
ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia de la interacción del genoma y el ambiente en la Diabetes mellitus tipo 2 en un municipio de la provincia de Camagüey.

Influence of the genome – environment interaction in type 2 diabetes mellitus in a municipality of Camagüey province.

Yanetsa Quirós Rodríguez,^I Roberto Lardoezt Ferrer,^{II} Rosaralis Arrieta García,^{III} Frank Ernesto Medina Alí.^{IV}

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) como trastorno multifactorial, se origina de la interacción de factores genéticos y ambientales, resultando difícil su estudio dado la complejidad de su etiopatogenia. El objetivo del presente artículo fue explorar si la interacción de los factores genéticos y ambientales incrementaría el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2, a través de un estudio de casos y controles, pareados 1:2. Se seleccionaron 60 individuos con diagnóstico clínico y bioquímico de Diabetes Mellitus tipo 2 y 120 controles, nacidos en el periodo comprendido entre enero de 1950 y diciembre de 1970, en un área de salud del municipio Camagüey. Se empleó la Dócima de Ji Cuadrado de Pearson para relacionar variables cualitativas nominales, y como estadígrafo para medir la magnitud de la asociación, el *Odds Ratio*. Hubo predominio del sexo femenino sobre el masculino y la edad de inicio osciló entre los 40 y 50 años de edad. Se encontró un mayor porcentaje de casos con obesidad asociada a la Diabetes Mellitus y con un familiar de primer grado afectado. Predominó el origen materno de la enfermedad. Se concluyó que el riesgo que tiene la población de enfermar atribuible a la interacción entre el genoma y el ambiente, es mayor que por el efecto de ambos riesgos por separados.

Palabras claves: Diabetes Mellitus, interacción genoma ambiente, epidemiología genética.

^I Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínico "Joaquín de Agüero y Agüero". Camagüey, Cuba. yquiros@finlay.cmw.sld.cu.

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^{III} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey, Cuba.

^{IV} Especialista de Segundo Grado en Endocrinología. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Provincial "Eduardo Agramonte Piña". Camagüey, Cuba.

Abstract:

The origin of diabetes mellitus (DM) is the result of genetic and environmental factors and their interaction, a fact that makes it difficult to study them, due to the complexity of their etiopathogeny. The aim of this article was to determine the interaction of the genetic and environmental factors in the phenotype expression of type 2 diabetes. It was carried out through an analytic observational study of cases and controls, paired 1:2. Sixty patients were selected diagnosed with type 2 diabetes and one hundred twenty controls, born in the period between January 1950 and December 1970, of the municipality Camagüey. The Odds Ratio was calculated as a measure of the degree of association. There was a slight prevalence of the feminine sex, and the onset age of the disease varied between 40 and 50 years. The risk of suffering the disease increased for DM - associated obese patients when the patient had a first-degree relative also having DM. The maternal inheritance of the disease was the most frequent in all cases. It is concluded that the risk of getting the disease, attributable to the interaction between genome and environment, is greater than the ones due to their individual effects.

Keywords: diabetes mellitus, genome and environmental interactions, genetic epidemiology

Introducción

Un reto inmediato de las investigaciones que enfoca el Proyecto de Mapeo de Haplotipos, son las enfermedades comunes, las cuales constituyen uno de los principales problemas de salud que afectan a la población, porque involucran a un considerable número de afecciones del adulto con consecuencia en la calidad de vida y es causa de muerte precoz. Estas enfermedades comunes suelen ser el resultado de complejas interacciones entre varios factores, incluido el genotipo en uno o varios *loci*, y diversas exposiciones ambientales que desencadenan, aceleran o incrementan el proceso de la afección.¹

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad poligénica y multifactorial que se caracteriza por la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina y en menor grado, un déficit relativo de secreción de la hormona. La mayoría de los expertos considera que el fenómeno primario es la resistencia a la insulina, mientras que la deficiente secreción aparece como resultado de la hiperglucemia sostenida y la sobre estimulación persistente de las células beta. Factores genéticos y ambientales, así como el estilo de vida, parecen estar relacionados con la etiología y el pronóstico, además de importantes diferencias en la frecuencia y las complicaciones.^{2,3}

