

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA GALEKTİN 3, İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE), VE İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ
RESEPTÖRÜ (RAGE) SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HULUSİ CEM DÖNER

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA GALEKTİN 3, İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE), VE İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ
RESEPTÖRÜ (RAGE) SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. HULUSİ CEM DÖNER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SEVİL KURBAN

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde bana yol gösteren ve destek veren danışman hocam
Prof. Dr. Sevil Kurban'a,

Asistanlık sürecinde bizden bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi
İbrahim Kılınç'a,

Asistanlık yıllarım boyunca bana daima destek olan, tezimin istatistiğinde bana büyük
yardımları dokunan dostum Arş. Gör. Dr. Kadir Kaba'ya,

Numunelerimi toplamamda kolaylık sağlayan Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim
üyesi Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu'na,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyelerine, beraber çalıştığım araştırma
görevlisi arkadaşlara, laboratuvar çalışanlarımıza,

Üzerimde büyük emeği olan, bana her türlü destek ve fedakarlığı gösteren, her
koşulda anlayış ve hoşgörüsünü esirgemeyen canım aileme,

İsmi saymadığım emeği geçen herkese teşekkür ederim.

ÖZET

TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA GALEKTİN 3, İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE), VE İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ RESEPTÖRÜ (RAGE) SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) seviyelerinin araştırılması ve bu moleküllerin birbiriyle ilişkisini incelemek.

Materyal ve Metot: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesine başvuran 37 tip 1 diyabet tanısı alan çocuk ve adölesan (19 K, 18 E) ve 35 herhangi bir hastalığı saptanmayan çocuk ve adölesan (21 K, 14 E) dahil edildi. Galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçların analizi için SPSS IBM istatistik programından yararlanıldı.

Bulgular: Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların galektin 3 [0,22 (0,18-0,41)] ve AGE [10,83 (8,64-13,15)] düzeyleri kontrol grubunun galektin 3 [0,18 (0,15-0,25)] ve AGE [8,13 (7,42-11,05)] düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların RAGE düzeyi ($91,28\pm 72,12$) kontrol grubunun RAGE ($87,04\pm 61,58$) düzeyinden yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubunda AGE ile galektin 3 ($r=-0,343$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon saptandı ve galektin 3 ve RAGE arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hasta grubunda ise AGE ile galektin 3 ($r=-0,346$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon bulundu. Fakat galektin 3 ile RAGE ($r=0,536$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubundan yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeyleri, çocuk ve adölesanlardaki tip 1 diyabet oluşumunda galektin 3'ün rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı yapacağını düşünüyoruz Galektin 3 tip 1 diyabet hastalığında önemli bir belirteç olabilir ve tip 1 diyabetin patogenezinde yeni yolların keşfedilmesinde de rol alabilir. Bunlar için tip 1 diyabet patogenezinde galektin 3'ün aldığı rol ile AGE ve RAGE arasındaki ilişkinin daha sonra yapılacak araştırmalarla desteklenerek açığa çıkarılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Galektin 3, AGE, RAGE, tip 1 diyabet

ABSTRACT

INVESTIGATION OF GALECTIN 3, ADVANCED GLICATION END PRODUCTS (AGE) AND RECEPTOR FOR ADVANCED GLICATION END PRODUCTS (RAGE) LEVELS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Purpose: To investigate the levels of galectin 3, advanced glycation products and receptor for advanced glycation products in children and adolescents with type 1 diabetes and to examine the relationship of these molecules with each other.

Materials and Methods: The study included 37 children and adolescents (19 F, 18 M) who were diagnosed with type 1 diabetes and 35 children and adolescents (21 F, 14 M) who did not have any disease, who applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital. Galectin 3, AGE and RAGE levels were measured by ELISA method. SPSS IBM statistical program was used to analyze the results.

Results: Galectin 3 [0.22 (0.18-0.41)] and AGE [10.83 (8.64-13.15)] levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus significantly higher than galectin 3 [0.18 (0.15-0.25)] and AGE [8.13 (7.42-11.05)] levels) in control group ($p < 0.05$). Although the RAGE level (91.28 ± 72.12) of children and adolescents with type 1 diabetes was higher than the RAGE (87.04 ± 61.58) level of the control group, this elevation was not significant ($p > 0.05$). Also, there was a negative correlation between AGE and galectin 3 ($r = -0.343$, $p < 0.05$) in the control group, and no significant correlation was found between galectin 3 and RAGE. In the patient group, a negative correlation was found between AGE and galectin 3 ($r = -0.346$, $p < 0.05$). However, a positive correlation was found between galectin 3 an RAGE ($r = 0.536$, $p < 0.01$).

Conclusion: In our study, galectin 3 levels which we found higher in children and adolescents with type 1 diabetes than in the control group, suggest that galectin 3 may have a role in the formation of type 1 diabetes in children and adolescents. Our study is the first to investigate the level of galectin 3 in children and adolescents with type 1 diabetes. We think that our study will contribute to the literature in this respect. Galectin 3 may be an important marker in type 1 diabetes and it may also play a role in the discovery of new pathways in the pathogenesis of type 1 diabetes. For these, the role of galectin 3 in the pathogenesis of type 1 diabetes and its relationship between AGE and RAGE should be supported by further research.

Keywords: Galectin 3, AGE, RAGE, type 1 diabetes

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. LEKTİNLER	2
2.2. GALEKTİNLER	2
2.2.1. Proto Tip Galektinler.....	3
2.2.2. Tandem – Tekrar Eden Tip Galektinler	3
2.2.3. Kimera Tip Galektinler	3
2.3. GALEKTİN 3	4
2.3.1. Galektin 3'ün Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri.....	4
2.3.1.1. N Terminal Bölge.....	5
2.3.1.2. C Terminal Bölge	6
2.3.1.3. Galektin 3'ün Fosforilasyon Özelliği	7
2.3.2. Dokuda Galektin 3	8
2.3.3. Hücre İçinde Galektin 3	9
2.3.3.1. Sitoplazmada Galektin 3	10
2.3.3.2. Çekirdekte Galektin 3.....	11
2.3.4. Hücre Dışında Galektin 3	13
2.3.4.1. Hücre Adezyonunda Galektin 3	13
2.3.4.2. Hücre Aktivasyonu ve Kemoatraksiyonda Galektin 3	14
2.4. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE)	15
2.4.1.İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Biyokimyasal Özellikleri.....	17
2.4.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Patofizyolojik Etkileri	18
2.4.2.1. Çapraz Bağlanma Etkisi	18
2.4.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin RAGE Aracılı Etkileri	19
2.5. RAGE (Receptor for AGEs)	20
2.5.1. RAGE'nin Yapısı	21
2.5.2. RAGE'nin Ekspresyonu	21

2.6. DİABETES MELLİTUS	22
2.6.1. Tanım	22
2.6.2. Tarihçe.....	22
2.6.3. Sınıflandırılma.....	23
2.6.4. Tanı	24
2.7. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	25
2.7.1. Epidemiyoloji	26
2.7.2. Genetik	27
2.7.3. Çevresel Faktörler	29
2.7.4. Patogenez	29
2.7.5. Klinik.....	31
2.7.6. Komplikasyonlar	32
2.7.6.1. Akut Komplikasyonlar	32
2.7.6.1.1. Hipoglisemi	32
2.7.6.1.2. Diyabetik Ketoasidoz	33
2.7.6.2. Kronik Komplikasyonlar.....	35
2.7.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	35
2.7.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	36
2.7.6.2.2.1. Diyabetik Nefropati.....	36
2.7.6.2.2.2. Diyabetik Retinopati.....	37
2.7.6.2.2.3. Diyabetik Nöropati	38
3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Galektin 3 Düzeyinin Belirlenmesi	40
3.2. RAGE Düzeyinin Belirlenmesi.....	41
3.3. AGE Düzeyinin Belirlenmesi:	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	45
6. KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER

Şekil 1: Galektin ailesi

Şekil 2: Galektin 3'ün yapısı

Şekil 3: AGE oluşumu

Şekil 4: RAGE yapısı

Şekil 5: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda galektin 3 düzeyi

Şekil 6: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda AGE düzeyi

Şekil 7: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda RAGE düzeyi

TABLolar

Tablo 1: Çocuk ve adölesanlarda diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri

Tablo 2: Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AGE:** İleri glikasyon son ürünleri
- AIRE:** Otoimmün regülatör
- Ala:** Alanin
- AOPPs:** İleri oksidasyon protein ürünleri
- Bcl-2:** B hücreli lenfoma-2
- C.elegans:** Caenorhabditis elegans
- CBP:** Karbonhidrat bağlayan protein
- Chrp:** Kalsitonin geni ilişkili peptit
- CML:** Karboksi metil lizin
- CRD:** Karbonhidrat tanıma bölgesi
- CRE:** cAMP cevap elementi
- CTLA4:** Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EGF:** Epidermal büyüme faktörü
- ERK:** Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz
- GAD:** Glutamik asit dekarboksilaz
- Gemin 4:** Gem ilişkili protein -4
- GM-CSF:** Granülosit-monosit koloni stimulan faktör
- GSK-3 β :** Glikojen sentaz kinaz 3 β
- HbA1c:** Hemoglobin A1c
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- HMGB-1:** Yüksek mobilite grup kutu proteini 1
- hnRNP:** Heterojen ribonükleoprotein
- IAA:** İnsülin otoantikoru
- ICA:** Adacık hücre antikoru
- ICAM-1:** İnterselüler adezyon molekülü 1
- IFN γ :** İnterferon gama
- IFIH1:** Helikaz C bölgesi 1 ile uyarılan interferon
- IgE:** İmmünglobulin E
- IGF1:** İnsülin büyüme faktörü 1

IL5: İnterlökin 5
IL1 β : İnterlökin 1 β
IL2RA: İnterlökin 2 reseptörünün α alt ünitesi
INS: İnsülin
JAK: Janus kinaz
kDa: Kilodalton
KRAS: Kirsten sıçan sarkom virüsü
LAMP: Lizozom ilişkili membran proteini
LPS: Lipopolisakkarit
Mac-2: Makrofaj alt spesifik marker 2
MAPK: Mitojenle aktive olan protein kinaz
MCP 1: Monosit kemoatraktan protein 1
MGAT 5: Alfa-1,6-mannosilglikoprotein 6-beta-N-asetilglukosaminiltransferaz A 5
MMP: Matriks metalloproteinaz
NG2: Nöroglial antijen 2
NK: Doğal öldürücü
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF- κ B: Nükleer faktör kappa B
NO: Nitrik oksit
P21: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 1a
p27^{KIP1}: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 1b
PDGF: Trombositten derive olan büyüme faktörü
PTPN22: Protein tirozin fosfataz reseptörü olmayan tipi 22
RAGE: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
RNA: Ribonükleik asit
RyR: Riyanodin reseptörü
Ser: Serin
SERCA: Sarkoplazmik retikulum Ca²⁺- ATPaz
STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
TGF β : Dönüştürücü büyüme faktörü β

Thy: Tirozin

TNF- α : Tumor nekroze edici faktör α

TTF1: Tiroid spesifik transkripsiyon faktör 1

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Galektin 3 beta galaktozidaza yüksek affiniteyle bağlanan, karbonhidrat tanıma bölgesi içeren kimerik yapıdaki bir proteindir. Yaklaşık 35 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahiptir. Sitoplazma, çekirdek ve ekstraselüler alanda çeşitli olaylarda görev almaktadır. Galektin 3 hücre siklüsü, pre mRNA splicing, gen transkripsiyonu, hücre-hücre etkileşimi, hücre farklılaşması, tümörögenез, ve inflamasyon gibi önemli biyolojik süreçlerde yer alan çok yönlü bir proteindir (Dong ve ark 2018). Galektin 3 immün sistem hücrelerinin çoğunda eksprese edilmektedir. Galektin 3 ayrıca ileri glikasyon son ürünleri (AGE) reseptörü olarak da görev yapmaktadır (Böhme ve ark 2020). Galektin 3'ün ileri glikasyon son ürünleri geri alımı ve AGE'nin ortadan kaldırılmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle galektin 3'ün AGE'yi bağlamasının koruyucu ve anti inflamatuvar özellikte olduğu düşünülmektedir (Pugliese ve ark 2015).

