

한국인에서 비만관련 유전자 다형성과 임상적 의의

계명대학교 의과대학 가정의학교실

서영성

Clinical Significance and Obesity Related Gene Polymorphism in Korean

Young Sung Suh, M.D.

Department of Family Medicine,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

서론

유전자는 인간의 삶에 결정적인 영향을 미치는 존재다. 물론 유전자가 한 인간을 100% 결정하지 않으며, 또 특정 유전물질이 있다고 해서 곧바로 그러한 특질이 발현되는 것도 아니다. 유전자의 발현은 감수성 있는 유전자를 보유하고 있을 때 환경과 상호작용하여 이루어진다[1,2].

2001년에는 전세계가 수만 년 인류사에 큰 획을 그은 사건으로 인간 게놈(genome)을 해독했다는 발표로 흥분하였다[3]. 이유는 인간의 유전자 정보를 알면 유전자 정보를 바탕으로 각종 질병의 예방과 치료에 용이하게 할 수 있기 때문이다. 아마도 과거 체질로 설명되었던 많은 부분들이 각종 유전자들과의 관련성이 밝혀진 후 유전자에 따른 약물반응차이, 유전자에 따른 영양소 반응차이, 유전자에 따른 질병 발생양상의 변화 등을 추정할 수 있게 되었다[4]. 예를 들면 APOE(apoprotein E) 유전자는 변이가 있을 경우 치매의 발병율이 굉장히 높다. 특히 E4 allele 유전자 변이를 가질 경우 치매발병률이 20-90%이지만 생선을 일주일에 한 번 먹으면 60%까지

낮출 수 있다고 한다[5]. 그러나 자세한 기전에 대하여 알려진 바가 많지 않다.

앞으로의 임상외사는 해독된 유전자 정보를 이용하여 진료에 임하여 할 가능성이 매우 높다. 임상외사로서 해결이 쉽지 않고 이해하기 힘들었던 많은 질병이나 증상 또는 예후에 대한 부분들이 관련 유전자의 해독 결과 어느 정도 설명이 가능해질 것이라 추정된다. 저자는 매년 많은 비만관련 유전자가 보고되고 있으며, 이 중 한국인에서 많이 연구된 질병관련 유전자 중에 전세계적으로 급증하는 비만과 관련된 유전자의 다형성에 대하여 알아보고 임상적 의미에 대하여 기술하고자 하였다.

비만관련 유전자의 종류

Monogenic human obesity는 렙틴, 렙틴 수용체 유전자, POMC(pro opiomelanocortin), PCSK1(prohormone convertase 1), SIM1(single minded 1), MC4R(melanocortin receptor 4), MC3R(melanocortin receptor 3), CRHR1 and

2(corticotropin-releasing hormone receptor 1 and 2), GPR24(G protein-coupled receptor 24) 등이 보고되어 있다[6].

Mendelian disorder로는 Achondroplasia, Alstrom 증후군, BBS1-8(Bardet Biedl syndrome), Prader-Willi 증후군 외 38종류의 질환이 있다[6].

QTLs(quantitative trait loci, 양적형질 유전자 좌위)는 비만과 관련성 있다고 추정되는 염색체를 유전자 탐색 및 지도 작성한 연구결과 염색체의 221좌가 보고되었다. 이 중 사람의 비만과 관련성이 있는 유전자좌는(loci) 204좌로 보고되었다[6].

비만과 관련성이 있는 유전자는 358개의 연구에서 의미있게 보고된 것이 113개였다. 이 중 2004년도에만 21개의 유전자가 새롭게 보고되었다. 일반 인구집단을 대상으로 연구한 결과 밝혀진 비만관련 유전자는 대부분 여기에 속한다. 예를 들면 ACE, ADRB1,2,3, CART, CAPN, OB-R, MC3R, MC4R, POMC, PPAR α , TGFBI, UCP1-3 등이다[6](Table 1).

한국인 비만관련 유전자 연구

한국인을 대상으로 국내외에 발표된 비만관련 유전자에 대한 연구는 IL-1[7], TNF- α [8], PPAR γ

[9-12], UCP-1[13], UCP3[14], ACE[15], β 2-아드레날린 수용체 Gln27Glu[16,17], β 3-아드레날린 수용체 Trp64Arg[17-22], MC4R[22], leptin 수용체[23,24], TGFBI[25] 등이 있다(Table 2).

