

İnsan Obezitesinin Genetiği ve Türk Obezlerde Saptanılan Genetik Defektler

Metin Özata

GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Epidemiyolojik çalışmalar vücut ağırlığındaki %30-70 oranındaki varyasyonların genetik faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. Obezite multifaktöryel bir hastalık olup hem genetik hem de çevresel komponentleri vardır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda monogenik sendromlar dışında mutlaka obezite ile sonuçlanan tek bir genetik defekt veya mutasyon ortaya konamamıştır. Yani obezitenin çoğu polijeniktir. Bir kısım obeziteye eğilim yaratan gen varyantları saptanmışsa da bunlar obezite gelişimi için yeterli değildir.

İnsan obezitesine neden olan major genler henüz bilinmemektedir. Genome wide scan denen gen taramaları çeşitli obez populasyonlarda devam etmektedir. Bu taramalarda Quantitative Trait Locus (QTL) denen genom taramasını tamamlamıştır. Bu çalışmalar Meksikalı Amerikalılar, Fransız aileler, Pima yerlileri ve beyaz Amerikalılarda yapılmıştır. İki çalışma kromozom 2p21 bölgesinin obezite için önemli olduğunu göstermiştir. Bu bölge daha sonra Afrikalı Amerikalılarda benzerlik göstermiştir. Fransız hastalarda yapılan bir taramada 10p11 deki bir lokusun obezite gelişimi için önemli olduğu gösterilmiştir. Alman obez çocuklarda yapılan çalışmalar da bu bulguyu desteklemiştir. Bu sonuçlar 10 nolu kromozomun sentromerine yakın bir alanın obeziteye neden olan önemli bir alan olduğunu göstermektedir. 10p lokusunun Fransız populasyonundaki obezitenin %21-36'sından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Beyaz Amerikalılarda ise kromozom 20q13 bölgesinin obezite ile ilişkisi gösterilmiştir.

Yazışma Adresi :

Metin Özata
GATA Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Etlik, Ankara
Tel : (0.312) 304 42 12
Fax : (0.312) 304 42 00
e-mail : mozata@gata.edu.tr

rilmiştir. Pima yerlilerinde ise bu bölge kromozom 11q'da bulunmuştur. Son zamanlarda metabolik sendrom ile ilgili olarak 3q27 alanı saptanmıştır. Bu bölgede ACRP30/Adiponektin gen bölgesi de bulunmaktadır. Bu bulgular sonucunda obezite ile ilişkili olan ve çoğu çalışmaları desteklenen kromozom alanları kromozom 2 ve 10'dadır. Bu alanlardaki genlerin tanımlanması ve bu farklı loküslerin birbiriyle nasıl etkileşerek obezite gibi kompleks bir fenotipe yol açtığını saptamak ilginç olacaktır. Bölgesel mapping (gen haritalaması) ve gen tanımlamaları henüz tamamlanmamıştır. Bu alanlar çok büyük alanlar olup ileri çalışmalar gerekmektedir. Sonuçta obezitenin birkaç major loküs ile ortaya çıktığı (oligojenik) ve daha sonra birçok polijenik gen (modifiye edici genler) ve çevresel etkenler ile etkilendiği düşünülebilir. Bu nedenle single nukleotid gen polimorfizm çalışmaları (SNP) ileride daha faydalı sonuçlar ortaya koyacaktır.

Obezite ile ilişkili (İ) olan veya birliktelik (B) gösteren genler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Obeziteye neden olabilecek genler

3-AR (B)
Lipoprotein Lipaz (B)
Apolipoprotein D (B)
Apo B (B)
LDL Reseptör (B)
Dopamin reseptör D2 (B)
İnsulin Gen (B)
TNF (İ)
UCP1 (B)
UCP2 (İ)
Acyl Carrier Protein-1 (İ)
Adenozin Deaminaz Gen (İ)
Ob Gen (İ)
IRS-1 (B)
ADD-1/SREBP-1c

Obezite ile birlikte olan sendromlar ise Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Obezite ile birlikte olan sendromlar

Bradet-Biedl
Prader-Willi
Laurence-Moon
Biamond Sendrom II
Alstrom
Cohen
Albright hertediter osteodistrofi

Tek gen mutasyonuna bağlı obezite Tablo 3’de verilen genlerde saptanmıştır.

