

Tip 2 Diyabetes Mellitus İle β_3 Adrenerjik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

RELATIONSHIP BETWEEN THE β_3 ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dr. Bekir ÇAKIR,^a Dr. Muhsin ÖZDEMİR,^b Dr. M. Hamza MÜSLÜMANOĞLU,^b
Dr. Oğuz ÇİLİNGİR,^b Dr. S.GÜLER,^c Dr. Atilla KURTULUŞ,^b Dr. Hüseyin YURDAKUL,^b
Dr. Oya TOPALOĞLU,^d Dr. Gül GÜRSOY,^d Dr. Sevilhan ARTAN^b

^aEndokrinoloji Kliniği, ^dİç Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

^bGenetik BD, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ESKİŞEHİR

^cEndokrinoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Tip 2 Diyabetes Mellitusun etiyolojisinde gen polimorfizmlerinin önemli olduğu, bir çok çalışma tarafından iddia edilmektedir. Genetik polimorfizmler toplumdaki bireyler arasında değişkenlik gösterdiği için, bu çalışmada β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizminin Türk toplumunda sağlıklı bireylerde ve Tip 2 Diyabetes Mellituslu (DM) hastalardaki genotipik dağılımını araştırmayı amaçladık.

β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi, çalışma grubunu oluşturan 116 Tip 2 diyabetes mellituslu hasta ve 100 sağlıklı bireyde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonrası "restriction fragment length polymorphism" (RFLP) ile tanımlandı. Genotip dağılımı ile demografik veriler arasındaki ilişki, sağlıklı bireyler ile Tip 2 DM' lu hastalar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi TA, TT ve AA olarak tanımlandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında TA ve TT gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$). (Sırasıyla %7.5 ile %9.9, ve %90.7 ile %89.1) Ancak kontrol grubunda AA polimorfizmi hiç tespit edilmezken hasta grubunda 2 olguda AA genotipi saptandı. Bu genotipe sahip hastaların obez olmayan, oral antidiyabetikler ile kan şekeri regüle olmayıp 100 ünitenin üzerinde insülin ile kabul edilebilir sınırlarda kan şekere sahip orta yaşta iki kadın olgu olduğu görüldü.

β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından sağlıklı bireyler ile Tip 2 DM'lu hastalar arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, literatürde β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından AA genotipine sahip diyabetik olguya rastlanmamıştır. Bu genotipe sahip vaka grubunda ileri genetik analizler yapılması gerektiğini düşüncesindeyiz.

Abstract

The importance of the gene polymorphisms in the etiology of Type 2 Diabetes Mellitus (DM) has been claimed in multiple studies. In this study, since genetic polymorphism is a changeable feature from population to population, we aim to investigate the polymorphisms in β_3 adrenergic receptor genes and genotype distribution in the healthy individuals and in the patients with Type 2 DM of Turkish population.

In 116 patients with Type 2 diabetes mellitus and in control group with 100 healthy individuals, the β_3 adrenergic receptor gene polymorphisms were defined with restriction fragment length polymorphism (RFLP) following polymerase chain reaction (PCR). The relation between the genotypic distribution and demographic datas among the healthy individuals and the patients with Type 2 DM was evaluated statistically.

In the result of this study the β_3 adrenergic receptor gene polymorphism was defined as TA, TT and AA. No statistical difference in TA and TT gene polymorphisms were detected in between healthy individuals and Type 2 DM patients ($p>0.05$) (7.5%, 9.9% and 90.7%, 89.1%, respectively). However AA polymorphism could not be detected in control group, AA genotype was found in two cases of patients' group. When looking at the demographic datas of these patients who have this genotype, we saw that both of them were middle-aged female patients who were non-obese and their blood glucose levels could not be regulated by oral antidiabetics, so who had to be treated by injection of more than 100 IU insulin.