En la mayoría de los países esta afección ha evolucionado a la par de los rápidos cambios socioculturales, que influyen en los hábitos dietéticos, la reducción de la actividad física y otros patrones poco saludables de conducta o estilo de vida, y demográficos como el envejecimiento de la población y el aumento de la urbanización.⁴ En el año 1994 había 100 millones de diabéticos en el mundo, cifra que ha ido en aumento y ya en el año 2000, había 165 millones, de los cuales del 80 al 90% correspondían a la DM tipo 2, que se ha comportado en las últimas tres décadas como una auténtica epidemia. La Organización Mundial de la Salud calcula que para el año 2025 habrá un estimado de 300 millones de personas afectadas con DM, calificándose como una pandemia mundial.^{2, 5-7} En cuanto a la prevalencia en Cuba, en el año 2009 fue de 40,4 por cada 1000 habitantes. La provincia Camagüey ocupaba el segundo lugar con una tasa de 50,2 por cada 1000 habitantes, solo superada por La Habana con una tasa de 62,4 por cada 1000 habitantes.⁶ En el municipio Camagüey, la prevalencia de esta enfermedad en el 2010 fue de 6,5 %, según datos ofrecidos por el Departamento de Estadísticas de la Dirección Municipal de Salud.

La DM tipo 2 es un trastorno multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. El ambiente se refiere a todos los factores no genéticos que influyen en el fenotipo y puede incluir tanto factores del ambiente aleatorio (climáticos, geográficos, demográficos, socioeconómicos, etc.), como el denominado estilo de vida (dieta, tabaquismo, alcoholismo, actividad física, etc.) que el individuo puede modificar.^{8,9}

La interacción biológica se define como el efecto de dos factores que actúan unidos en una reacción física o química directa, y la co-participación de dos o más de ellos en el mecanismo causal de la enfermedad. Están interactuando si el efecto de uno depende del nivel del otro. En los contextos generales, muy comúnmente, "interacción gen-ambiente" significa alguna clase de acción de influencia recíproca entre los factores genéticos y ambientales.¹⁰

El problema de la investigación pertinente de un estudio de interacción genoma-ambiente podría dirigirse a identificar nuevos genes de la enfermedad, la caracterización de efectos génicos, la relevancia clínica y el impacto en la Salud Pública.¹⁰

En este contexto se realizó esta investigación, con el objetivo de explorar si la interacción de los factores genéticos y ambientales incrementa la probabilidad de aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Métodos

Se realizó un estudio de casos y controles. El universo estuvo conformado por los pacientes con DM tipo 2, nacidos en el período comprendido entre enero de 1950 y diciembre de 1970, del Policlínico "Joaquín de Agüero y Agüero", del municipio Camagüey. Para la selección de los casos se utilizó una técnica de muestreo aleatorio simple, la muestra quedó conformada por 60 individuos con diagnóstico clínico y bioquímico de Diabetes Mellitus tipo 2, que no presentaron deterioro severo del estado de salud mental, nacidos en el período que se estudia y que deseaban participar en el estudio. Los controles se seleccionaron por apareamiento con los casos teniendo en cuenta la edad, el sexo y la zona geográfica, en una proporción de dos controles por cada caso (120 individuos) que no tuvieran diagnóstico o manifestaciones clínicas de Diabetes Mellitus, ni Síndrome X metabólico u otros tipos de enfermedades crónicas que comparten los mismos factores de riesgo, no presentaran deterioro severo del estado de salud mental, hubieran nacido en el periodo que se estudia, que deseaban participar en el estudio y tuviesen cifras de glucemia normales en el momento del estudio.

La recolección de los datos se realizó mediante la entrevista directa a cada individuo aplicando, por el autor de esta investigación, previo consentimiento informado, un cuestionario elaborado al efecto, y validado según criterio de expertos. A partir de su realización se convirtió en la fuente primaria de datos.

