

DİYABET HASTALIĞINDA OSTEOPROTEGERİN (OPG) PROTEİNİ T950C GEN POLİMORFİZMİNİN İNCELENMESİ THE ANALYSIS OF OSTEOPROTEGERIN (OPG) PROTEIN T950C GENE POLYMORPHISM IN DIABETES

YAZARLAR: BURAK ESEN¹, SELÇUK DAŞDEMİR¹, ZEYNEP BİRSU ÇİNÇİN¹,
ABDULLAH ÖZDEMİRCAN¹, BEDİA ÇAKMAKOĞLU¹

İİ.Ü. DETAE MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

Özet

Osteoprotegerin (OPG), TNF (tümör nekroz faktör) bağımlı ailenin bir üyesi ve NF-κB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve NF-κB (RANK) reseptör aktivatörüdür. OPG polimorfizmlerinin diyabet hastalığında risk artırıcı faktörler olduğu, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Biz çalışmamızda, PZR, RFLP ve agaroz jel elektroforezi yöntemlerini kullanarak 77 tip II diyabet hastası ve 83 sağlıklı kontrol üzerinde OPG T950C gen polimorfizmini araştırdık.

OPG T950C genotip dağılımları; hasta grubunda %41,56 TT, %15,58 CC, %42,86 TC olarak bulunurken, kontrol grubunda ise %31,62 TT, %14,70 CC, %53,68 TC olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında OPG T950C genotip ve allel frekansları açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Bununla birlikte, hasta grubunda OPG T950C CC genotipi frekansının myokard infarktüsü (MI) varlığında 3,15 kat, sol ventrikül hipertrofisi (LVH) varlığında 1,38 kat, aile hikayesinde DM (+) bireylerde 4 kat, erkeklerde 2,6 kat, hipertansiflerde 2,33 kat, aile hikayesinde koroner arter hastalığı (KAH) (+) hastalarda 2,3 kat arttığını gözlemlenmiştir. KAH gelişiminde etkili faktörlerin varlığında CC genotipinin frekansındaki artış bu genotipin bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda OPG T950C polimorfizminin diyabet hastalarında KAH gelişiminde etkili olabileceği belirlenmiştir.

Abstract

Osteoprotegerin (OPG) is a recently identified cytokine that acts as a receptor for the receptor activator of the NF-κB ligand (RANKL). OPG T950C polymorphism has been reported to be associated on diabetes mellitus risk. We used PCR, RFLP and gel electrophoresis techniques to detect OPG T950C polymorphism on 77 type II diabetic patients and 83 healthy controls. Frequencies of OPG T950C genotypes were 41,56% TT, 15,58% CC, 42,86% TC in patient group and 31,62% TT, 14,70% CC, 53,68% TC in control group. We have not detected any remarkable statistical differences between control and patient group in OPG T950C genotypes and alleles frequencies ($p>0.05$). In addition, OPG T950C CC genotype frequencies increase 3,15 times at existence of myokard infractus (MI), 1,38 times at existence of left ventricular hypertrophy (LVH), 4 times in individuals who had familiy history of DM, 2,6 times in men, 2,33 times in hypertansives, 2,3 times in individuals who had familiy history of coroner arter disease (CAD). The increase of CC genotypes frequencies at existence of factors related to development of CAD thought us that this genotype could be a risk factor. In conclusion, it was detected that OPG T950C polymorphism could be related to CAD in diabetic patients in our study.

Sorumlu Yazar:

Doç.Dr.Bedia Çakmakoğlu

İ.Ü.DETAE Moleküler Tıp

Anabilim Dalı

Çapa İstanbul

e-mail:bedia@istanbul.edu.tr

Tel:02124142000/33325

GİRİŞ:

Osteoprotegerin (OPG), tümör nekroz faktörü reseptör ailesinde olan, *in vivo* ve *in vitro* ortamda nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) aracılı osteoblastik kemik resorpsiyonunun reseptör aktivatörünü inhibe eden bir sekretuar glikoproteindir. Çeşitli dokularda eksprese edilmesinin yanında, OPG ayrıca kardiovasküler sistemin erken aterosklerotik açıdan değişime uğramış damar çeperlerinde, endotel hücrelerinde, otokrin anti-apoptotik, yani hücrenin yaşam süresini uzatan faktör olarak, hasta olmayan dokularda da eksprese olur. OPG eksikliği olan farelerde, osteoporoz görülmesinin yanında, aort ve renal arterlerde prematüre vasküler kalsifikasyon gözlenmiştir. İnsanlarda da osteoporoz ve vasküler hastalıkların beraber sıkça gözlenmesi, OPG'nin kaynağı olan osteoklastlar ve hedefi olan vasküler hücreler beraber düşünüldüğünde, iskelet ve vasküler sistem arasında parakrin bağlantı olduğu ileri sürülmektedir. İnsanlar üzerindeki son klinik araştırmalarda yükselmiş serum OPG düzeylerinin ilerleyen ateroskleroz ve kardiovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Serum OPG düzeyinin, koroner arter hastalığıyla yakın ilişkili olduğu, dolayısıyla bu sitokinin koroner arter hastalığı için bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (1).

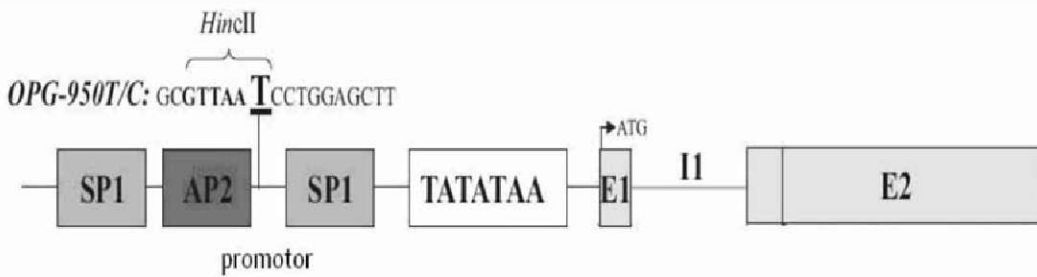
Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında serum OPG düzeyinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2, 3, 4, 5, 6, 7). Bununla beraber, diyabet hastalarında glisemik kontrol, renal disfonksiyon, mikrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gibi başka hastalıkların da OPG ile ilişkisi

gösterilmiştir (5, 6, 7). OPG'nin diyabeti tetikleyici değil ama hastalığı ilerletici rolü olduğuna dair bazı iddialar mevcuttur (8). OPG düzeyleri ve osteopontin ve kemik-gla-protein gibi diğer kemik-bağımlı mediyatörlerin düzeyleri, diyabet hastalarının arteryal dokularında artmaktadır (9-11). Vasküler yumuşak kas hücreleri (SMCs) dokulardaki yüksek OPG düzeyinin kaynağı gibi görünmekte ve bu aşırı üretime hormon, sitokin, özellikle insülin ve TNF- α 'nın etkilerinin sebep olduğu görünmektedir (2, 9). Genel olarak, vasküler patolojideki bu anahtar sistem için bildiklerimiz henüz yetersizdir. OPG gibi önemli regülatörleri tanımlayabilmek ileride bu konuya daha hakim olmamızı sağlayacaktır. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, OPG T950C gen polimorfizminin tip 2 diyabet gelişimindeki olası etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler:

Çalışma grubu: Çalışmamızdaki örnek grubu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen Tip II diyabetli 77 hastadan (19 erkek ve 58 kadın) oluşmaktadır. Kontrol grubu normal popülasyonda herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan 83 kişiden (57 kadın ve 26 erkek) oluşturulmuştur.

Polimorfizm analizi: DNA izolasyonu için kan örnekleri steril EDTA'lı tüplere alınmıştır(12). Genotipleme PZR-RFLP yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. OPG geninde araştırdığımız T950C polimorfizmi; TATA kutusunun 129 baz çifti ilerisinde, aktivatör protein 2-bağlama biriminin 13 baz çifti gerisinde ve spesifik protein 1-bağlama biriminin 32 baz çifti ilerisinde bulunur (şekil 1).



