	响应等位基因/携带者	SD	SE
IL1RN, rs4251961	T_T	C*	4251961 所有	-6.09	2.98	0.83	-7.35	2.21	0.55
			4251961 高血糖	-6.81	2.66	0.89	-6.82	1.21	0.49
			4251961 低血糖	-4.47	3.41	1.70	-7.67	2.65	0.84
IL1RN, rs380092	T_T	A*	380092 所有	-4.21	3.12	1.39	-7.32	2.21	0.45
			380092 高血糖	-5.75	2.01	1.42	-6.98	2.18	0.60
			380092 低血糖	-3.19	3.67	2.12	-7.73	2.27	0.69
IL1RN, rs315952	C_C	T*	315952 所有	-5.42	1.81	0.91	-7.05	2.73	0.56
			315952 高血糖	-5.75	2.01	1.42	-7.07	2.25	0.65
			315952 低血糖	-5.08	2.32	1.64	-7.04	3.24	0.93
IL1B + 3877	A_A	G*	3877 所有	-5.36	2.13	0.95	-7.08	2.64	0.54
			3877 高血糖	-6.60	1.81	1.04	-6.87	2.28	0.66
			3877 低血糖	-3.50	0.08	0.05	-7.30	3.05	0.88
IL1B + 6054	A_A	G*	6054 所有	-5.36	2.13	0.95	-7.08	2.64	0.54
			6054 高血糖	-6.60	1.81	1.04	-6.87	2.28	0.66
			6054 低血糖	-3.50	0.08	0.05	-7.30	3.05	0.88
SNP	其他等位基因	响应等位基因/携带者	SNP/饮食组	6个月					
IL1RN, rs4251961	T_T	C*	4251961 所有	-8.58	5.30	1.47	-10.42	4.28	1.07
			4251961 高血糖	-10.13	3.84	1.28	-8.95	3.08	1.26
			4251961 低血糖	-5.10	7.06	3.53	-11.30	4.79	1.51
IL1RN, rs380092	T_T	A*	380092 所有	-9.26	6.6	3.0	-10.29	4.14	0.84
			380092 高血糖	-8.28	4.92	3.48	-9.87	3.44	0.95
			380092 低血糖	-4.92	6.31	4.60	-10.78	4.97	1.50
IL1RN, rs315952	C_C	T*	315952 所有	-8.81	3.90	1.95	-9.74	5.05	1.03
			315952 高血糖	-8.28	4.92	3.48	-9.93	3.58	1.03
			315952 低血糖	-9.35	4.51	3.19	-9.55	6.36	1.84
IL1B + 3877	A_A	G*	3877 所有	-5.87	2.46	1.10	-10.37	4.79	0.98
			3877 高血糖	-6.71	2.65	1.53	-10.39	3.35	0.97
			3877 低血糖	-4.61	2.20	1.56	-10.34	6.06	1.75
IL1B + 6054	A_A	G*	6054 所有	-5.87	2.46	1.10	-10.37	4.79	0.98
			6054 高血糖	-6.71	2.65	1.53	-10.39	3.35	0.97
			6054 低血糖	-4.61	2.20	1.56	-10.34	6.06	1.75

[0294] IL-1 基因组单体型 +4845(T), +6054(G), +3877(G), +3954(T), -511(C), -3737(C) 显示出与为响应热量限制条件下低血糖饮食造成损失体重具有极强的相关性。在这个区域内处于极强的连锁不平衡的 SNPs 显示出与为响应在热量限制条件下的低血糖饮食而造成的体重损失具有极强的相关性。

[0295] 下表提供的数据显示为响应热量限制条件下不同的血糖负荷而产生的体内总脂肪的变化效果。另见图 2A 和 B

[0296] IL1A+4845(G/T) SNP :T 等位基因被鉴定为响应性等位基因。T/T 纯合子或 T 载体 (T\*) 在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食会失去更多的身体脂肪。

[0297] 表 4.

[0298]

SNP	其他等位基因	响应等位基因/携带者	3个月						
			SNP/饮食组	其他等位基因	SD	SE	响应等位基因/携带者	SD	SE
IL1A + 4845	G/G	T*	4845 所有	-3.96	1.09	0.31	-5.14	2.10	0.51
			4845 高血糖	-4.27	0.93	0.38	-4.60	2.05	0.68
			4845 低血糖	-3.65	1.23	0.50	-5.73	2.13	0.75
IL1B + 6054	A_A	G*	6054 所有	-3.68	1.30	0.58	-4.85	1.88	0.38
			6054 高血糖	-3.66	1.06	0.61	-4.67	1.75	0.50
			6054 低血糖	-3.70	2.12	1.50	-5.03	2.06	0.59
SNP	其他等位基因	响应等位基因/携带者	SNP/饮食组	其他等位基因	SD	SE	响应等位基因/携带者	SD	SE
IL1A + 4845	G/G	T*	4845 所有	-5.66	2.29	0.66	-8.12	4.36	1.06
			4845 高血糖	-6.49	1.31	0.53	-7.12	4.27	1.42
			4845 低血糖	-4.82	2.85	1.16	-9.25	4.46	1.58
IL1B + 6054	A_A	G*	6054 所有	-4.41	1.40	0.62	-7.66	3.92	0.80
			6054 高血糖	-4.07	1.84	1.06	-7.57	3.30	0.95
			6054 低血糖	-4.93	0.39	0.28	-7.76	4.61	1.33

[0299] IL1B+6054 (G/A) SNP :G 等位基因被鉴定为响应性等位基因。在热量限制条件下以及在热量限制条件下规定低血糖饮食,相应性等位基因的 G/G 纯合子或 G 载体 (G\*) 失去更多的身体总脂肪。

[0300] IL-1 基因组单体型 +4845 (T), +6054 (G), +3877 (G), +3954 (T), -511 (C), -3737 (C) 显示出与为响应在热量限制条件下的低血糖饮食而造成的身体总脂肪损失具有极强的相关性。在这个区域内处于极强的连锁不平衡的 SNPs 显示出与为响应在热量限制条件下的低血糖饮食而造成的身体总脂肪损失具有极强的相关性。

[0301] 同时,根据本发明所述,本发明涉及特别优选的实施例和示例,本领域的技术人员应该了解可对本发明进行各种不背离本发明思想及其范围的改变。

[0302] 所有上述美国专利,美国专利申请的出版物,美国专利申请,外国专利,外国专利申请以及本发明所参考和 / 或申请数据表中列出的非专利出版物全部通过引证并入本发明。

[0303] 例 2. 格伊辛格 (Geisinger) 研究。

[0304] 在卡路里研究的支持下,第二次更大规模的研究旨在探讨表 5 中所列的 SNPs 与主体因能量限制饮食造成体重减轻的抗性的关系,无论主导的还是协同的。此外,还要考察是否存在代谢综合症因素,如血脂异常或空腹血糖异常,与这些变化有关。

[0305] 表 5.