Tablo 3. Obeziteye neden olan tek gen mutasyonları

Leptin (LEP)
Leptin reseptör (LEPR)
Prohormon konvertaz 11 (PC1)
Pro-opiomelanokortin (POMC) geni
Peroxisome proliferatör aktivated reseptör gama 2 (PPAR)
Melanokortin 4 reseptör gen (MC4-R)
Melanokortin 3 reseptör gen (MC3-R)

Leptin Gen Mutasyonu : İlk kez İngiltere’de yaşayan Pakistan orijinli bir ailede 8 yaşındaki bir kız ve 2 yaşındaki bir erkek kuzende saptanmıştır. Obezite 3-4 aylık iken başlamış ve şiddetli olup hiperfaji vardır. Bu hastaların serum leptin düzeylerinde sıfıra yakın düşüklük vardır. Açlık kan şekeri normal ancak insulin düzeyleri yüksektir. TSH düzeyleri yüksek bulunmuştur. Leptin gen mutasyonlu diğer aile ise bizim saptadığımız Türk ailedir ve 1 kız çocuk ve 3 erişkinde homozigot leptin gen mutasyonu vardır. Bu ailede ayrıca 2 yaşındaki bir çocukta da lomozigot leptin gen mutasyonu saptanmıştır. Bu hastalardan erişkin olanlarda morbid obezite yanında hipotalamik hipogonadizm vardır. Homozigot hastaların plazma leptin düzeyleri sıfıra yakın derecede düşüktür. GH, TSH ve kortizol sekresyonlarının bozuk olduğu ve plazma insulin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak lipid düzeylerinde bozukluk yoktur ve kan basınçları normaldir. Ayrıca sempatik sistem ve immün sistem disfonksiyonu vardır.

Leptin reseptör mutasyonu: 3 obez kız kardeşte saptandı (Fransa). Yüksk leptin düzeyleri vardır. Hiperfaji, şiddetli obezite, hipogonadizm, puberte gelişim bozukluğu, hipotalamik hipotiroidi, hipoglise-miye GH cevabı bozukluğu birlikte bulunur.

Bu tek gen mutasyonları leptin ve melanokortin sisteminin obezite gelişiminde rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır.

PPAR hariç tümünde erken yaşta başlayan obezite vardır.

MC4R mutasyonu dominant geçiş nedeniyle diğerlerinden farklıdır ve endokrin anormallikler yoktur Bu mutasyonların kesin prevalansı henüz bilinmemektedir. MC4R mutasyonunun morbidobezlerde prevalansının %4 olduğu sanılmaktadır ve en sık rastlanan mutasyondur. LEP ve LPR mutasyonları ise çok nadirdir.

Türk Obezlerde Yapılan Genetik Tarama Sonuçları: “Türk Obezite Genom Projesi”

Türk Obezite Genom Projesi 1997 yılında Profesör A. Donny Strosberg (Cochin Institute, Paris) ile ortak bir çalışma olarak başlamış ve ilk aşamada Türk obezlerde beta3 adrenerjik reseptör, uncoupling protein-1 ve lipoprotein lipaz gen polimorfizmini ve metabolik komplikasyonlarla ilişkisini araştırmayı hedeflemiştir. Bulgularımız "International Journal of Obesity" dergisinde 2000 yılında yayınlanmıştır. Bu araştırma sırasında akraba evliliklerinin çok sık olduğu bir Türk ailesinde leptin gen mutasyonu saptanmış ve "Nature Genetics" dergisinde 1998 yılında "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" dergisinde rapor edilmiştir. Son olarak da otozomal dominant geçişli obez hastalarda ve ailelerinde melanocortin 4 reseptör (MCR4) gen mutasyon araştırmamız sonucunda şimdiye kadar taradığımız 40 obez hastanın birinde daha önce saptanmamış orijinal bir mutasyon saptadık ve bu çalışmamız Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism dergisinin 2001 Temmuz sayısında yayınlanmıştır. Çalışmalarımız halen devam etmekte olup meslektaşlarımız çocukluk çağından itibaren obezitesi olan ve birlikte aile öyküsü olan olguları bize yönlendirmeleri halinde ortak çalışma kapsamına alınarak genetik çalışmalarının yapılacağını belirtmek isterim.