We didn't establish any relationship in the β_3 adrenergic receptor gene polymorphism between the healthy individuals and the patients with Type 2 DM. But AA genotype of β_3 adrenergic receptor gene polymorphism has not been detected in diabetic patients in the literature. We think that further genetic studies must be done in the patients who have this genotype.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, β_3 adrenerjik reseptör geni

Key Words: Diabetes mellitus, β_3 adrenergic receptor genes

Turkish Medical Journal 2007, 1:55-60

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Bekir ÇAKIR
S.B Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji Kliniği, ANKARA
drccakir@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

İnsülin salınımının yokluğu, insülin etkisinin azalması ya da insülin reseptörlerinin duyarlılığı sonucu meydana gelen DM, insan sağlığını etkileyen önemli hastalıklardan biridir.¹ Genetik yat-

knılığı olan ve/veya metabolik kontrolü bozuk olan diyabetlilerde belirli gen polimorfizmlerinin varlığını ortaya çıkarmak hastalığın etiyopatogenezinin aydınlanmasına büyük katkı sağlayacaktır.

Kahverengi yağ dokusu infantlarda termogeneziste önemli rol oynar. Kahverengi yağ dokusunda β_1 ve β_3 reseptör ekspresyonunun olduğu ancak β_2 reseptör ekspresyonunun bulunmadığı bilinmektedir. Yetişkinlerde çok az kahverengi yağ dokusu bulunur ve termogenezis üzerine çok az etkisi vardır. Ancak β_3 agonistleri kullanılarak kahverengi yağ hücrelerini uyarma imkanı vardır.^{2,3} β_3 reseptörleri primer olarak yağ dokusunda bulunur ve kahverengi yağ dokusunda beyaz yağ dokusuna göre daha fazla orandadır.⁴ Bu reseptörler aracılığı ile noradrenalin ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler ve termogenez düzenlenir. Köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda β_3 agonist verilmesiyle diyetle oluşan obezitenin azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte β_3 reseptörlerinin normal fizyolojideki rolü halen tam olarak bilinmemektedir.

β_3 adrenerjik reseptör geni ilk defa 1989 da klonlanmış ve sekanslanmıştır.² İnsanlarda β_3 reseptörünün enerji metabolizmasındaki önemi, 64 numaralı triptofanın arginin ile yer değiştirmesi ile oluşan genetik varyant prevalans çalışmaları ile ortaya konmuştur.⁵ 390 Tip 2 DM'lu ve 252 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 642 Pima yerlisinde yapılan bir çalışmada Trp64Arg allel frekansı 0.31 olarak bulunurken, 62 Meksikalı Amerikalı'da 0.13; 49 zencide 0.12 ve 48 beyaz bireyde 0.08 olarak bulunmuştur.⁶ Morbid obezitesi olan bireylerde vücut ağırlığı arttıkça bu mutasyonun frekansının da arttığı iddia edilmiştir.⁷

Biz bu çalışmada, β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve β_3 adrenerjik reseptör geni için, çalışma grubumuzda, Türk toplumunun ilk genotip dağılım verilerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma için yerel

etik komite izni alındı.

Çalışmaya 116 Tip 2 DM'lu hasta ve 100 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastalar diyabet öyküsü, eşlik eden hastalıklar, hipertansiyon varlığı, yaş, diyabet süresi açısından sorgulandı. Detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kan şekeri, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit, HbA_{1c}, albuminüri, retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ölçüm ve değerlendirmeleri yapıldı. Kontrol amacıyla 100 sağlıklı kişiden kan alınarak toplam 226 örneğin DNA ekstraksiyonu yapıldı ve genotipler belirlendi.

Hastaların muayenesi ve kan parametrelerinin belirlenmesi

Hastaların Tip 2 DM tanıları American Diabetes Association (ADA)'ın 1997 kriterleri göz önüne alınarak, Hipertansiyon tanıları ise JNC 7 kriterlerine göre hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek doğrulandı. Hasta yaşı ve diyabet süresi, "yıl" olarak kaydedildi. Boy metre olarak, vücut ağırlığı kilogram olarak kaydedildi. Buna göre vücut kitle indeksi:

$VKİ = \text{vücut ağırlığı} / (\text{boy})^2 = \text{kg/m}^2$, formülüne göre hesaplandı.