Şekil 1. OPG T950C Polimorfizminin Şematik Gösterimi

OPG geninde T950C polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir (13).

İleri primer: 5'- CCCAGG GGACAGACACCAC-3'

Geri primer: 5'- GCGCGCAGCACAGCAACTT-3'.

OPG T950C polimorfimine ait pqr amplifikasyon şartları tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. OPG T950C polimorfizmine ait pqr amplifikasyon şartları

95 °C	3 dakika	
95 °C	45 saniye	35 döngü
60 °C	45 saniye	
72°C	45 saniye	
72°C	5 dakika	

PZR ürünleri Hinc II ile kesilmiş ve % 2 ' lik agaroz jel elektroforezine tabi tutulmuştur.

SONUÇLAR:

Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler Tablo 2’de verilmiştir. Hasta grubu olarak çalışmaya 77 adet Tip II diyabet hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak çalışmaya yaşları eşitlenmiş 83 diyabet ve MI hikayesi olmayan sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Glikoz sistolik ve diastolik kan basınçları hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek olarak tespit edilmiştir (p<0.05). Diğer parametreler açısından hasta ve kontrol arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 2. Çalışma gruplarına ait demografik bilgiler

PARAMETRELER	KONTROL N=83	HASTA N=77	P
Cinsiyet (Kadın/erkek)	57/26	58/19	0.35
Yaş (yıl)	57,36±8,02	60,17±10,43	0.057
Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	29,25±5,89	28,88±4,38	0.71
Trigliserid (mg/dl)	145,07±69.80	159,12±81,29	0.57
Total kolesterol (mg/dl)	190,21±60.77	198,30±54,53	0.65
HDL-kolestrol (mg/dl)	35,79±13,60	39,95±13,455	0.33
LDL-kolesterol (mg/dl)	125,36±50,22	125,48±44,52	0.99
VLDL-kolesterol (mg/dl)	27,62±13.56	32,28±16,95	0.38
Glikoz (mg/dl)	103,66±22,81	270,38±145,21	0.000
SBP (mmHg)	119,23±6.88	134,66±28,58	0.007
DBP (mmHg)	71,53±7.84	82,66±17,15	0.003
Ailede DM %	48,4	54,5	0.62
Ailede KAH %	17,1	28,9	0.22
Sigara içimi %	13,3	11,1	0.69
Obezite %	8,3	10,4	0.76
LVH (+) %	0	6,5	
Hipertansiyon %	0	49,4	
Myokard infarktüsü %	0	22,1	

Hasta ve kontrol grupları arasında OPG T950C genotip ve allel frekansları açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmedi (p>0.05) (Tablo3).

Tablo 3. DM'li Hasta ve Kontrol gruplarında OPG T950C genotip ve allel dağılımları

OPG T950C GENOTİP VE ALLELERİ	KONTROL N=83	DM N=77	P
Genotip			
TT	26 (%31,3)	32 (%41,6)	0.27
CC	11 (%13,3)	12 (%15,6)	
TC	46 (%55,4)	33 (%42,9)	
Allel			
T	98 (%59,03)	97 (%62,98)	0.46
C	68 (%40,96)	57 (%37,01)	

MI(+) hasta grubu %23,5 oranında TT, %29,4 CC ve %47,1 TC genotipine sahipken; MI(-) hasta grubu %46,7 oranında TT, %11,7 CC ve %41,7 TC genotipinde olduğu saptanmıştır p:0.107. MI(+) hasta grubunda CC genotipinin 3,15 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik (p:0.07; OR:3.15, %95CI:0.85-11.6).

LVH(+) hasta grubu %40,0 oranında TT, %20,0 CC ve %40,0 TC genotipine sahipken; LVH(-) hasta grubu %41,7 oranında TT, %15,3 CC ve %43,1 TC genotipinde olduğu saptanmıştır (p:0.96). LVH(+) hasta grubunda CC genotipinin 1,38 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik (p:0.77; OR:1.38, %95CI:0.14-13.6).

