

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Beta-3 Adrenerjik Reseptör ve Trp64Arg Polimorfizminin Rolünün Belirlenmesi: Sistemik Derleme

Determining the Role of Beta-3 Adrenergic Receptor and Trp64Arg Polymorphism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review

¹ Dilan AŞKIN ÖZEK^a, ² Songül ÜNÜVAR^b

^aFırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Elazığ, Türkiye

^bİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Malatya, Türkiye

ÖZET Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda yaygın görülen kısırlık ve gebelik komplikasyonları gibi önemli üreme bozukluklarına neden olan aynı zamanda insülin direnci, diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar ve psikolojik sorunların eşlik ettiği heterojen bir hastalıktır. Hormonal dengesizlik, insülin direnci, obezite, inflamasyon ve genetik faktörler PKOS'un en önemli nedenleridir. PKOS'un nedenleri ve sonuçları arasında birbirini tetikleyen bir kısır döngü söz konusudur. Genetik faktörler, bu yaygın endokrin bozukluğun gelişiminde önemli rol oynar. Son zamanlarda PKOS'un etiopatogenezinin araştırılmasında özellikle gen mutasyonları ve polimorfizmlerin etkisine odaklanılmıştır. Genetik özelliklerin belirlenmesiyle erken teşhis ve hedefe yönelik tedavilerin yapılması PKOS'un uzun vadeli komplikasyonlarının da azaltılmasına önemli bir katkı sağlayacaktır. PKOS'ta, sürekli gonadotropin ve beta adrenerjik reseptör (β -AR) uyarımı nedeniyle yumurtalıklarda steroid üretimi artar. Ayrıca obezitede artan sempatik aktivite, adipoz dokuda katekolamin direnci ve β 3-AR duyarısızlaşmasına neden olmaktadır. β 3-AR duyarısızlaşması lipolizi azaltır ve yağ depolarını artırarak obezite ve inflamasyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu durum PKOS'ta görülen neden ve sonuçlar arasındaki kısır döngüye katkı sağlar. Glukoz, lipid, enerji metabolizması ve insülin direncinde önemli rolleri olan β 3-AR'ye ait Trp64Arg gen polimorfizmi, β 3-AR'nin fonksiyonlarını azaltır. Daha önce Trp64Arg polimorfizmi insülin direnci, diyabet, enerji metabolizmasının bozulması, kilo alımı, infertilite ve kan lipid düzeylerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Trp64Arg polimorfizminin PKOS için kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemenin amacı, PKOS'lu kadınlarda β 3-AR'nin Trp64Arg gen polimorfizminin rolünü belirlemeye yönelik literatür bilgileri sunmaktır.

ABSTRACT Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous disease that causes significant reproductive disorders such as infertility and pregnancy complications, which are common in women of reproductive age and are accompanied by metabolic disorders and psychological problems such as insulin resistance, diabetes, and obesity. Hormonal imbalances, insulin resistance, obesity, inflammation, and genetic factors are the most important causes of PCOS. There is a vicious circle between the causes and consequences of PCOS. Genetic factors play important roles in the development of this common endocrine disorder. Recently, research on the etiopathogenesis of PCOS has focused on the effects of genetic mutations and polymorphisms. Early diagnosis and targeted treatment by determining genetic characteristics will significantly contribute to reducing the long-term complications of PCOS. In PCOS, steroid production increases in the ovaries owing to continuous gonadotropin and beta-adrenergic receptor (β -AR) stimulation. In addition, increased sympathetic activity in obesity causes catecholamine resistance and β 3-AR desensitization in the adipose tissue. β 3-AR desensitization reduces lipolysis and increases fat stores, paving the way for the development of obesity and inflammation. This contributes to the vicious circle between the causes and effects of PCOS. The Trp64Arg gene polymorphism of β 3-AR, which plays important roles in glucose and lipid metabolism, energy metabolism, and insulin resistance, reduces the function of β 3-AR. The Trp64Arg polymorphism is associated with insulin resistance, diabetes, impaired energy metabolism, weight gain, infertility, and increased blood lipid levels. It is thought that the Trp64Arg polymorphism may be associated with poor prognosis in PCOS. This review aimed to provide literature information to determine the role of the Trp64Arg gene polymorphism in β 3-AR in women with PCOS.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; beta-3 adrenerjik reseptörler; Trp64Arg polimorfizmi; insülin direnci

Keywords: Polycystic ovary syndrome; beta-3 adrenergic receptors; Trp64Arg polymorphism; insulin resistance

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Aşkin Özek D, Ünüvar S. Polikistik over sendromlu kadınlarda beta-3 adrenerjik reseptör ve Trp64Arg polimorfizminin rolünün belirlenmesi: Sistemik derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(2):99-107.