Bütün hastalarda, 12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örneklerinde, açlık kan şekeri, kreatinin (cr), total kolesterol, trigliserid ve standart diyabetik kahvaltıdan 2 saat sonraki tokluk kan şekeri ölçümü, kolorimetrik yöntemle modüler sistemde (Abbot Diagnostic) yapıldı. Glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) ölçümü RIA kiti (Linco Research Inc. Missouri USA) kullanılarak yapıldı ve % olarak kaydedildi.

Nefropati tanısı için hastalara sabah ilk idrarın dışarı atılmasını takiben 24 saatlik idrarlarını biriktirmeleri ve bu işlemde 24 saat önce ve biriktirme işlemi süresince egzersiz yapmamaları istendi. İdrar albümin konsantrasyonu nefelometrik yöntemle saptandı. Hastalar idrar albümin düzeyine göre normoalbuminürik (<30 mg/gün), mikroalbuminürik (30-300 mg/gün), makroalbuminürik (>300 mg/gün) olarak sınıflandırıldı. Hasta-

larda son 6 aylık dönemde en az 2 kez mikro veya makroalbuminüri saptanması halinde mikro veya makroalbuminüri var olarak kabul edildi.

Diyabetik nöropati varlığını araştırmak amacıyla periferik ve otonom nöropatiye ait olabilecek semptomlar sorgulandı. Tanı için duyu muayenesi (ağrı, yüzeysel dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi) ve EMG uygulandı. Hastalar periferik nöropati varlığına göre iki gruba ayrıldı.

Retinopati tanısı için hastaların oftalmoskop ile göz dibi muayenesi yapıldı. Buna göre hastalar retinopatisi olmayan grup, nonproliferatif retinopati ve proliferatif retinopatisi olan grup olarak üç alt gruba ayrıldı.

DNA İzolasyonu ve T64A β_3 Adrenerjik Reseptör Polimorfizminin Belirlenmesi

Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden EDTA'lı tüplere 2 cc kan alındı. Toplanan tüm kan örneklerinden Qiagen DNA extraction kiti ile 4-14 mikrogram DNA elde edildi. Elde edilen genomik DNA örnekleri ticari olarak satılmakta olan uygun primerlerle polimeraz zincir reaksiyonuna sokuldu. T64A β_3 gen polimorfizmi TT, TA, AA olarak tanımlandı. Genotipik dağılımlar hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

DNA örneklerinin PCR ile çoğaltılması

Hem hasta, hem de kontrol gurubu bireylerinden elde edilen DNA örnekleri aşağıda verilen PCR karışımı ve PCR şartları kullanılarak çoğaltıldı. Bu amaçla;

5-CGCCCAATACCGCCAACAC-3 ve

5-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3

primerleri kullanıldı.¹⁰

PCR Karışımı (Bir örnek için)

10XPCR Buffer	5 microlitre
dNTPmix	5 microlitre
Primer 1	2 microlitre
Primer 2	2 microlitre
Taq Polimeraz	0.2 microlitre
ddH2O	35.8 microlitre
DNA	<u>5 microlitre</u>
Toplam	50 microlitre

PCR Şartları

95 C.....3 dk.

94 C.....40 sn.

61 C.....40 sn. (35 döngü)

72 C.....40 sn.

72 C.....7 dk.

4 C.....Beklemede.

PCR ürünlerinin restriction endonükleazlar ile kesimi ve genotipleme

T64A β_3 adrenerjik reseptör polimorfizmini belirlemek için BstOI restriction endonükleaz ile kesim uygulandı.

Her 20 microlitre PCR ürününe 2.5 ml buffer, 2 ünite BstOI ve 2.3 microlitre ddH2O ilave edilerek 37 C'lik su banyosunda 15 saat inkübe edilerek 210 bp'lik fragmentin 161, 99, 62, 30, 12 ve 7 bp'lik fragmentlere ayrılması sağlandı. Kesim işleminden sonra DNA fragmentleri %3'lük agaroz jel elektroforez yöntemi ile birbirinden ayrıldıktan sonra 1mg/ml etidyum bromür ile görünür hale getirilerek CCD kamera ile incelendi (Şekil 1). RFLP analiz sonucunda 3 farklı genotip belirlendi. Bunlar;