Aile hikayesinde DM (+) hasta grubu %50,0 oranında TT, %22,2 CC ve %27,8 TC genotipine sahipken; DM (-) hasta grubu %60,0 oranında TT, %6,7 CC ve %33,3 TC genotipinde olduğu saptanmıştır. Aile hikayesinde DM (+) hasta grubunda CC genotipinin 4 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik (p:0.21; OR:4.00, %95CI:0.39-40.4).

Hasta grubunda cinsiyete göre OPG dağılımları incelendiğinde erkeklerde %26,3 oranında TT, %26,3 CC ve %47,4 TC genotipine sahipken; kadınlarda %46,6 oranında TT, %12,1 CC ve %41,4 TC genotipinde olduğu saptanmıştır (p:0.18). Erkeklerde CC genotipinin 2,60 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik (p:0.13; OR:2.60, %95CI:0.71-9.46).

Hipertansiyon (+) hasta grubu %39,5 oranında TT, %21,1 CC ve %39,5 TC genotipine sahipken; Hipertansiyon (-) hasta grubu %43,6 oranında TT, %10,3 CC ve %46,2 TC genotipinde

olduğu saptanmıştır. Hipertansiyon (+) hasta grubunda CC genotipinin 2,33 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını tespit ettik (p:0.42; OR:2.33, %95CI:0.63-8.5).

Aile hikayesinde KAH (+) hasta grubu %39,5 oranında TT, %21,1 CC ve %39,5 TC genotipine sahipken; KAH (-) hasta grubu %43,6 oranında TT, %10,3 CC ve %46,2 TC genotipinde olduğu saptanmıştır (P:0.42). Aile hikayesinde KAH (+) hasta grubunda CC genotipinin 2,3 kat arttığını ancak istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik (p:0.19; OR:2.33, %95CI:0.63-8.52).

TARTIŞMA:

Diabetes Mellitus (DM), tüm dünyada en sık rastlanılan endokrin hastalıklardan biridir. DM, endojen insülinin mutlak ve göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbohidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden bir sendromdur. Tüm diyabet vakalarının %80'ini oluşturan Tip II diyabet'in toplumumuzdaki insidansı %1,6 iken, prevalansı ise %3,5 ile %5 arasındadır (14). DM, birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almakta ve özellikle yaşam tarzı büyük ölçüde değişikliğe uğramış ülkemiz gibi endüstrileşmekte ve gelişmekte olan ülkelerde insidans ve prevalansı artmaktadır (15,16). Günümüze Tip 2 diyabetin oluşma nedeni hakkında birçok teori ileri sürülmekle birlikte hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin varlığı da bilinmektedir (17).

Diyabetin patofizyolojisinde aortik kalsifikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar önemli bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. OPG, TNF (tümör nekroz faktör) bağımlı ailenin bir üyesi, NF-κB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü ve

NF-κB (RANK) reseptör aktivatörüdür. Osteoprotegerin (OPG) / nuklear faktör-κB reseptör aktivatörü (RANK) / nuklear faktör-κB ligand reseptör aktivatörü (RANKL) sistemi, kemik gelişimi ve vasküler hastalıklar için önemli bir anahtar olarak tanımlanmıştır. Tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında serum OPG düzeylerinin yükseldiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (18, 19, 20, 21, 22, 23).

Çalışmamızda tip II DM hastalarında OPG T950C gen polimorfizmlerinin hastalık gelişimindeki etkilerini incelenmiştir. Çalışmamız Türk toplumunda bu konuda yapılmış ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda OPG T950C genotip dağılımları; hasta grubunda %41,56 TT, %15,58 CC, %42,86 TC olarak bulunurken, kontrol grubunda ise %31,62 TT, %14,70 CC, %53,68 TC olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında OPG T950C genotip ve allel frekansları açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Bununla birlikte, hasta grubunda OPG T950C CC genotipi frekansının MI varlığında 3,15 kat, LVH varlığında 1,38 kat, aile hikayesinde DM (+) bireylerde 4 kat, erkeklerde 2,6 kat, hipertansiflerde 2,33 kat, aile hikayesinde KAH (+) hastalarda 2,3 kat arttığını gözlemlenmiştir. Bu faktörlerin hepsi hem diyabet hem de KAH gelişiminde etkili faktörler olup CC genotipindeki artış bize bu genotipin bir risk faktörü olabileceği izlenimini vermektedir. Osteoprotegerin, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör ailesi üyesidir ve osteoklastogenezi inhibe etmektedir. Kemik resorpsiyonunun regülatörü olarak tanımlanmıştır ancak kardiyovasküler sistem (kalp, arterler, toplardamarlar), akciğer, böbrek, immün dokular gibi çeşitli dokular tarafından da üretilirler. Kemik dokuda, OPG bir RANK ligandı (RANKL) gibi davranmakta ve RANK'a bağlanmaktadır. RANK'ın, osteoblast-osteoklast homeostazında regülatör olarak davranan, önemli bir sitokin olduğu bilinmektedir (24).