İleri glikasyon son ürünleri karbonhidratlardaki indirgeyici grupların proteinlerin amino gruplarıyla enzimatik olmayan reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır. Hiperglisemi sonucunda vücutta AGE oluşumu artmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri oluşumunun diyabetik komplikasyonların patogeneğinde yer alan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Dokularda birikimi sonucu reseptör aracılı ve direkt olarak hasar oluşturmaktadır (Deluyker ve ark 2017).

İleri glikasyon ürünleri reseptörü (RAGE) 45kDa molekül ağırlığında, immünglobulin süper ailesinin bir üyesi olan transmembran bir reseptördür. Başta AGE olmak üzere pek çok liganda sahiptir. İleri glikasyon son ürünleri ile bağlanarak nükleer faktör kappa B (NF- κ B) transkripsiyon faktörünü aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak inflamasyonu başlatmaktadır. Bu inflamasyon hücre hasarı yaparak hücre ölümüyle sonuçlanmaktadır (Perrone ve ark 2020)

Tip 1 diyabet pankreastaki beta hücrelerin otoimmün harabiyeti sonucu insülin eksikliği veya yokluğu ile seyreden çocukluk çağında en sık görülen diyabettir. Tip 1 diyabet komplikasyonlarından korunmak için ömür boyu ekzojen insülin alımı gerekmektedir. Tip 1 diyabette beta hücrelerinde lökositlerin infiltrasyonu görülmektedir. Bu infiltrasyon beta hücrelerinin uzun dönemde kaybıyla sonuçlanmaktadır (Dimeglio ve ark 2018).

Bu bilgiler ışığında biz galektin 3'ün tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda önemli bir molekül olabileceğini düşünmekteyiz. Galektin 3, AGE ve ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) tip 1 diyabetin patogeneğinde yer alabilir. Biz literatürde tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 düzeyini araştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Bu

nedenle tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3, AGE ve RAGE düzeylerini ve bu moleküllerin birbiriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LEKTİNLER

Karbonhidrat tanıyan proteinler olarak bilinen lektinlerle ilgili pek çok tanımlama yapılmıştır. Goldstein ve arkadaşları (1980) lektinin çok değerlikli özelliğini vurgulayarak lektin için “Glukokonjugatları çökelten veya hücreleri aglütine eden non-immün kaynaklı glukoproteinler ya da şeker bağlayan proteinler.” tanımlamasını yapmışlardır. Kocourek ve Horejsi (1981) bu tanımlamaya lektinlerin en az bir tane bağlanma bölgesine sahip olmasını eklemiştir. Daha sonra Barondes (1988) lektinlerin antikorlar ya da enzimler haricindeki karbonhidrat bağlayan proteinler olduğu şeklinde daha basit bir tanımlama yapmıştır (Hirabayashi ve Kasai 1993).

Hayvan lektinleri primer yapılarına göre başlıca iki gruba ayrılır. Bunlar:

- Ca bağımlı lektinler (C-tip)
- Metal bağımsız beta galaktozid bağlayan lektinler (Hirabayashi ve Kasai 1993).

Bu iki tip lektin de en az bir tane karbonhidrat tanıma bölgesi (CRD) içermektedir (Drickamer 1988). C tip lektinler serbest ve membrana bağlı proteinlerden meydana gelen büyük bir protein ailesidir. Ekstraselüler olarak fonksiyon görmektedir. Aynı zamanda çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. Onların karbonhidrat tanıma bölgeleri ve diğer proteinler arasındaki kombinasyonlarına dayanan özelleşmiş fonksiyona sahip her biri “brikolaj ürünleri” olarak görülebilir (Hirabayashi 1993, Hirabayashi ve Kasai 1993). Bir C-tip lektin genellikle hayvan türleri arasında oldukça kısıtlı bir dağılıma sahipken, C-tip lektinler aile olarak pek çok hayvan türünde saptanmıştır. Ancak bazı C-tip lektinlerin şeker bağlama yeteneğine sahip olup olmadığı konusunda şüpheler mevcuttur (Hirabayashi ve Kasai 1993).

Metal bağımsız beta galaktozid bağlayan lektinlere çeşitli isimler verilmiştir (elektrolektin, galaptin ve S-lak lektin gibi). Fakat bu isimlerin bu gruptaki lektinleri yeterince kapsamadığı düşünülmüştür. Daha sonra Barondes ve arkadaşları (1994) tarafından bu lektinler için “*galektin*” ismi önerilmiştir ve bu isim hala günümüzde kullanılmaktadır.

2.2. GALEKTİNLER

Galektinler beta galaktozidaz bağlayan ve en az bir tane karbonhidrat tanıma bölgesi içeren lektinlerdir (Thijssen ve ark 2015). Hücre – hücre etkileşimi, sinyalizasyon, apoptozis, hücre göçü, proliferasyonu pre mRNA splicing ve protein – protein etkileşiminde yer

almaktadırlar (Liu ve ark 2002, Thijssen ve ark 2015). Bu zamana kadar 15 galektin tanımlanmıştır (Rabinovich ve Toscano, 2009).

Galektinler yapısal özelliklerine göre 3'e ayrılırlar (Thijssen ve ark 2015).

Bunlar;

- Proto tip
- Tandem tekrar eden tip
- Kimera tip

2.2.1. Proto Tip Galektinler

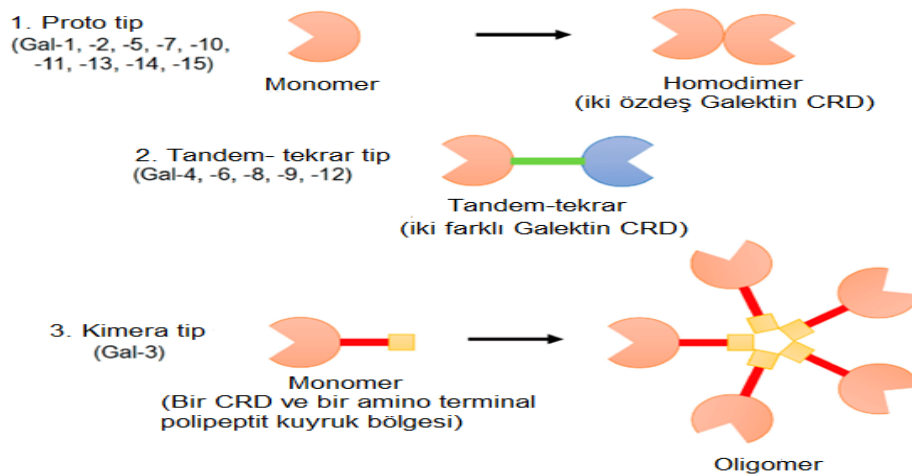
Galektin 1, 2, 7, 10, 13, 14 bu gruptadır (Thijssen ve ark 2015). En sık bulunan galektin tipidir. Bu gruptaki galektinler yaklaşık olarak 14 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Bir tane karbonhidrat tanıma bölgesi içermektedir. Fizyolojik koşullar altında kovalent bağlı olmayan dimer oluşturduğu düşünülmektedir (Hirabayashi ve Kasai 1993).

2.2.2. Tandem – Tekrar Eden Tip Galektinler

İlk olarak *C. elegans*'ta bulunan bu grupta galektin 4, 8, 9 ve 12 yer alır (Hirabayashi ve Kasai 1993, Thijssen ve ark 2015). Yaklaşık 32 kDa molekül ağırlığında olup 2 tane ardışık olarak tekrar eden karbonhidrat tanıma bölgelerinden oluşmuştur (Hirabayashi ve Kasai 1993).

2.2.3. Kimera Tip Galektinler

Sadece galektin 3 bu gruptadır (Thijssen ve ark 2015). Lektin özelliği gösteren ve göstermeyen bölgelerden meydana gelen çok bölgeli bir proteindir. Bazı heterojen ribonükleoproteinlere (hnRNP) benzeyen bir N terminal bölge ve beta galaktozid bağlayan karbonhidrat tanıma bölgesini içeren bir C terminal bölgeden oluşur (Hirabayashi ve Kasai 1993).

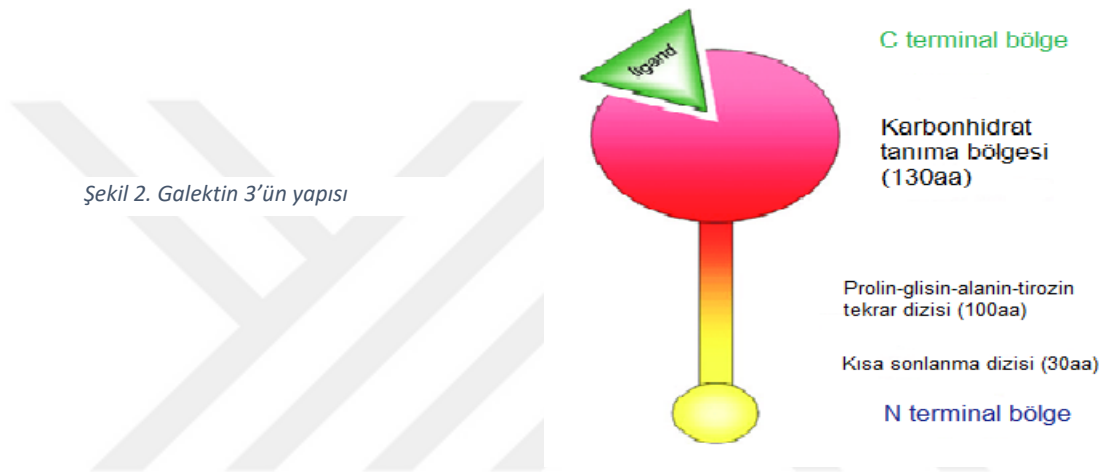


Şekil 1. Galektin ailesi

2.3. GALEKTİN 3

Galektin 3 beta galaktozidaz bağlayan, kimerik yapıdaki tek galektindir. 14. kromozomda LGALS3 geni tarafından kodlanır (Dong ve ark 2018). 3 bölgeden oluşmaktadır. Bunlar:

- 30 aminoasitten oluşan amino terminal bölge
- 100 amino asitten oluşan Glisin, tirozin ve prolinden zengin tekrarlayan kollajen benzeri dizi
- 130 amino asitten oluşan karbonhidrat tanıma bölgesini de içeren karboksi terminal bölge (Pugliese ve ark 2015).