이 중 새로운 유전자에 대한 보고는 TGFBI(transforming growth factor beta-induced gene)에 대한 연구이며[25] *c.2011+137C>T*, *c.2589T>G*, *c651G>C* 다형성에서 비만과 관련이 있었다. 비만과 높은 관련성이 있음이 보고된 비만관련 유전자 연구는 UCP31[4], OB-R[23,24], IL-1[7], TNF- α G-308A[8] 다형성에 대한 연구였다.

그러나, resistin *g.537 A>C*, *g.420C>G*의 다형성은 비만과 관련성이 없었고[26], β 2-아드레날린 수용체 다형성 연구에서도 비만과 관련성이 낮음을 보고하였다[8,16]. 또한 ACE I/D 다형성도 BMI 및 신체 지수와 관련성이 없었다[15]. PPAR γ Pro12Ala는 체지방 분포에 영향미치나 BMI에 영향이 없었고[9], UCP1 A-3826G 다형성에 대한 연구결과 BMI와 관련성은 없었으나 LDL cholesterol과 관련성이 있었다[13].

청소년을 대상으로 β 2 1053G/C, β 3 Trp64Arg, PPAR γ 161C/T, UCP2 Ala55Val, UCP3 210C/T 다형성에 대한 연구 결과 β 2 1053G/C와 β 3 Trp64Arg의 다형성이 청소년 비만과 관련 있음을 보고하였다[17].

Table 1. Evolution in the status of the human obesity gene map[6]

	1994-1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Single gene mutation	2	6	6	6	6	6	6/7	10
Knock out and Tg	-	-	-	-	-	38	55	166
Medelian disorder								
with map location	39	16	20	24	25	33	41	49
Animal QTLs	95	67	98	115	165	168	183	221
Human QTLs form								
genome wide scans	3	8	14	21	33	68	139	204
Candidate genes with								
positive findings	53	29	40	48	58	71	90	113

비만관련 유전자 다형성에 따른 체중감량 차이

1. $\beta 2$ -아드레날린 수용체 유전자

지방세포에서 지방분해를 자극하는 수용체는 $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ 가 있다[27]. Large 등[28]의 연구에서 $\beta 2$ -아

드레날린 수용체 유전자 중 Arg16Gly 및 Glu27Glu의 다형성이 비만과 관련이 있음을 보고하였으나 이후 연구자마다 결과가 달랐다[29,30]. 유전자 다형성에 따른 체중감량정도는 Sakane 등[31]의 연구결과 Arg16Gly의 다형성 있는 군이 없는 군에 비하여 저열량식사 및 운동을 3개월 동안 시행했을 때 체중 감량이 더 많았다(7.6 kg vs 5.5 kg) (Table 3).

Table 2. Studies for obesity related genes in Korean

Gene	Study	Subjects	Associated with obesity phenotypes
$\beta 2$	Kim <i>et al</i> (2002)[16]	Control 43, obese 46	Not significant
		DM control 44 obese 62	Not significant
$\beta 3$	Park <i>et al</i> (2005)[17]	Adolescent 329	BMI
	Lee <i>et al</i> (1997)[20]	134 subjects type 2 DM	Not significant
	Kim <i>et al</i> (1998)[18]	87 subjects	WHR
	Kim <i>et al</i> (1999)[19]	65 subjects	Not significant
	Oh <i>et al</i> (1999)[21]	53 subjects	Not significant
OB-R	Park <i>et al</i> (2005)[17]	Adolescent 329	BMI
	Suh <i>et al</i> (2001)[23]	81 nonobese subjects	Visceral fat
	Park <i>et al</i> (2006)[24]	1463 T2DM, control subjects	BMI
PPAR γ	Oh <i>et al</i> (2000)[10]	229 subjects	Not significant
	Suh <i>et al</i> (2001)[11]	85 obese subjects	BMI
		92 nonobese subjects	Subcutaneous fat
	Kim <i>et al</i> (2004)[9]	1051 subjects	BMI, WHR, fat mass
	Rhee <i>et al</i> (2006)[12]	253 subjects	Body weight
IL-1	Um <i>et al</i> (2003)[7]	261 women	Not significant
TNF- α	Um <i>et al</i> (2004)[8]	153 obese women	WHR
MC4R	Kim <i>et al</i> (2003)[22]	85 nonobese subjects	Not significant
		141 obese subjects	BMI, visceral fat
ACE	Um <i>et al</i> (2003)[15]	155 obese women	Not significant
UCP1	Oh <i>et al</i> (2004)[13]	190 subjects (BMI ≥ 30 kg/m ²)	Not significant
			but LDL-cholesterol
UCP3	Kim <i>et al</i> (1999)[19]	65 subjects	Not significant
	Kim & Suh(2003)[14]	47 male obese subjects	BMI
Resistin	Cho <i>et al</i> (2004)[26]	173 control subjects	Not significant
		411 type 2 DM subjects	Not significant
TGFBI	Park <i>et al</i> (2005)[25]	775 type 2 DM subjects	Not significant
		316 non-DM control subjects	BMI