Se procedió identificar los factores ambientales y genéticos de riesgo en la muestra estudiada con el cálculo del Ji cuadrado de Pearson a través del paquete estadístico STATISTICA, v 7.0, con un nivel de significación estadística de 0,05. En los casos que se constató la asociación estadísticamente significativa, se calculó manualmente el *Odds Ratio* (OR) como medida de magnitud de asociación (Si $OR > 1$ se consideró factor de riesgo, si $OR < 1$ se consideró factor protector. Se realizó un estudio de interacción genoma-ambiente únicamente para casos, teniendo en cuenta, el factor de riesgo ambiental de mayor OR, y su interacción con la predisposición genética dado por la presencia de familiares de primer grado afectado, o como variante se utilizó familiares de primer grado particulares recogidos en el cuestionario. Se calculó el Ji cuadrado, y el OR, utilizando el mismo sistema estadístico. Los resultados obtenidos se expresaron en tablas y gráficos utilizando las medidas estadísticas de frecuencia absoluta y relativa.

Se respetó el consentimiento informado de los pacientes a participar en el estudio, se tuvo en cuenta los principios éticos de toda investigación científica, y el protocolo de la

investigación fue evaluado por el Comité de ética y de las investigaciones del Centro Nacional de Genética Médica.

Resultados

En la población estudiada se encontró un ligero predominio del sexo femenino (51,66%) sobre el masculino (48,34%) y la edad de inicio de la enfermedad estuvo comprendida entre los 40 y 50 años de edad.

En los pacientes estudiados con diagnóstico de DM tipo 2, el factor de riesgo que estuvo presente en la mayor cantidad de ellos (88,33%) fue la ingestión de una dieta rica en grasas saturadas. En segundo lugar se obtuvo que tanto los casos (71,66%) como los controles (65 %) ingieren con mayor frecuencia azúcares refinados. Sin embargo, no constituyeron factores de riesgo asociados con la DM tipo 2. Cuando se analizó la obesidad, se observó que tuvo una frecuencia de 48,33% en los casos y 29,16% en los controles, hallándose una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y la presencia de DM tipo 2 con un OR de 2,27 ($X^2=6,41$; $p=0,0113$) por lo que se consideró un factor de riesgo de la enfermedad. (Tabla 1)

Tabla 1: Análisis de los factores ambientales de riesgo de la DM tipo 2 en los casos y controles.

Factores de riesgo	Casos		Controles(n=120)		Total		X ²	p	OR
	n=60)				(n=180)				
	N	%	N	%	N	%			
Sedentarismo	35	58.33	73	60.83	108	60	0.03	0.87	-
Obesidad	29	48.33	35	29.16	64	35.55	5.6	0.017	2.3
Dieta rica en grasa	53	88.33	102	85	155	86.11	0.15	0.70	-
Dieta rica en azucares	43	71.66	78	65	121	67.22	0.53	0.46	-
Tabaquismo	28	46.66	58	48.33	86	47.77	0.00	0.95	-

Observación: El porcentaje de los casos es en base a 60
El porcentaje de los controles es en base a 120
El porcentaje total en base a 180.

Al analizar los antecedentes familiares de DM en los casos y controles, el más representativo, para los casos, fue el de primer grado con un 56,66%, seguido de los de segundo grado con un 48,33%. En la tabla 2 se evidencia que en la medida que disminuye la proporción de genes a compartir de una misma fuente ancestral, disminuye el riesgo de padecer esta afección (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis de los antecedentes familiares con DM tipo 2 en los casos y controles.

