

Znaczenie polimorfizmu receptora beta-3 adrenergicznego w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała oraz rozwoju otyłości u ciężarnych

The significance of beta-3 adrenergic receptor polymorphism in excessive body gain and obesity development in pregnant women

Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Drews Krzysztof¹, Nowocień Grzegorz², Kaluba-Skotarczak Agnieszka¹, Boć Adrianna¹

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety Katedry Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Miejskiego im. F. Raszei w Poznaniu

Streszczenie

Obecny stan wiedzy pozwala na określenie udziału czynników genetycznych w patologicznym przyroście masy ciała i rozwoju otyłości. Jednym z możliwych kandydatów jest gen receptora β 3-adrenergicznego (ADRB3). Ponieważ zasadniczą funkcją tego receptora jest indukcja procesu termogenezy oraz zwiększenie wydatku energetycznego, zasugerowano znaczenie polimorfizmu Trp64Arg genu ADRB3 w zaburzeniach dotyczących procesów metabolicznych, co wpływa na zaburzenia funkcji adipocytów, prowadzi do nadmiernego przyrostu masy ciała, otyłości i wcześniejszego początku związanych z nią chorób (dyslipidemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II).

Badania prowadzone u ciężarnych dotyczą w większości kobiet z otyłością, cukrzycą ciążową oraz nadciśnieniem ciążowym. W badaniach tych wskazuje się na możliwą korelację wyższych wartości wskaźnika masy ciała (BMI) z występowaniem zmutowanego allele 64Arg. U zdrowych kobiet ciężarnych sugeruje się związek pomiędzy polimorfizmem Trp64Arg receptora ADRB3 a przyrostem masy ciała podczas ciąży. Ponadto u kobiet nosicielek zmutowanego allele 64Arg obserwuje się również większą masę łożysk oraz masę urodzeniową noworodków.

Poniższa praca jest głosem w dyskusji, ponieważ ogranicza się do badania tylko jednej z możliwych przyczyn nadmiernego przyrostu masy ciała i otyłości – polimorfizmu genetycznego receptora β 3-adrenergicznego. Problem ten wydaje się być o wiele bardziej złożony. Wymaga on wyjaśnienia kompleksowego wpływu czynników genetycznych, środowiskowych oraz dalszych badań populacyjnych nad polimorfizmem Trp64Arg genu receptora ADRB3.

Słowa kluczowe: **ciąża / nadmierny przyrost masy ciała / otyłość / receptor β 3-adrenergiczny / polimorfizm genetyczny Trp64Arg /**

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 02.11.2007

Zaakceptowano do druku: 15.12.2007

Summary

The current knowledge allows for the definition of the genetic factors contributing to pathological body mass gain and obesity development. One of the possible candidates is the gene of β 3-adrenergic receptor (ADRB3). Due to the fact that the basic function of this receptor is the induction of thermogenesis process and an increase of energy expenditure, the significance of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene in disturbances of metabolic processes, which may induce disturbances of adipocytes function and lead to excessive body mass gain, obesity and early beginning of diseases connected with obesity (dyslipidemia, obesity, chronic hypertension, diabetes mellitus type II), has been suggested.

The investigations performed in pregnant women concern, in the majority of cases, women with obesity, diabetes mellitus and gestational hypertension. These studies indicate the possible correlation of higher value of body mass index (BMI) with the presence of mutated 64Arg allele. In healthy pregnant women the relationship between Trp64Arg polymorphism of ADRB3 receptor and body gain has been suggested. Additionally, in female carries of the mutated 64Arg allele, a higher placenta mass and birth mass of newborns have been noted.

This publication is merely single voice in the discussion because only one cause of excessive body gain and obesity presented here - Trp64Arg polymorphism of ADRB3 receptor. The problem seems to be more complicated and requires an investigation of the influence of other genetic and environmental factors, and the future populate investigations in Trp64Arg polymorphism of ADRB3 receptor.