$\beta 2$: beta 2 adrenergic receptor, $\beta 3$: beta 3 adrenergic receptor, OB-R: leptin receptor, PPAR γ : peroxisome proliferator activated receptor gamma, IL-1 or 6: interleukin 1 or 6, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, MC4R: melanocortin 4 receptor, ACE: angiotensin converting enzyme, UCT 1/3: uncoupling protein 1/3, TGFBI: transforming growth factor beta-induced.

Table 3. Studies for weight change according to genotypes of obesity related genes

Gene	Author	Duration	Method	Association
$\beta 2$	Sakane et al (1999)[31]	3 months	Exercise/diet	Yes
$\beta 3$	Fumeron et al (1996)[40]	2.5 months	Low calorie diet	No
	Rawson et al (2002)[39]		Calorie restriction	No
	Shiwaku et al (2003)[36]	3 months	Behavioral	Yes
UCP 1	Fumeron et al (1996)[30]	2.5 months	Low calorie diet	Yes
TNF- α	Morris et al (2003)[47]	12 weeks	Calorie restriction	No
COMT	Tworoger et al (2004)[46]	12 months	Exercise	Yes
CYP19	Tworoger et al (2004)[46]	12 months	Exercise	Yes
$\beta 3$ & IRS-1	Benecke et al (2000)[37]	13 weeks		Yes
COMT & CYP19	Tworogers et al (2004)[46]	12 weeks	Exercise	Yes
$\beta 3$ & OB-R	Suh et al (2003)[41]	12 weeks	Orlistat	No

$\beta 2$: beta 2 adrenergic receptor, $\beta 3$: beta 3 adrenergic receptor, GNB3: G protein beta 3 subunit, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, UCP 1; uncoupling protein 1, CYP19: cytochrome P 450, COMT: catechol-O-methyltransferase, IRS: insulin receptor substrate 1, OB-R; leptin receptor.

2. $\beta 3$ -아드레날린 수용체 유전자

$\beta 3$ -아드레날린 수용체는 지방세포에서 지방분해나 열발생에 깊숙히 관여하며 설치류에서는 갈색 지방에 많고 사람에서는 복부지방에 많이 분포한다 [32]. 사람에서 $\beta 3$ -아드레날린 수용체 유전자 다형성은 핀란드인, 피마인디언 및 코커서스인 등에서 기초대사율의 감소, 내장지방의 증가, 체중 증가 및 인슐린저항성과 관련된다고 알려져 있다 [33-35]. 즉, $\beta 3$ -아드레날린 수용체의 64번째 염기서열에서 트립토판(Trp)이 아르기닌(Arg)으로 치환되는 유전자 변이가 지방분해와 열 생성에 장애를 초래하여 결국 비만 및 제 2형 당뇨병의 발생과 관련이 있다. 이 유전자 다형성은 1995년 Walston 등[35]에 의해 처음으로 비만과 당뇨병의 조기 발병과의 관련성이 보고되었다.