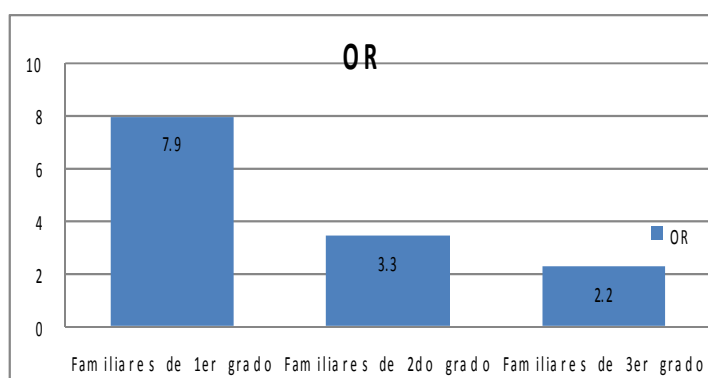
POLICLINICO "JOAQUÍN DE AGÜERO". MUNICIPIO CAMAGÜEY. AÑO 2010.

Grado de parentesco	Casos (n=60)		Controles(n=120)		Total (n=180)		χ^2	p	OR
	N	%	N	%	N	%			
Familiares de Primer grado afectados	34	56.66	17	14.16	51	28.33	33.58	0.0001	7.9
Familiares de Segundo grado afectados	29	48.33	34	28.33	63	35	12.31	0.0004	3.3
Familiares de Tercer grado afectados	28	46.66	26	21.66	54	30	10.74	0.001	2.2

Observación: El porcentaje de los casos es en base a 60
El porcentaje de los controles es en base a 120
El porcentaje total en base a 180.

Según el cálculo de la magnitud de asociación, tener un familiar de primer grado afectado de DM tipo 2 aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad 8 veces, con respecto a la situación en que no exista un familiar de primer grado afectado (Figura 1).

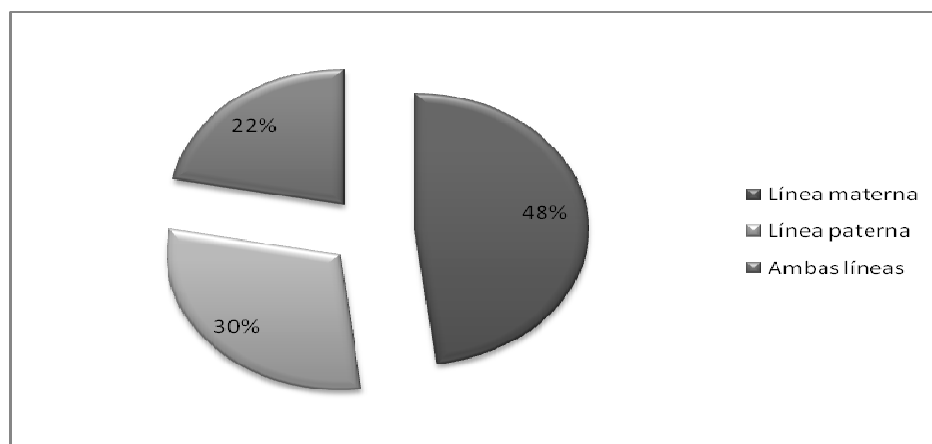
Figura 1: Riesgo de padecer DM tipo 2 según grado de parentesco.



Fuente: Cuestionario

Cuando se analizó el origen parental de la DM tipo 2 se observó que el 48% de los casos la enfermedad se manifestó en familiares de la línea materna, incluyendo a la madre, participando los mismos en la transmisión de la predisposición genética de padecer la enfermedad. (Figura 2).