2.3.1. Galektin 3'ün Yapısal ve Biyokimyasal Özellikleri

Galektin 3'e daha önce makrofaj alt tip spesifik marker (Mac-2 antijen) (Ho ve Springer 1982), immünglobulin E (IgE) bağlayan protein (Hsu ve ark 1992), L-29 (Leffler ve ark 1989, Massa ve ark 1993) ve karbonhidrat bağlayan protein 30 (CBP30) (Mehul ve ark 1994) gibi pek çok isim verilmiştir. Galektin-3 ilk olarak makrofajlarda keşfedilmiş olup Mac-2 antijen olarak tanımlanmıştır (Ho ve Springer 1982). Ayrıca IgE bağlama özelliği saptanıp "IgE bağlayan protein" ismi de verilmiştir (Hsu ve ark 1992). N terminal bölgesinin laminin ve diğer glikoproteinlere pozitif kooperasyonla bağlanmada rol alması ve lamininle etkileşme özelliğinden bahsedilirken galektin 3 için L-29 ismi kullanılmıştır (Leffler ve ark 1989). Yavru hamster böbrek hücrelerinde "Karbonhidrat bağlayan protein 30 (CBP30)" olarak tanımlanmıştır (Mehul ve 1994, Suthahar ve ark 2018). Bu proteinlerin amino asit ve gen dizileri yüksek oranda benzerlik gösterdiğinden bu proteine Barrondes ve ark (1994) tarafından "Galektin 3" ismi verilmiştir.

Galektin 3 diğer galektinler arasında kendine has bir yapıya sahiptir. Polipeptid zinciri diğer galektinlerde bulunmayan N terminal bölge ve C terminal karbonhidrat tanıma

bölgesinden oluşmaktadır (Houzelstein ve ark 2004). Galektin 3'ün fiziksel ve kimyasal özelliklerini inceleyen pek çok çalışmada, bu iki bölgenin sadece derin yapısal farklılıkları değil, aynı zamanda fonksiyonel farklılıkları ortaya konmuştur (Hsu ve ark 1992, Agrwal ve ark 1993, Mehul ve ark 1994, Domic ve ark 2006).

2.3.1.1. N Terminal Bölge

Galektin 3'ün N terminal bölgesi yaklaşık 130 aminoasitten oluşmaktadır. Bu aminoasit sayısı galektin 3'ün bulunduğu türe göre değişmektedir. Bu esnek yapı birden çok homolog tekrar içermekte ve bu tekrar dizileri içerisinde genellikle glisin, alanin, tirozin, prolin aminoasitleri yer almaktadır. N terminal bölge farklı türlerden izole edilen galektin 3 proteinleri arasında büyük ölçüde korunmuştur (Wang ve ark 1991, Domic ve ark, 2006).

N terminal bölge galektin 3'ün tam biyolojik aktivasyonu için çok önemlidir. Galektin 3'ün N terminal bölge aracılığıyla, pentasakkaritlerin ya da çok yüklü karbonhidratların varlığında, konsantrasyon bağımlı olarak pentamerize olabildikleri ileri sürülmüştür. Galektin 3 çözeltide genellikle monomerik halde bulunur. Bu proteinin nasıl fonksiyonel bir oligomere dönüştüğü hala tartışılmaktadır (Ahmad ve ark 2004, Lin ve ark 2017). N terminal bölge aynı zamanda MMP-2 ve MMP-9 gibi matriks metalloproteinazlar tarafından parçalanmaktadır. Farklı pozisyonlarda parçalanmanın galektin 3'ün aktivite ve spesifitesinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir (Halimi ve ark 2014).

N terminal bölge aminoasit dizisi bazı heterojen nükleer ribonükleoprotein (hnRNP) kompleksleriyle %25 oranında türdeşdir. Bu bölge sığır kıkırdağının kollajen alfa1 zinciriyle %33,5 oranında benzerlik gösterdiğinden, kollajen benzeri N terminal bölge olarak isimlendirilmiştir. (Raz ve ark 1989, Domic ve ark 2006).

N terminal bölge galektin 3'ün glukokonjugatlara bağlanmasına önemli ölçüde katkı yapmaktadır. Bu bölgenin anahtar rezidülerindeki mutasyonlarının laminine bağlanma aktivitesini azalttığı ileri sürülmektedir (Barboni ve ark 2000). Rekombinant insan galektin 3'ün Ala62.-Thy63. pozisyonunda parçalanması karbonhidrat tanıma bölgesinin glikoprotein ve proteoglikan gibi glukokonjugatlara affinitesini artırmaktadır. Fakat galektin 3'ün kendisiyle etkileşimini, dolayısıyla polimerize olmasını engellemektedir. Enzimler tarafından parçalanmış galektin 3'ün insan umbilikal veni için bağlama affinitesi tam uzunluktaki galektin 3'ten 20 kat yüksek bulunmuştur. (Shekhar ve ark 2004, Domic ve ark 2006). Ayrıca N terminal bölge galektin 3'ün hücre dışına sekresyonunda görev almaktadır (Menon ve Hughes 1999).

Galektin 3'ün N terminal kısmındaki prolin-alanin-tirozin tekrarından önce gelen ilk 12 aminoasitlik dizisi bütün memelilerde büyük ölçüde korunmuştur. Bu N terminal parça aynı

zamanda küçük N terminal bölge olarak isimlendirilmiştir. Galektin 3'ün bu N terminal parçasının ilk 11 amino asidinin delesyonunun galektin 3'ün sekresyonunu blokladığı bulunmuştur. Ayrıca galektin 3'ün korunmuş Ser6. pozisyonundaki mutasyonu galektin 3'ün anti apoptotik sinyalizasyonunu etkilemektedir (Gong ve ark 1999, Yoshii ve ark 2002, Dunic ve ark 2006).

N terminal bölgenin galektin 3'ün hemaglutinasyon aktivitesinde kritik öneme sahip olduğu ileri sürülmüştür. Galektin 3'ün hemaglutinasyonda iki değerlikli veya çok değerlikli davranışının lektin bölgesine glikan bağlanmasıyla beraber amino terminal bölgesi tarafından eritrosit membranındaki belirli hücre yüzey bileşenlerinin bağlanmasının bir sonucu olması mümkündür. Sonuçlar galektin 3 dimerlerinin ve polimerlerinin varlığıyla da açıklanabilmektedir (Hsu ve ark 1992). Hsu ve arklarına göre (1992) amino terminal bölgesinin, kendisini moleküller arası ilişkiye yatkın hale getiren özgün bir tersiyer yapı olması mümkündür.

2.3.1.2. C Terminal Bölge

Galektin 3'ün C terminal bölgesi bulunduğu türe bağlı olarak yaklaşık 130 aminoasitten oluşmaktadır. Bu bölge globüler bir yapıda olup karbonhidrat tanıma bölgesi içerdiğinden galektin 3'ün lektin aktivitesinden sorumludur (Hsu ve ark 1992, Dunic ve ark 2006). Galektin 3'ün diğer galektinlerle ortak olarak bulunan karbonhidrat tanıma bölgesi X ışını kristalografisi yöntemiyle de gösterilmiştir (Seetharaman ve ark 1998). Önceki bilgilerin aksine, nükleer manyetik rezonans analizi kullanılarak yapılan bir çalışmada N terminal bölge ile C terminal bölge arasında etkileşim olabileceği ileri sürülmüştür (Birdsall ve ark 2001, Dunic ve ark 2006).

Karbonhidrat tanıma bölgesi asparajin-triptofan-glisin-arjinin (NWGR) gibi dikkat çeken bir aminoasit dizisi içermektedir. Bu dizi B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) protein ailesinin Bcl-2 homoloji-1 (BH1) bölgesinde de büyük ölçüde korunmuştur ve aynı zamanda hem galektin 3'ün hem de Bcl-2'nin anti apoptotik aktivitesinden sorumlu olduğu saptanmıştır (Yang ve ark 1996, Dunic ve ark 2006). Galektin 3'ün C terminal dizisinde bulunan NWGR dizisindeki glisinine yerine alaninin geçmesinin galektin 3'ün anti apoptotik aktivitesinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (Yang ve ark 1996, Akahani ve ark 1997). Ayrıca NWGR motifi sakkarit ligandların yokluğunda karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla, galektin 3 moleküllerinin birbiriyle etkileşiminde de yer almaktadır. (Yang ve ark 1998, Dunic ve ark 2006). NWGR aminoasit dizisinde triptofanın yerini lösinin alması galektin 3'ün karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla homodimerizasyonunu bozmaktadır. Fakat bu mutant galektin 3 hala normal galektin 3'e N terminal bölgesi aracılığıyla

bağlanabilmektedir. Karbonhidrat tanıma bölgesi aynı zamanda galektin 3'ün karbonhidrat bağımlı homofilik etkileşimlerinde de yer almaktadır (Kuklinski ve Probstmeier 1998, Dunic ve ark 2006). NWGR dizisinin yakınında bulunan tek sistein rezidüsünün mürin galektin 3'ün dimerizasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir. Galektin 3'ün bu dimerik formu laminine monomerik forma göre daha yüksek affiniteyle bağlanmaktadır (Woo ve ark 1991, Dunic ve ark 2006).

Karbonhidrat tanıma bölgesi galektin 3'ün tümü ile kıyaslandığında AGE için daha güçlü bağlanma affinitesi göstermektedir. Bu durum karbonhidrat tanıma bölgesinde bütün galektin 3'ün N terminal bölgesi tarafından gizlenen, AGE için bağlanma bölgesi içerebileceğini göstermektedir (Vlassara ve ark 1995, Dunic ve ark 2006).