A) Türk Obezlerde Beta3 Adrenerjik Reseptör, Uncoupling Protein 1 ve Lipoprotein Lipaz Gen Polimorfizmi ve Metabolik Risk Faktörleri İle İlişkisi

Obezite hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve insülin rezistansı gibi çeşitli metabolik komplikasyonların önemli bir nedenidir (1). Metabolik

hastalıklar kompleks multifaktöryel bir geçiş gösterirler ve birçok faktörden etkilenirler. Leptin geninden başkibirçok genin vücut ağırlığının kontrolünde rolü olduğu gösterilmiştir.

Beta3 adrenerjik reseptör (B3AR) ve uncoupling protein 1 (UCP1) termogeneziste rol oynarlar. Bu genlerin çeşitli toplumlarda obezite ile olan birlikteliği gösterilmiştir. Trp 64 Arg polimorfizmi B3AR geninde saptanmıştır ve bu genetik bozukluğun istihafat metabolizma hızında azalmaya neden olduğu Pima yerlilerinde gösterilmiştir (3). Fransızlarda yapılan bir çalışmada da bu gen defektinin kilo almayı artırdığı saptanmıştır (4). Japon ve Finlilerde yapılan çalışmalarda da bu mutasyonun obezite ve insülin rezistansı ile olan birlikteliği gösterilmiştir (5,6). Ancak diğer bazı çalışmalarda bu birliktelik ortaya konamamıştır (7).

UCP1 geninde ise A-G polimorfizmi vardır ve bunun kilo alımı üzerine etkili olduğu saptanmıştır (8).

Ancak bu genlerin hiçbirini obezite gelişiminde major rol oynamamaktadır.

Lipoprotein lipaz (LPL) ise trigliseritten zengin lipoproteinlerin hidrolizinde rol oynayan önemli bir enzimdir ve ayrıca aktivitesi plazma kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterir. LPL lokuşunda ise Hind III polimorfizmi ve PvuII polimorfizminin hipertrigliseridemi ve koroner arter hastalığı şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir.

LPL, UCP1, ve B3AR genlerinin ürünleri metabolik olarak birbiriyle ilişki içindedir. Adipositlerin sempatik stimülasyonu kısmen B3AR yoluyla hem lipolizin aktivasyonu hem de intrasellüler yağ asitlerinin mitokondriumda kullanımında etkili olur (10). LPL yağ asitlerinin adiposite girmesini katalize eder ve böylece termogenez için yağ asitlerin mevcudiyetini düzenler ve yağ olarak depolanmayı sağlar.

Türk Kalb Çalışması Türk populasyonunda ölümlerin %37'sinden koroner arter hastalığının sorumlu olduğunu göstermiştir (11). Bu nedenle Türk toplumundaki obezlerde bu genlerdeki polimorfizmin metabolik komplikasyon riski ile olan ilişkisini araştırdık. Bulgularımız bazı spesifik gen allellerinin obezitenin metabolik komplikasyonlarının gelişiminde rol oynadığını ve her bir gen bozukluğunun diğeriyle birlikte olması halinde metabolik komplikasyon gelişme riskinin arttığını göstermiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 146 obez hasta (83 erkek ve 63 kadın) (BMI>30 kg/m²) ve 94 obez olmayan (BMI<25 kg/m²) sağlıklı kişi (77 erkek ve 17 kadın) katılmıştır. Kontrol olarak alınan şahıslarda hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabet öyküsü yoktu. Obez hastalardan DNA ekstraksiyonu için 10 ml venöz kan alındı ve bir gecelik açlık sonrası açlık kan şekeri, kolesterol ve trigliserid ölçümleri yapıldı.