Key words: **pregnancy / excessive body gain / obesity / β 3-adrenergic receptor / Trp64Arg genetic polymorphism /**

Wstęp

Podejrzenia o genetyczne tło otyłości nasuwały się już od dawna, szczególnie podczas obserwacji otyłości występującej rodzinie.

Stwierdzono, iż czynniki genetyczne mają bezpośredni wpływ na przyrost masy ciała oraz częstsze występowanie tej patologii wśród potomstwa otyłych rodziców. Pośrednio potwierdzono tę hipotezę w latach 70 i 80 XX wieku w Danii podczas badań prowadzonych w grupach bliźniąt jednojajowych rozdzielonych podczas adopcji i wychowywanych następnie w różnych warunkach środowiskowych. Zaobserwowano wówczas znamienne korelację pomiędzy masą i wskaźnikiem masy ciała (BMI – *body mass index*) bliźniąt jednojajowych i ich biologicznych rodziców, czego nie stwierdzano w wypadku rodziców adopcyjnych [1, 2].

Do tej pory nie udało się wskazać jednego tylko genu odpowiedzialnego za rozwój otyłości. Rokrocznie aktualizowana mapa czynników genetycznych odpowiedzialnych za rozwój otyłości obejmuje m. in. zaburzenia uwarunkowane jednogennowo, które klinicznie objawiają się między innymi pod postacią otyłości. Bardziej prawdopodobnym jest jednak, że otyłość spowodowana jest współdziałaniem kilku genów lub ich wariantów genetycznych. Wprowadzono więc pojęcie genów kandydujących, które związane są z występowaniem fenotypu otyłości. Gen kandydujący do udziału w rozwoju otyłości powinien charakteryzować się ścisłym związkiem z takimi mechanizmami, jak gromadzenie tłuszczu w organizmie, jego dystrybucja w tkankach, wydatek energetyczny oraz mechanizmy przyjmowania i magazynowania składników pokarmowych [3].

Pośród wielu proponowanych kandydatów na szczególnie uwagę zasługują gen receptora insulinowego, leptyny i receptora leptynowego, gen konwertazy dla angiotensyny I, geny dla apolipoprotein, czy geny białek rozpręgających [4, 5, 6].

W ostatnich latach coraz liczniej pojawiają się również publikacje na temat polimorfizmu *Trp64Arg* genu receptora β 3-adrenergicznego (ADRB3), jego roli w procesach metabolicznych i wpływu na przyrost masy ciała oraz patogenzę otyłości [7]. Natomiast bardzo mało badań dotyczy znaczenia polimorfizmu *Trp64Arg* w przyroście masy ciała u kobiet ciężarnych.

Struktura i funkcja receptora β 3-adrenergicznego

W 1984 Arch i wsp. zauważyli, że zależna od katecholamin lipoliza w tkance tłuszczowej brunatnej aktywowana jest dzięki działaniu specyficznego receptora ADRB3 [8].

Dzisiaj wiadomo, że receptor ADRB3 należy do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, składających się z siedmiu hydrofobowych helis transbłonowych. Białko receptorowe ADRB3 składa się z 408 aminokwasów i w 50,7% wykazuje homologię z receptorem β 1, a w 45,5% z receptorem β 2.

Aktywność receptora ADRB3 u człowieka różni się w zależności od jego lokalizacji. Największą ilość receptorów ADRB3 zaobserwowano w tkance tłuszczowej brunatnej, gdzie receptor jest zasadniczym przekaźnikiem stymulacji sympatycznej przy indukcji procesu termogenezy, co powoduje lipolizę trójglicerydów, wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i insuliny w surowicy krwi oraz zwiększenie wydatku energetycznego.