$\beta 3$ -아드레날린 수용체 유전자 다형성이 체중조절에 미치는 영향에 대한 연구를 살펴보면 Shiwaku 등[36]의 연구에서 76명의 폐경전 여성을 대상으로 3개월 동안 식사조절 및 행동 교정을 통한 프로그램을 시행한 결과 $\beta 3$ -아드레날린 수용체 유전자 다형성이 없는 군은 체중이 유의하게 감소하였으나(약 1

kg) 변이가 있는 군은 체중감소가 없었다(0 kg). Benecke 등 [37]과 Sakane 등 [38]의 연구에서도 이와 비슷하였다. 그러나 Rawson 등 [39]의 연구와 Fumeron 등 [40]의 연구에서는 유전자 다형성에 따른 차이가 없었다. 서영성 등 [41]의 한국인을 대상으로 한 연구에서도 $\beta 3$ -아드레날린 수용체 유전자 및 OB-R 유전자 다형성에 따른 체중 감량 정도의 차이는 없었다(Table 3).

3. Uncoupling protein 1 유전자

Uncoupling protein (탈공역단백질, UCP)은 지방산을 미토콘드리아에서 산화시켜 열을 발생시키는데 관여하는 단백질로 3가지 동형체가 있다. UCP1는 쥐에서 갈색지방에 분포하며 에너지 발생과 관련되나 사람에서는 에너지 발생에 큰 역할을 하지 않는 것으로 추정하고 있으며, UCP2는 전신에 분포하며 특히 백색지방과 골격근에 많고, UCP3는 골격근에 가장 많고 열발생에 관여하는 것으로 알려져 있다 [42]. UCP1 유전자는 염색체 4번에 위치하며 $\beta 3$ -아드레날린 수용체를 통한 교감신경의 자극으로 조절된다. Quebec Family Study 결과 UCP1 유전

자 중 A-3286G의 다형성은 비만과 관련있었고 [34], Fumeron 등[40]의 연구결과 2.5개월 동안 저열량식사로 체중감량시 UCP1 유전자 A-3286G의 다형성이 있는 군의 체중감량이 적었다(AA 4.5 kg vs AG 5.7 kg vs GG 7.1 kg)(Table 3).

4. COMT유전자

COMT(catechol-O-methyl-transferase)유전자는 catechol estrogen(2-hydroxyestradiol)을 활성도가 떨어지는 대사물(2-methoxyestradiol)로 바꾸는 효소 유전자이다. COMT는 체내에서 발암효과가 있는 estrogen(2-hydroxyestradiol)을 발암효과가 낮은 estrogen(2-methoxyestradiol)으로 만든다[43]. Dawling 등[44]의 연구결과 valine이 methionine으로 치환(Vall08/158Met)된 경우 COMT의 활성도가 현저히 감소하는 것으로 알려져 있다. 한편 Pico 등[45]의 연구결과 COMT에 의한 대사물 2-methoxyestradiol은 지방세포의 증식과 분화를 억제시키는 것으로 밝혀졌다. Tworoger 등[46]의 COMT 및 CYP19 유전자의 연구결과 폐경후 여성 173명을 1년 동안 운동시킨 후 유전자 다형성에 따른 체성분 차이를 비교한 결과 COMT 유전자의 변이동형 집합체군에서 정상동형 집합체군에 비해 BMI(0.1 vs -0.6) 및 체지방 감소(0.7 kg vs -1.9 kg)가 적었고, CYP19 유전자 다형성이 많을수록 체중감량도 많았다.

Morris 등[47]이 TNF- α 유전자 다형성에 따른 체중감량의 차이를 연구하였으나 의미있는 차이는 없었다(Table 3).

결 론

수 년전부터 여러 바이오벤처회사에서 수익 사업의 일환으로 병의원을 대상으로 한 유전자검사를 대 행해주고 있다. 심지어 TV 홈쇼핑에서도 성격, 성적 등 이슈성이나 흥행성위주의 유전자 검사를 상품으로 판매하고 있는 실정이다. 물론 이런 목적의 유전자 검사는 지양되어야 함이 마땅하다. 유전자 검사를

빌미로 한 무분별한 상업적 목적의 유전자 검사의 남발이 오히려 유전정보를 이용한 맞춤의학의 발전에 장애가 될 우려가 있다.