[0306]

SNP	基本变化	rs 号码
FABP2(A54T)	(G/A)	1799883
PPARG(P12A)	(C/G)	1801282
ADRB2(Q27E)	(C/G)	1042714
ADRB2(R16G)	(A/G)	1042713
ADRB3(R64W)	(C/T)	rs4994
MCR-4	G/A	2229616
	A/G	12970134
MCR-4	G/T	477181
	A/C	502933
	A/G	4450508
<b>IL-1 SNPs</b>		
SNP	基本变化	rs 号码
IL1A(+4845)	(G/T)	17561
IL1B(-511)	(C/T)	16944
IL1B(-3737)	(T/C)	4848306
ILRN(+2018)	(T/C)	419598
ILRN(315952)	(C/T)	315952
ILRN(9005)	(A/G)	9005
IL1B(-1468)	(G/C)	1143623
IL1B(+3954)	(C/T)	1143634

[0307] 研究设计

[0308] 该格伊辛格研究分为两个主要阶段进行。在第一阶段（~4个月），所有主体被分别推荐使用含1200–1500（女性组）kcal and 1500–1800kcal-（男性组）热量的饮食。体重减轻3%的重量的被归入A组。在第二阶段（~4个月），所有在第一阶段体重损失<3%的重量的主体，分别被推荐使用含1000（女性组）kcal and 1200kcal-（男性组）热量的流质饮食。一旦使用流质饮食，早期体重损失>5%的体重的主体被归入B组（早响应者），而在稍后阶段损失同样体重的人被归入C组（迟响应者）把早。对任何饮食都不响应的主体归入D组（无响应者）。

[0309] 体重, 血脂及其他代谢参数的测量所有登记在他们的实地考察对象。

[0310] 病例组和对照组

[0311] 相对与原体重对824个主体进行了评价。对4周的低热量饮食有响应的372个主体归入A组, 而93个则被归入B组（对120天流质饮食早响应者）, 另有92个归入C组（对120天流质饮食迟响应者）。267名主体没有响应, 即在经历120天低热量流质饮食后体重损失不到5%的体重, 被归入D组（对照组）。

[0312] 在这项研究中, 主体被归入减肥“耐受体”, 是基于按照旨在减少500kcal热量的

饮食调整咨询计划,其体重损失还不到原体重 3%,而如果饮食调整不成功,则 1000kcal 的流质饮食处方产生的体重损失会小于 5%。

[0313] 体重耐受组将被视为案例组,而体重损失组将作为对照组。对照组将被分为两组:(a) 对照组 -1(A 组):那些因使用被推荐的含少于每日热量消耗 500kcal 的饮食而造成体重损失的人。以及,(b) 对照组 -2(BC 组):谁失去了对赤字由消耗估计每日饮食建议量,及(b) 控制组 -2(团体年):那些在第一阶段的 4 个月的初期,对上述饮食调整计划呈现出体重损失抗性,但因采用 1000-1200kcal 的流质饮食最终实现减肥的人。

[0314] 样品采集和统计参数

[0315] 从主体获得的 DNA 样本对其所有的 SNPs 进行基因分型列入表 5。这些 SNPs 与低热量饮食响应者与非响应者的体重损失之间的遗传相关性通过逻辑斯谛回归分析,并调整年龄,性别,抗抑郁药和糖尿病药物,他汀类药物和利尿剂的数据以分组对比的方式进行分析。对遗传相关性还可以利用添加剂,显性和隐性遗传模型以及调整年龄,性别,代谢评分(合并发症),二甲双胍,他汀类药物,抗抑郁症和糖尿病的药物进行血脂和代谢参数(数量性状)的线性回归分析。数据分析分三类进行,全年龄组数据和两个年龄分层组,青年组(小于 47.5 岁)和老年组(大于四十七点五岁)。

[0316] 哈代温伯格平衡(HWE),连锁不平衡(LD)和单体型频率,是由 Haploview version 3.32 确定的,而主体特异性单体型估计使用基于 EM 算法的 HapAnalyzer 程序估算的。 $\chi^2$  试验用以确定主体变异体是否在每个地方都处于哈代温伯格平衡。

[0317] 采用用于 Windows 的 12.0 版 SPSS(Statistical Package for the Social Science, SPSS Ins., Chicago, IL, USA) 进行统计分析。对照组和案例组之间一般特征的差异采用独立的 t 试验(连续变量)或  $\chi^2$  试验(分类变量)进行了测试。对照组和案例组之间的基因型分布和等位基因频率通过  $\chi^2$  试验和 Fisher 精确试验进行了对比。脊椎骨折和基因型或单体型之间的关联性采用  $\chi^2$  试验的让步比(OR) [95%可信区间(CIs)] 和调整年龄,更年期,身体质量指数,饮酒年龄,以及登录骨密度进行逻辑斯谛回归分析进行计算。为了根据对照组或案例组的基因型或单体型比较生物标记物之间的差异,我们进行了独立 t- 试验,曼-怀氏非参数化试验,单向方差分析或一般线性模型试验,以及以调整其协变量的方式使用邦弗朗尼法。我们初步确定是否统计试验前每个变量都呈现正态分布,然后对偏态变量进行对数变换(甘油三酸酯,骨密度(BMD),PICP,环磷酰胺(CTX),脂蛋白(a))。为了说明目的,使用未转换值提出平均值。结果表示为平均值  $\pm$  标准误差,  $P < 0.05$  的双尾值有统计学意义。

[0318] 连锁不平衡(LD)状况。连锁不平衡(LD)状况是用于所有单核苷酸多态性(SNPs)的 HaploView 生成软件(右所示)产生的。见图 4, 10 和 12。

[0319] 有关研究主体的人口特征信息显示在下表中,表 6。

[0320] 表 6.

[0321]

特征	A组	B组	C组	D组	p-值
患者号码	372	93	92	267	
初始平均身体质量指数 BMI (SD)	51.0(8.3)	49.6(7.8)	49.9(8.5)	48.4(7.2)	0.000930*
平均年龄,岁	47.5(11.2)	45.6(9.8)	47.5(6.7)	43.8(10.6)	0.000235*
男性 (#)	68(18.3%)	25(27.9%)	23(25%)	54(20.2%)	0.205734
女性 (#)	304(81.7%)	68(73.3%)	69(75%)	213(79.8%)	
年龄 > 47.5 (#)	200(53.8%)	38(40.9%)	49(53.3%)	94(35.2%)	0.00002
年龄 < 47.5 (#)	172(46.2%)	55(59.1%)	43(46.7%)	173(64.8%)	
高血压	174	43	40	117	0.869549
糖尿病	132	35	47	83	0.007278
高胆固醇血症	137	38	37	99	0.847789
全身症状	124	29	20	91	0.150327
抑郁症	83	25	25	77	0.285318
食道疾病	95	21	22	73	
骨关节炎	95	19	18	50	0.185914

哮喘	45	12	11	33	0.996596
糖尿病家族史	17	8	1	28	0.002569
情感性精神病	14	4	0	10	0.293739

[0322] 下表（表 7）提供了显示 ADRB3, IL1A, IL1B 和 IL1RN 基因中 SNPs 与低热量饮食条件下响应者与非响应者体重减少的关系的数据

[0323] 表 7

[0324]