Ekspresja receptora ADRB3 jest modulowana przez wiele czynników humoralnych. Do najczęściej wymienianych substancji należą leptyna i glikokortykoidy. Wysoki poziom stężenia leptyny wpływa na zmniejszenie aktywności receptora, natomiast podanie agonistów receptora ADRB3 powoduje obniżenie stężenia leptyny. Innymi czynnikami wpływającymi na ekspresję receptora ADRB3 jest insulina oraz krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe [9].

Gen receptora ADRB3 zlokalizowany jest u człowieka na chromosomie 8 (8p 1.1-1.2), a jego mRNA ma wielkość 2,3 kilo par zasad [10]. U człowieka, jako u jedyne go gatunku, w pozycji 64 białka receptorowego znajduje się tryptofan, podczas gdy u innych gatunków w tej samej pozycji wbudowana jest arginina. W 1995 roku opisano wariant receptora ADRB3, w którym aromatyczny tryptofan w pozycji 64, w pierwszej helisie transportowej receptora, zastępowany jest przez łańcuchową argininę [11]. Wpływa to na zmianę funkcji receptora lub zakotwiczenia białka receptorowego w błonie komórkowej, konsekwencją czego jest zmiana aktywacji receptora w procesie łączenia się z ligandem. Od obecności polimorfizmu *Trp64Arg* może również zależeć poziom ekspresji receptora ADRB3 i możliwość aktywacji przez selektywnych lub nieselektywnych agonistów.

Badania populacyjne

Badania prowadzone w różnych rejonach świata wskazują na znaczne zróżnicowanie częstości występowania polimorfizmu *Trp64Arg* receptora β 3-adrenergicznego w zależności od przynależności do określonej rasy, populacji czy grupy etnicznej. We wszystkich grupach dominują osobniki o genotypie *Trp64Trp*, a więc reprezentujący typ dziki. Dużo rzadziej spotyka się osobników będących nosicielami zmutowanego allele *64Arg*, wśród nich dominują heterozygoty *Trp64Arg*. Zmutowane homozygoty o genotypie *Arg64Arg* występują bardzo rzadko.

Jako pierwszy wyniki kilkuletnich badań nad częstością występowania polimorfizmu genetycznego receptora β 3-adrenergicznego zebrał i przedstawił w 1997 roku Strosberg [7]. Największy odsetek nosicieli zmutowanego allele *64Arg* stwierdzono u północnoamerykańskich Indian Pima z pustynnej części Arizony, gdzie częstość jego występowania wynosi około 30% i jest najwyższa na świecie. W populacji tej, przez wieki żyjącej niemal w całkowitej izolacji, stwierdza się częściej niż w innych grupach występującą otyłość i związane z nią choroby. Członkowie tej grupy wyraźnie szybciej zaczynają chorować na cukrzycę typu II, a wśród chorych, ten charakterystyczny dla dojrzałego wieku typ cukrzycy, rozpoznaje się czasami nawet u nastolatków.

Zwraca uwagę mała częstość występowania allele *64Arg* wśród zdrowych osobników rasy kaukaskiej, a szczególnie zmutowanego genotypu homozygotycznego. U młodych, zdrowych Duńczyków częstość allele *64Arg* określono na 7%, przy czym w całej 379-osobowej grupie badanej potwierdzono występowanie zaledwie trzech homozygot (*Arg64Arg*) [12].

W badaniach na dużej grupie (1063 osób) z populacji hiszpańskiej, zamieszkującej wybrzeże Morza Śródziemnego, określono częstość występowania allele *64Arg* na 5,1% co jest jednym z najniższych wskaźników częstości nie tylko w populacji kaukaskiej, ale i na świecie [13]. Nieco więcej wynosi częstość występowania allele *64Arg* w rasie żółtej i czarnej. U Chińczyków z Hong Kongu częstość ta wynosi 12,7% (802 badanych osób, 1,7% homozygot). W populacji Afroamerykańskiej, w grupie 340 osób, stwierdzono częstość występowania zmutowanego allele w 10,5% przypadków [14].