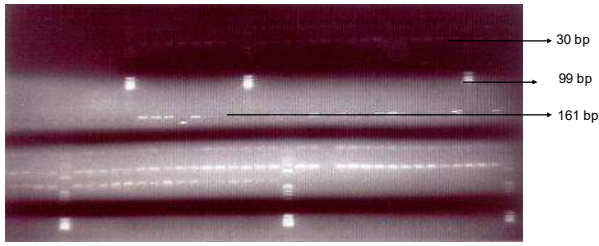
64TT homozigot normal (wild type): 99, 62, 30, 12, 7

64TA heterozigot: 161, 99, 62, 30, 12, 7

64AA homozigot mutant: 161, 30, 12, 7 genotipleridir.

İstatistik

Çalışmanın istatistik değerlendirmesi için SPSS Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Veriler, ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. P değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında, belli bir gen polimorfizmine sahip olma oranları arasındaki farklılıklar Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi.



Şekil 1. Marker: pBR322 DNA/BsuRI, ve B3 Adrenergik Reseptör Geninin BstO I ile kesimi sonucu elde edilen bantların görüntüsü.

Sonuçlar

Çalışmamızda 116 Tip 2 DM' lu hasta ve 100 kontrol olgusu olmak üzere toplam 216 kişi değerlendirildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 60 ± 15.2 yıl, kontrol grubunun ise 62.9 ± 11.11 yıl idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi 27.9 ± 6.18 kg/m^2 , kontrol grubunun ise 24.6 ± 4.24 kg/m^2 idi. Hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 130.4 ± 23.8 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması ise 79.1 ± 15.1 mmHg idi.

Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 36 olguda vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 nin üzerinde, 32 olguda total kolesterol düzeyi 200 mg/dl nin üzerinde, 46 olguda trigliserit düzeyi 140 mg/dl nin üzerinde, 59 olguda HDL düzeyi 40 mg/dl nin altında, 27 olguda ise LDL kolesterol 130 mg/dl nin altında idi. Komplikasyonlar açısından bakıldığında 26 hastada mikroalbuminüri, 16 hastada makroalbuminüri, 29 hastada nonproliferatif retinopati, 13 hastada proliferatif retinopati, 1 hastada inme, 14 hastada koroner arter hastalığı, 5 hastada diyabetik ayak, 44 hastada ise diyabetik nöropati tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmalı verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bu çalışmada β_3 adrenergik reseptör gen polimorfizmi TA, TT ve AA olarak tanımlandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında TA ve TT, gen polimorfizmleri sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Sırasıyla %7.5 ile %9.9, ve %90.7 ile %89.1) ($p > 0.05$) (Kolmogorov-Smirnov testi ile $z = 0.366$, $p = 0.999$ $p > 0.05$) (Tablo 2). Bununla birlikte kontrol grubunda AA polimorfizmi hiç tespit edilemezken

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmalı verileri.