SNP	对比组	相关的等位基因	受影响的频率	不受影响的频率	OR (Adj)	L95 (Adj)	U95 (Adj)	p-值 (Adj)	p-值 (处理)	基因型计数 (受影响的)	基因型计数 (不受影响的)
<b>A-BC (低热量饮食响应者与流质饮食响应者)</b>											
IL1B.1468	全龄组数据	C	0.3243	0.2406	1.572	1.168	2.115	0.00286	0.0018	120\250	179\565
IL1B.3737	全龄组数据	T	0.4027	0.4772	0.707	0.5385	0.9284	0.0126	0.013	149\221	355\389
IL1B.511	全龄组数据	T	0.3757	0.3078	1.433	1.076	1.908	0.01371	0.0132	139\231	229\515
IL1B.1468	老齡组	C	0.3506	0.2575	1.67	1.087	2.564	0.01915	0.0187	61\113	103\297
IL1B.3737	小齡组	T	0.4133	0.5058	0.6691	0.4547	0.9846	0.04146	0.0442	81\115	174\170
IL1B.511	小齡组	T/T	0.11224	0.03488372	3.79	1.324	10.85	0.01306	0.0104	11\87	61\66
<b>ABC-D (响应者与有抗性者)</b>											
IL1RN.rs315952	全齡组数据	C	0.324	0.2774	1.263	1.006	1.586	0.04422	0.0477	173\361	309\805
ADRB2.rs1042713	老齡组	A/A	0.07447	0.16376307	0.4244	0.1835	0.9818	0.04519	0.0341	7\87	47\240
IL1A.4845	老齡组	T	0.3245	0.2526	1.501	1.017	2.214	0.04083	0.042	61\127	145\429
IL1RN.rs315952	小齡组	C	0.3468	0.2722	1.406	1.047	1.887	0.02358	0.0241	120\226	147\393
<b>BC-D (流质饮食响应者与有抗性者)</b>											
ADRB3.rs4994	全齡组数据	C	0.06367	0.0973	0.5896	0.3562	0.9759	0.03988	0.0419	34\500	36\334
IL1B.1468	全齡组数据	C	0.2659	0.3243	0.7314	0.5396	0.9913	0.0438	0.0451	142\392	120\250
IL1RN.rs315952	全齡组数据	C/*	0.53933	0.44864865	1.524	1.035	2.243	0.03288	0.0364	144\123	83\102
IL1RN.rs315952	小齡组	C/*	0.56069	0.40816327	2.036	1.201	3.451	0.00831	0.0079	97\76	40\58
<b>A-D (低热量饮食响应者与有抗性者)</b>											
ADRB2.rs1042713	老齡组	A/A	0.07447	0.16	0.4151	0.1733	0.9942	0.04849	0.0332	7\87	32\168
IL1A.4845	老齡组	T	0.3245	0.25	1.553	1.02	2.365	0.03996	0.0392	61\127	100\300

[0325] 对低热量饮食造成的体重减轻的响应者与非响应者间分组比较的逻辑斯谛回归分析显示与 ADRB2(R16G ;rs1042713), ADRB3(rs4994), IL1A(rs17561), IL1B(rs16944) and IL1RN(rs315952) 基因中的 SNPs 的极强的相关性。

[0326] 低热量饮食响应者与低热量流质饮食响应者的比较 (A 对 BC) :IL1B 基因 SNPs, rs4848306(-3737 ;C), rs1143623(-1468 ;C) 和 rs16944(-511 ;T) (p = 0.002-0.05) 被确定为抗性等位基因。具有这些基因型的主体显示出对三个数据集为响应热量限制而体重减轻的抗性的这些品种除显示抵抗减肥在所有三个数据集的响应 (全部数据, 年老和年轻的年龄) 的热量限制。具有 IL1B 基因 SNPs, rs4848306(-3737 ;T), rs1143623(-1468 ;G) and rs16944(-511 ;C) 的主体被确定为响应性等位基因。

[0327] 响应与非响应比较 (ABC vs D) :具有 ADRB2SNP rs1042713(G/\*) ;IL1A SNP, rs17561(+4845 ;T)) (p = 0.04) and IL1RN SNP, rs315952(C) (p = 0.02-0.04) 等位基因的主体, 显示出对重量减少的抗性。具有 ADRB2SNP rs1042713(A/A)p = 0.04) ;IL1A SNP, rs17561(+4845 ;G) and IL1RN SNP, rs315952(T) 等位基因的主体显示出对重量减少的响应性。

[0328] 对低热量流质饮食响应与抗性组群比较 (BC vs D) :具有 ADRB3 SNP rs4994(T), IL1B SNP, rs1143623(-1468 ;G) 和 IL1RN SNP, rs315952(C/\*) 等位基因的主体, 显示出对热量限制条件下的重量减少的抗性。ADRB3 SNP rs4994(C)p = 0.04), IL1B SNP, rs1143623(-1468 ;C) ;p = 0.043) and IL1RN SNP, rs315952(T) 等位基因的主体, 显示出对热量限制条件下的重量减少的响应性。

[0329] 低热量饮食响应与抗性组群比较 (A vs D) :ADRB2 SNP, rs1042713(G/\*) 和 IL1A SNP, rs17561(+4845 ;T) (p = 0.04) 等位基因显示出对热量限制条件下的重量减少的抗性。ADRB2SNP, rs1042713(A/A) ;p = 0.048) and IL1A SNP, rs17561(+4845 ;G) 等位基因显示出对热量限制条件下的重量减少的响应性。

[0330] 在相对应的基因上主体的 SNPs 位置及其 LD 分析如下图所示 (图 4-12)。

[0331] 严格限制热量条件下响应者和非响应者单体型组群比较的逻辑斯谛回归分析显

示与 IL1B 和 IL1RN 基因中的不同单体型模式统计上明显的相关性。相关的单体型见表 8。

[0332] 表 8

[0333]