2.3.1.3. Galektin 3'ün Fosforilasyon Özelliği

Önceki çalışmalarda galektin 3'ün Ser6. pozisyonundan fosforile olduğu gösterilmiş olsa da, Ser12. pozisyonundan da fosforile olabilir (Cowles ve ark 1990). Fakat kütle spektrometresi ile yapılan bir çalışmada bu fosforilasyonun çoğunluğunun Ser6. pozisyonunda gerçekleşirken, yüzde %10'dan azının Ser12. pozisyonunda gerçekleştiği gösterilmiştir (Huflejt ve ark 1993, Dunic ve ark 2006). Kazein kinaz I ve II enzimlerinin galektin 3'ün Ser6. pozisyonda invitro fosforilasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiş olmakla beraber galektin 3'ün invivo fosforilasyonundan sorumlu enzim henüz bulunamamıştır (Dunic ve ark 2006). Fosforile galektin 3'ün mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağını upregüle ettiği tespit edilmiştir (Takenaka ve ark 2004). Ayrıca 6. Pozisyonda fosforile olabilen serin yerine fosforile olamayan alaninin geçmesi galektin 3'ün anti apoptotik fonksiyonunu bozmaktadır (Yoshii ve ark 2002, Fukumori ve ark 2007). Galektin 3'ün apoptotik uyarılara karşı hücreyi koruyabilmek için Ser6. pozisyonda fosforile olup çekirdekten sitoplazmaya transloke olması gerektiği ileri sürülmüştür (Takenaka ve ark 2004). Bu sonuçlar galektin 3'ün fosforilasyonunun anti apoptoz işlevi için önemli olduğunu göstermektedir.

Galektin 3'ün fosforile ve fosforile olmayan formları ilk olarak mürin 3T3 fibroblastlarında bildirilmiştir. Fosforile galektin 3 sitoplazmada ve çekirdekte saptanırken fosforile olmayan galektin 3 yoğun olarak sitoplazmada bulunmuştur (Cowles ve ark 1990). Bu sonuçlar galektin 3'ün çekirdeğe taşınması için fosforile olması gerekebileceğini göstermektedir. Fakat daha sonra defosforile galektin 3'ün çekirdekte de saptandığı bildirilmiştir (Tsay ve ark 1999). Galektin 3'ün çekirdekte bulunması için 6.pozisyonunda serin içermesinin zorunlu olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Gong ve ark 1999, Dunic ve ark 2006). İnsan galektin 3 invitro olarak kazein kinaz 1 tarafından Ser6.

pozisyonda fosforile olmaktadır. Bu fosforilasyon onun ligandlara bağlanma affinitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Fakat bu bağlanma affinitesini protein fosfataz 1 enzimiyle defosforile olarak geri kazanmaktadır. (Mazurek ve ark 2000, Dunic ve ark 2006). Bu bulgular bize galektin 3 fosforilasyonunun onun çok değerlikli bağlanma aktivitesini düzenlemede önemli olduğunu göstermektedir.

Shimura ve ark (2005) tarafından galektin 3'ün glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK-3 β) tarafından invitro olarak fosforile edildiği saptanmıştır. Bu fosforilasyon zaman ve doz bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Galektin 3'teki serin rezidülerinde meydana gelen fosforilasyona ek olarak galektin 3 tirozin rezidülerinde de fosforile olabilmektedir (Yamazaki ve ark 2001, Dunic ve ark 2006). Berbis ve ark (2014) tarafından galektin 3'ün N terminal bölgesinin karbonhidrat tanıma bölgesiyle fosforilasyon bağımlı bir şekilde etkileştiği ileri sürülmüştür. N terminal bölgedeki serinin fosforilasyonu karbonhidrat tanıma bölgesiyle etkileşimi artırırken, tirozinin fosforilasyonu karbonhidrat tanıma bölgesiyle etkileşimi azaltmaktadır. Sonuç olarak galektin 3'ün N terminal kuyruğundaki serin ve tirozinin fosforilasyonu galektin 3'ün pek çok fonksiyonu için anahtar ya da düzenleyici işlev görebilmektedir (Berbis ve ark 2014).

2.3.2. Dokuda Galektin 3

Yetişkinlerde galektin 3 neredeyse her yerde eksprese edilmesine rağmen fare embriyogenezisi sürecinde galektin 3 ilk olarak gelişimin dördüncü gününde blastokistin trofoektodermine bulunmuştur (Colnot 1996). Bu sonuç bize galektin 3'ün memeli embriyogenezisinin önemli aşamalarına katılabileceğini göstermektedir. Galektin 3'ün 8,5 ve 11,5. günler arası ekspresyonu notokordla sınırlıdır (Colnot ve ark 1996). Galektin 3 fare embriyogenezisinin ikinci yarısında vertebra, kosta ve yüz kemiğinin kıkırdaklarında eksprese edilmektedir. Fakat bu aşamada osteoblastlarda herhangi bir ekspresyon gözlenmez. Epidermisin suprabazal tabakasında eksprese edilirken, dermiste ekspresyon gerçekleşmemektedir. Ayrıca galektin 3 mesane, larenks ve özefagusun endodermal tabakasında ve makrofajlarda da eksprese edilmektedir. Fakat fare embriyosunun 14,5 gününde merkezi sinir sistemi, kas, bağırsak, böbrek, kalp ve testiste galektin 3 ekspresyonu gözlenmemiştir (Colnot ve ark 1996). Bu sonuçlar bize fare embriyogenezisi sırasında galektin 3 ekspresyonunun doku ve zaman bağımlı olduğunu göstermektedir.

Galektin 3'ün insan embriyonik gelişimi sırasındaki ekspresyonu epitel doku ağırlıklıdır. İnsan embriyonik gelişiminin ilk trimesterinde galektin 3 başlıca deri, sindirim ve solunum sisteminin epitel tabakasında eksprese edilmektedir. Kalpte miyokarda galektin 3 ekspresyonu gözlenirken endokarda galektin 3 ekspresyonu gözlenmemiştir. Fare

embriyosunda gözleendiği gibi insan embriyosunda da galektin 3'ün notokordda güçlü ekspresyonu saptanmıştır. Ayrıca galektin 3 insan embriyosunda vertebra ve uzun kemiklerin periferik kondrositlerinde, epifiz plaktaki hipertrofik kondrositlerde, iskelet ve düz kasta, böbrek mezengiyumunda, karaciğerde hepatositlerde, safra epitelinde de eksprese edilmektedir (Van Den Brûle ve ark 1997, Dunic ve ark 2006).

Galektin 3'ün yetişkinlerdeki ekspresyonu embriyonik döneme benzer şekilde epitel ve myeloid doku ağırlıklıdır. Fakat pek çok dokuda galektin ekspresyonu olmaktadır. Galektin 3 ekspresyonu akciğer, böbrek, meme, prostat, timus, ince ve kalın bağırsak epitel hücrelerinde saptanmıştır (Flotte ve ark 1983, Lotz ve ark 1993, Bao ve Hughes 1995, Kasper ve Hughes 1996, Castronovo ve ark 1996, Pacis ve ark 2000, Villa-Verde ve ark 2002). Ayrıca pankreas, göz, böbrek ve intrahepatik safra kanallarında da galektin 3 bulunmuştur. (Schaffert ve ark 1998, Sasaki ve ark 1999, Shimonishi ve ark 2001, Fautsch ve ark 2003). Gebe hayvanlarda implantasyondan sonra uterusu galektin 3 ekspresyonu gözlenirken, gebe olmayan hayvanlarda ve implantasyon öncesi gebe hayvanlarda galektin 3 ekspresyonu gözlenmemiştir. Kemik, kırık ve bağ doku hücreleri olan osteoblast, osteoklast ve kondrositlerde, fibroblastlarda, Schwann hücrelerinde, keratinositlerde ve gastrik mukozada galektin 3 saptanmıştır (Moutsatsos ve ark 1987, Wollenberg ve ark 1993, Konstantinov ve ark 1994, Reichert ve ark 1994, Lotan ve ark 1994, Niida ve ark 1994, Colnot ve ark 1999, Stock ve ark 2003). Galektin 3 ayrıca immün sistem hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Bunlar pek çok dokudaki makrofajlar, monositler, eozinofiller, nötrofiller, dentritik hücreler, Langerhans hücreleri, mast hücreleri ve bazofillerdir. (Flotte ve ark 1983, Wollenberg ve ark 1993, Truong ve ark 1993, Truong ve ark 1993, Frigeri ve ark 1993, Craig ve ark 1995, F. T. Liu ve ark 1995, Kasper ve Hughes 1996, Saada ve ark 1996, Smetana ve ark 1999, Dietz ve ark 2000, Maeda ve ark 2003, Dunic ve ark 2006). Diğer immün hücrelerin aksine lenfositler normalde galektin 3 eksprese etmezler, fakat çeşitli uyarılar varlığında lenfositlerin galektin 3 eksprese edebildiği gösterilmiştir.

2.3.3. Hücre İçinde Galektin 3

Galektin 3 sitoplazmada sentez edilmektedir. Fakat immünfloresans yöntemi ve immün elektron mikroskopisiyle yapılan araştırmalarda galektin 3'ün çekirdekte de bulunduğu tespit edilmiştir (Moutsatsos ve ark 1986, Laing ve Wang 1988, Hubert ve ark 1995, Craig ve ark 1995, Wang ve ark 2004). Galektin 3'ün hücredeki yerleşimi hücre tipi, hücrenin çoğalma durumu, hücredeki neoplastik progresyon ve hücrenin farklılaşmasına bağlı olarak değişmektedir (Moutsatsos ve ark 1986, Moutsatsos ve ark 1987, Hamann ve ark 1991, Lotz ve ark 1993, Hubert ve ark 1995, Sanjuan ve ark 1997, Honjo ve ark 2000, Van Den Brûle

ve ark 2000, Openo ve ark 2000, Dumić ve ark 2000, Paron ve ark 2003, Puglisi ve ark 2004, Dumic ve ark 2006). Ancak galektin 3'ün fonksiyonu hücrede bulunduğu yere bağlıdır.

2.3.3.1. Sitoplazmada Galektin 3

Galektin 3 sitoplazmada pek çok liganda bağlanmaktadır. Bu durum galektin 3'ün hücre içinde pek çok olayda yer alabileceğini göstermektedir. Galektin 3 anti apoptotik işleve sahip Bcl-2'ye bağlanmaktadır (Yang ve ark 1996). Galektin 3'ün Bcl-2'ye karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla bağlandığı düşünülmektedir. Çünkü bu bağlanma laktozla inhibe edilebilmektedir. B hücreli lenfoma 2 proteini, galektin 3'ün karbonhidrat tanıma bölgesi içeren rekombinant C terminal parçasına bağlanmaktadır (Dumic ve ark 2006). Yang ve ark (1996) galektin 3'ün anti apoptotik etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Galektin 3'ün bu etkisinin Bcl-2'ye bağlanması ya da Bcl-2 ile ortak bulundurduğu NWGR dizisi aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (Dumic ve ark 2006). Galektin 3'ün apoptozda yer alan ve ölüm reseptör ailesinin bir üyesi olan CD95'le etkileşime girdiği bulunmuştur (Fukumori ve ark 2004). Sitokrom c salınımını uyararak apoptozisde yer alan nukling proteini galektin 3'e bağlanmaktadır. Bu proteinin galektin 3 ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (Liu ve ark 2004). Ayrıca galektin 3 mitokondriyal membran bütünlüğünü koruyup sitokrom c salınmasını engelleyerek apoptozisi önlemektedir (Fukumori ve ark 2007).