B3AR Trp 64 Arg polimorfizmi için uygun primerler ve BSTNI restriksiyon enzimi kullanıldı.

UCP1 A-G polimorfizmi için uygun primerler ve BcII restriksiyon enzimi kullanıldı.

İstatistiksel analiz ² testi ile yapıldı. Grupları karşılaştırılmasında Student-t test, ANOVA ve multiple regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular

Obez ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4'de verilmiştir. Tablodan görüleceği üzere obez hastalarda glukoz, kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 4. Obez ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar değerleri

	Kontrol (n=86)	Obez (n=92)
Vücut kitle indeksi (kg/mg)	22.3±0.2	37.8±5*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114±1	132±2*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	66.5±0.8	83.2±1.5*
Glukoz (mmol/l)	4.38±0.07	5.27±0.11*
Kolesterol (mmol/l)	4.16±0.10	5.30±0.13*
Trigliserit (mmol/l)	1.67±0.07	2.36±0.11*

p<0.05, değerler ort. + SEM olarak verilmiştir.

Allel sıklıkları Tablo 5'te gösterilmiştir. Her bir allel için dağılım veya gen mutasyon sıklığı obez ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur.

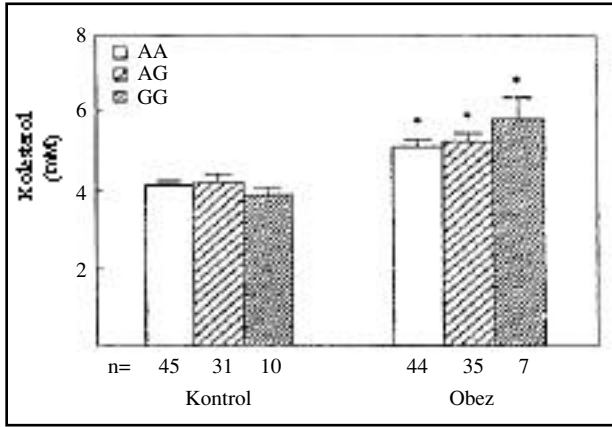
Genotip-Fenotip İlişkisi:

Plazma kolesterol düzeyleri ile bMI arasında UCP1 genotipleri açısından (AA, AG ve GG) anlamlı bir ilişki bulundu. Ayrıca GG alleli taşıyanlarda (homozigotlar) kolesterol düzeyleri diğerlerine göre (heterozigot ve normal) anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 1).

Obez grupta LPL PvuII P+ alleli taşıyanlarda (hem homozigot hem de heterozigotlarda) glukoz seviyesi

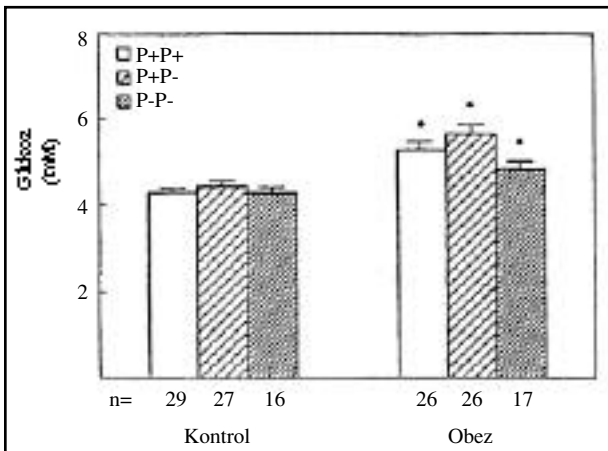
Tablo 5. Obez ve kontrol grubunda 3-AR, UCP-1 ve LPL gen polimorfizmi dağılımı