Correspondence: Dilan AŞKIN ÖZEK
Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Elazığ, Türkiye
E-mail: daskin@firat.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 06 Jan 2024 **Received in revised form:** 06 Mar 2024 **Accepted:** 27 Mar 2024 **Available online:** 01 Jul 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda yaygın görülen endokrin ve metabolik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütüne göre üreme çağındaki kadınların %3,6'sı (116 milyon) PKOS'tan etkilenmektedir.¹ Rotterdam 2003 kriterlerine göre küresel olarak, PKOS görülme sıklığı %4-21 arasında değişmektedir.² Görülme sıklığındaki geniş aralık etnik farklılıklar, çalışma popülasyonunu tanımlamak için kullanılan yaklaşımların çeşitliliği ve temel PKOS özelliklerini değerlendirmek için farklı yöntemlerin kullanılmasıyla açıklanmaktadır.³ PKOS, çoğunlukla hiperandrojenizm, oligomenore, amenore veya kronik anovulasyon olarak kendini gösteren yumurtlama disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisi ile karakterize bir hastalıktır.⁴ PKOS'un semptomları; ergenlikten menopoza kadar olan süreçte kısırlık ve gebelik komplikasyonları dâhil ciddi üreme bozukluklarını, insülin direnci, diyabet ve obezite gibi metabolik bozuklukları ve beraberinde eşlik eden psikolojik sorunları içermektedir.^{5,6}

FİZYOATOLOJİSİ

PKOS'un patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Genetik, metabolik, fetal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlere dayanır. Bu faktörlerin görece önemi, kişiler arasında farklılık göstermektedir.⁷ PKOS'lu kadınlarda androjenin ana kaynağı yumurtalıklardır. Sağlıklı kadınlarda adrenal bezlerde adrenokortikotropik hormona (ACTH) ve yumurtalıklarda lüteinleştirici hormona (LH) yanıt olarak androjen salgılanmaktadır.⁷ Androjen miktarının yaklaşık olarak yarısı doğrudan salgılanmayla üretilirken geriye kalanı 17-ketosteroidleri androstenediona dönüştüren enzimlerin senteziyle oluşur.⁸ Ayrıca PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısında fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm bulunur. Bu durum çoğunlukla ACTH'ye yanıt olarak 17-ketosteroid ve dehidroepiandrosteronun salgısındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Her iki bez tarafından aşırı androjen salgılanmasının en olası nedeni, androjen biyosentezinde hız sınırlayıcı adım olan sitokrom P-450c17'nin 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz'ın anormal aktiviteleri ile ilişkili olduğu önerilmiştir.⁹ İnsülin direnci ve metabolik etkilerine karşı bir cevap olan hiperinsülinemi de yumurtalıklarda androjen üretimini hem doğrudan

hem de dolaylı olarak artırmaktadır.⁷ Hiperinsülinemi, PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı, Tip 2 diyabet ve obezite riskini artırır. Aynı zamanda obezite; insülin direnci ve dolaşımdaki yüksek androjenler, artan sempatik sinir aktivitesi ile ilişkilidir.⁷ PKOS'un nedenleri ve sonuçları arasında birbirini tetikleyen bir kısır döngü söz konusudur.

KOMPLİKASYONLARI

PKOS, fizyopatolojisinde rol oynayan polikistik over morfolojisi, hormon dengesizliği, insülin direnci, diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar nedeniyle, heterojen klinik özelliklere sahiptir. Mevcut patolojiler, yumurtalık ve foliküler olgunlaşma bozuklukları sonuç olarak kısırlığa neden olur.¹⁰ Hiperandrojenemi, yüzde veya vücutta aşırı kıllanma (hirsutizm), akne ve erkek tipi kellik (alopesi) gibi sonuçlara yol açar. Bu sendrom hiperandrojenizm ile ilişkili olarak kısırlık, insülin direnci, Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler bozukluklar ve endometriyal kanser gibi kronik komplikasyonların riskini artırır.¹¹⁻¹³

İnsülin direnci ve pankreas β -hücre disfonksiyonunun PKOS'lu kadınlarda sık görülen ikincil hastalıklar olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci, insülinin periferik hedef dokular üzerinde beklenenden daha az bir biyolojik etki ürettiği ve hiperinsülinemiye yol açan dismetabolik bir durum olarak tanımlanmıştır.¹⁴ PKOS'un üreme sistemi üzerinde farklı etkilerinin bulunduğu bilinmekle birlikte, patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'lu kadınlarda gözlenen patofizyolojik bozukluklara üreme, psikolojik ve metabolik bozukluklar da eşlik eder.

TANI

PKOS tanı ve tedavisinde farklı yaklaşımların bulunmasının yanı sıra tanı ve tedavide multidisipliner çalışma ve araştırmaları gerektiren kompleks bir hastalıktır. PKOS'lu kadınlar arasında fenotip ve semptomlardaki belirgin farklılıklar, genellikle gecikmiş tanıya ve sadece semptomatik tedavilerin uygulanmasına neden olmuştur. Örneğin PKOS'lu kadınların hepsinde polikistik yumurtalıklar olmadığı gibi yumurtalık kisti olan kadınların hepsinde de PKOS varlığından söz etmek mümkün değildir. Son yıllarda

PKOS'un tanı ve tedavisinde belirli kriterler tanımlanmıştır.^{3,15,16}

2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri [National Institutes of Health (NIH)] tarafından düzenlenen PKOS çalıştayında semptomlara göre 4 fenotip tanımlanmıştır:

1. Hiperandrojenizm+yumurtlama bozukluğu+polikistik yumurtalık morfolojisi olan,
2. Hiperandrojenizm+yumurtlama bozukluğu olan,
3. Hiperandrojenizm+polikistik yumurtalık morfolojisi olan ve
4. Yumurtlama bozukluğu+polikistik yumurtalık morfolojisi olan hastalar.¹⁷

Fenotipler tanı konulmasını hızlandırmış olsa da hâlâ tanı ve tedavi uzman görüşü ile belirlenmektedir.³

Yıllar içinde tanım aralığı daha da genişleyen ve katılan PKOS'un bugüne kadar birden fazla tanımı yapılmıştır. NIH 2012 değerlendirmesi dışında, 2003 yılında Rotterdam Konsensusunda ise tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve diğer endokrinopatilerin yokluğunda kronik anovulasyon/oligomenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik görümlü overler gibi kriterlerin en az 2'sinin bulunmasını PKOS olarak tanımlamışlardır. 2006 yılında Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği PKOS'u "klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile menstrüel disfonksiyon ve/veya polikistik over morfolojisi gibi kriterlerin her ikisinin de mevcut olması" olarak tanımlamıştır. Tablo 1'de bahsedilen 3 farklı PKOS yaklaşımı ile ilgili kriterler sunulmuştur.

TEDAVİ

Tedavide herhangi bir farmakolojik veya cerrahi müdahaleye başlanmadan önce, aşırı kilolu kadınlarda kilo verme, düzenli egzersiz, sigara ve alkol tüketiminin azaltılması veya bırakılması önerilmektedir.¹⁶ Obezitenin anovulasyon, gebelik kaybı ve gebelik komplikasyonları (preeklampsi, gestasyonel diyabet vb.) ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir.^{18,19}

PKOS'lu kadınların yaklaşık %30-50'si aşırı kilolu veya obez grubundadır. Ayrıca hastaların büyük kısmında karın bölgesinde fazla miktarda yağlanma gözlenmektedir.²⁰ Çalışmalarda, PKOS'lu obez kadınların %25-35'inin 30 yaşına kadar ya bozulmuş glukoz toleransına ya da Tip 2 diyabete sahip olacağı gösterilmiştir.²¹ Her ne kadar cerrahi ve farmakolojik tedavilerin etkili olduğu gösterilmiş olsa da sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesi, kalorisi düşük diyetlerin uygulanması bu hastalarda kilo kaybını kolaylaştırarak insülin direncini azaltabilir.²²

İnfertilitenin tedavisinde ovulasyonu uyarmak için önerilen birinci basamak tedavi, antiöstrojen bir ilaç olan klomifen sitrattır.^{23,24} Birinci basamak tedavinin gebelikle sonuçlanmaması durumunda gonadotropinlerin kullanılması veya laparoskopik yumurtalık cerrahisi önerilmektedir.^{25,26} Üçüncü basamak tedavi *in vitro* fertilizasyondur.²⁷

İnsülin direncini azaltmak ve kan glukoz seviyesini düzenlemek için metformin ilk tercih edilen oral antidiyabetik ilaçtır. Ancak metformin kullanımı glukoz intoleransı olan PKOS'lu kadınlarla sınırlandırılmalıdır. Literatürdeki güncel verilere göre metforminin ovulasyon uyarımında rutin kullanımının klomifen sitrata üstünlüğü veya beraber kullanımda katkısı görülmemiştir.^{16,24} Ayrıca aromataz inhibitör-

TABLO 1: PKOS tanı kriterleri.

NIH 1990	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/ Amerikan Üreme Tıbbi Derneği Rotterdam 2003	Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği 2006
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik anovulasyon • Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri [Diğer etiyolojilerin (örneğin konjenital adrenal hiperplazi) dışlanmasıyla] (Her iki kriter de olmalı)	<ul style="list-style-type: none"> • Oligo ve/veya anovulasyon • Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri • Polikistik yumurtalıklar (Üç kriterden en az ikisi olmalı)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri • Yumurtalık fonksiyon bozukluğu (Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik yumurtalık morfolojisi) (Her iki kriter de olmalı)

PKOS: Polikistik over sendromu.

lerinin rutin ovulasyon uyarımı amacıyla klinik kullanımını önermek için de şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır.¹⁶

PKOS'ta kişiye özgü tedavinin standart tedavilerden daha etkili olduğu gözlenmektedir. Ayrıca erken tanı ve tedavi, hastanın yaşam kalitesini artırarak, sağlık harcamaları üzerindeki yükü de azaltacaktır.

GENETİK FAKTÖRLER

PKOS'un etiyojisinde çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler de rol oynamaktadır. Son kanıtlar, klinik ortamda tanımlanan PKOS hastaları ile genel popülasyon arasında fenotip, etnik köken ve morbidite açısından anlamlı bir farklılık olduğunu göstermektedir.³ PKOS'un, bazı popülasyon ve ailelerde beklenenden daha fazla görülmesi güçlü kalıtsal bir bileşene sahip olduğunu gösterir. PKOS'un etiopatogenezinde birçok genin rol oynadığı öne sürülmüş, mutasyonların ve/veya polimorfizmlerin varlığı keşfedilmiştir.²⁸ Yumurtalıkları doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen tüm genlerin/mutasyonların PKOS ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Genetik alanda yapılan birçok çalışmada bu sendrom ile ilişkili genler ve genetik polimorfizmler hâlâ tam olarak aydınlatılmamıştır.²⁹ Bunun nedeni PKOS'un poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olmasıdır.