Pazalluoli A. ve arkadaşları (24), akut koroner sendromlu hastalarda serum OPG seviyeleri ile koroner plaklar varlığı ilişkisini incelemişler ve OPG seviyelerinin koroner damarlardaki plak sayılarıyla orantılı olarak değiştiğini bildirmişlerdir.

Kemik metabolizması ve vasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu, birçok araştırma tarafından gösterilmiştir. Lipid oksidasyonunda değişiklikler, glukokortikoid, PTH, östrojen eksikliği gibi hormonal farklılıklar sonucu vasküler kalsifikasyonunun arttığı ve kemik yoğunluğunun azaldığı bilinmektedir. OPG geni eksik farelerde görülen osteoporoz ve büyük arterlerdeki arteriyal kalsifikasyon, OPG geninin bu iki hastalık arasındaki ilişkide önemli rol oynadığına işaret etmektedir (25).

Soufi ve arkadaşları (25), OPG geninin promotör bölgesinde 149 TC, 163 AG, 209 GA, 245 TG, 950 TC, ekson 1'de 1181GC ve intron 4'de 6890AC polimorfizmlerinin

kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştırmışlar ve sadece 950 ve 1181 polimorfizmlerin KAH ile bağlantılı olduğu bildirmişlerdir. Bunun yanında, serum OPG seviyesinin T950C polimorfizmi ile orantılı şekilde değiştiğini bildirilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, hasta grubunda TC ve CC genotip frekansları daha yüksek bulunmuş, bu durumun hastalıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

Çeşitli hücre tiplerinde, OPG'nin eksprese olduğu görülmüştür (13). İn situ hibridizasyon ile aorta'nın yumuşak kas duvarında, farenin renal arterinin yumuşak kas duvarında OPG ekspresyonu yüksek bulunmuştur ve OPG'nin endotelial hücreler tarafından sentezlendiği görülmüştür. $\alpha\beta3$ integrinin osteopontine bağlanmasının OPG'yi pozitif yönde regüle ettiği ve endotelial hücreler için anti apoptotik sinyal görevi üstlendiği tespit edilmiştir. OPG geni, eksik farelerin kemik ve arteriyal duvarlarında, iki ana fenotip görülmüştür. Bu farelerde, kemik yoğunluğu azalmış, kırıklar oluşmuş ve renal arterlerde mediyal ve subintimal bölgelerde kalsifikasyonun arttığı gözlemlenmiştir. OPG'nin vasküler sistemdeki kesin görevi henüz bilinmemektedir. Ancak yükselmiş serum OPG seviyelerinin, kadınlarda kardiyovasküler mortaliteyi 4 kata kadar arttırdığı saptanmıştır (13). İntima-media kalınlığının (IMT) yapısal vasküler değişiklikler için bir ölçü birimi olabileceği, özellikle erken ateroskleroz'un belirteci olacağı belirtilmiştir.