A-BC (低热量饮食响应者与流质饮食响应者)											
基因	单体型	案例组	对照组	FreqCa	FreqCo	OR	OR(adj)	95% LCI	95% UCI	p-值	SNPs
IL1B	CGT	147.7	351.2	0.399	0.472	0.743	Ref				511 / 1468 / 3737
	TCC	117.9	176.9	0.319	0.238	1.5	1.59356	1.17134	2.16797	0.00301	511 / 1468 / 3737
	CCGT	142.9	334.9	0.386	0.45	0.768	Ref				3954 / 511 / 1468 / 3737
	CTCC	105.7	165.2	0.286	0.222	1.401	1.49505	1.08555	2.05902	0.01379	3954 / 511 / 1468 / 3737
A-D (低热量饮食响应者与有抗拒者)											
IL1RN	TG	199.6	325.6	0.374	0.438	0.767	Ref				315952 / 9005
	CG	172.4	208.4	0.323	0.28	1.225	1.35123	1.02379	1.78339	0.0335	315952 / 9005
	TTG	197.6	319.7	0.37	0.43	0.779	Ref				2018 / 315952 / 9005
	TCG	160.2	184.8	0.3	0.248	1.297	1.3928	1.04691	1.85297	0.02292	2018 / 315952 / 9005
ABC-D (响应者与有抗拒者)											
IL1RN	TG	199.6	478.9	0.374	0.43	0.792	Ref				315952 / 9005
	CG	172.4	306.1	0.323	0.275	1.258	1.38107	1.06958	1.78326	0.01329	315952 / 9005
	TTG	197.6	468.4	0.37	0.421	0.809	Ref				2018 / 315952 / 9005
	TCG	160.2	275.3	0.3	0.247	1.305	1.40227	1.07875	1.82282	0.01152	2018 / 315952 / 9005
ABC-D (低热量流质饮食响应者与有抗拒者) - 轻组											
IL1RN	TG	126.4	232.4	0.365	0.43	0.761	Ref				315952 / 9005
	CG	119.6	145.6	0.346	0.27	1.432	1.51494	1.08693	2.11149	0.01421	315952 / 9005
	TTG	124.9	229.3	0.361	0.425	0.766	Ref				2018 / 315952 / 9005
	TCG	112.3	131.6	0.325	0.244	1.491	1.56316	1.11291	2.19558	0.00996	2018 / 315952 / 9005
BC-D (低热量流质饮食响应者与热量流质饮食响应者)											
IL1RN	TG	126.4	82.1	0.365	0.419	0.798	Ref				315952 / 9005
	CG	119.6	47.9	0.346	0.244	1.636	1.74862	1.10829	2.75891	0.01631	315952 / 9005
	TTG	124.9	80.8	0.361	0.412	0.805	Ref				315952 / 9005
	TCG	112.3	43.8	0.325	0.223	1.67	1.74662	1.09482	2.78647	0.01928	2018 / 315952 / 9005

[0334] 如表 8 所示, 由 IL1RN gene 中的 2 或 3 个 SNPs(rs315952/rs9005 ;CG) 或 (rs419598/rs315952/rs9005, TCG) 和 IL1B 基因中的 3 或 4 个 SNPs(rs16944/rs1143623/rs4848306 ;TCC) or (rs1143634/rs16944/rs1143623/rs4848306 ;CTCC) 组成的两个单体型模式均与为响应低热量饮食 (组群比较 :A vs BC ;A vs D ;ABC vs D ;BC vs D) 造成的体重降低产生的阻抗作用有关

[0335] 血清脂质

[0336] 血总胆固醇和甘油三酸酯的空腹血清浓度用酶法和日立 7150 自动分析仪 (日立公司, 日本, 东京, Hitachi Ltd. Tokyo, Japan) 市售试剂盒测定。经过血清乳糜微滴, 低密度脂蛋白 (LDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 使用硫酸葡聚糖镁沉淀, 上清液中剩余的高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇的测定用酶法测定。主体中的低密度脂蛋白胆固醇是利用浓度 < 400mg/dL 的血清甘油三酸酯用 Friedewald 公式间接估算出来的。血脂蛋白检测方法是本领域众所周知的。

[0337] 进行线性回归分析确定 IL1B, ADRB2, 和 MCR4, SNPs 和血脂之间的关系。与较低水平的 HDL 相关的 SNPs 的结果列于表 9。

[0338] 表 9

[0339]

全龄数据组 HDL								
SNP	A1	频率(%)	测试	N	$\beta$	P	转换的 P	EMP2
ADRB2.rs1042713	A/*	60	DOM	824	-1.651	0.02758	0.0275	0.4136
IL1B.511	C	67	ADD	824	-1.089	0.06279	0.06219	0.6805
MCR4.rs12970134	G	71	ADD	824	-1.411	0.01286	0.0116	0.2089
MCR4.rs477181	G/*	86.5	REC	824	-2.761	0.01025	0.009499	0.1949
MCR4F.rs502933	C/*	86.8	REC	824	-2.838	0.00882	0.008099	0.1735
老龄组 - HDL								
ADRB2.rs1042713	A/*	60	DOM	381	-3.405	0.002385	0.0028	0.0428
IL1B.1468	G/G	50	DOM	381	-2.687	0.01453	0.0145	0.2403
小龄组 - HDL								
MCR4.rs12970134	G	71	ADD	443	-2.162	0.004453	0.005299	0.08459
MCR4.rs2229616	A	2	ADD	443	-6.941	0.01775	0.0155	0.2748
MCR4.rs477181	G	64	ADD	443	-1.606	0.02673	0.0253	0.3632
MCR4F.rs502933	C	64	ADD	443	1.585	0.02974	0.0272	0.4175

[0340] ADRB2(rs1042713 ;A/\*), IL1B(rs16944 ; -511 ;C) 和 (rs1143623 ; -1468 ;G/G) 和 MCR4(rs12970134 ;G), (rs477181 ;G/\*), (rs502933 ;C/\*) 和 (rs2229616 ;A) SNPs 显示出与全和年龄分层数据组中的较低水平的高密度脂蛋白 (HDL) 有极强的相关性。

[0341] SNPs 与较高水平的 LDL 相关性的结果见表 10。

[0342] 表 10

[0343]

全龄数据组 LDL								
SNP	频率(%)	A1	测试	n	$\beta$	P	转换的序列 P	EMP2
PPARG	26	G/*	DOM	798	5.146	0.05725	0.05909	0.6872
小龄组 - LDL								
ADRB2.rs1042713	15	A/A	REC	429	8.637	0.05345	0.05429	0.6122

[0344] 两个 SNPs, ADRB2(rs1042713 ;A/A) 和 PPARG(rs1801282 ;G/\*) 显示出与全和小龄数据组中较高水平的 LDL 极强的相关性

[0345] 具有较高水平的甘油三酸酯 (TG) 相关的单核苷酸多态性 (SNPs) 结果见表 11。

[0346] 表 11

[0347]

全龄数据组 - LogTG								
SNP	A1	测试	频率(%)	$\beta$	P	转换的 P	EMP2	
IL1B.1468	C/C	REC	6	0.1558	0.02844	0.027	0.4322	
IL1B.3954	C	ADD	75	0.06889	0.01441	0.0159	0.2379	
MCR4.rs2229616	G/*	DOM	96.5	0.1883	0.04067	0.0398	0.5421	
老龄组 - LogTG								
IL1B.1468	C/C	REC	6.5	0.3191	0.00247	0.0024	0.0404	
IL1RN.2018	C/C	REC	6.5	0.254	0.01477	0.0138	0.221	
IL1RN.rs9005	A	ADD	30	0.09431	0.02446	0.0281	0.3645	
MCR4.rs12970134	G/G	REC	91.4	0.1982	0.03102	0.0318	0.4264	
MCR4.rs2229616	G/*	DOM	95.8	0.2576	0.04492	0.0441	0.5647	
小龄组 - LogTG								
IL1B.3954	C	ADD	76	0.07654	0.04146	0.0395	0.5359	

[0348] 序列改变 P

[0349] 在全和年龄分层数据组, IL1B(rs1143623 ; -1468 ;C/C) 和 (rs1143634 ; +3954 ; C), IL1RN(rs419598 ; +2018 ;C/C) 和 (rs9005 ;A) 和 MCR4 基因 (rs12970134 ;G/G) 和 (rs2229616 ;G/\*) SNPs 都显示出与高水平 TG 的很强的相关性。