		Kontrol		Obez		2	<i>p</i> ^a
		n	%	n	%		
B3-AN	Trp64	74	79.6	115	88.5	4.0	0.135
Trp64Arg	Trp64	18	19.4	13	10.0		
	Trp64 Ar g64	1	1.1	2	1.5		
	Arg64 Ar g64						
UCP AG	AA	49	52.1	65	47.8	1.99	0.370
	AG	33	35.1	59	43.4		
	GG	12	12.8	12	8.8		
LPL <i>Hind</i> III	H+H+	55	61.1	75	56.4	0.79	0.674
	H+H-	31	34.4	49	36.8		
	H-H-	4	4.4	9	6.8		
LPL <i>Pvu</i> II	P+P+	31	39.2	37	34.9	0.52	0.770
	P+P-	31	39.4	47	44.3		
	P-P-	17	21.5	22	20.8		

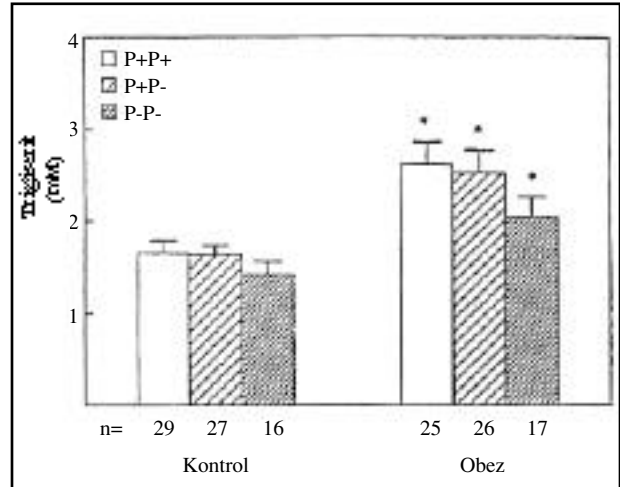


Şekil 1. UCPI A-G varyant genotipine göre obez ve kontrol grubunda plazma kolesterol düzeyleri **P*<0.05 GG ve AG, *p*<0.05 GG ve AA için.

taşıyıcı olmayanlara göre yüksek bulundu (Şekil 2). Benzer bir trend trigliserit seviyeleri için de saptandı (Şekil 3).



Şekil 2.

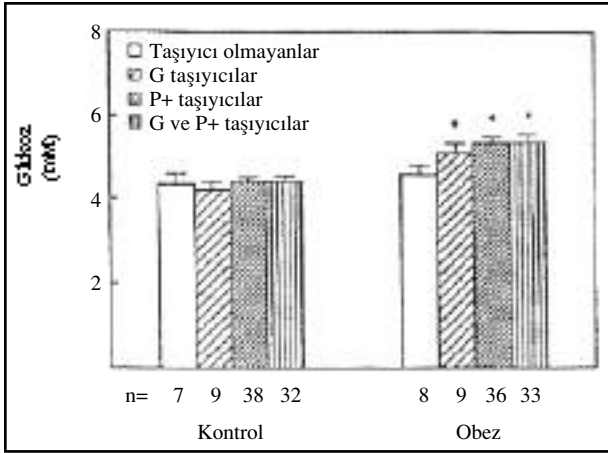


Şekil 3. LPL *Pvu* II genotipine göre obez ve kontrol grubunda plazma trigliserit düzeyleri.

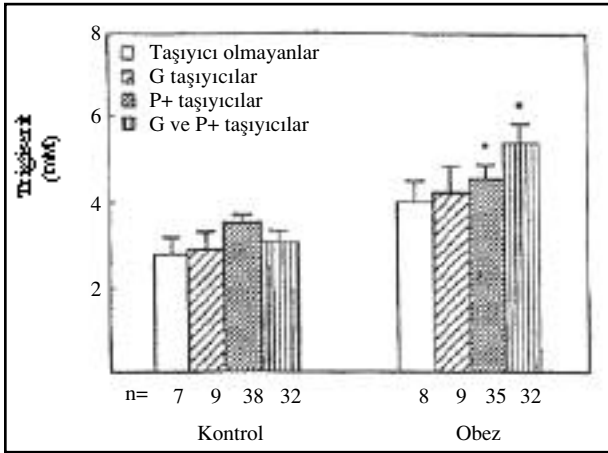
P+ ve G allelinin her ikisini taşıyan obez hastalarda glukoz seviyelerinin taşıyıcı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (Şekil 4). Diğer genotipler için anlamlı bir fark bulunmadı.