Brandström ve arkadaşları (13), OPG T950C CC genotipli bireylerde intima-media kalınlığının arttığını ve iskemik ön kol kan akış oranının düşük olduğu saptamışlar ve hipertansiyon hastalarında yaptıkları diğer bir çalışmada bu bulgularını doğrulamışlardır (26). Dolayısıyla, OPG geninin promotör bölgesindeki T950C polimorfizminin hem vasküler morfoloji hem de fonksiyon ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Serum OPG seviyelerinin; koroner arter hastalıkları, diyabet, kardiyovasküler mortalite ve kemik metabolizması ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde görülen, kemik metabolizması ve vasküler biyoloji üzerinde OPG'nin rolünün, insanlarda da benzer olabileceği belirtilmiştir. OPG polimorfizmleri; kemik mineral yoğunluğu, osteoporitik fraktür, intima-media kalınlığı (IMT) gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan konularda çalışılmış ve OPG genindeki varyasyonların koroner arter hastalığı riskini arttırdığı belirtilmiştir (27).

Rhee ve arkadaşları (28), Kore popülasyonunda OPG'nin 4 polimorfizmini, (A163G, G209A, T245G ve T950C) incelemişler ve hem polimorfizmlerin hem de serum OPG düzeylerinin aortik kalsifikasyonla ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir. Aortik kalsifikasyon bulunan hastalarda %24,3 oranında TT genotipi gözlenirken, %75,7 oranında TC+CC genotipi gözlenirken, kontrol grubunda bu oranlar %34,6 TT, %65,4 TC+CC olarak tespit edilmiş ve C allelini taşıyanlarda aortik kalsifikasyon varlığının yükseldiği sonucuna varılmıştır.

OPG ve RANKL; dentrik hücre fonksiyonlarında, lenfosit ve apoptozda önemli roller üstlendiği ve arteriyel duvarda eksprese olduğu belirtilmiştir. OPG ve kemik regülasyonu arasındaki ilişkiye rağmen, bugüne kadar serum OPG seviyesi ve kemik mineral yoğunluğu ve fraktür riski arasında bir ilişki görülmemiştir. Yapılan araştırmalar, artmış serum OPG seviyelerinin koroner atheroskleroz, inme ve tüm vasküler mortalite ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Serum OPG seviyelerinin tip 2 diyabet hastalarında da artmış olduğu tespit edilmiştir (29).

Browner W.S. ve arkadaşları (30), serum OPG düzeyleri ile diyabet, inme, kemik yoğunluğu, fraktür ve mortalite ilişkisini araştırmışlardır. Diyabet hastalarında serum OPG düzeyinin yaklaşık olarak %30 oranında yüksek çıkması nedeniyle OPG'nin vasküler kalsifikasyon için bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Xiang G ve arkadaşları (31), tip 1 diyabet hastalarında insülin tedavisi öncesi ve sonrasında OPG düzeylerinin değişimlerini incelemişler ve tedavi öncesi hastalarda plazma OPG düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu 6 aylık

tedavi sonrası, OPG düzeylerinin belirgin bir şekilde düştüğü gözlenmiştir. Plazma OPG seviyelerinin yeni teşhis edilmiş tip 1 diyabet üzerinde etkili olduğu ve bu plazma OPG seviyelerinin endotelial fonksiyon ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır.

Akıncı ve arkadaşları (29), toplumumuzda gestasyonel diyabetli hastalarda serum OPG düzeyinin karotid intima media kalınlığı (IMT) ile ilişkisini araştırmış. Hasta grubunda serum OPG düzeyinin arttığını tespit etmişler ve OPG'nin gestasyonel diyabetli hastalarda endotelial disfonksiyon patojenezi üzerinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır. Ancak genotipleme yapılmadığından çalışmamız toplumumuzda tip II diyabetli ve sağlıklı gruba ait ilk verilerdir.