[0350] ADRB2 and MCR4 基因上与血脂异常相关的单体型的结果显示在表 12。

[0351] 如表 12 所示的由 MCR4 基因上的 (rs12970134/rs477181/rs502933 ;GGC) 和 (rs12970134/rs477181/rs502933/rs2229616 ;GTAG) 组成的两个单体型分别与低水平的高密度脂蛋白 (HDL) 和高水平的 TG 有关。ADRB2 基因上的 (rs1042713/rs1042714 ;AC) SNPs 构成的单体型模式呈现出与较低水平的 HDL 和较高水平的 TG 统计上都具有明显相关性。

[0352] 表 12

[0353]

HDL (全龄组)					
基因	单体型	频率	$\beta$	P	SNPS
MCR-4	ATA	0.28	Ref		rs12970134 rs477181 rs502933
	GGC	0.635	-1.48	0.012	rs12970134 rs477181 rs502933
HDL (小龄组)					
MCR-4	ATA	0.28	Ref		rs12970134 rs477181 rs502933
	GGC	0.635	-2	0.01	rs12970134 rs477181 rs502933
HDL (全龄组)					
ADRB2	AC	0.3724	-1.52	0.0337	rs1042713 rs1042714
	GC	0.2016	Ref		rs1042713 rs1042714
HDL (老龄组)					
ADRB2	AC	0.3724	-3.26	0.0025	rs1042713 rs1042714
	GC	0.2016	Ref		rs1042713 rs1042714
TG (全龄组)					
MCR-4	ATAG	0.2785	ref		rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616
	GTAG	0.07483	0.1091	0.0266	rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616
TG (小龄组)					
MCR-4	ATAG	0.2785	ref		rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616
	GTAG	0.07483	0.125	0.553	rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616
TG (老龄组)					
MCR-4	GGCA	0.01536	Ref	0.0512	rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616
	ATAG	0.2785	0.0792	0.0512	rs12970134 rs477181 rs502933 rs2229616

[0354] 表 13. 对因等热量限制而减肥具有抗性的等位基因

[0355]

基因	SNP	风险等位基因的基因型	风险等位基因	等位基因代码
IL-1B	rs4848306	C (-3737)	2	2.2 (C/C)
	rs1143623	对比 BC 与 D 时的 G (-1468)	1	1.1 (G/G)
	rs16944	T (-511)	2	2.2
ADRB2	rs1042713	G	2	2.2 (G/G)
IL1A	rs17561	T (+4845)	2	2.2 (T/T)
IL1RN	rs315952	C	1	1.1 (C/C)
ADRB3	rs4994	T	2	2.2 (T/T)

[0356] 表 14. 对热量限制具有响应性的等位基因

[0357]

基因	SNP	响应性等位基因的基因型	响应性等位基因	等位基因代码
IL-1B	rs4848306	T (-3737)	1	1.1 (T/T)
	rs1143623	对比 BC 与 D 时的 C (-1468)	2	2.2 (C/C)
	rs16944	C (-511)	1	1.1 (C/C)
ADRB2	rs1042713	A/A	1	1.1 (A/A)
IL1A	rs17561	G (+4845)	1	1.1 (G/G)
IL1RN	rs315952	T	2	2.2 (T/T)
ADRB3	rs4994	C	1	1.1 (C/C)

[0358] 表 15. 对热量限制具有抗性的单体型

[0359]

基因	SNP	基因型 (等位基因)
IL-1RN	rs315952/rs9005	CG
	rs419598/rs315952/rs9005	TCG
IL1B	rs16944/rs1143623/rs4848306 (-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C)	TCC
	rs1143634/rs16944/rs1143623/rs4848306 (+3954, C)/(-511, T)/(-1468, C)/(-3737, C)	CTCC