	Hasta (N=116)		Güven Aralığı	Kontrol (n=100)		Güven Aralığı	p		
Erkek / Kadın	56	/	60	47	/	53	AD*		
Yaş (yıl)	60.0	\pm	15.3	60 ± 2.78	62.9	\pm	11.1	62.9 ± 2.17	AD
Sistolik KB (mmHg)	130.4	\pm	23.9	130.4 ± 4.33	129.3	\pm	21.7	129.3 ± 4.25	AD
Diastolik KB (mmHg)	79.2	\pm	15.2	79.2 ± 2.76	75.4	\pm	13.2	75.4 ± 2.58	AD
Nabız (dk^{-1})	83.9	\pm	9.4	83.9 ± 1.70	78.7	\pm	7.4	78.7 ± 1.45	AD
Boy (cm)	160.0	\pm	8.6	160.0 ± 1.54	165.8	\pm	9.2	165.8 ± 1.80	AD
Ağırlık (kg)	71.3	\pm	14.6	71.3 ± 2.64	67.8	\pm	13.5	67.8 ± 2.64	AD
VKİ (kg/m^2)	28.0	\pm	6.2	28.0 ± 1.11	24.6	\pm	4.2	24.6 ± 0.82	AD
Glukoz (mg/dl)	169.1	\pm	72.0	169.1 ± 13.09	87.3	\pm	6.1	87.3 ± 1.19	0.001
Kolesterol (mg/dl)	180.9	\pm	52.5	180.9 ± 9.54	173.3	\pm	47.9	173.3 ± 9.38	AD
Trigliserid (mg/dl)	153.4	\pm	122.1	153.4 ± 22.2	130.2	\pm	98.7	130.2 ± 19.3	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43.2	\pm	11.2	43.2 ± 0.019	45.7	\pm	9.8	45.7 ± 1.92	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	111.3	\pm	39.5	111.3 ± 7.17	105.9	\pm	43.7	105.9 ± 8.56	AD
HbA1c (%)	9.2	\pm	2.4	9.2 ± 0.43	4.7	\pm	1.0	4.7 ± 0.19	0.001
Üre (mg/dl)	56.1	\pm	45.9	56.1 ± 8.34	30.7	\pm	12.3	30.7 ± 2.41	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.7	\pm	2.1	1.7 ± 0.37	0.9	\pm	0.2	0.9 ± 0.039	AD

*AD = İstatistiki olarak anlamlı değil

Tablo 2. β_3 adrenerjik reseptör polimorfizm oranlarını gösteren dağılım.

	TT genotipi	TA genotipi	AA genotipi
Hasta oranı	%90.7	%7.5	%1.8
Kontrol oranı	%89.1	%9.9	%0

hasta grubunda 2 olguda AA genotipi saptandı. Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde obez grupta, obez olmayan gruba göre TA polimorfizmi varlığı anlamlı derecede yüksekti ($p=0.002$). Yine hiperkolesterolemili hasta grubunda TA polimorfizmi sıklığı normokolesterolemik gruba göre anlamlı derecede fazla idi ($p=0.006$). LDL yüksekliği olan hastalarda, TA polimorfizmi sıklığı, LDL yüksekliği olmayan hasta grubuna göre belirgin şekilde fazla idi ($p=0.013$).

Tartışma

β_3 Trp64Arg mutasyonunun, özellikle homozigot ise, Tip 2 DM' lu hastalarda obezite ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.⁸ Aynı çalışmada Trp64Arg mutasyonu sıklığı açısından Tip 2 DM' lu hasta grubu ile (%20.5) kontrol grubu arasında (%16.3) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle bu mutasyonun Tip 2 DM oluşmasında majör bir risk faktörü olmadığı iddia edilmiştir. Bizim verilerimizde de bu çalışma ile benzer sonuçlara ulaşılmış ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında, Trp64Arg polimorfizmlerinin sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda, hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, TA polimorfizmi ile obezite, hiperkolesterolemi ve LDL yüksekliği arasında bir ilişki tespit edilmiştir.

Widen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi, 128 Tip 2 DM' lu ve 207 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 335 kişide araştırılmış ve non-diyabetik kişiler (%12) ile Tip 2 DM' lu hastalar arasında mutant allel sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁸ Ancak diyabet başlangıç yaşının, mutasyonu olanlarda (ortalama yaş 56) olmayanlara göre (ortalama yaş 61) daha erken olduğu saptanmıştır. Diyabeti olmayan ancak mutasyonu olan kişilerde

bel/kalça oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca oral glukoz tolerans testine cevapta daha yüksek insülin düzeyleri tespit edilmiş ve diyastolik kan basıncı ortalamaları da daha yüksek bulunmuştur.