P+ ve G allelini beraberinde taşıyanlarda ise trigliserid düzeyleri taşıyıcı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 5).

Glukoz, kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile genotip arasında kontrol grubunda anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4. UCP1 A-G ve LPL PvuII genotipine göre şişman ve kontrol grubunda plazma glukoz düzeyleri.



Şekil 5. A-G UCP1 ve LPL PvuII genotipine göre obez ve kontrol grubunda plazma trigliserit düzeyleri. *p<0.05.

Tartışma

Bu çalışma spesifik gen allellerinin hem tek başına hem de birlikte bulunduğu obezitenin metabolik komplikasyonların kötüleşmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir.

B3AR, UCP1 ve LPL gene polimorfizm sıklığı diğer popülasyonlara benzer bulunmuştur (1,4,12,13). Bu genler ayrı ayrı ele alındığında obezite gelişimi için major bir etkilerinin olmadığı görülmektedir.

Ancak bulgularımız B2AR den çok UCP1 ve LPL gen polimorfizminin komplikasyonların gelişiminde daha etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle G ve P+ allellerinin birlikteliği glukoz ve trigliserid yüksekliği ile birliktelik göstermektedir. Ancak aynı durumun kontrol grubunda saptanmamış olması bu gen etkisinin obezite mevcudiyetinde etkili olduğunu göstermiştir. Diğer aday genlerle ve diğer popu-

lasyonlarda da daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bulgularımız spesifik gen allellerinin obezitenin metabolik komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığını ve birlikte olduklarında bu etkinin veya riskin daha da arttığını göstermiştir.

B) Leptin Gen Mutasyonu Saptanan Türk Aile

Yukarıda belirtilen çalışma sırasında 10 kadar obez hastanın plazma leptin düzeylerinin BMI'lerine uygun olmayan şekilde düşük olduğunu saptadık. Bu hastalarda leptin gen mutasyonu bu nedenle araştırılırken bir hastada leptin gen mutasyonu saptandı. Daha sonra bu hastanın ailesini araştırdığımda akraba evliliklerinin çok fazla olduğunu saptadım. İlginç olan nokta bu mutasyon ob/ob farede saptanan mutasyonun aynıydı. Yani ikisinde leptin geninin 3 numaralı ekzonunda 105 nolu kodondadır. Ancak bizim mutasyonumuz missense bir mutasyon iken ob/ob faredeki nonsense bir mutasyondur (14).

Bu ailede 1998 yılında 3 homozigot hasta saptadık Bunlar bir kız çocuğu, bir erişkin erkek ve bir erişkin kadındır. Ailenin diğer üyeleri heterozigot veya normal allel taşıyorlardı. Daha sonra 1999 yılında bir erişkin homozigot kız hasta daha saptadık. Bu ailede 2 yaşındaki erkek bir çocukta yine homozigot leptin gen mutasyonu saptandı. Toplam olarak 2 çocuk ve 3 erişkin hastada homozigot leptin gen mutasyonu saptanmış oldu. Homozigot hastaların belirgin özelliği morbid obezite olması ve erişkinlerde ise hipotalamik hipogonadizm olmasıdır. Daha önce 1997 yılında İngiltere'de Dr. O'Rahilly grubu tarafından Pakistan orijinli bir ailede 2 çocukta leptin gen mutasyonu saptanmıştı. Ancak erişkin yaşa ulaşmış ilk leptin gen mutasyonu hastalar bizim olgularımızdır. Erişkin hastalarda hipogonadizm olması leptinin reproduktif sistem gelişiminde ve puberteye girişte ne kadar önemli olduğunu gösteren ilk bulgudur. Bu ailede 7 obez çocuk erişkin yaşa ulaşmadan çeşitli enfeksiyonlar neticesi ex olmuştur (15).