在响应血糖负荷3个月时，IL-1组SNPS与体重变化百分比的关联

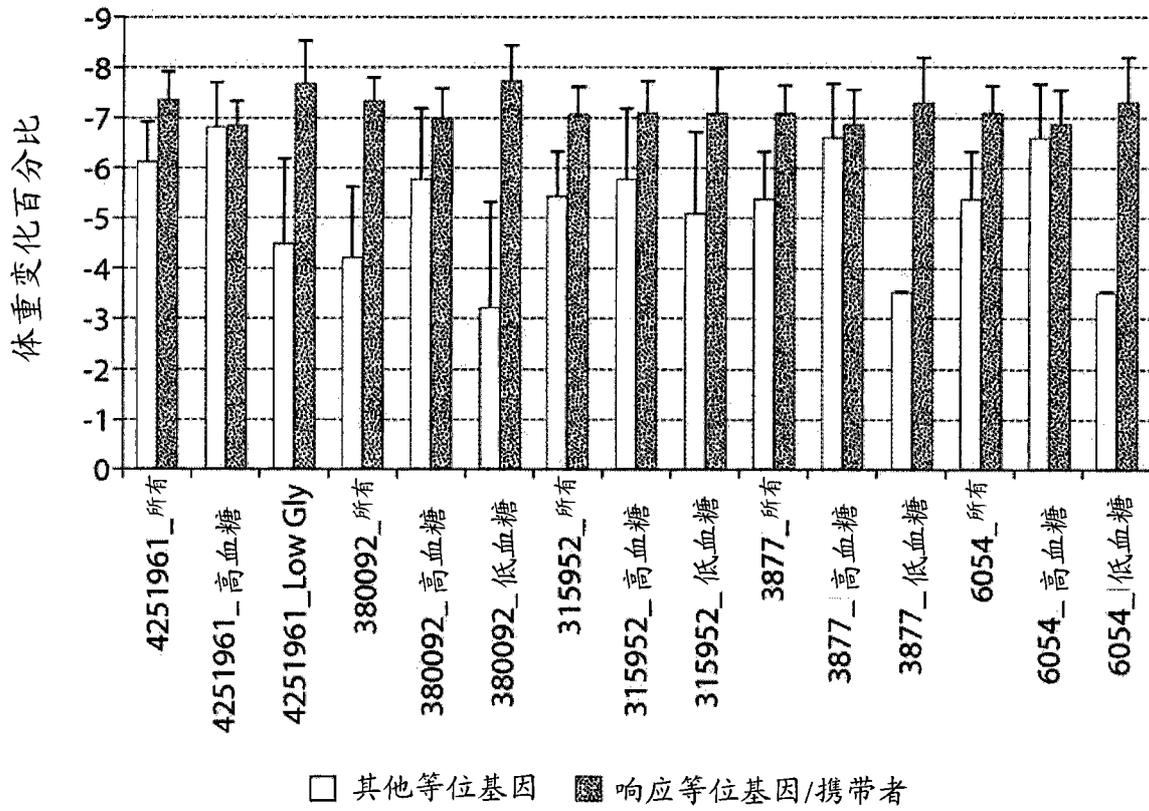


图 1A

在相应血糖负荷6个月时，IL-1组SNPs与体重变化百分比的关联

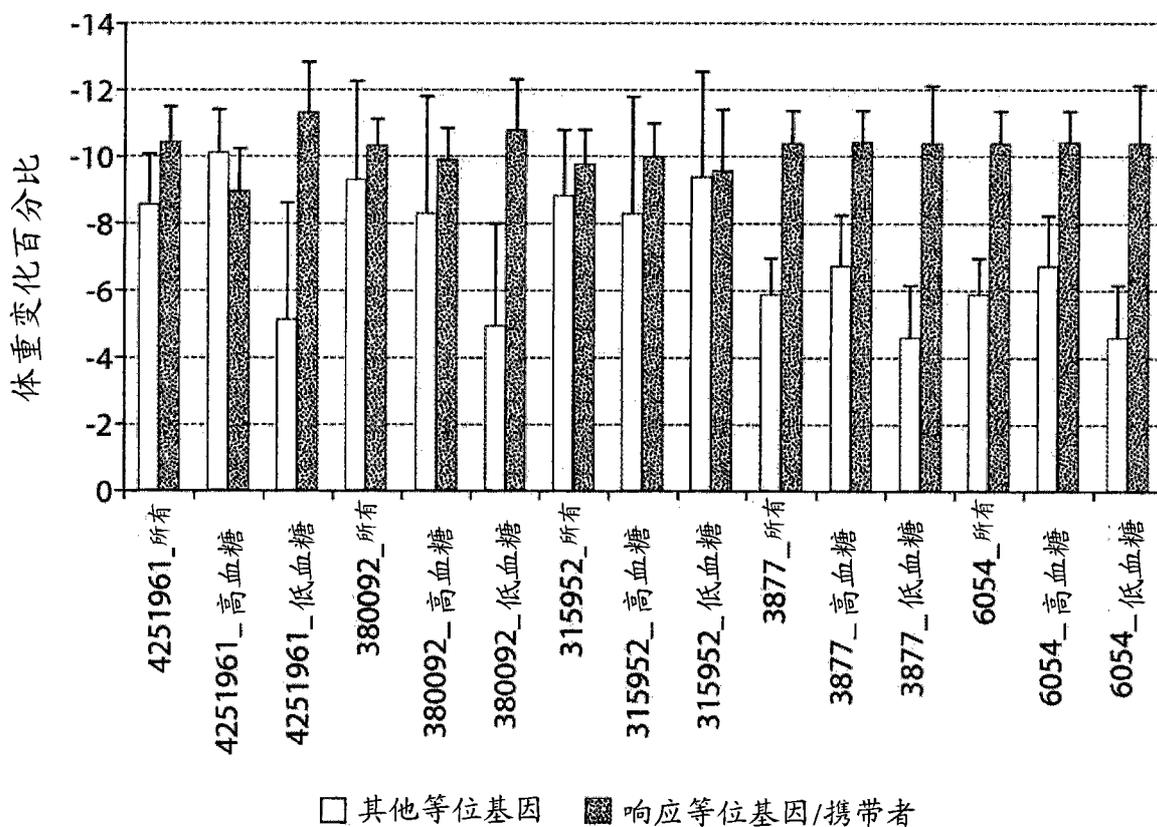


图 1B

在响应血糖负荷3个月IL-1组SNPS与体内脂肪质量变化关联

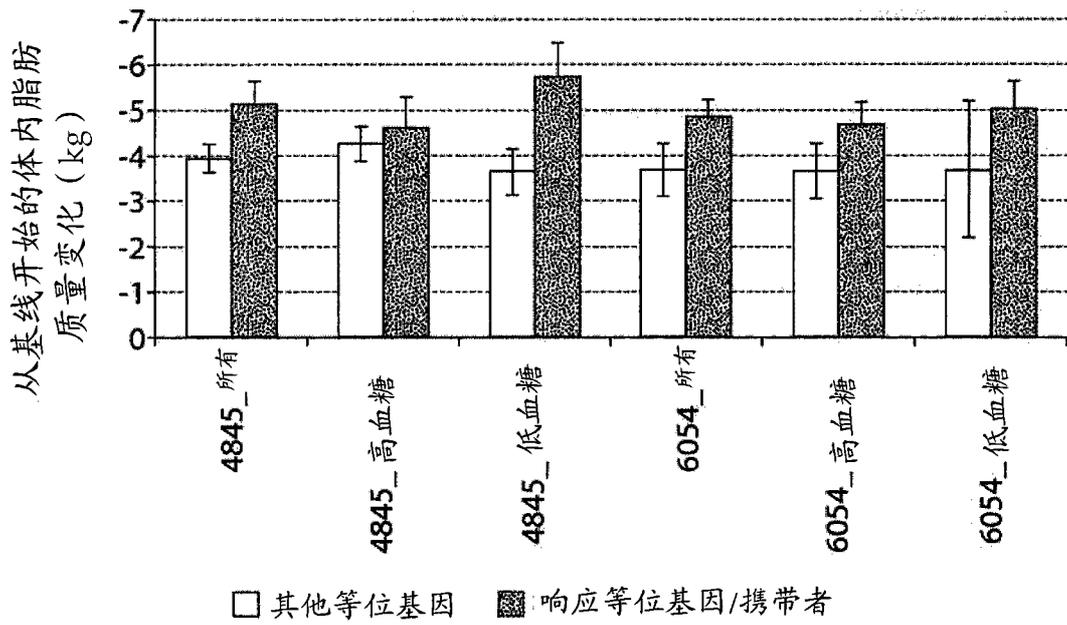


图 2A

响应血糖负荷6个月时IL-1组SNPs与体脂肪质量的关联