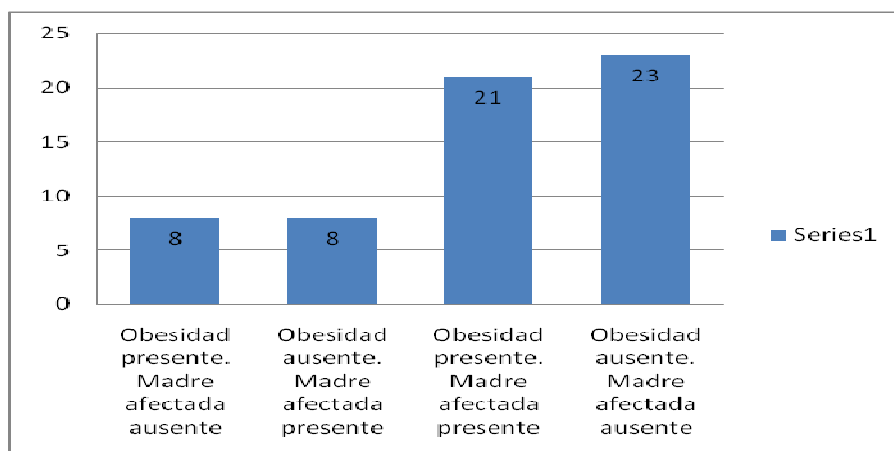
Figura 2: Distribución de pacientes con DM tipo 2 según el origen parental de la enfermedad.



Fuente: Cuestionario

Para analizar el riesgo de la interacción entre el genoma y el ambiente en la DM, se seleccionó el factor ambiental que más OR obtuvo, que en este caso fue la obesidad, y el antecedente de madre afectada. Del total de casos analizados con diagnóstico de DM tipo 2, se encontró que 21 individuos (35 %) tenían su madre afectada y a la vez eran obesos, se obtuvo un OR de 7,5 ($X^2= 13,03$; $p=3,06 \text{ E-}04$) (Figura 3).

Figura 3: Riesgo de la interacción genoma ambiente en la DM tipo 2.



Fuente: Cuestionario

Discusión

Se plantea que a nivel mundial existen más mujeres con DM que hombres.^{11,12} En estudios realizados en pueblos nativos de Norteamérica se encontró una mayor prevalencia en el sexo femenino con respecto al masculino. En otra investigación en dos poblaciones aborígenes de Chile (comunidades Mapuches y Aymaras) los resultados fueron similares.¹⁴

En Cuba también existe una mayor prevalencia del sexo femenino.^{6,14,15}

Las diferencias en los rasgos anatómicos, fisiológicos y conductuales entre hembras y varones, son características de los vertebrados, incluidos los humanos. Mientras que los cromosomas sexuales contribuyen a los rasgos sexuales, generalmente se asume que los cromosomas autosómicos son similares entre hembras y varones. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la variación natural dentro de los cromosomas autosómicos también afecta de manera diferente los rasgos anatómicos, fisiológicos y conductuales en varones y hembras. En este contexto el sexo puede considerarse una variable "ambiental" que incluye diferencias celulares, metabólicas, fisiológicas, anatómicas y conductuales, entre niños y niñas (en la infancia) o entre hombres y mujeres (en la edad adulta). Por consiguiente, el sexo pudiera interactuar con el genotipo de manera similar a otros factores ambientales. Estas evidencias se observaron en enfermedades comunes como el Asma Bronquial, la Hipertensión Arterial y la Esquizofrenia.¹⁶

La evidencia acumulada sugiere que casi todas las enfermedades humanas tienen diferencias específicas del sexo en cuanto a prevalencia, edad de inicio y/o severidad. Un ejemplo clásico es la enfermedad cardiovascular que predomina en hombres adultos, pero el riesgo aumenta en las mujeres postmenopáusicas. Aunque las diferencias del sexo en el sistema inmune y endocrino, probablemente contribuyan a esta observación, estudios recientes sugieren que la arquitectura genética del sexo también influye en el fenotipo humano, incluyendo los rasgos reproductivos, fisiológicos y de la enfermedad.¹⁶

En relación con la edad de aparición de la DM tipo 2, en el mundo, el grupo que reúne mayor número de pacientes es el de los adultos entre 40 y 59 años (54 millones de personas)^{7,14,15,17} En Cuba se comporta de manera similar a lo encontrado en la literatura.⁶

En el mundo industrializado y en muchos países en desarrollo, han adoptado una alimentación “opulenta” caracterizada por un exceso de alimentos de alta densidad energética, ricos en grasas (especialmente saturadas), azúcares refinados y simples, y pobre en carbohidratos complejos (fibras). Existen evidencias científicas que el consumo abundante de grasas saturadas y el escaso consumo de fibras, pueden provocar disminución de la sensibilidad a la insulina y una tolerancia anormal de la glucosa.¹⁸