Bu hastalarda saptanan diğer klinik özellikler şunlardır:

- 1) Hiperfaji
- 2) Normal doğum kilosu olması ancak sonra hızla morbid obezite gelişmesi
- 3) Devamlı gıda arama davranışı
- 4) Arteriyel kan basıncının normal olması

- 5) Sempatik sinir aktivasyonunun düşük olması
- 6) Erişkinlerde hipogonadizm olması
- 7) Beyin hacimlerinde küçüklük

Saptanan hormon defektleri şunlardır:

- 1) Leptin plazma düzeyleri sifıra yakın derecede düşüktür ve diurnal ritm bozulmuştur. Gece normal kişilerde görülen pik yoktur.
- 2) Homozigot çocukta subklinik hipotiroidi vardır. Erişkinlerde tiroid hormon testleri normaldir. Ancak erişkinlerde 24 saatlik TSH ritmi bozuktur. Bu bulgu leptinin TSH sekresyonunda kısmen rol oynadığını düşündürmüştür.
- 3) Growth hormon sekresyonu 24 saat boyunca düşüktür. Bazal ve insulin hipoglisemi testine GH cevabı yoktur. Ayrıca GHRH+ GHRP-6 stimülasyon testine GH cevabı yoktur. (Özata M, Dieuguez F, Dr. FF Caseuneva baskıda, JCEM). Normal kişilerde GH ve leptinin 24 saatlik ritminde negatif bir korelasyon vardır. Bu bulgular leptinin GH sekresyonunda rol oynadığını göstermektedir. Ancak bu GH sekresyon defektine rağmen hastaların boyları normaldir. Bu durumu insülin veya diğer growth faktörlerin bu hastaların normal boyda olmasını sağlamış olabileceği şeklinde açıklamazdayız.
- 4) Kortizol-ACTH diurnal ritm bozuktur. 1 mg dekzametazon supresyon testine normal cevap vardır.
- 5) İmmün sistem parametrelerinde değişiklikler saptanmıştır.
- 6) Aldosteron-renin aksında değişiklikler saptanmıştır.
- 7) Superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerde defekt vardır (16).
- 8) Plazma Se, Mn ve Zn düzeyleri düşük bulunmuştur.
- 9) Tüm olgularda hiperinsulinemi vardır ancak bir olguda aşikar diabetes mellitus gelişmiştir.
- 10) Plazma lipidlerinde belirgin bir anormallik yoktur. Bu da leptin rezistansının periferden çok santral olduğunu gösterir.
- 11) Erkek hastada osteopeni, kadın hastalarda normal BMD saptanmıştır. PTH ve kalsiyum düzeyleri bazı hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu bulgular leptinin kemik ve kalsiyum-PTH metabolizmasında rol oynadığını göstermektedir.

Bu bulgular leptin yetmezliğinin multipli hormon defektine, immün sistem ve antioksidan sistemde bozukluğa neden olduğunu göstermiştir. Bu aileden 7 çocuğun erken yaşlarda öldüğü de gözönüne alınırsa leptinin yaşam için ne kadar gerekli bir hormon olduğu ortaya çıkmaktadır. Leptin yetmezliği durumunda morbid obezite ve onun sekeller yanında hipogonadizm ve birlikte birçok hormonal defekt vardır. O nedenle Leptin sadece ağırlık veya iştah üzerinde rolü olan bir hormon olmayıp birçok sistem ve hormon üzerinde regülatuar görevleri olan bir hormondur. İleri çalışmalarla leptinin insan fizyolojisindeki rolü daha iyi ortaya konacaktır.