Nie stwierdzono natomiast występowania zmutowanych allele dla polimorfizmu *Trp64Arg* w badaniach prowadzonych wśród mieszkańców Nauru, małej wysepki na południowym

Pacyfiku, zamieszkałej przez izolowaną, kilkutysięczną populację wyspiarzy [15].

W Polsce stan wiedzy na ten temat jest raczej skromny. W nielicznych badaniach przeprowadzonych do tej pory częstość występowania zmutowanego allele *64Arg* określono na około 11% [16].

Badania nad wpływem polimorfizmu *Trp64Arg* genu receptora ADRB3 na nadmierny przyrost masy ciała, otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu II

Zainteresowanie badaczy wzbudza nie tylko sam polimorfizm genu, ale przede wszystkim jego ewentualne skutki fenotypowe – wpływ na procesy metaboliczne, przyrost masy ciała i rozwój otyłości. Ponieważ receptor β 3-adrenergiczny bierze czynny udział w termogenezie, lipolizie, wpływa na bilans energetyczny i poziom glikemii można wnioskować, że obecność polimorfizmu genetycznego *Trp64Arg* bezpośrednio oddziałuje na zaburzenie gospodarki lipidowej. Skutkować to może zaburzeniami funkcji adipocytów prowadzącymi do nadmiernego przyrostu masy ciała, a co za tym idzie do otyłości i wcześniejszego początku związanych z nią chorób mieszczących się w pojęciu zespołu polimetabolicznego (dyslipidemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu II) [17, 18]. Wiele opublikowanych wyników badań wskazuje na możliwość potwierdzenia tej hipotezy [19, 20, 21, 22].

W niektórych badaniach z lat 1995-1997 wyższe wartości wskaźnika BMI wiązane były z występowaniem genotypów *Arg64Arg* lub *Trp64Arg*. Potwierdzeniem udziału polimorfizmu *Trp64Arg* w patogenezie nadmiernego przyrostu masy ciała są wyniki badań Thomasa i wsp., którzy stwierdzili związek tego polimorfizmu z rozwojem otyłości, bez wpływu jednak na rozwój cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy dyslipidemii [14].

Pewnym pośrednim dowodem udziału omawianego polimorfizmu w powstawaniu otyłości mogłaby być także oporność nosicieli zmutowanego allele *64Arg* na utratę masy ciała pod wpływem ćwiczeń fizycznych. Mechanizmem tej oporności może być mniejsza wrażliwość zmutowanego receptora na stymulację, która w prawidłowych okolicznościach prowadzi do wzmożonej lipolizy i termogenezy pod wpływem katecholamin wydzielanych podczas wysiłku fizycznego. Obserwacje takie dotyczą populacji japońskich kobiet w okresie okołomenopauzalnym, gdzie połączenie diety i umiarkowanych ćwiczeń fizycznych miało doprowadzić do utraty masy ciała w ciągu trzech miesięcy. W grupie nosicielek allele *64Arg* zaobserwowano trudności w osiągnięciu zamierzonego rezultatu, co może wskazywać na udział tego polimorfizmu w patologicznym gromadzeniu tkanki tłuszczowej [23].

Bardzo istotna dla oceny wpływu polimorfizmu *Trp64Arg* genu receptora β 3-adrenergicznego na wartość BMI jest metaanaliza dokonana w 2001 roku przez Kurokawa i wsp. z wykorzystaniem danych 6582 osobników populacji japońskiej. Potwierdza on hipotezę, że badany polimorfizm koreluje ze wskaźnikiem masy ciała [24]. W 2000 roku Endo i wsp. stwierdzili, że polimorfizm *Trp64Arg* jest jednym z genetycznych czynników ryzyka wystąpienia otyłości u japońskich dzieci [25].