PKOS'un gelişiminde aday genleri belirlemek amacıyla genom çapında ilişkilendirme çalışmaları [Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları (Genome Wide Association Studies "GWAS")] da yapılmıştır. Bugüne kadar çeşitli popülasyonlar üzerinde 6 GWAS çalışması yapılmış bu çalışmaların ikisi Han Çinlisi, ikisi Kore ve diğer ikisi de Avrupalı kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda toplam 19 gen lokusu PKOS ile ilişkilendirilmiştir. 19 gen lokusunun 11'i Avrupa, Kore ve Han Çinlileri ırklarında ortak bulunmuştur. Buna göre 11 aday gen belirmiştir. Bu 11 gen: *DENND1A*, *ERRB4*, *KRR1*, *YAP1*, *C9orf3*, *RAB5B*, *THADA*, *FSHB*, *ARL14EP*, *NEIL2*, *GATA4*'tür.²⁸

GWAS çalışmaları dışında PKOS patogenezi ile PKOS'un klinik ve biyoklinik tablosu da aday gen seçiminde belirleyici bir diğer yaklaşım olmuştur. Bu nedenle üreme sistemi, insülin metabolizması, enerji

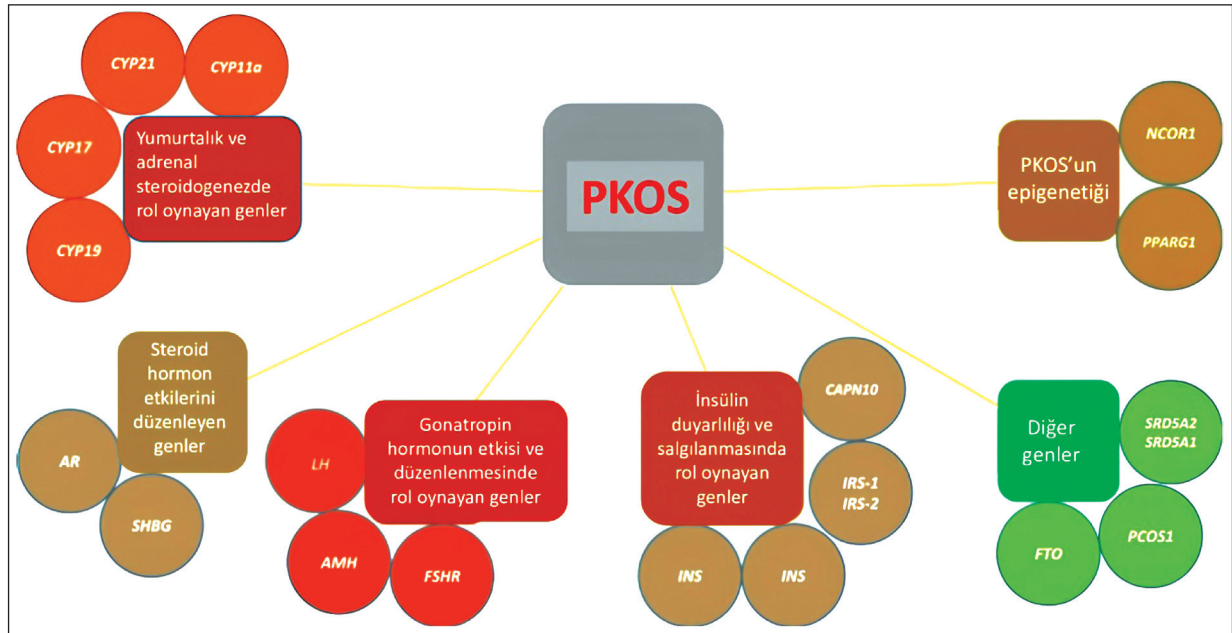
düzenlemesi, overleri doğrudan ya da dolaylı yoldan etkileyen tüm genler aday olarak değerlendirilerek bu genler üzerinde çalışmalara öncelik verilmiştir. Yumurtalık ve adrenal stereogenezde rol oynayan genler (*CYP21*, *CYP19*, *CYP17*); steroid hormon etkililiğinde rol oynayan genler [androjen reseptör (AR) geni, seks hormon bağlayıcı globulin geni]; gonadotropinin metabolizmasında rol oynayan genler (anti-Müllerian hormon, folikül stimulan hormon reseptör, LH), insülin metabolizmasında rol oynayan (insülin reseptörü, insülin benzeri büyüme faktörü-2 vb.) genlerin de PKOS'un gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüş ve polimorfizm çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).²⁹

Özetle, steroidogenez, gonadotropin etkisi, insülin sinyali ve diğer yollarda yer alan çeşitli genlerdeki genetik polimorfizmler, hormon üretimini, regülasyonunu ve metabolizmayı etkileyerek PKOS gelişimine katkıda bulunur. PKOS'u daha iyi anlamak, erken tanı ve tedavi imkânı sunabilmek için genetik alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Genetik faktörlerin anlaşılması, PKOS hastaları için hedefe yönelik tedavilerin ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve PKOS ile ilişkili uzun dönemde görülen komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olabilir.