C) Melanokortin 4 Reseptör (MC4R) Gen Mutasyonu Saptanan Türk Aile

MC4R'ü gıda alımında rol oynayan bir reseptördür. Alfa MSH bu reseptörü stimüle ederken Agouti related peptid (AGRP) inhibe eder. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda obezlerde en fazla saptanan gen mutasyonudur (%2-4). Biz 40 otozomal dominant obezitesi olan olguda MC4R gen sekansı yaparak bir kadın hastada N276S heterozigot mutasyonu saptadık (17). Bu hastanın kız kardeşinde de aynı heterozigot mutasyon saptanmıştır. Bu hastalarda da morbid obezite mevcuttur. Her ikisinde hipertansiyon saptanmıştır. Birinde tip 2 diabetes mellitus saptanmıştır. Ancak diğer hormonlarında herhangi bir anormallik yoktur. Boyları normaldir. Reprodüktif sistem anormalliği yoktur. Daha önce saptanan MC4R mutasyonlu olgularda da hormon defekti saptanmamıştır. Tek gen mutasyonuna bağlı obezite de endokrin defekt olmayan tek gen bozukluğu MC4R gen mutasyonudur. Ancak bizim bu iki olgumuzda psikiyatrik bozukluk saptadık. Birisinde bipolar affektif bozukluk diğerinde siklotomia mevcuttu. Bunun bir raslantısal birliktelik mi yoksa bu gen defektine mi bağlı olduğu ileri çalışmalarla aydınlatılacak bir husustur. Bu kardeşlerin kemik mineral dansitelerinde de bir anormallik saptamadık. MC4R gen bozukluğ nonsendromik obeziteye neden olmakta ancak endokrin bir bozukluk yapmamaktadır diyebiliriz. Sadece 40 obez olguda bir defekt bulmamız bu mutasyonun sık olduğunu düşündürmüştür.

Teşekkür

Bu çalışmalarda katkıları bulunan Dr. Proenza, Prof. Dr. AD. Strosberg (Cochin Institutue, Paris), Dr. Julio Licinio (UCLA, California), Dr. Sinan

Çağlayan, Dr. Mehmet Mergen (GATA) ve Dr. Hatice Mergen, Prof. Dr. Cihan Öner ve Prof. Dr. Reyhan Öner'e (H.Ü., Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü) ve her zaman desteklerini aldığım bölümümüz Hocalarına teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Vohl MC, Lamarche B, Moorjani S, et al. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism modulates plasma triglyceride level in visceral obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**: 714-720, 1995.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**: 425-432, 1994.
3. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. A time of onset of non-insulin dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3 adrenergic receptor gene. *N Eng J Med* **333**: 352-354, 1995.
4. Clement K, Vaisse C, Manning BS, et al. Genetic variation in the beta3 adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbidobesity. *N Eng J Med* **333**: 352-354, 1995.
5. Kadawaki R, Yasuda K, Iwamoto K, et al. A mutation in the beta 3 adrenergic receptor gene is associated with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Commun* **215**: 555-560, 1995.
6. Widen E, Lehto M, Kanninen T, et al. Association of a polymorphism in the beta 3 adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* **333**: 348-351, 1995.
7. Strosberg AD. Association of beta 3 adrenergic receptor polymorphism with obesity and diabetes: current status. *Trends Pharmac Sci* **18**: 449-454, 1997.
8. Clement K, Ruiz J, Cassard-Doucier AM, et al. Additive effect of A-G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and Trp64Arg mutation of the beta 3 adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes* **20**: 1062-1066, 1996.
9. Palou A, Pico C, Bonet ML. Molecules in focus: uncoupling protein. *Int J Biochem Cell Biol* **30**: 7-11, 1998.
10. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et al. Turkish heart study: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Lipid Res* **36**: 839-859, 1995.
11. Ahn YI, Kamboh MI, Hamman RF, et al. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease. *J Lipid Res* **34**: 421-428, 1993.
12. Gerdes C, Gerdes LU, Hansen PS, et al. Polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with plasma lipid concentrations in 40-year-old Danish men. *Circulation* **92**: 1765-1769, 1995.
13. Jema R, Tuzet S, Portos C, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism: association with hypertriglyceridemia and body mass index in obese people. *Int J Obes* **19**: 270-274, 1995.
14. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A Leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics* **18**: 213-215, 1998.
15. Özata M, Özdemir İÇ, Licinio J. Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction in patients with a missense human leptin gene mutation: new targets for leptin action and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clinical Endocrinol Metab* **84**: 3686-3695, 1999.
16. Ozata M, Uckaya G, Aydın A, Isimer A, Ozdemir IC. Defective antioxidant defense system in patients with a human leptin gene mutation. *Horm Metab Res* **32**: 269-272, 2000.
17. Mergen M, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001.