Zhang ve ark. β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırdıkları 227 Tip 2 DM' lu ve 166 sağlıklı kontrol olgusunda, var olan mutasyonun insülin rezistansı ve dislipidemi ile ilişkisi olmadığını iddia etmişlerdir.⁹ Matsushita ve ark., 182 postmenopozal, 99 premenopozal olmak üzere toplam 312 sağlıklı Japon kadını 4 yıl boyunca takip etmişler ve 4 yıllık periyotta ortaya çıkan antropometrik ve biyokimyasal değişikliklerin β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile ilişkilerine bakmışlar ve değişiklik tespit edememişlerdir.¹⁰ Arashiro ark., 105 obez Japon çocukta yaptıkları çalışmada β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırmışlar ve Trp64 Arg mutasyonuna sahip çocukların kontrol grubuna göre daha obez ve daha düşük HDL'ye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.¹¹ Okumura ve ark. ise rutin yıllık takip muayeneleri için başvuran 33 ile 59 yaşları arasında sağlıklı 136 Japon bireyde β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırmışlar ve Trp64Arg mutasyonu ile azalmış LDL partikülü arasında korelasyon bulduklarını iddia etmişlerdir.¹² Marti ve ark. 159 obez bireyi incelemişler bu bireyler içinde sedanter yaşamı olan obezler ile Trp64Arg mutasyonu arasında ilişki tespit ederken aktif yaşamı olan hasta grubunda benzer bir ilişki tespit edememişlerdir.¹³ Rawson ve ark., 35 obez postmenopozal kadını incelemiş ve Trp64Arg mutasyonuna sahip olan ile olmayan hasta grubunun, kilo kaybı düzeyi ve vücut kompozisyonu arasında bir fark bulamamışlardır.¹⁴

Bütün bu çalışmaların sonunda β_3 reseptör gen mutasyonu Tip 2 DM gelişimi için bir risk faktörü değildir sonucuna ulaşabiliriz. Bununla birlikte, biz çalışmamızda, β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından TA polimorfizmine sahip olmanın, Türk toplumu için obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve makrovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olabileceğini sonucuna vardık. Aynı zamanda, β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde AA genotipinin diyabetik hastalarda bu

güne kadar tespit edilmediğini saptadık. Çalışma grubumuzda AA polimorfizmi tespit edilen hastaların demografik verilerine bakıldığında, bu hastaların non-obez, oral antidiyabetikle kan şekeri regüle olmayıp 100 ünitenin üzerinde insülinle kabul edilebilir sınırlarda kan şekere sahip, orta yaşta iki kadın olduğu görüldü. Bu olgulara da ileri genetik analizler uygulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Damcı T. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni ve Diyabet. *Aktüel Tıp Dergisi*. 2000;5:26-8.
2. Emorine LJ, Marullo S, Brien-Sutren MM, Patey G, Tate K, Dalavier-Klutchko C, Strosberg AD. Molecular characterization of human β_3 adrenergic receptor. *Science*. 1989;245:1118-21.
3. Ozata M. β_3 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ve non insülin dependent diyabetes mellitus. *Diyabetes Mellitus Mezuniyet Sonrası Eğitim kitabı*. 1997; 81-90.
4. Blin LEN, Strosberg AD. The Human β_3 adrenoreceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15:3-6.
5. Knowler WC. Letter to editor. Association of Trp 64 Arg mutation of the β_3 adrenerjik receptor gene with NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39:1411-2.
6. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insülin dependent diyabetes mellitus and genetic variation in the β_3 adrenergic -receptor gene. *N Eng J Med* 1995;333:382-3.
7. Clement K, Vaisse C, Manning BJ, et al. Genetic variation in the β_3 adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Eng J Med*. 1995;333:352-4.
8. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al. Association of Trp64 Arg mutation of the β_3 adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 1996;39: 349-52.
9. Zhang Y, Wat N, Stratton IM, et al, UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and β_3 adrenergic receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. *Diabetologia* 1996;39:1505-11.
10. Matsushita H, Kurabayashi T, Tomita M, Kato N, Tanaka K. Effects of uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms on body size and serum lipid concentrations in Japanese women. *Maturitas* 2003; 45:39-45.
11. Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. *Pediatr Int* 2003;45:135-41.
12. Okumura K, Matsui H, Ogawa Y, et al. The polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with reduced low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* 2003;52:356-61.
13. Marti A, Corbalan MS, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. *Diabetes Obes Metab* 2002;4: 428-30.
14. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Pohlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, Caucasian postmenopausal women. *Metabolism* 2002;51:801-5.