임상에서 비만관련 유전자를 검사하는 목적은 연구목적의 유전자 검사와 달리 유전자에 따른 비만의 위험성과 체중감량 치료시 각종 치료에 대한 반응정도를 예측하여 좀더 체계화된 접근을 시도하고자 하는 것이다. 지금까지 비만관련 유전자다형성에 따른 체중감량차이에 대한 여러 연구[30,31,36,37,39-41,46,47]가 발표되었으나 각 유전자 마다 일치된 결과는 드물었다. 이는 비만관련 유전자 연구가 초기 연구단계이며 특히 한국인에 대한 비만관련 유전자의 연구는 부족한 실정으로 생각된다. 따라서 지금까지의 연구결과를 바탕으로 성급하게 결론내리기보다 지속적인 연구를 통하여 한국인에 특이적인 비만관련 유전자를 찾고 이를 바탕으로 체중감량에 효과적인 방법을 만들어 갈 것을 제안하고 싶다.

참 고 문 헌

1. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;**280**(5368):1378-83.
2. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science* 1998;**280**(5368):1374-7.
3. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, *et al.* The sequence of the human genome. *Science* 2001;**291**(5507):1304-51.
4. van Ommen GJ. The Human Genome Project and the future of diagnostics, treatment and prevention. *J Inherit Metab Dis* 2002;**25**(3):183-8.
5. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, *et al.* Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;**60**(2):194-203.
6. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, *et al.* The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005;**13**(3):381-490.

7. Um JY, Lee KM, Kim HM. Polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist gene and obesity. *Clin Chim Acta* 2004;**340**(1-2):173-7.
8. Um JY, Kang BK, Lee SH, Shin JY, Hong SH, Kim HM. Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene and waist-hip ratio in obese Korean women. *Mol Cells* 2004;**18**(3):340-5.
9. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator- activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism* 2004;**53**(12):1538-43.
10. Oh EY, Min KM, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW, *et al.* Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor -gamma2 in Korean diabetic and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**(5):1801-4.
11. 서영성, 김대현, 김승기, 이인규, 김홍식. 한국인 비만자에서 PPAR γ 2 유전자 pro12Ala 다형성과 체지방 분포. *대한비만학회지* 2001;**10**:174-81.
12. Rhee EJ, Oh KW, Lee WY, Kim SY, Oh ES, Baek KH, *et al.* Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor -gamma gene on metabolic syndrome. *Arch Med Res* 2006;**37**(1):86-94.
13. Oh HH, Kim KS, Choi SM, Yang HS, Yoon Y. The effects of uncoupling protein-1 genotype on lipoprotein cholesterol level in Korean obese subjects. *Metabolism* 2004;**53**(8):1054-9.
14. 김미정, 서영성. Uncoupling Protein 3 유전자 다형성과 비만 및 혈중 지질 농도와의 관계. *대한비만학회지* 2003;**12**(1):44-53.
15. Um JY, Mun KS, An NH, Kim PG, Kim SD, Song YS, *et al.* Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and BMI in obese Korean women. *Clin Chim Acta* 2003;**328**(1-2):173-8.
16. Kim SH, Kim DJ, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, *et al.* Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. *Metabolism* 2002;**51**(7):833-7.
17. Park HS, Kim Y, Lee C. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet.* 2005;**50**(7):365-9.
18. 김병준, 김성훈, 김동준, 함종렬, 김진석, 안규정 외. 한국인 비만증에서 β -Adrenergic Receptor 수용체 유전자 다형성의 의의. *당뇨병* 1998;**22**:450-6.
19. 김재한, 윤석기, 김철희, 변동원, 김영선, 서교일 외. 정상 한국인에서 Uncoupling Protein 1 유전자 및 β -아드레날린 수용체 유전자의 다형성과 체내 에너지 대사와의 관계. *당뇨병* 1999;**23**:803-13.
20. 이지현, 이해일, 이상원, 남수연, 원영준, 차봉수 외. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 β 3 Adrenergic 수용체 유전자 다형성. *당뇨병* 1997;**21**:130-7.
21. 오지영, 성연아, 경난호. 인슐린 비의존형 당뇨병 환자의 직계자손에서 체지방분포 양상과 인슐린 감수성 및 베타3-아드레날린 수용체 유전자 다형성. *대한내분비학회지* 1999;**14**:706-18.
22. 김혜순, 이인규, 서영성. 멜라노코틴-4 수용체 유전자 다형성과 비만과의 관계. *당뇨병* 2003;**27**(2):123-31.
23. 서영성, 김대현, 이인규. 한국인에서 렙틴수용체 유전자 다형성과 체지방 분포. *대한비만학회지* 2001;**10**:181-9.
24. Park KS, Shin HD, Park BL, Cheong HS, Cho YM, Lee HK, *et al.* Polymorphisms in the leptin receptor (LEPR)-putative association with obesity and T2DM. *J Hum Genet* 2006;**51**(2):85-91.
25. Park KS, Shin HD, Park BL, Cheong HS, Choa YM, Lee HK, *et al.* Genetic polymorphisms in the transforming growth factor beta-induced gene associated with BMI. *Hum Mutat* 2005;**25**(3):322.
26. Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY, *et al.* Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans.