PKOS VE SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ

Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri otonom sinir sistemini oluşturmaktadır. Sempatik sinir sistemi (SSS), stres koşulları altında "savaş ya da kaç" tepkisini düzenlemedeki rolünün yanı sıra kalbin kromotropik ve inotropik kontrolü, damar tonusu, gözbebeği çapı ve idrar çıkışı dâhil olmak üzere çeşitli doku fonksiyonlarını da düzenler. Bu eylemlere nörotransmitter noradrenalinin sinaptik aralığa salınması ve ardından alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu aracılık eder. Sağlıklı durumda, homeostazi sürdürmek için parasempatik ve sempatik aktivite arasında hassas bir denge mevcuttur.³⁰

PKOS'un ortak özelliklerinden olan obezite, hiperinsülinemi ve obstrüktif uyku apnesi, kronik SSS'nin aşırı aktivitesi ile ilişkilidir. SSS'nin bu durumun patogeneziinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.³⁰ Dinlenme hâlindeyken obez bireylerdeki



ŞEKİL 1: PKOS ile ilişkili bulunmuş olan genler.²⁹
PKOS: Polikistik over sendromu.

kas sempatik sinir aktivitesi [muscle sympathetic nerve activity (MSNA)] normal bireylere göre daha yüksek bulunmuştur.^{31,32} Alvarez ve ark., visceral obezitesi olan erkeklerde MSNA'nın yüksek olduğunu ve abdominal iç organ yağının, obez insanlarda sempatik nöral aktivasyonla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.³¹ Kronik SSS aktivasyonunun, yağ dokusunda bozulmuş katekolaminerjik aktivite ile ilişkili olabileceği ve insülin direncinin artmasına neden olduğu öne sürülmüştür.^{33,34} Masuo ve ark., 5 yıl boyunca hipertansif ve obez olmayan 433 genç erkeğin beden kitle indeksi (BKİ), kan basıncı, serum ürik asit, açlık plazma norepinefrin, insülin ve leptin düzeylerini incelemiştir. Kilo alan kişilerde BKİ, kan basıncı, ürik asit ve norepinefrin düzeyleri kilo almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.³⁵ PKOS'ta gonadotropinlere ve beta-adrenerjik stimülasyona, yumurtalığın steroid al yanıtının artırdığı gösterilmiştir. Yumurtalıklarda artan norepinefrin ve katekolaminerjik uyarım, yumurtalıklarda beta-adrenerjik reseptör sayısında azalmasına neden olmaktadır.³⁶

Mevcut kanıtlar PKOS'lu kadınlarda sempatik sinir aktivitesinin artabileceği görüşünü desteklerken, bunun sendromun bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı

yoksa PKOS gelişiminde patolojik bir role mi sahip olduğu tam olarak bilinmemektedir.³⁰ Schlaich ve ark., SSS aktivasyonunu azaltmak için renal sinir ablasyonu uyguladığı hipertansif, obez ve PKOS'lu hastalarda 3 ayın sonunda kan basıncında orta derecede azalma ve insülin duyarlılığında yaklaşık %17,5 oranında bir iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular PKOS ile sempatik aktivasyonun ilişkisini desteklemektedir.³⁷ PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve obezitenin sık görülmesi ile sempatik aktivasyonun ilişkisi birlikte değerlendirildiğinde, PKOS'ta sempatik nöral aktivitenin artmış olabileceği ve bu aktivasyonun PKOS'un patogenezi veya ilerlemesinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.³⁰ PKOS'lu kadınların yumurtalıklarında katekolaminerjik sinir liflerinin yoğunluğunun daha yüksek olduğunu ve PKOS'lu ergenlerde katekolamin metabolizmasının değiştiğini gösteren veriler bu hipotezi desteklemektedir.^{36,38}

BETA-3 ADRENERJİK RESEPTÖRLER

SSS'de yer alan β -AR, G-protein-bağlı reseptörler olarak adlandırılan yedi transmembran reseptörü ailesine aittir.³⁹ Çeşitli hücre tiplerinin yüzeyinde bu

lunmaktadır. Epinefrin ve norepinefrinin, beta-agonistler ve antagonistler dâhil olmak üzere çeşitli ilaçlar ve endojen moleküller bağlanabilirler. β -AR'ler; yağ ve glukoz metabolizması, miyokardiyal metabolizma, pulmoner ve kalp fizyolojisi ve kan basıncındaki değişiklikler gibi metabolizmada önemli birçok süreçte kilit rol oynarlar. β -AR'lerin 3 alt tipi bulunmaktadır; β 1-AR, β 2-AR ve β 3-AR ve bu reseptörlerin her biri ayrı gen tarafından kodlanmaktadır.⁴⁰

İnsülin, yağ hücrelerinde lipid depolanmasını artırır. İnsülinin aksine, katekolaminler tarafından β -AR'lerin aktivasyonu, termojenezisi artırır, lipolizin uyarılması ve lipogenezin inhibisyonu yoluyla yağ depolarını azaltır. Buna karşılık, adipoz dokuda uzun süreli insülin maruziyeti β -AR duyarlılığını azaltır ve β 3-AR aşağı regülasyonuna neden olur.⁴¹ Hadri ve ark., β 3-AR ekspresyonu ile plazma insülini ve besin alımı arasında yakın bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴²