Galektin 3 hücrenin büyümesi, çoğalması, sağ kalımı ve ölümünde yer alan Kirsten sıçan sarkom virüsü (K-Ras) proteinine hem bağlanabilmektedir hem de K-Ras proteininin aktivasyonu ile ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) proteininin fosforilasyonunu artırmaktadır (Elad-Sfadia ve ark 2004). Galektin 3'ün aktive K-Ras proteinine seçici olarak bağlandığı saptanmıştır (Dumic ve ark 2006). Ayrıca galektin 3 protein kinaz B olarak da bilinen Akt proteininin defosforilasyonunu sağlayarak bu proteini etkilemektedir (Lee ve ark 2003, Dumic ve ark 2006). Bununla birlikte galektin-3 fosfoinosid 3 kinaz (PI3K)/Akt yolunu aktive ederek apoptozisi inhibe etmektedir (Al-Salam ve ark 2020).

Galektin 3 mitokondri transmembran potansiyel kaybını önleyerek ve sitokrom c salınımını inhibe ederek mitokondriyal membran bütünlüğünü korumaktadır. Çift hibrit sistem yöntemiyle yapılan deneyde galektin-3'ün sineksinle etkileşime girdiği bulunmuştur. Galektin 3 sineksine direkt olarak bağlanabilmektedir. Sineksin proteininin galektin 3'ün perinükleer membrana translokasyonu ve apoptozis düzenlenmesi için gerekli olduğu saptanmıştır. (Yu ve ark 2002, Dumic ve ark 2006).

N-asetillaktozamin kalıntısı içeren bazı sitokeratinlerin sitoplazmadaki galektin 3 için olası ligandlar olduğu ileri sürülmüştür. İnvitro koşullarda galektin 3 ve sitokeratinler arasındaki bu bağın, sitokeratinlerin N-asetilgalaktozaminidaza sensitif olması ve N-

asetilgalaktozamin içeren glukokonjugatlar tarafından inhibe edilebilmesi nedeniyle glikan grupları aracılığıyla oluştuğu gösterilmiştir (Goletz ve ark 1997, Dumic ve ark 2006). Fakat galektin 3'ün sitokeratinlerle *invivo* etkileşimini gösteren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle sitokeratinlerin biyolojik olarak galektin 3'ün ligandı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (Dumic ve ark 2006).

Galektin 3 sistein ve histidinden zengin bir protein olan kalsitonin geni ilişkili peptite (Chrp) karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla bağlanmaktadır. Fakat konfokal immünfloresan mikroskopisinde bu iki proteinin hücrede farklı bölgelerde yoğunlaştığı tespit edilmiştir (Menon ve ark 2000). Kalsitonin geni ilişkili peptid proteininin galektin 3'ün karbonhidrat tanıma bölgesine bağlanması, galektin 3'e karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla yüksek affiniteyle bağlanan, çok sayıda polilaktozamin glikan içeren lamininle inhibe olmamaktadır. Bu durum karbonhidrat tanıma bölgesinin birden fazla bağlanma bölgesi içerebileceğini düşündürmektedir (Bawumia ve ark 2003, Dumic ve ark 2006).

2.3.3.2. Çekirdekte Galektin 3

Galektin 3'ün çekirdekte bulunabildiği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Fakat çekirdeğe taşınma mekanizması bilinmemektedir. Galektin 3'ün N terminal bölgesindeki ilk 11 aminoasidinin delesyonunun bu proteinin çekirdeğe translokasyonunu engellediği gösterilmiştir (Gong ve ark 1999). Fakat başka bir çalışmada galektin 3'ün çekirdekte bulunması için N terminal bölgenin aksine C terminal bölgenin gerekli olduğu ileri sürülmüştür. Galektin 3'ün ilk 103 aminoasidindeki delesyonu çekirdeğe yerleşimi engellemezken, ilk 110 aminoasitteki delesyonunun çekirdekte yerleşimi engellediği gözlenmiştir. Fakat çekirdeğe yerleşim için 104PTGALT110 dizisi gerekli değildir. Çünkü $\Delta 23-110$, $\Delta 35-110$ and $\Delta 104-110$ mutant galektin 3 proteinleri de çekirdekte gözlenmiştir (Gong ve ark 1999). Bu nedenle galektin 3'ün çekirdeğe yerleşimi için gereken minimum aminoasit dizisinin ne olduğu belirsizliğini korumaktadır. Yine de bazı hücre tiplerinde yoğun sitoplazmik yerleşime rağmen galektin 3'ün çekirdekte eksprese edilmemesi ilginçtir. (Lindstedt ve ark 1993, Sato ve ark 1993). Bu durum belirli hücrel lokalizasyon için spesifik hücre fizyolojisinin önemini göstermektedir (Dumic ve ark 2006).

Galektin 3'ün çekirdeğe giriş mekanizması çözülememesine rağmen çekirdekten çıkış mekanizması daha iyi bilinmektedir. Galektin 3 çekirdekten selektif ve hızlı bir şekilde atılır. Galektin 3'ün hem fosforile hem de defosforile formu çekirdekte bulunmasına rağmen sadece fosforile formu çekirdek dışında gözlenmiştir. Bu nedenle fosforilasyonunun galektin 3'ün çekirdekten çıkışında önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Galektin 3 lösinden zengin nükleer eksport sinyali içermektedir. Galektin 3'ün çekirdekten çıkışı leptomisinle inhibe

olmaktadır. Leptomisin nükleer eksport reseptörü ve lösinden zengin nükleer eksport sinyali arasındaki etkileşimi bozmaktadır. (Tsay ve ark 1999, Dunic ve ark 2006).

Galektin 3'ün çekirdekte heterojen ribonükleoprotein kompleksinin (hnRNP) bir bileşeni olduğu bulunmuştur (Laing ve Wang 1988). Ayrıca hnRNPA2B1 galektin 3'le etkileşime girmektedir (Fritsch ve ark 2016). İnsan kolon kanseri hücrelerinde galektin 3 hnRNPQ ile etkileşerek hücre proliferasyonunda yer almaktadır (Yoo ve ark 2009). Galektin 3 pre-mRNA splicing faktör olarak fonksiyon görmekte ve spliceozom montajında yer almaktadır (Dagher ve ark 1995). Bununla birlikte galektin 3 çekirdek matriks proteini olarak tanımlanmakta, ribonükleik asit (RNA) ve tek zincirli deoksiribonükleik asite (DNA) hem karbonhidrat bağımsız hem de direkt olarak bağlanmakta ve poli A ribonükleotid A homopolimerine en yüksek affiniteyi göstermektedir (Wang ve ark 1995). Gem ilişkili protein 4 (Gemin 4) çekirdekte galektin 3 ile etkileşime girmekte ve ona direkt olarak bağlanabilmektedir (Park ve ark 2001, Dunic ve ark 2006).

Galektin 3 insan meme kanseri hücrelerinde hücre adezyonu sinyalizasyonundan bağımsız olarak siklin D promotorunu aktive eder. Bu aktivasyon için retinoblastom proteiniyle beraber çalışmaktadır. Ayrıca bu hücrelerde siklin D promotorunu aktive ederek siklin D ekspresyonunu artırmaktadır. Galektin 3, Siklin D promotor bölgesindeki cAMP cevap elementi (CRE) ve Sp1 bölgelerine transkripsiyon faktör kompleksi bağlanmasını artırmaktadır (Lin ve ark 2002). CRE ve Sp1 kısımları pek çok genin promotor bölgesinde bulunmaktadır. Bu nedenle galektin 3'ün CRE ve Sp1 içeren diğer genlerin kodladığı proteinlerin ekspresyonunu düzenleyebileceğini düşünmek olasıdır. Bu proteinler siklin A, siklin E, siklin bağımlı kinaz inhibitör 1 (p21^{WAF1/CIP1}) ve siklin bağımlı kinaz inhibitör 1 b (p27^{KIP1})'dir. (Kim ve ark 1999). Galektin 3 papiller tiroid kanseri hücrelerinde tiroid spesifik transkripsiyon faktör 1 (TTF1) ile direkt olarak etkileşerek, TTF1'in DNA'ya bağlanma aktivitesini artırmaktadır. Bu durum galektin 3'ün papiller tiroid kanseri hücrelerinin proliferasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. (Paron ve ark 2003, Dunic ve ark 2006).

Wnt sinyalizasyon yolağında yer alan β katenin, çekirdekte galektin 3 bağlayan yeni bir molekül olarak tanımlanmıştır (Shimura ve ark 2004). Galektin 3, β katenine benzer şekilde GSK-3 β tarafından fosforile olmaktadır (Shimura ve ark 2005) Bu sonuçlar galektin 3'ün wnt/ β katenin sinyalizasyon yolağının düzenlenmesinde rolü olabileceğini göstermektedir (Dunic ve ark 2006).

Galektin 3 aynı zamanda çekirdekte 70 kDa molekül ağırlığına sahip olan glukoz bağlayan lektinle (CBP70) etkileşime girmektedir. Bu protein çekirdekdeki galektin 3 ile

laktoz bağımlı şekilde etkileşen tek molekül olarak tanımlanmıştır (Sève ve ark 1993, Dunic ve ark 2006).

2.3.4. Hücre Dışında Galektin 3

Galektin 3 sinyal peptidi içermediğinden klasik endoplazmik retikulum/golgi cisimciği yolağıyla hücre dışına salgılanamamaktadır (Sato ve ark 1993, Menon ve Hughes 1999). Fakat pek çok çalışmada galektin 3'ün hücre dışında da bulunabildiği gösterilmiştir. Bu durum galektin 3'ün hücre dışına salgılanmasında alternatif bir yolağın rol alabileceğini göstermektedir. Ayrıca Galektin 3'ün hücre yüzeyi, hücre dışı matriks, vücut sıvıları ve serum gibi hücre dışı ortamlarda da saptandığı gösterilmiştir (Dunic ve ark 2006). Biyokimyasal ve immünokimyasal analizler galektin 3'ün en azından bazı hücrelerde hücre dışına ekzositoz yolağıyla salgılandığını göstermektedir (Hughes 1999). Meme kanseri hücrelerinde galektin 3'ün mekano-transdüksiyon aracılı salgılandığı bulunmuştur (Baptiste ve ark 2007). Galektin 3'ün hücre dışına 3 farklı mekanizmayla salgılanabildiği ileri sürülmüştür. Bunlar veziküler salınım, ekzosomal sekresyon ve çapraz çift tabakalı lipit tabakadan geçiştir. Ayrıca mekano-transdüksiyon, spesifik protein aracılı salınım (örnek: fetuin), kemoterapiye bağlı sekresyon (örnek: doksorubisin) gibi durumların da galektin 3 salınımını uyarabileceği belirtilmiştir (Nakajima ve ark 2019).