El factor de riesgo más representativo de la DM tipo 2, según la literatura revisada, corresponde con la obesidad, lo que coincide con lo encontrado en este estudio.^{10,19,20}

La obesidad es un trastorno multifactorial que independientemente de la base genética que presenta, requiere la influencia del ambiente para que se manifieste. Numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han examinado el papel del estilo de vida y los factores dietéticos en la prevención de la obesidad y el control del peso corporal. Está asociada normalmente con muchos trastornos del metabolismo, incluyendo las dislipidemias, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, incrementando el riesgo para las enfermedades coronarias, la DM tipo 2, la hipertensión arterial y ciertos tipos de cáncer.²¹

Recientemente la *Wellcome Trust Case-Control Consortium* encontró una fuerte asociación de la DM tipo 2 con la región del gen FTO, asociado con la obesidad. Este gen parece expresarse ampliamente en los tejidos fetales y adultos, con niveles más altos en el cerebro. Está claro que el conocimiento de como las variantes de este gen incrementan la masa corporal, llevará a la identificación de un nuevo conocimiento sobre la obesidad, con implicaciones para el desarrollo de la farmacogenética.¹⁸

Según el cálculo de la magnitud de asociación, tener un familiar de 1er grado afectado aumenta el riesgo de padecer DM tipo 2. La aparición de la enfermedad entre los familiares está relacionada con la proporción de genes en común entre los mismos. Cuanto más cercanos son dos parientes, más alelos comparten heredados de sus antecesores comunes. Cuando los genes son una parte importante de la contribución a una enfermedad, la frecuencia de concordancia aumenta a medida que se incrementa el grado de parentesco.^{22, 23}

Estudios realizados en gemelos han aportado pruebas convincentes que el papel que desempeña el componente genético es importante. La concordancia de la DM tipo 2 en gemelos monocigóticos es más elevado que en los gemelos dicigóticos.^{22,23}

En el año 1992, Richard Hamman habló del origen materno de esta afección, cuando planteaba la presencia de un gen para esta enfermedad en el cromosoma X.²⁴

Varias mutaciones en el genoma mitocondrial están asociadas con la diabetes y la pérdida neurosensorial de la audición. La mutación más común en el gen del ARNt mitocondrial (Leu-UUR), A3243G, está asociada con la DM con herencia materna. Muchas otras mutaciones en el genoma mitocondrial han sido descritas en familias con DM.²³

La identificación de los factores genéticos y ambientales relacionados con esta enfermedad permitirá el desarrollo de medidas preventivas y terapéuticas racionales, pues los individuos con un genoma predispuesto podrán evitar la exposición al factor de riesgo ambiental si este se relaciona causalmente con la enfermedad.

De acuerdo con nuestros resultados, se concluye que la obesidad es el factor de riesgo ambiental más representativo de la Diabetes Mellitus tipo 2; tener un familiar de primer grado con DM tipo 2 aumenta el riesgo de padecer la enfermedad; en los casos la predisposición genética de DM tipo 2 se hereda por vía materna con mayor frecuencia y el riesgo que tiene la población de enfermar de DM atribuible a la interacción entre el genoma y el ambiente, es mayor que por el efecto de ambos riesgos por separado.