Prawie taka sama liczba opublikowanych badań nie wykazuje związku pomiędzy obecnością polimorfizmu *Trp64Arg* genu receptora ADRB3 a przyrostem masy ciała lub rozwojem otyłości. Jedną z większych badanych grup była populacja niemiecka (6450 osób, lata 1993-1996), gdzie nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem allele *64Arg*, a otyłością, cukrzycą typu II, dyslipidemią czy nadciśnieniem [26]. Związek taki wykluczono też w populacji Finów, gdzie stwierdzono brak korelacji powyższego polimorfizmu z rozwojem otyłości i cukrzycy typu II [27] oraz w badaniach nad populacją Amerykanów pochodzenia meksykańskiego [28]. Wyniki 10-letnich obserwacji nad populacją Japończyków (lata 1990-2000), a także przeprowadzone obserwacje antropometryczne uzupełnione badaniami genetycznymi, pozwoliły wykluczyć udział polimorfizmu *Trp64Arg* genu receptora ADRB3 w przyroście masy ciała [29].

Od niedawna polimorfizm genu receptora β 3-adrenergicznego znalazł się w polu zainteresowania polskich badaczy. W 2003 roku Malczewska-Malec i wsp. badając grupę Polaków z okolic Krakowa (122 otyłych pacjentów, 40 rodzin), stwierdziła brak bezpośredniego związku badanego polimorfizmu z otyłością. Jednak nosiciele zmutowanego allele *64Arg* charakteryzowali się wyższym stężeniem glukozy, insuliny w czasie testu doustnego obciążenia glukozą oraz wyższym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów w teście doustnego obciążenia lipidami [22]. Nie wykazano również związku pomiędzy występowaniem nadwagi oraz cukrzycy typu II a polimorfizmem *Trp64Arg* genu receptora β 3-adrenergicznego u Polaków z okolic Łodzi [16].

Znaczenie polimorfizmu *Trp64Arg* receptora ADRB3 i jego wpływ na przyrost masy ciała i otyłość u kobiet ciężarnych

U kobiet ciężarnych sugerowany jest związek polimorfizmu *Trp64Arg* receptora β 3-adrenergicznego z insulinooportnością, nadmiernym przyrostem masy ciała i następnie z rozwojem otyłości, cukrzycy ciążowej i stanu przedrzucawkowego.

W grupie 126 zdrowych ciężarnych Japonek stwierdzono znaczący związek pomiędzy polimorfizmem *Trp64Arg* receptora ADRB3 a przyrostem masy ciała podczas ciąży. Ponadto w grupie tej, u kobiet nosicielek zmutowanego allele *64Arg*, obserwowano większą masę łożysk oraz masę urodzeniową noworodków [30].

Przeprowadzane badania dotyczą również kobiet z cukrzycą ciążową [31, 32, 33, 34]. W 1999 roku Yanagisawa i wsp. podczas badania wpływu polimorfizmu *Trp64Arg* na przyrost masy ciała ciężarnych diabetyczek narodowości japońskiej (199 kobiet) określił częstość występowania zmutowanego allele *64Arg* aż na 28% [31]. W europejskich badaniach obejmujących rasę kaukaską Festa i wsp. stwierdził obecność allele *64Arg* u 9,15% spośród 179 ciężarnych kobiet Austriaczek, przy czym występowanie zmutowanego allele potwierdzono znacząco częściej w podgrupie pacjentek z cukrzycą ciążową ($n=109$; 26%) w porównaniu do kobiet nieciężarnych ($n=70$; 11%) [32]. W populacji greckiej obejmującej grupę zdrowych ciężarnych oraz kobiet z cukrzycą ciążową (razem 311 kobiet), nie wykazano znamiennej różnicy pojawiania się allele *64Arg* pomiędzy podgrupami z cukrzycą ciężarnych (6,7%) a zdro-

wymi kobietami ciężarnymi (6,9%) [33]. Nie zaobserwowano również związku pomiędzy omawianym polimorfizmem a cukrzycą ciążową w populacji kobiet tajwańskich (299 kobiet ciężarnych, 258 z prawidłowym testem obciążenia glukozą, 41 z nieprawidłowym wynikiem testu). Ciekawą sugestią wynikającą z tego badania jest występujący u nosicielek allele *64Arg*, znacząco wyższy poziom sekrecji insuliny podczas testu obciążenia glukozą (75g doustnie) w porównaniu do kobiet niebędących nosicielkami tego wariantu genetycznego [34].