β 3 adrenerjik reseptörün başlıca mesane, beyaz ve kahverengi yağ dokuları olmak üzere, kalp-damar sistemi, gastrointestinal sistem, üreme sistemi ve beyinde bulunur. β 3-AR metabolik homeostazın sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. β 3-AR seçici agonistlerle aktivasyonu, beyaz yağ dokusunda lipolizi ve yağ asitlerinin salınmasını ve ayrıca kahverengi yağ dokusunda termogenezin aktivasyonunu uyarır.⁴³ β 3-AR nakavt farelerde, β -adrenerjik stimülasyonun ardından lipolizde azalma ve yağ depolarında hafif artış olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Reseptördeki fonksiyon kaybının etkileri mutasyonlarının da obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

β 3 adrenerjik reseptör, fonksiyonel olarak $G_{\alpha S}$ ve $G_{\beta\gamma}$ alt birimlerine bağlı bir G proteini reseptörüdür. β 3-AR'nin uyarılması, adenilil siklazın aktivasyonu yoluyla hücre içi siklik adenosin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)] seviyelerini artırır. Adipositlerde cAMP; protein kinaz A'yı (PKA) ve direkt cAMP tarafından aktive edilen değişim proteini (EPAC)/Ras ile ilişkili protein (RAP) yolunu aktive eder. PKA, lipolizi artırmak için hormona duyarlı lipaz ve perilipinin fosforilasyonunu katalize eder ve transkripsiyon faktörü 2/cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein (ATF-2/CREB)

transaktivasyonunu aktive ederek termojenik gen transkripsiyonunu indükler.⁴⁵ Obez kişilerde SSS aktivitesi ile ilişkili önerilen katekolamin direnci hipotezi, obez bireylerde veya hayvanlarda adipositlerin katekolaminlere (sentetik veya endojen) obez olmayanlarla aynı derecede yanıt verememesi olarak tanımlanmıştır.⁴⁶ Valentine ve ark., adipositlerde β 3-AR'nin homolog duyarsızlaştırılmasının katekolamin direnci ürettiğini ve β 3-AR'nin duyarsızlaştırılmasının EPAC/RAP2A/PLC yolağındaki aktivasyona bağlı olduğunu iddia etmişlerdir.⁴⁵ β 3-AR polimorfizmleri, enerji tüketimini azaltarak kişileri obezite ve insülin direncine yatkın hâle getirebileceği öne sürülmüştür.^{47,48}

Trp64Arg POLİMORFİZMİ

β 3 adrenerjik reseptör geni triptofan arginin kodon 64'ünde meydana gelen bir mutasyon erken Tıp 2 diyabet başlangıcı, obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkili olarak çeşitli etnik gruplarda rapor edilmiştir.⁴⁹⁻⁵³ Bu kusurun klinik önemi, sinyal iletiminde değişikliklere yol açarak yağ dokusu lipolizinde ve metabolik hızında azalmaya neden olması olabilir. Trp64Arg polimorfizmi, Meksikalı-Amerikalı bir popülasyonda daha yüksek BKİ, daha fazla yağ kütlesi ve daha geniş bel çevresi ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁴ Kentte yaşayan 282, kırsalda yaşayan 246 ve toplamda 528 Balili kadında yapılan bir araştırmada, Trp64Arg gen polimorfizminin kırsalda yaşayan kadınlarda obezite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Şehirlerde yaşayan kadınlarda Trp64Arg gen polimorfizminin obezite ile ilişkisinin olmayışı; genetik havuzun genişliği ve değişen çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği iddia edilmiştir.⁵⁵ β 3-AR geninin Trp64Arg polimorfizmi, kuzey Çin'deki hipertansif Han popülasyonunda kan lipid seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Trp64Trp genotipine sahip hastalarda daha yüksek total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri tespit edilmiştir.⁵⁶ 44.833 kişiyi kapsayan 97 çalışmanın metaanalizine göre β 3-AR'deki Trp64Arg genetik varyantının Doğu Asyalılarda BKİ ile ilişkili olabileceğini, ancak Avrupalılarda bu ilişkinin olmadığını göstermiştir.⁵⁷ Bir başka metaanalizde, Trp64Arg polimorfizmi ile artmış insülin direnci arasında ilişki bulunmuştur.⁵⁸

Japon PKOS'lu 59 kadında β 3-AR geninin Trp64Arg polimorfizmi araştırılmış ancak kontrol grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilememiştir.⁵⁹ İranlı obez olmayan 100 kadında yapılan bir çalışmada, Trp64Arg polimorfizmine sahip kadınlarda PKOS riskinin önemli ölçüde arttığı bulunmuştur.⁶⁰ Şilili kadınlarda yapılan bir diğer çalışmada, Trp64Arg polimorfizminin sıklığı sağlıklı kadınlarda ve PKOS'lu kadınlarda benzer bulunmuştur. Bu varyantın etkisi ile obezite arasında olası bir etkileşim bulunmazken, PKOS'lu kadınlarda trigliserid seviyeleri ile bu genetik varyantın varlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶¹ Başka bir çalışmada ise tam tersi PKOS'lu kadınlarda Trp64Arg genetik varyantı ile obezite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁶² Witchel ve ark., Trp64Arg varyantının çocuklarda ve ergenlerde PKOS ve/veya obezite riskini 63 çocuk ve 33 ergen kızda araştırmış, bu varyantın obezite ve insülin direncinin gelişimini etkilese de araştırma yapılan örnekleme BKİ üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını önermişlerdir.⁶³