Galektin 3 epitel hücreleri tarafından hızlı bir şekilde karbonhidrat tanıma bölgesi aracılığıyla hücre içine alınmaktadır ve galektin 3'ün epitel hücrelerine girişi laktozla inhibe olmaktadır (Gao ve ark 2012). Fakat makrofajlarda galektin 3 karbonhidrattan bağımsız bir şekilde de hücre içine alınabilmektedir (Lepur ve ark 2012). Galektin 3, $\beta 1$ integrinin kaveola yolağıyla hücreye alınmasına ve buna ek olarak AGE'nin ve asetillenmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endositozuna aracılık etmektedir (Furtak ve ark 2001, Zhu ve ark 2001, Dunic ve ark 2006).

Hücre dışı galektin 3 otokrin veya parakrin yolla hücre aktivasyonu, hücre-hücre etkileşimi, ekstrasellüler matrikse hücre adezyonu, hücre farklılaşması, organogenez, immün yanıt ve tümörigenezde görev almaktadır. Ayrıca galaktoz bulunduran oligosakkarit içeren glikoprotein ve glikolipitlere de bağlanabilmektedir (Hsu ve ark 1992, Ochieng 2002, Takenaka ve ark 2004, Liu 2005, Liu ve ark 2005).

2.3.4.1. Hücre Adezyonunda Galektin 3

Galektin 3 çok değerlikli olduğundan ve ekstrasellüler matriksin galaktoz içeren bileşenlerine ve hücre yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanabildiğinden hücre adezyonunun modülatörü olarak görev yapmaktadır (Dunic ve ark 2006). Ekstrasellüler matrikste bulunan laminin, fibronektin, tip IV kollajen, tenaskin, kondroitin sülfat ve hensin

proteinlerine bağlanmaktadır (Sato ve Hughes 1992, Probstmeier ve ark 1995, Takito ve ark 1996, Ochieng ve ark 1998, 1999, Talaga ve ark 2016). Buna ek olarak galektin 3 hücre adezyonunda görev alan transmembran bir protein olan bazı integrinlere karbonhidrat bağımlı bir şekilde bağlanmaktadır (Dumic ve ark 2006). $\alpha 1\beta 1$ integrin ve CD11b/18 olarak bilinen $\alpha 1M1$ integrinin α alt ünitesi bilinen galektin 3 reseptörleridir (Dong ve Hughes 1997, Ochieng ve ark 1998). Galektin 3'ün aynı zamanda insan ve farelerdeki aktive T hücreleri ve makrofajlarda bulunan CD98'in ağır zincirine bağlanarak integrin aktivasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (Hughes 2001).

Galektin 3 farklı hücre tiplerinde hücre adezyonunu düzenleyebilmektedir. Nötrofillerin laminine, endotele adezyonunu ve L selektinle tetiklenmiş T lenfositlerin dentritik hücrelerle etkileşimini artırmaktadır (Swarte ve ark 1998, Sachiko Sato ve ark 2002, Dumic ve ark 2006). Öte yandan bir adezyon molekülü olarak galektin 3'ün timosit hücre etkileşimlerini bozduğu gösterilmiştir (Villa-Verde ve ark 2002). İnsan kolon karsinom hücrelerinden eksprese edilen galektin 3'ün lizozom ilişkili membran proteini (LAMP) 1 ve 2, kolon kanser müsinini, C4.4A ve karsinoembriyjenik antijene bağlanarak kolon karsinomundaki hücre adezyonuna katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle galektin 3 kolon kanseri hücrelerinin invazyonu ve metastazında rol oynayabilir (Ohannesian ve ark 1995, Bresalier ve ark 1996; Dong ve Hughes 1997, Dumic ve ark 2006).

2.3.4.2. Hücre Aktivasyonu ve Kemoatraksiyonda Galektin 3

Galektin 3'ün pek çok hücre tipinin aktivasyonunda rol aldığını gösteren çok fazla çalışma mevcuttur (Dumic ve ark 2006). Monositler invitro olarak makrofajlara farklılaştıkça galektin 3 ekspresyonu önemli derecede artarken, lipopolisakkarit (LPS) ve interferon gama ($IFN\gamma$) ile muamele edilen monositlerde galektin 3 ekspresyonu azalmaktadır (Liu ve ark 1995). Galektin 3 monositlerde LPS ile uyarılan interlökin 1 (IL1) üretimini artırmaktadır (Ching ve ark 1994). Ayrıca monositlerde ve nötrofillerde süperoksit anyonu üretimini de uyarmaktadır (Liu ve ark 1995, Dumic ve ark 2006). Bunlara ek olarak galektin 3 cilt lezyonundaki eksüdatif sıvıdan elde edilen nötrofillerde nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesini uyarırken, dolaşımdaki nötrofillerde bu etkiyi göstermemektedir (Karlsson ve ark 1998). CD66a ve CD66b reseptörlerinin, galektin 3'ün NADPH oksidaz aktivitesini uyarılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Feuk-Lagerstedt ve ark 1999, Dumic ve ark 2006).

Galektin 3 mast hücrelerindeki $Fc\epsilon RI$ 'e (IgE reseptörü) yüksek affiniteyle bağlanmaktadır. Galektin 3'ün çok değerlikli fonksiyonundan dolayı 2 $Fc\epsilon RI$ reseptörüne çapraz bağlanma potansiyeli olduğundan mast hücrelerini aktive edebildiği ileri sürülmüştür

(Frigeri ve ark 1993). Bununla birlikte galektin 3 Jurkat T lenfositlerini, IL2 üretimini artırarak aktive etmektedir (Hsu ve ark 1996, Dunic ve ark 2006).

Galektin 3 eozinofiller, periferel kan mononükleer hücreler, eozinofilik ve antijen spesifik T hücre hattından üretilen hücrelerde interlökin 5 (IL5) ekspresyonunu ve üretimini selektif olarak inhibe etmektedir (Cortegano ve ark 1998). Fakat Fc γ RII eksik farelerde IL5 ekspresyonunda azalma gözlenmemiştir. Bu nedenle Fc γ RII reseptörünün galektin 3'ün IL5 gen transkripsiyonunu azaltmasında rol aldığı ileri sürülmüştür (Cortegano ve ark 2000, Dunic ve ark 2006).

Galektin 3 endotelial hücre farklılaşmasını, anjiogenezi, kardiyak fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini uyarmaktadır (Nangia-Makker ve ark 2000, Sharma ve ark 2004). Galektin 3'ün bir transmembran kondroitin sülfat proteoglikanı olan nöroglial antijen 2'ye (NG2) bağlandığı bulunmuştur. Ayrıca galektin 3'ün NG2 ve α 1 β 3 integrin multimoleküler bir kompleks oluşturarak korneal anjiogenezi uyarabileceği gösterilmiştir (Fukushi ve ark 2004). Bozulmuş ejeksiyon fraksiyonlu hipertrofik kalpte galektin 3 ekspresyonu artmaktadır. Buna ek olarak intraperitoneal galektin 3 enjeksiyonu yapılan ratlarda 4 hafta sonunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı gözlenmiştir (Sharma ve ark 2004). Galektin 3 MEK1/2-ERK1/2 yolağı aracılığıyla hepatik stellat hücrelerin proliferasyonunu uyarmaktadır. ERK1/2 yolağı aktivasyonunda protein kinaz C ve A rol almaktadır (Maeda ve ark 2003). Galektin 3 epidermal tümör hücrelerinde bulunan epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) reseptörlerindeki alfa-1,6-mannosilglikoprotein 6-beta-N-asetilglukosaminiltransferaz A 5 (MGAT-5) ile modifiye edilmiş N glikanlara bağlanmaktadır. Böylece hücrenin endositozunun geciktirilmesinde rol alarak hücrenin aktivasyonunun uzamasında yardımcı olmaktadır (Partridge ve ark 2004). Öte yandan galektin 3 T lenfosit reseptöründeki (TCR) MGAT-5'le modifiye N glikanlara bağlanarak hücre aktivasyonunu baskılamaktadır. Böylece kontrolsüz T lenfosit aktivasyonunu önleyici rol üstlenmektedir (Demetriou ve ark 2001, Dunic ve ark 2006).

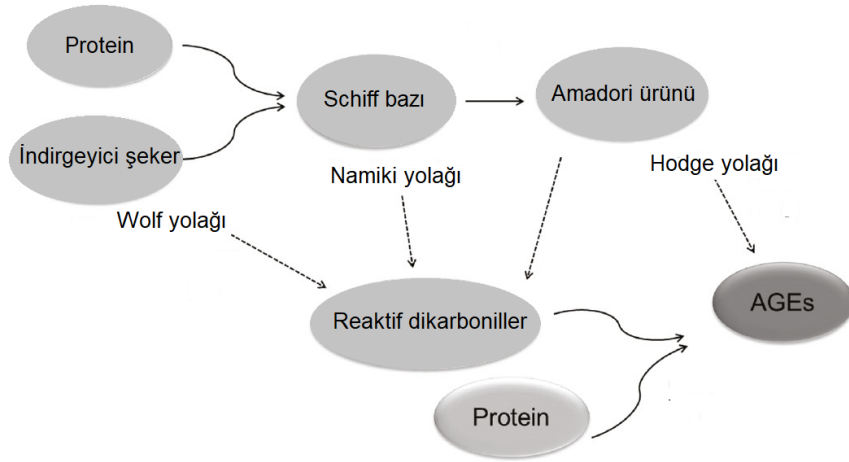
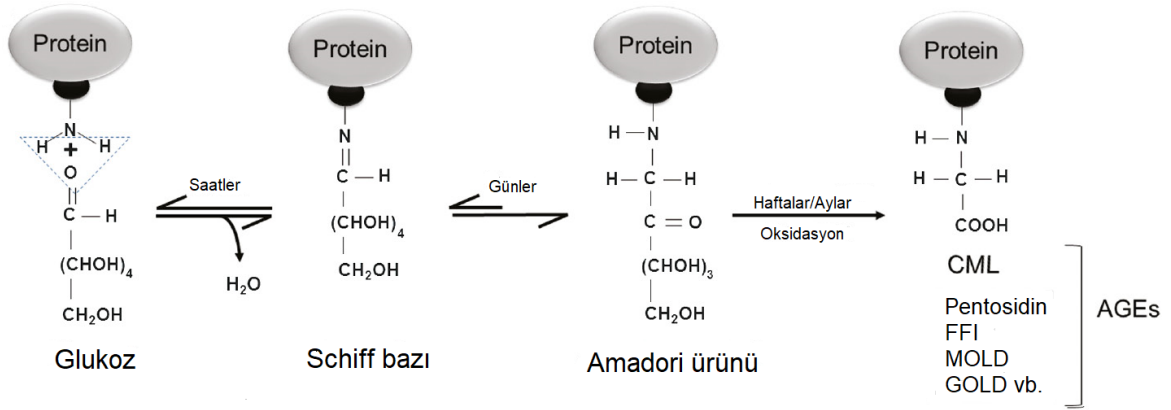
Galektin 3 monosit ve makrofajların göçünü doz bağımlı olarak uyarmaktadır. Bu fonksiyon için hem N hem de C terminal bölge gereklidir. Yüksek konsantrasyonlarda kemotaktik düşük konsantrasyonlarda kemokinetik özellik göstermektedir. Monositlerin içine Ca⁺² girişini artırmaktadır (Sano ve ark 2000, Dunic ve ark 2006).