Ponieważ nadmierny przyrost masy ciała, otyłość i insulinooportność są związane z polimorfizmem *Trp64Arg* i jednocześnie są czynnikami ryzyka wystąpienia preeklampsji, niektóre studia zwracają uwagę na możliwy związek badanego wariantu genetycznego z rozwojem stanu przedrzucawkowego. Otrzymane do tej pory wyniki nie dają jednak jednoznacznych dowodów na udział polimorfizmu *Trp64Arg* w rozwoju tej patologii [35, 36].

W badaniach naszej grupy, prowadzonych wśród zdrowych kobiet ciężarnych z regionu Wielkopolski, częstość występowania zmutowanego allele *64Arg* wynosiła 6,0% i była zbliżona do wyników otrzymanych dla rasy kaukaskiej przez inne grupy badawcze [12, 13, 37]. Częstość ta jest jednak wyraźnie niższa w porównaniu z wynikami otrzymanymi w badaniach przeprowadzonych w Polsce w populacji łódzkiej (11%) [16]. W dalszych analizach w naszym ośrodku, w grupie ciężarnych kobiet z nadmiernym przyrostem masy ciała, częstość występowania zmutowanego allele *64Arg* określono na 10,95% w porównaniu do 6,54% u pacjentek z prawidłowym przyrostem masy ciała podczas ciąży (różnica statystycznie nieistotna, $p=0,1228$). Zaobserwowano również przewagę występowania genotypów *Trp64Arg* oraz *Arg64Arg* nad genotypem dzikim (*Trp64Trp*) w stosunku 20,0% vs 12,0%.

Ciekawym spostrzeżeniem było także stwierdzenie podwyższonego ciśnienia tętniczego u nosicielek zmutowanego allele *64Arg*. Jakkolwiek w naszym badaniu wykluczono pacjentki chore na nadciśnienie tętnicze to można było zauważyć, że w grupie z nadmiernym przyrostem masy ciała ciśnienie tętnicze w krążeniu systemowym było wyższe (bez znamienności statystycznej) [37]. Otrzymane wyniki mogą wskazywać na udział polimorfizmu genetycznego *Trp64Arg* genu receptora β 3-adrenergicznego w patomechanizmie nadmiernego przyrostu masy ciała u ciężarnych w populacji polskiej.

Podsumowanie

Pomimo wysiłków badaczy na całym świecie, obecny stan wiedzy nie pozwala na precyzyjne określenie udziału czynników genetycznych w powstawaniu otyłości. Gen receptora ADRB3 jest jednym z możliwych kandydatów, skupiającym w ostatnich latach uwagę wielu ośrodków badawczych. W tym zakresie istnieje jednak jeszcze kilka punktów wymagających wyjaśnienia.

Jednym z nich jest ewentualny efekt synergistyczny w zakresie wpływu na masę ciała i otyłość, polimorfizmu genetycznego receptora ADRB3 z polimorfizmami innych genów (Arakawa). Badania w tym zakresie dotyczą białka rozprzęgającego UCPI, które jest drugim przekazywaczem w procesie stymulacji receptora β 3-adrenergicznego, stąd zaburzenia jego syntezy i funkcji mogą prowadzić do gromadzenia się tkanki tłuszczowej.

Znaczenie polimorfizmu receptora beta-3 adrenergicznego ...