SONUÇ

PKOS'ta hiperinsülinemi ve artan sempatik aktivite arasında bir ilişki bulunmaktadır. Artan sempatik aktivite ve adipoz doku zamanla katekolamin direnci ve β 3-AR duyarsızlaşmasına neden olmaktadır. β 3-AR duyarsızlaşması lipolizi azaltmakta ve yağ depolarını artırarak obezite gelişimine zemin hazırlamaktadır. PKOS'u tetikleyen bu döngüde β 3-AR geni Trp64Arg polimorfizminin kötü prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Trp64Arg polimorfizminin obeziteye ve insülin direncine yakınlıktaki potansiyel rolü, bu varyantın PKOS'lu kadınlarda obezite ve insülin direnci ile ilişkisinin belirlenmesinde klinik öneme sahiptir. Trp64Arg polimorfizmi obezite ve insülin direnci ile ilişkili mekanizmalarda rol oynasa da bu etkinin epigenetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Çalışma sonuçlarından elde edilen ilişkili bulgular etnik köken, cinsiyet, yaşa özgü etkiler, çevresel faktörler veya deney tasarımındaki farklılıklarla ilgili olabilir.⁶³ Ayrıca literatür taramaları sonucunda yapılan araştırmalarda çoğunlukla PKOS tanısı alan popülasyonların kullanıldığı gözlenmiştir. Ancak alt fenotiplerin belirlenip Trp64Arg polimorfizmi sıklığının belirlenmesi daha doğru ve

riler sunacaktır. Örneğin hiperandrojenizm semptomu olmayan yumurtlama bozukluğu ve polikistik yumurtalık morfolojisine sahip kadınlar insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi ve obeziteden daha az etkilenmektedir.⁷ Bu nedenle gelecekte farklı popülasyonların alt fenotiplerinde Trp64Arg polimorfizminin sıklığının PKOS ve diğer metabolik hastalıklar için daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak PKOS genetik, çevresel ve epigenetik birçok faktörden etkilenen, metabolik bozuklukları içeren heterojen bir hastalıktır. PKOS'un erken teşhisini tek bir analiz ile belirlemek mümkün olmasa da PKOS, önemli genetik bileşenleri olan karmaşık bir endokrin bozukluktur. Genetik polimorfizmlerin, özellikle β 3-AR geninde görülen Trp64Arg polimorfizminin; PKOS'un obezite, kilo almaya yatkınlık, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet gibi metabolik bileşenleriyle doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda Trp64Arg polimorfizminin tanımlanmış olması bu genetik varyasyonun obezitenin etkisinin ötesinde sendrom ile doğrudan ilişkili olabilir. Trp64Ag gen varyasyonunun anlaşılması, PKOS hastaları için hedefe yönelik tedavilerin ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve PKOS ile ilişkili uzun dönemde görülen komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dilan Aşkın Özek; **Tasarım:** Songül Ünüvar; **Denetleme/Danışmanlık:** Songül Ünüvar; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dilan Aşkın Özek; **Analiz ve/veya Yorum:** Dilan Aşkın Özek, Songül Ünüvar; **Kaynak Taraması:** Dilan Aşkın Özek; **Makalenin Yazımı:** Dilan Aşkın Özek; **Eleştirel İnceleme:** Songül Ünüvar.

KAYNAKLAR

- Kabel AM. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Pharm Bioprocess*. 2016;4(1):7-12. [[Link](#)]
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3078-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1071-e83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77 Suppl 4:S3-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(2):265-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(1):39-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:1440-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*. 2002;8(3):231-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(2):128-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, Talaulikar V, Davies M, Conway G, et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2436-46. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77. Erratum in: *Hum Reprod*. 2008;23(6):1474. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Available: [[Link](#)]
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):359-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):883-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ehrmann DA. Obesity and glucose intolerance in androgen excess. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. *Androgen Excess Disorders in Women*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.705-12.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril*. 2002;77(1):91-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hugues JN, Cédric-Dumerin I, Howles CM; FSH OI Study Group; Amram M, Angelini A, Balen A, Barbereau D, Birkhauser M, Boujenah A, et al. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2817-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(2):271-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Urban B, Fluker MR, Yuen BH, Fleige-Zahradka BG, Zouves CG, Moon YS. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. *Fertil Steril*. 1992;57(6):1269-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hiam D, Moreno-Asso A, Teede HJ, Laven JSE, Stepto NK, Moran LJ, et al. The genetics of polycystic ovary syndrome: an overview of candidate gene systematic reviews and genome-wide association studies. *J Clin Med*. 2019;8(10):1606. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):791-801. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002;106(20):2533-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22(12):2363-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Song Y, Altarejos J, Goodarzi MO, Inoue H, Guo X, Berdeaux R, et al. CRT3 links catecholamine signalling to energy balance. *Nature*. 2010;468(7326):933-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism*. 2008;57(10):1422-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension*. 2003;42(4):474-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Barria A, Leyton V, Ojeda SR, Lara HE. Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. *Endocrinology*. 1993;133(6):2696-703. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

37. Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, Ika-Sari C, Dawood T, Mahfoud F, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens*. 2011;29(5):991-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Heider U, Pedal I, Spanel-Borowski K. Increase in nerve fibers and loss of mast cells in polycystic and postmenopausal ovaries. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1141-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Aurbach GD, Spiegel AM, Gardner JD. Beta-adrenergic receptors, cyclic AMP, and ion transport in the avian erythrocyte. *Adv Cyclic Nucleotide Res*. 1975;5:117-32. [[PubMed](#)]
40. Emorine LJ, Feve B, Pairault J, Briand-Sutren MM, Marullo S, Delavier-Klutchko C, et al. Structural basis for functional diversity of beta 1-, beta 2- and beta 3-adrenergic receptors. *Biochem Pharmacol*. 1991;41(6-7):853-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Fève B, Elhadri K, Quignard-Boulangé A, Pairault J. Transcriptional down-regulation by insulin of the beta 3-adrenergic receptor expression in 3T3-F442A adipocytes: a mechanism for repressing the cAMP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(12):5677-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Hadri KE, Charon C, Pairault J, Hauguel-De Mouzon S, Quignard-Boulangé A, Fève B. Down-regulation of beta3-adrenergic receptor expression in rat adipose tissue during the fasted/fed transition: evidence for a role of insulin. *Biochem J*. 1997;323 (Pt 2)(Pt 2):359-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărău A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(2):169-79. [[PubMed](#)]
44. Susulic VS, Frederich RC, Lawitts J, Tozzo E, Kahn BB, Harper ME, et al. Targeted disruption of the beta 3-adrenergic receptor gene. *J Biol Chem*. 1995;270(49):29483-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Valentine JM, Ahmadian M, Keinan O, Abu-Odeh M, Zhao P, Zhou X, et al. β 3-Adrenergic receptor downregulation leads to adipocyte catecholamine resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2022;132(2):e153357. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Goldberg M, Gordon ES. Energy metabolism in human obesity. plasma free fatty acid, glucose, and glycerol response to epinephrine. *JAMA*. 1964;189:616-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Lönnqvist F, Thörne A, Large V, Arner P. Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(7):1472-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*. 1999;245(6):667-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens*. 2005;18(7):1009-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*. 1995;333(6):348-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Kurabayashi T, Carey DG, Morrison NA. The beta 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes*. 1996;45(10):1358-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Thomas GN, Tomlinson B, Chan JC, Young RP, Critchley JA. 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(5):545-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Luo Z, Zhang T, Wang S, He Y, Ye Q, Cao W. The Trp64Arg polymorphism in β 3 adrenergic receptor (ADRB3) gene is associated with adipokines and plasma lipids: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Mitchell BD, Blangero J, Comuzzie AG, Almasy LA, Shuldiner AR, Silver K, et al. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):584-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Malik SG, Saraswati MR, Suastika K, Trimarsanto H, Oktavianthi S, Sudoyo H. Association of beta3-adrenergic receptor (ADRB3) Trp64Arg gene polymorphism with obesity and metabolic syndrome in the Balinese: a pilot study. *BMC Res Notes*. 2011;4:167. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Liu J, Zhang B, Li M, Li C, Liu Y, Wang Z, et al. [Study on relationship between Trp64Arg polymorphism of β 3-adrenergic receptor gene and obesity and blood lipids]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(20):1558-62. Chinese. [[PubMed](#)]
57. Kurokawa N, Young EH, Oka Y, Satoh H, Wareham NJ, Sandhu MS, et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(8):1240-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Wang HD, Zhang CS, Li MW, Lin Q, Zhang Q, Liu DF, et al. The Association of Trp64Arg polymorphism in the beta-adrenergic receptor with insulin resistance: meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:708139. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Kurabayashi T, Yahata T, Quan J, Tanaka K. Association of polymorphisms in the beta2 and beta3 adrenoceptor gene with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2006;51(5):389-93. [[PubMed](#)]
60. Zangeneh FZ, Shoushtari MS, Shojaee S, Aboutorabi E. Investigation Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene in nonobese women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(3):165-74. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Pérez-Bravo F, Echiburú B, Maliqueo M, Santos JL, Sir-Petermann T. Tryptophan 64 \rightarrow arginine polymorphism of beta-3-adrenergic receptor in Chilean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):126-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Abeer M, Samah AG. Polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene and glycogen synthetase gene in polycystic ovary syndrome. *MJCU*. 2007;75(4):243-7 Available: [[Link](#)]
63. Witchel SF, Fagerli J, Siegel J, Smith R, Mitwally MF, Lewy V, et al. No association between body mass index and beta(3)-adrenergic receptor variant (W64R) in children with premature pubarche and adolescent girls with hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2000;73(3):509-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]