Referencias bibliográficas

1. Marcheco T, B. Genética Médica y Enfermedades Crónicas: el camino de la Prevención. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(2):3-4.
2. González Suárez, R. Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes. Revista Cubana de Endocrinología. 2009;20(2):40-50.
3. Domínguez Alonso, E; Seuc Jo, AH; Díaz Díaz, O; Aldana Padilla D. La carga de la diabetes en Cuba, período 1990-2005. Rev Cubana Endocrinol. 2008 Ago;19(2):20-24.
4. Ramírez Leyva, E; Álvarez Aldana, D; García Moreiro, R; Álvarez Fernández, M; Rodríguez Bebert, Y; Matos Valdivia, Y. Diabetes mellitus en Ciego de Ávila: serie secular 1997-2008. Revista Cubana de Endocrinología. 2009;20(3):104-119.
5. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2009. Ciudad de La Habana: MINSAP-DNE; 2009.
6. Domínguez Alonso, E; Seuc Jo, A; Díaz Díaz, O; Aldana Padilla, D. Esperanza de vida saludable asociada a la diabetes en Cuba: años 1990 y 2003. Revista Cubana de Endocrinología. 2010;21(1):13-34.

7. Conesa González, AI; Díaz Díaz, O; Conesa del Río, JR; Domínguez Alonso, E. Mortalidad por diabetes mellitus y sus complicaciones, Ciudad de La Habana, 1990-2002. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2010;21(1):35-50.
8. Sernet Rodríguez B. Principios de Genética Médica. En: Roca Goderich R, Smith V, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Sernet Rodríguez B, Llamas Sierra N. *Temas de Medicina Interna*. Tomo 1. 4ta ed. La Habana: Ecimed; 2002.
9. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):1385-94.
10. Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schäfer H. Gene-environment interactions for complex trait: definitions, methodological requirements and challenges. *European Journal of Human Genetic*. 2008;16:1164-72.
11. Lango H, Weedon MN . What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? [Review]. *J internal Med*. 2008;30:16-27.
12. Licea Puig ME, Bustamante Teijido M, Lemane Pérez M. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes: aspectos clínico-epidemiológicos, patogénicos y terapéuticos. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en la Internet]. 2008 Abr [citado 2009 Dic 07]; 19(1): URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000100007&lng=es.
13. Carrasco P E, Pérez B F, Angel B B, Albala B C, J Santos M L, Larenas Y G, Montalvo V D. Prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en dos poblaciones aborígenes de Chile en ambiente urbano. *Rev Méd Chile*. 2004;132:1189-1197.
14. Domínguez, E, Seuc, A, Aldana, D, Licea, M, Díaz, O, López, L. Impacto de la diabetes sobre la duración y calidad de vida de la población cubana: años 1990, 1995, 2000 y 2003. *Rev Cubana Endocrinol*. 2006;17(2).
15. Crespo Valdés N, Rosales González E, González Fernández R, Crespo Mojena N, Hernández Beguiristain JD. Caracterización de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2003;19(4).
16. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nature Genetic*. 2008;9:911-20.
17. Víctor Durán H. Enfermedades crónicas. La epidemia de todos. Perspectivas de salud [en línea] 2008 [fecha de acceso 14 de marzo 2010]. URL disponible en: <http://www.paho.org>.

18. Elbers C, van Eijk K, Franke L, Franke F, van der Schouw Y, Wijmenga C, Onland-Moret Ch. Using Genome-Wide Pathway Analysis to Unravel the Etiology of Complex Diseases. *Genetic Epidemiology*. 2009;33:419–431.
19. L. Qi, R. M. van Dam, F. W. Asselbergs, F. B. Hu. Gene–gene interactions between HNF4A and KCNJ11 in predicting Type 2 diabetes in women. *Diabetic Medicine*. 2007;24:1187-1191.
20. Aponte J. Diabetes Risk Factors in Mexican Americans with Diabetes. *MEDSURG Nursing*. 2009 September/October;18(5):265-301.
21. Lu Qi, Young Ae Cho. Gene-environment interaction and obesity. *Nutrition Reviews*. 2008;66(12):684-94.
22. Zhang Z, Zhang S, Wong MY, Wareham N, Sha Q. An Ensemble Learning Approach Jointly Modeling Main and Interaction Effect in Genetic Association Studies. *Genetic Epidemiology*. 2008;32:285-300.
23. Barroso I. Genetic of type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:517-35. Hamman Richard F. Genetic and Environmental Determinants of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1992;8(4): 287-338.