Współistnienie polimorfizmów – 3826A→G białka UCP1 i *Trp64Arg* genu receptora β3-adrenergicznego może być przyczyną większego gromadzenia tłuszczu niż miałyby to miejsce przy obecności tylko jednego z wymienionych polimorfizmów. Innym przykładem jest synergistyczny wpływ na występowanie otyłości, polimorfizmu receptora ADRB3 oraz polimorfizmów receptora β1 (*Arg389Gly*) i receptora β2 (*Arg16Gly*). Stwierdzono znaczący wzrost BMI u kobiet z genotypem *Gly/Gly* receptora ADRB1 w obecności zmutowanego allele 64Arg receptora ADRB3 [38].

Poniższa praca jest głosem w dyskusji, ponieważ ogranicza się do badania tylko jednej z możliwych przyczyn nadmiernego przyrostu masy ciała i otyłości – polimorfizmu genetycznego receptora β3-adrenergicznego. Problem ten wydaje się być o wiele bardziej złożony. Polimorfizm *Trp64Arg* może wywierać wielokierunkowe działanie na procesy fizjologiczne związane z przemianą materii i termogenezą. Może również modyfikować zmiany w zakresie wskaźnika BMI, ciśnienia tętniczego krwi, jak również procesy reprodukcyjne organizmu.

Dopiero zrozumienie całokształtu tych procesów i ich wzajemnych powiązań pomoże odpowiedzieć na pytanie, czy polimorfizm *Trp64Arg* jest czynnikiem współodpowiedzialnym za powstawanie i rozwój otyłości i innych zaburzeń zespołu polimetabolicznego, a także czy ma bezpośredni wpływ na rozwój otyłości u kobiet ciężarnych.