Bu çalışmanın sonucunda OPG CC genotipi hem diyabet hem de koroner arter hastalığının gelişiminde etkili faktörlerle ilişkili olarak tespit edilmiştir. Genetik belirteçlerin tespit edilmesinin diyabetin erken tanısında klinik yönden oldukça yardımcı olacağına inanmaktayız. Ayrıca olgu sayısının artması ile sonuçların daha sonraki dönemlerde yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Georg Schett, MD; Stefan Kiechl, MD; Kurt Redlich, MD; Friedrich Oberhollenzer, MD; Siegfried Weger, MD; Georg Egger, MD; Agnes Mayr, MD; Josef Jocher, MD; Qingbo Xu, MD; Peter Pietschmann, MD; Steven Teitelbaum, MD; Josef Smolen, MD; Johann Willeit, MD. Soluble RANKL and Risk of Nontraumatic Fracture. JAMA. 2004; 291: 1108-1113.
2. Ohmori R., Momiyama R., Nagano M., Taniguchi H., Nataka N., Kato R., Egashira T., Arakawa K., Nakamura H., Ohsuzu F. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and coronary artery disease in Japanese men. Current Opinion in Lipidology 2006; 17(5): 562-596.
3. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010; 33: 62-69.
4. Atkinson M, MacLaren N. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. N Eng J Med 1994; 331: 1428-1436.
5. Alberti KG, Zimmet PZ ve ark. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. Diabetic Medicine 2004; 15(7): 539-553.
6. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, ve ark. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. Diabetes 1984; 33: 838-845.
7. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care 1994; 17: 30-36.
8. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcifications culprit coronary artery stenoses. Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 2001; 21: 1618-1622.
9. Harris M, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. International

- Textbook of Diabetes Mellitus 1997; 2: 9–23.
10. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15: 232–252.
11. Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko ES, Reiber GE, Bennett PH. *Diabetes in America*, 2nd edn. 1995; 95–1468.
12. Miller SA, Dykes DD and Polesky HF: A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 16: 1215,1988.
13. Brandström H., Stiger F., Lind L., Kahan T., Melhus H., Kindmark A. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of the human gene for osteoprotegerin is related to muscular morphology and function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002; 293(1): 13-17.
14. Bağrıaçık N.: Tanı, komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus el kitabı, Novo Nordisk diabet servisi yayınları, İstanbul 1997.
15. King H, Rewers M, Zimmet P, Dowse G. WHO Adhoc Reporting Group: global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157–177.
16. Bağrıaçık N. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Diabetes Mellitus Sempozyumu* 1997 18 -19 Aralık, İstanbul s.9-18.
17. American Diabetes Association: Role of cardiovascular risk factor in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care*, 1989; 12: 573 – 579.
18. Rasmussen LM, Ledet T. Osteoprotegerin and diabetic macroangiopathy. *Horm. Metab. Res* 2000; 1: 90-94.
19. Stefan Kiechl, Georg Schett, Gregor Wenning, Kurt Redlich, Martin Oberhollenzer, Agnes Mayr, Peter Santer, Josef Smolen, Werner Poewe, Johann Willeit. Osteoprotegerin Is a Risk Factor for Progressive Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2004; 109: 2175 - 2180.
20. Schoppet M ve ark. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3): 1024-8.
21. Rasmussen Lm ve ark. Plasma Osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients, *Eur. J. Endocrinol* 2006; 154: 75-81.
22. Browner WS ve ark. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 631-637.
23. Knudsen S ve ark. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 39-42.
24. Pazalluoli ve ark. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: Relation to coronary artery narrowing and plaques number. *Clinica Chimica Acta* 2008; 391: 74–79.
25. Soufi ve ark. Osteoprotegerin Gene Polymorphisms in Men with Coronary Artery Disease; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(8): 3764–3768.
26. Brandström ve ark. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of the osteoprotegerin gene is related to intima-media thickness of the carotid artery in hypertensive patients. The Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs atenolol (SILVHIA). *Blood Pressure* 2004;13(3): 152-157.
27. Rhee ve ark. The relationship between four single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the osteoprotegerin gene and aortic calcification or coronary artery disease in Koreans. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 689–697.
28. A. Avignon, A. Sultan, C. Piot, S. Elaerts, J.R Cristol, A.M. Dupuy. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* 2005; 28: 2176–2180.
29. Akıncı B ve ark. Serum osteoprotegerin is associated with carotid intima media thickness in women with previous gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 82: 172–178.
30. Browner W.S.ve ark. Associations of Serum Osteoprotegerin Levels with Diabetes, Stroke, Bone Density, Fractures, and Mortality in Elderly Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(2): 631-637.
31. Xiang G ve ark. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76: 199–206.