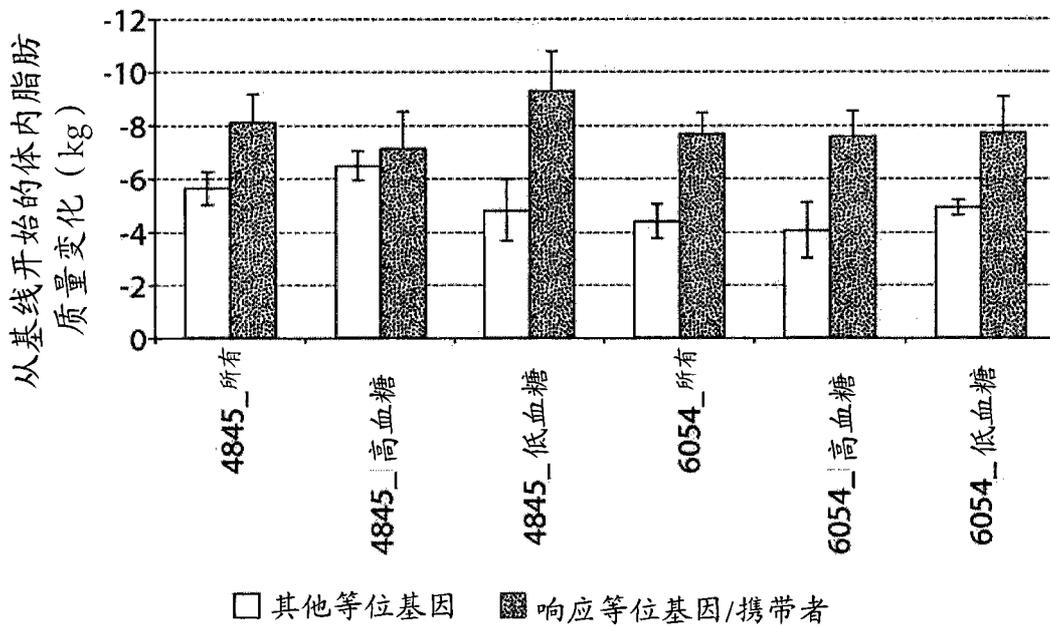


图 2B

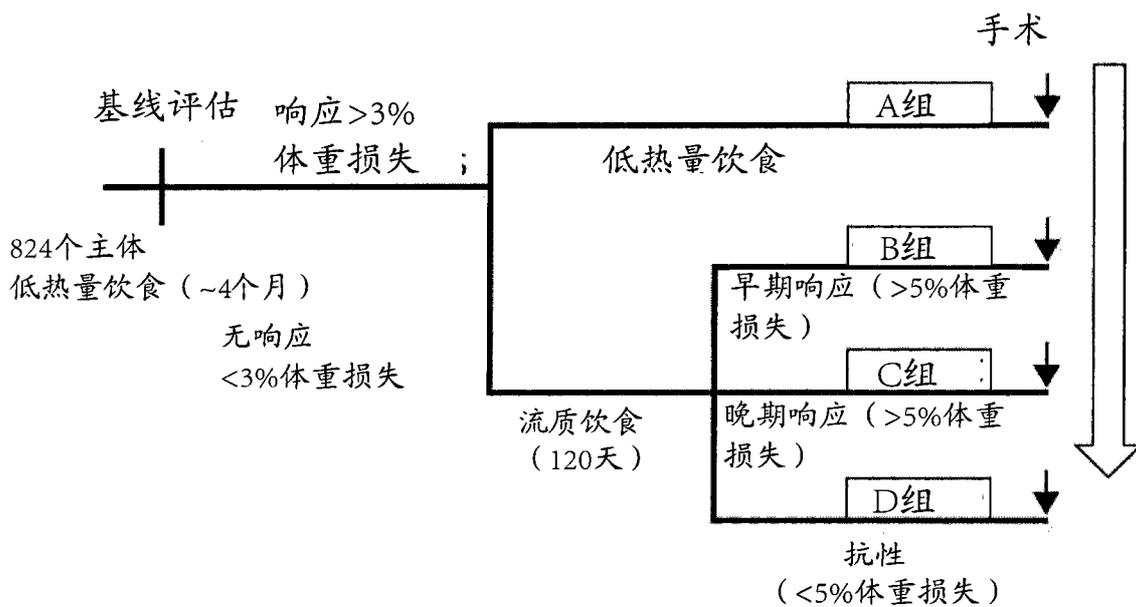


图 3

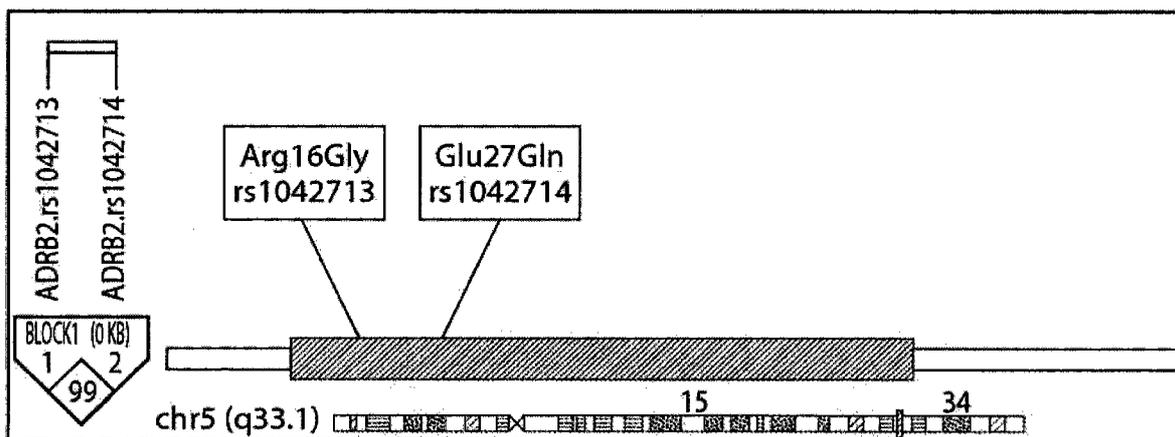


图 4

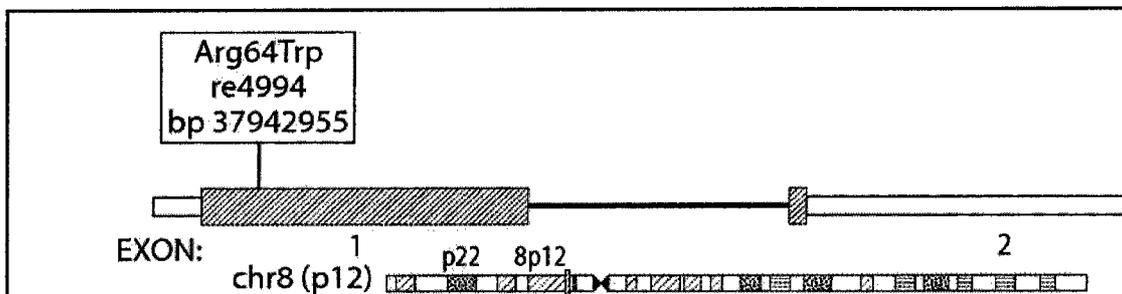


图 5

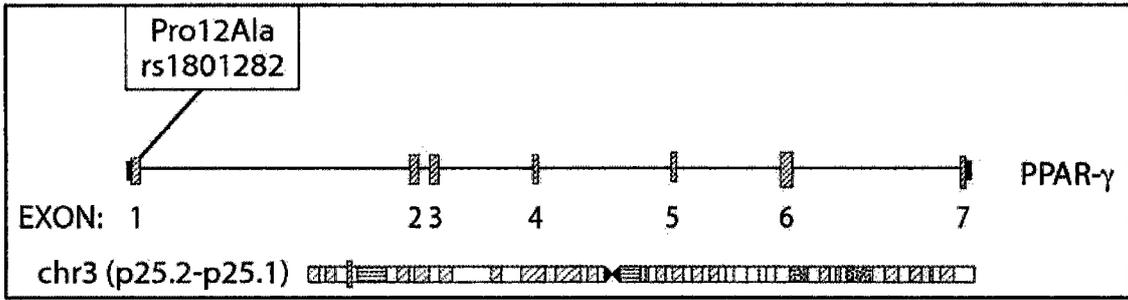


图 6