2.4. İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ (AGE)

İleri glikasyon son ürünleri indirgeyici özellikteki karbonhidratların, proteinlerin amino grupları, lipitler ve nükleik asitlere enzimatik olmayan bir şekilde bağlanması sonucu oluşan

bir dizi reaksiyonun son ürünleridir (Singh ve ark 2001). Bu reaksiyon dizisi ilk olarak 1912’de Maillard tarafından indirgeyici karbonhidrat varlığında ısıtılan amino asitlerin yeşil-kahverengi renk vermesiyle keşfedilmiştir ve “*Maillard reaksiyonu*” ismini almıştır (Singh ve ark 2001). İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu üç şekilde olmaktadır; Maillard reaksiyonu, poliyol yolağı ve artmış oksidatif stres (Deluyker ve ark 2017). İleri glikasyon son ürünleri oluşumuna neden olan mekanizmaların hepsinde glioksal, glikolaldehit, gliseraldehit, 3 deoksiglukazon, metilglioksal gibi α - dikarbonil bileşikleri oluşmaktadır (Deluyker ve ark 2017). Poliyol yolağında glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole indirgenmektedir. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla fruktozu oluşturmaktadır. Fruktoz daha sonra fruktoz-1-fosfat ve fruktoz-6- fosfat gibi ürünlere dönüşerek α - dikarbonil bileşiklerinin oluşumuna neden olmaktadır (Deluyker ve ark 2017). Hücrede oksidatif stres moleküllerinin seviyesi arttığında glukoz, riboz, galaktoz ve fruktoz gibi monosakkaritlerin katalitik metaller ve oksijen tarafından oksidasyonu tetiklenmektedir. Bu olay otooksidasyon olarak tanımlanmaktadır ve α - dikarbonil bileşiklerinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır (Deluyker ve ark 2017).

Maillard reaksiyonunda glikasyonun erken aşamasında “*Schiff bazları*” olarak da bilinen stabil olmayan ürünler oluşmaktadır. Bu moleküller özellikle lizin veya arjinin gibi aminoasitlerin serbest amino gruplarının, indirgeyici şekerin elektrofilik karbonil grubuna bağlanmasıyla meydana gelmektedir (Nursten 2005). Daha sonra bu bileşikler yeniden düzenlenmeye uğrayarak “*Amadori ürünü*” denilen stabil ketoaminlere dönüşmektedir ve protein veya peptitlerle irreversibl olarak bağlanabilmektedir. Bu ketoaminler AGEleri oluşturmak için polimerizasyon, dehidrasyon ve oksidasyona uğrayabilmektedir (Thorpe ve Baynes 2003, Perrone ve ark 2020). Glukoz-6-fosfat ve fruktoz, glukozu göre daha hızlı bir şekilde glikasyona uğramaktadır (Singh ve ark 2001). İleri glikasyon son ürünleri oluşumu uzun sürdüğü için AGEler genellikle kollajen, elastin, alkalin fosfataz, lizozim ve hemoglobin gibi uzun ömürlü proteinlerde birikmektedirler (Singh ve ark 2001, Ott ve ark 2014, Pasupulati ve ark 2016).



Şekil 3. AGE oluşumu (Pasuplati ve ark 2016)

2.4.1.İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Biyokimyasal Özellikleri

İleri glikasyon son ürünleri floresans ışığı yansıtma yeteneğine ve biyokimyasal özelliklerine göre dört gruba ayrılmaktadır (Perrone ve ark 2020):

1. Floresan ve çapraz bağlanan molekül
2. Floresan olmayan ve çapraz bağlanmayan molekül
3. Floresan olmayan ve çapraz bağlanan molekül
4. Floresan ve çapraz bağlanmayan molekül

Pentosidin ilk olarak kollajen üzerinde keşfedilen, floresan özellikte ve çapraz bağlanan bir AGE'dir (Sell ve Monnier 1989, Perrone ve ark 2020). Lizin ve arjinin kalıntılarının monosakkaritler veya askorbik asitle çapraz bağlanmasından oluşmaktadır (Sell ve ark 1991, Perrone ve ark 2020). Total AGE birikimini plazma ve dokularda ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Van Deemter ve ark 2009). Pentosidinden başka çapraz bağlanan ve floresan özellikte olan AGEler de vardır. Bunlar: pentodilizin, AGE-IX, vesperlizin A ve C (Perrone ve ark 2020).

Çapraz bağlanan fakat floresan vermeyen AGE molekülleri de vardır. Bu moleküller sırasıyla iki molekül metil glioksal ve glioksalın iki lizin amino grubuyla reaksiyonu sonucu oluşan imidazolyum çapraz bağlantıları olan metil glioksal-lizin dimeri (MOLD) ve glioksal-lizin dimeridir (GOLD) (Meade ve ark 2003). Bu imidazoluyum çapraz bağlantıları arjinin amino asidiyle de oluşabilmektedir. Glioksal ve lizin-arjininden oluşan imidazolyum çapraz bağı (GODIC) ile metil glioksal ve lizin-arjininden oluşan imidazolyum çapraz bağı (MODIC) bu moleküllere örnektir (Lederer ve Bühler 1999). Bu moleküller oldukça aktiftir ve proteinin çapraz bağ oluşturmaya neden olmaktadır (Perrone ve ark 2020).

Karboksi etil lizin (CEL), karboksi metil lizin (CML), piralin ve imidazolonun çapraz bağlanma özellikleri yoktur ve floresan vermeyen AGElerdir. Bu moleküller diyabetik komplikasyonlarda, multipl sklerozda ve akut koroner sendromda yoğun olarak çalışılmaktadır (Karlík ve ark 2015, Raposeiras-Roubín ve ark 2015, Gugliucci 2017). Karboksi metil lizin bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir AGE'dir (Perrone ve ark 2020). Plazmada ve kemik dokudaki floresan vermeyen AGEler'in düzeyini değerlendirmede bir markır olarak da kullanılmaktadır (Vlassara ve Uribarri 2014, Thomas ve ark 2018). Karboksi metil lizin glukozun lizinin amino grubuyla kondenzasyonu sonucu oluşan molekülün veya Amadori ürününün yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan molekülün oksidasyonu ile oluşabilmektedir. Ayrıca glioksal ve lizinin amino grupları arasındaki reaksiyon sonucu, direkt olarak da meydana gelmektedir (Ames 2008, Perrone ve ark 2020). Piralin lizin amino asidiyle glukoz arasındaki reaksiyon sonucu oluşan, halka yapısına sahip önemli bir AGE'dir. Yaşam boyu ve diabette AGE birikiminin markırı olarak tanımlandığı için önemlidir (Henning ve Glomb 2016).

Çapraz bağlanmayan ve floresan özellikte AGE'ler diyabetli hastaların kanlarında saptanmıştır. Arjipirimidin bu gruptaki AGE'lerden biridir. Metil glioksal ile arjinin arasındaki reaksiyon sonucu oluşmaktadır (Elosta ve ark 2012, Perrone ve ark 2020).

2.4.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Patofizyolojik Etkileri

İleri glikasyon son ürünleri genel olarak iki mekanizmayla doku ve organlar üzerinde etki göstermektedir. Bu mekanizmalar; proteinlere direkt olarak çapraz bağlanmak ve AGE reseptörü (RAGE) aracılı sinyal yollarını aktive ya da inhibe ederek etki etmektir (Deluyker ve ark 2017);

2.4.2.1. Çapraz Bağlanma Etkisi

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin çapraz bağlar oluşturması doku bütünlüğünün korunması açısından çok önemlidir ve bu proteinlerin belirli bir esnekliğe sahip olması gerekmektedir. AGEler ekstrasellüler matriks proteinlerinde biriktiğinde ek çapraz bağlar

oluşturmaktadır. Bu nedenle bu proteinlerin esneklikleri azalmaktadır. Kollajen, laminin ve elastin gibi matris proteinlerindeki AGE birikiminin neden olduğu artmış rijiditenin kalpte diyastolik disfonksiyona neden olabildiği belirtilmiştir (Hartog ve ark 2007). İleri glikasyon son ürünleri ek çapraz bağlar oluşturarak kollajen kafes kontraksiyonunu inhibe etmektedir (Howard ve ark 1996). İleri glikasyon son ürünleri birikimi proteinlerin proteolitik yıkımını engellemekte ve kapiller bazal membranın kalınlaşmasına neden olarak damar lümenini daraltmaktadır (Smit ve Lutgers 2012). İleri glikasyon son ürünleri ayrıca tip IV kollajen ile lamininde çapraz bağlar oluşturarak endotel hücrelerin adezyonunu bozmakta ve bu hücrelerin bazal membrana yayılmasını da önlemektedir (Haitoglou ve ark 1992). Tip IV kollajen yapısında yer alan kollajenöz özellikte olmayan NC1 zincirinin glikasyonu, bu zincirin tip IV kollajendeki heliksten zengin zincire bağlanmasını engellemektedir (Tsilibary ve ark 1988, Brownlee 1995, Goldin ve ark 2006). İleri glikasyon son ürünleri birikimi kollajen ve heparan sülfatın adeziv matris molekülü vitronektine bağlanmasını inhibe etmektedir (Brownlee 1995). Lamininde oluşan AGElerin lamininin haç şeklindeki yapısını bozarak kendisiyle etkileşimini ve polimerizasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Charonis ve ark 1990). Bu olaylar sonucunda damar sertliği artmaktadır (Goldin ve ark 2006).

İleri glikasyon son ürünleri LDL üzerinde çapraz bağlar oluşturup LDL'yi modifiye ederek onun klerensini ve reseptör aracılı endositozla hücreye girişini bozmaktadır. Bu nedenle AGE ile modifiye LDL daha aterojeniktir ve köpük hücreleri oluşturmaya daha yatkındır (Hartog ve ark 2007). Glikasyona uğrayan LDL endotel hücrelerde kan akış gerilimine bağlı aktive olan L arjinin geri alımını inhibe ederek nitrik oksit (NO) sentezini azaltmaktadır (Posch ve ark 2000). LDL'de AGE biriktiğinde LDL'nin degradasyon ve internalizasyon hızı azalmakta ve LDL oksidasyona yatkın hale gelmektedir (Gempel ve ark 1993, Dimitriadis ve ark 1995, Posch ve ark 2000).

Kalp kasının yeterli derecede kasılıp gevşeyebilmesi için kritik öneme sahip sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} - ATPaz (SERCA) ve ryanodin reseptörünün (RyR) glikasyonu ve AGE ile çapraz bağlanması bu proteinlerin işlev görmesini engelleyerek kardiyak kontraktileti azaltmakta ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (Bidasee ve ark 2003, 2004, Deluyker ve ark 2017).