- Diabetologia* 2004;**47**(3):559-65.
27. Barbe P, Millet L, Galitzky J, Lafontan M, Berlan M. In situ assessment of the role of the beta 1-, beta 2- and beta 3-adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. *Br J Pharmacol* 1996;**117**(5):907-13.
 28. Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, *et al.* Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest* 1997;**100**(12):3005-13.
 29. Hayakawa T, Nagai Y, Kahara T, Yamashita H, Takamura T, Abe T, *et al.* Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene are not associated with obesity in Japanese men. *Metabolism* 2000;**49**(9):1215-8.
 30. Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;**24**(3):382-7.
 31. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Kondo M. Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 1999;**353**(9168):1976.
 32. Giacobino JP. Beta 3-adrenoceptor: an update. *Eur J Endocrinol* 1995;**132**(4):377-85.
 33. Widen E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the (beta) (sub 3)-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995;**333**:348-51.
 34. Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D, Basdevant A, *et al.* Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;**20**(12):1062-6.
 35. Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, *et al.* Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;**333**(6):343-7.
 36. Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, *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**(9):1028-36.
 37. Benecke H, Topak H, von zur Muhlen A, Schuppert F. A study on the genetics of obesity: influence of polymorphisms of the beta-3-adrenergic receptor and insulin receptor substrate 1 in relation to weight loss, waist to hip ratio and frequencies of common cardiovascular risk factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;**108**(2):86-92.
 38. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Takakura Y, Kondo M. Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1997;**20**(12):1887-90.
 39. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Poehlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, caucasian postmenopausal women. *Metabolism* 2002;**51**(6):801-5.
 40. Fumeron F, Durack-Bown I, Betoulle D, Cassard-Doulcier AM, Tuzet S, Bouillaud F, *et al.* Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;**20**(12):1051-4.
 41. 서영성, 김대현, 이인규, 이근미, 김영훈. 비만 환자에서 비만관련 유전자 다형성에 따른 체중감량차이: 지방흡수억제제를 복용한 환자를 대상으로. *대한비만학회지* 2003;**12**:294-303.

42. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, *et al.* Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997;**408**(1):39-42.
43. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;**36**:203-32.
44. Dawling S, Roodi N, Mernaugh RL, Wang X, Parl FF. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms. *Cancer Res* 2001;**61**(18):6716-22.
45. Pico C, Puigserver P, Oliver P, Palou A. 2-Methoxyestradiol, an endogenous metabolite of 17 β -estradiol, inhibits adipocyte proliferation. *Mol Cell Biochem* 1998;**189**(1-2):1-7.
46. Tworoger SS, Chubak J, Aiello EJ, Yasui Y, Ulrich CM, Farin FM, *et al.* The effect of CYP19 and COMT polymorphisms on exercise-induced fat loss in postmenopausal women. *Obes Res* 2004;**12**(6):972-81.
47. Morris AM, Heilbronn LK, Noakes M, Kind KL, Clifton PM. -308 Nco I polymorphism of tumour necrosis factor alpha in overweight Caucasians. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;**62**(3):197-201.