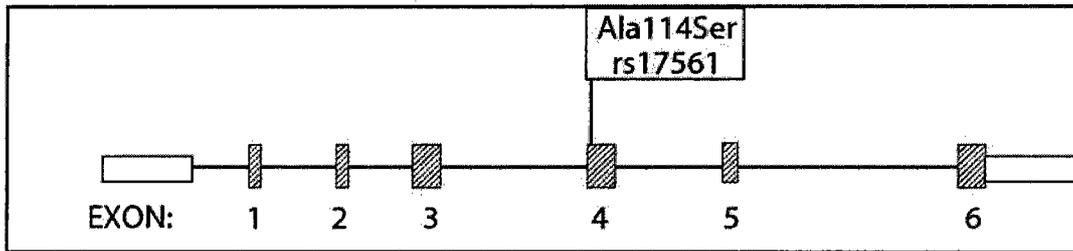


图 7

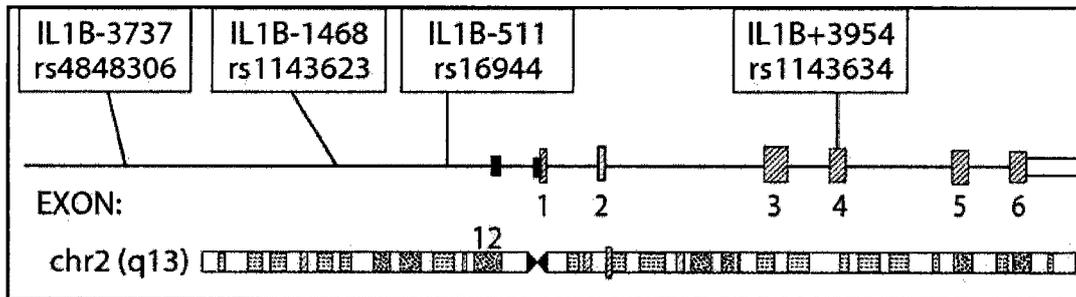


图 8

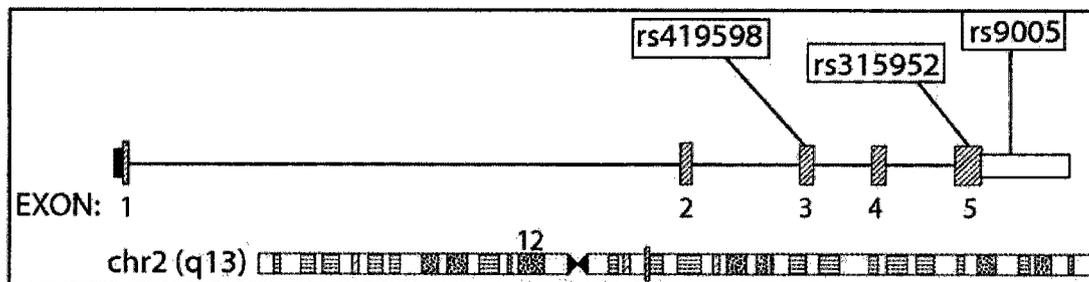


图 9

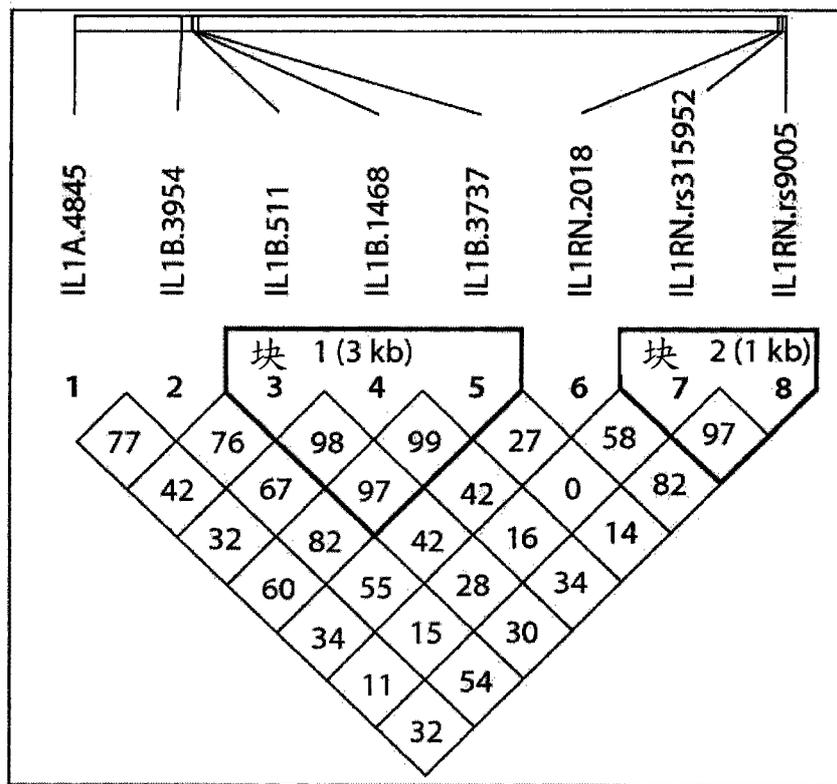


图 10

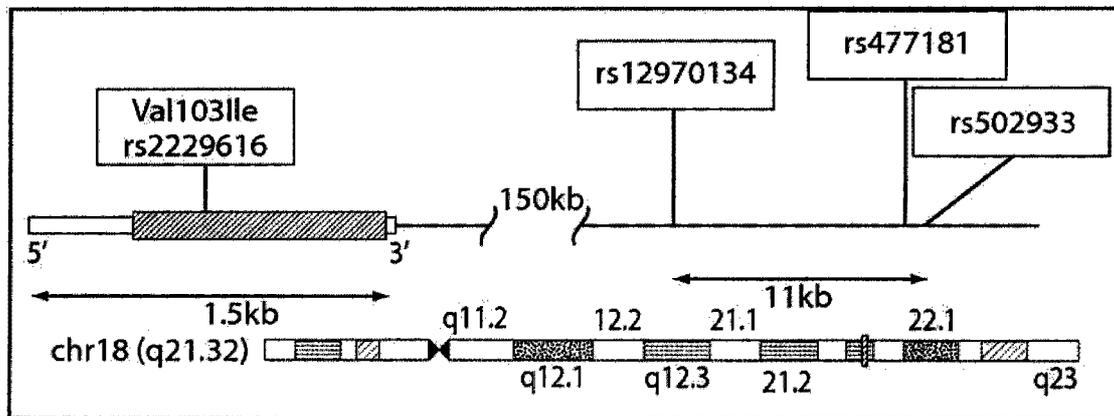


图 11

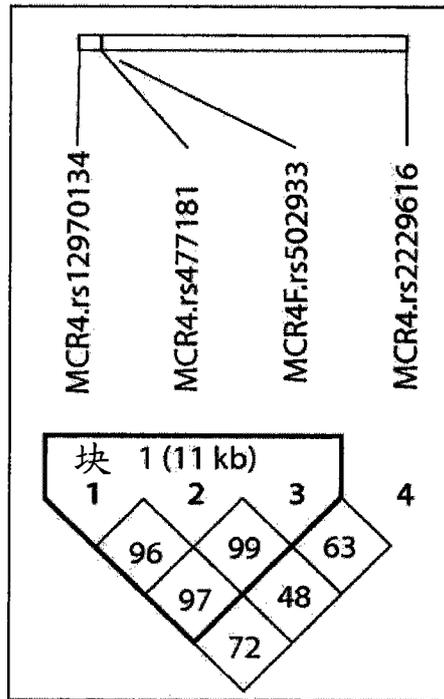


图 12