Praca została zrealizowana ze środków w ramach programu KBN P05E 06128

Piśmiennictwo

- Sorensen T, Price R, Stunkard A, [et al.]. Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*. 1989, 298, 87-90.
- Stunkard A. Genetic contributions to human obesity. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1991, 69, 205-218.
- Beales P, Kopelman P, Vijayaraghavan S, [et al.]. The molecular genetics of obesity. In: Molecular and Genetic Aspects of Obesity. Ed. Bray G, Ryan D. Vol. 5. Clinical Aspects. Louisiana State University Press. London: Baton Rouge, 1996, 534-545.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia L, [et al.]. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996, 84, 491-495.
- Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Nowocień G, [et al.]. Polimorfizm inserycyno-delecyny (VD) genu ACE u kobiet ciężarnych z nadmiernym przyrostem masy ciała. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 539-543.
- Fleury C, Neverova M, Collins S, [et al.]. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 1997, 15, 269-272.
- Strosberg A. Association of β3-adrenoceptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmacol. Sci*. 1997, 18, 449-454.
- Arch J, Ainsworth A, Cawthorne M, [et al.]. Atypical β-adrenoceptor on brown adipocytes as target for anti-obesity drugs. *Nature*. 1984, 309, 163-165.
- Mantzoros C, Qu D, Frederick R, [et al.]. Activation of β(3)adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes*. 1996, 45, 909-914.
- Emorine L, Marullo S, Briand-Sutren M, [et al.]. Molecular characterization of the human β3-adrenergic receptor. *Science*. 1989, 245, 1118-1121.
- Clement K, Vaisse C, Manning B, [et al.]. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*. 1995, 333, 352-354.
- Urhammer SA, Hansen T, Borch-Johnsen K, [et al.]. Studies of the synergistic effect of the Trp/Arg64 polymorphism of the β3-adrenergic receptor gene and the – 3826 A/AG variant of the uncoupling protein-1 gene on features of obesity and insulin resistance in a population-based sample of 379 young Danish subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, 3151-3154.
- Corella D, Guillen M, Portoles O, [et al.]. Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. *J Intern Med*. 2001, 250, 348-360.
- Thomas G, Tomlinson B, Chan J, [et al.]. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000, 24, 545-551.
- Silver K, Walston J, Wang Y, [et al.]. Molecular scanning for mutations in the beta3-adrenergic receptor gene in Nauruans with obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81, 4155-4158.
- Kaszniak J, Błasiak J, Majsterek I, [et al.]. The Trp64Arg beta3-adrenergic receptor amino-acid variant is not associated with overweight and type 2 diabetes mellitus in Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005, 113, 593-597.
- Hoffstedt J, Poirier O, Thorne A, [et al.]. Polymorphism of the human beta3-adrenoceptor gene forms a well conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. *Diabetes*. 1999, 48, 203-205.
- Snitker S, Odeleye O, Hellmer J, [et al.]. No effect of the Trp64Arg beta3-adrenoceptor variant on in vivo lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia*. 1997, 40, 838-842.
- Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L, Tanner K, [et al.]. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes*. 2002, 51, 880-883.
- Kim-Motoyama H, Yasuda K, Yamaguchi T, [et al.]. A mutation of the beta 3-adrenergic receptor is associated with visceral obesity but decreased serum triglyceride. *Diabetologia*. 1997, 40, 469-472.
- Silver K, Mitchell B, Walston J, [et al.]. Trp64Arg beta 3-adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *Hum Genet*. 1997, 101, 306-311.
- Malczewska-Malec M, Wybrańska I, Leszczyńska-Goląbek I, [et al.]. An analysis of the link between polymorphisms of the beta2 and beta3 adrenergic receptor gene and metabolic parameters among Polish Caucasians with familial obesity. *Med Sci Monit*. 2003, 9, 225-234.
- Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, [et al.]. Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003, 27, 1028-1036.
- Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, [et al.]. Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis. *Obes Res*. 2001, 9, 741-745.
- Endo K, Yanagi H, Hirano C, [et al.]. Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000, 24, 443-449.
- Buettner R, Schaffler A, Arndt H, [et al.]. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83, 2892-2897.
- Ghosh S, Langefeld CD, Ally D, [et al.]. The W64R variant of the beta3-adrenergic receptor is not associated with type II diabetes or obesity in a large Finnish sample. *Diabetologia*. 1999, 42, 238-244.
- Hsueh W, Cole A, Shuldiner A, [et al.]. Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma genes and obesity. *Diabetes Care*. 2001, 24, 672-677.
- Koda M, Ando F, Niino N, [et al.]. Association of cholecystokinin 1 receptor and beta3-adrenergic receptor polymorphisms with midlife weight gain. *Obes Res*. 2004, 12, 1212-1216.
- Arakawa M, Kurabayashi T, Tomita M, [et al.]. Polymorphism of the β3-adrenergic-receptor gene associated with maternal body weight gain and fetal body weight. *Int J Gynecol Obstet*. 1998, 62, 243-248.
- Yanagisawa K, Iwasaki N, Sanaka M, [et al.]. Polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and weight gain in pregnant diabetic women. *Diab Res Clin Pract*. 1999, 44, 41-47.
- Festa A, Krugluger W, Shnawa N, [et al.]. Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in pregnancy: association with mild gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999, 84, 1695-1699.
- Alevizaki M, Thalassinou L, Grigorakis S, [et al.]. Study of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor in Greek women with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2000, 23, 1079-1083.
- Tsai P, Ho S, Tsai L, [et al.]. Lack of relationship between beta3-adrenergic receptor gene polymorphism and gestational diabetes mellitus in a Taiwanese population. *Metabolism*. 2004, 53, 1136-1139.
- Zhang C, Williams M, Edwards K, [et al.]. Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene, pre-pregnancy obesity and risk of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005, 17, 19-28.
- Malina A, Laiuuri H, Agatisa P, [et al.]. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor is not increased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, 779-783.
- Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Nowocień G, [et al.]. Polymorphism of the β3-adrenergic receptor (ADRB3) gene and weight gain in pregnant women. *Arch Perinat Med*. 2005, 11, 29-32.
- Sivenius K, Valve R, Lindi V, [et al.]. Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000, 24, 514-519.