2.4.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin RAGE Aracılı Etkileri

İleri glikasyon son ürünlerinin RAGE'ye bağlanmasıyla MAPKs, ERK, p21^{RAS}, Pi3K, p38, janus kinaz (JAK) gibi çeşitli sinyalizasyon yolları aktive olmaktadır (Xu ve Kyriakis 2003, Kovacic ve Somanathan 2011, Sanajou ve ark 2018, Perrone ve ark 2020).

İleri glikasyon son ürünleri ile RAGE'nin etkileşimi pek çok proinflatuar sitokinin salgılanmasını uyaran ve bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin aktivasyonunu uyarmaktadır (Perrone ve ark 2020). İleri glikasyon son ürünleri RAGE aracılı olarak proliferasyon, inflamasyon, fibrozis, anjiogenez, tromboz olaylarına katkı sağlamaktadır (Daffu ve ark 2013, Younessi ve Yoonessi 2011, Perrone ve ark 2020). İleri glikasyon son ürünleri-RAGE etkileşimi serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak podositlerde monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ekspresyonunu artırdığı gözlenmiştir (Gu ve ark 2006). Böylece monositlerin kemotaksisini uyararak subendotelyal bölgeye göçünü hızlandırmaktadır (Prasad and Mishra 2018). İleri glikasyon son ürünleri makrofajlardan granülosit-monosit koloni stimülan faktör (GM-CSF) sentezini uyarmaktadır (T. Sasaki ve ark 1999). İleri glikasyon son ürünleri RAGE aracılığıyla NADPH oksidazı aktive ederek serbest oksijen radikallerinin sentezini artırmaktadır (Wautier ve ark 2001). Ayrıca NF- κ B aracılığıyla proinflatuar sitokinlerin sentezini artırarak da serbest oksijen radikallerinin oluşumunu uyarmaktadır (Prasad ve Bhanumathy 2020). İleri glikasyon son ürünleri-RAGE etkileşimi IL-1 β , tümör nekroze edici faktör α (TNF- α), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in sentezini uyarmaktadır (Prasad and Mishra 2018). Endotel hücre fonksiyonunu bozarak damar geçirgenliğini artırmaktadır (Wautier ve ark 1996). Nükleer faktör kappa B'yi aktive ederek E-selektin, interselüler adezyon proteini-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon proteini (VCAM) gibi hücre adezyon moleküllerinin sentezini uyarmaktadır (Perrone ve ark 2020). RAGE bağımlı janus kinaz-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) sinyalizasyon yolağının aktivasyonu hasarlanmış damar duvarındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır (Sakaguchi ve ark 2003).

2.5. RAGE (Receptor for AGEs)

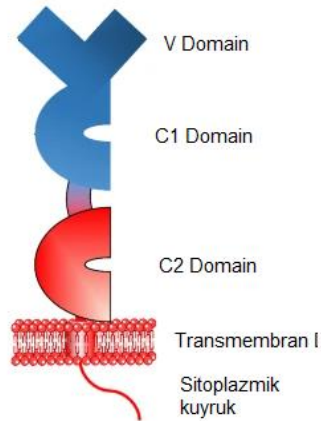
RAGE pek çok liganda sahip olan, immünglobulin süper ailesi üyesi olan, 6. kromozomdan kodlanan, 45 kDa molekül ağırlığında, hücre adezyon molekülü olarak görev yapan transmebran bir reseptördür (Teissier ve Boulanger 2019; Perrone ve ark 2020). İlk olarak sıgır akciğeri endotelyal hücrelerinden izole edilmiştir (Ahmad ve ark 2018). RAGE'ye başta AGE olmak üzere β -amiloid, ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPPs), kalsiyum bağlayan S100 proteinleri ve yüksek mobilite grup kutu proteini 1 (HMGB-1) bağlanmaktadır (Perrone ve ark 2020). RAGE'nin ligandlarıyla bağlanması genel olarak oksidasyonu ve inflamasyonu artırmaktadır (Teissier ve Boulanger 2019).

2.5.1. RAGE'nin Yapısı

Tam uzunluktaki RAGE 3 tane ekstrasellüler Ig benzeri zincir, transmembran zincir ve intrasellüler kuyruk kısımlarından oluşmaktadır. Ekstrasellüler Ig benzeri zincirlerden biri V tipi diğer ikisi C tipindedir. Bu bölge çeşitli ligandlar için bağlanma bölgesi oluşturmaktadır. İntrasellüler kuyruk ise sinyalizasyon yollarının başlatılabilmesi için gereklidir (Teissier ve Boulanger 2019, Perrone ve ark 2020).

RAGE'nin çeşitli izoformları mevcuttur. 2 tane solubl formu (sRAGE) bildirilmiştir. Bunlar RAGE mRNA'nın alternatif splicinge uğraması sonucu oluşan endojen sekretuar RAGE (esRAGE) ve tam uzunluktaki RAGE'nin metalloproteazlar ile parçalanması sonucu oluşan membrana bağlı olmayan ekstrasellüler RAGE'yi ifade eden parçalanmış RAGE'dir (cRAGE) (Raucci ve ark 2008). sRAGE, membrana bağlı RAGEler'in ligandlarıyla bağlanmasını engelleyerek tuzak görevi görmekte ve RAGE ligandlarını dolaşımdan temizleme işlevi yapmaktadır (Raucci ve ark 2008).

RAGE homodimer, oligomer oluşturabilmektedir. RAGE'nin dimerizasyonunun bazı hücre içi sinyalizasyon yollarının aktive edilmesinde rol aldığı ileri sürülmüştür (Zong ve ark 2010, Yatime ve Andersen 2013).



Şekil 4. RAGE yapısı

2.5.2. RAGE'nin Ekspresyonu

İmmünohistokimyasal ve Western blot çalışmalarında RAGE'nin iskelet kası, akciğer, kalp ve böbrekte önemli miktarda eksprese edildiği tespit edilmiştir (Brett ve ark 1993). RAGE ayrıca doğal ve edinsel immün sistem hücrelerinde ve antijen sunan dentritik hücrelerde de eksprese edilmektedir (Moser ve ark 2007, Manfredi ve ark 2008, Akirav ve ark 2012, Narumi ve ark 2015, Schmidt 2017). Fizyolojik koşullar altında bazal seviyelerde

eksprese edilirken diabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi kronik inflamasyon durumlarında ekspresyon düzeyi artmaktadır (Perrone ve ark 2020).

RAGE'nin en az 20 tane splice varyantı tanımlanmıştır. Fakat bu varyantlardan sadece birkaçıyla eşleşen proteinler tam olarak raporlanabilmiştir (Teissier ve Boulanger 2019). Ayrıca varyantların bir kısmı insanlar ve fareler arasında ortak olarak bulunurken kalanı türe özgüdür ve fareler insanlardan daha az alternatif splicing aracılığıyla sRAGE eksprese etmektedirler. Buna rağmen RAGE'nin tanımlanan temel formları türler arasında korunmuştur ve tam uzunluktaki RAGE'yi kodlayan mRNA organizmadaki en yaygın RAGE varyantıdır (Hudson ve ark 2008, Teissier ve Boulanger 2019). Fakat insan hipokampusünde sRAGE'yi kodlayan mRNA'nın daha fazla eksprese edildiği saptanmıştır (Ding ve Keller 2004). Bir çalışmada RAGE'nin akciğer hücrelerinde çekirdeğe transloke olarak DNA tamirinde rolü olabileceği gösterilmiştir (Kumar ve ark 2017).

2.6. DİABETES MELLİTUS

2.6.1. Tanım

Diabetes mellitus beta hücre harabiyeti sonucu meydana gelen insülin eksikliği ya da kas ve yağ dokuda oluşan insülin direnciyle ortaya çıkan hiperglisemiyle seyreden, karbonhidrat, ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik, metabolik, inflamatuvar ve multifaktöryel bir hastalıktır (Thomas ve Philipson 2015).

2.6.2. Tarihçe

Diabetes Yunanca bir kelime olup sifon anlamına gelmektedir. Mellitus ise Latince bir kelimedir ve ballı veya tatlı anlamında kullanılmaktadır. Diabetes mellitusla ilgili ilk bilgilere milattan önce 1500'lü yıllarda yazıldığı düşünülen Ebers papirüslerinde rastlanmıştır. Milattan önce 600 yılında Hint uygarlığından günümüze kadar gelen "*Charak Samhira*" isimli kitapta diabetes mellitus üniner bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Milattan önce 400 yılında bu hastalığa sahip insanların idrarlarının karıncaların ve sineklerin ilgisini çektiğini farkeden Hint hekimler tarafından bu idrarların tatlı olduğu keşfedilmiş ve bu idrarlara tatlı idrar anlamına gelen "*madhumeh*" ismi verilmiştir. Milattan sonra 200 yılında Kapadokya'lı Araetus tarafından bu hastalık için ilk kez "*diabetes*" ismi kullanılmıştır (Tahmiscioğlu 2008).

1798 yılında diyabeti diğer idrarda şeker bulunmayan diğer diyabetlerden ayırt etmek için John Rolla tarafından diabetin yanına "*mellitus*" eklenmiştir (Lakhtakia 2013). 1815 yılında diabetes mellitusta idrarın tatlı olmasına neden olan şekerin "*glukoz*" olduğu açıklanmıştır. (Tahmiscioğlu 2008). 1869'da Paul Langerhans pankreasta "*Langerhans adacık hücreleri*" olarak bildiğimiz hücreleri tanımlamıştır. 1889 yılında Mering ve Minkowski tarafından

köpekler üzerinde yapılan deneylerde pankreasın direkt olarak diabetes mellitusla ilişkili olduğu bulunmuştur (Lakhtakia 2013). 1923'te Banting ve Macload insülini keşfederek Nobel ödülünü kazanmışlardır (MacCracken ve Hoel 1997). 1950'li yıllarda ilk oral antidiyabetik ilaç olarak sülfonilüreler kullanılmıştır (Lakhtakia 2013). 1973 yılında Danimarka'da Leo ve Nova firmaları tarafından insanda bağışıklık yanıtı oluşturmayan ve saflaştırılmış insülin üretilmiştir. Artık günümüzde “rekombinant DNA teknolojisi” ile üretilen insülinler kullanılmaktadır (Tahmiscioğlu 2008).

2.6.3. Sınıflandırılma

Diabetes mellitus etyolojisine göre çeşitli alt gruplara ayrılmıştır (Thomas ve Philipson 2015, Palepu 2015, Kliegman ve ark 2016):

- | | |
|---|--|
| I. Tip 1 diyabet (tam insülin eksikliğiyle sonuçlanan beta hücre yıkımı) | J. Pentamidin |
| A. Otoimmün | V. Ekzokrin pankreas hastalıkları |
| B. İdiyopatik | A. Kistik fibrozis ilişkili diabet |
| II. Tip 2 diyabet (insülin direnci ve insülin yetersizliği ile karakterize) | B. Travma – pankreatektomi |
| A. Tipik | C. Pankreatit – iyonize radyasyon |
| B. Atipik | VI. Enfeksiyonlar |
| III. β hücresinin genetik defektleri | A. Konjenital rubella |
| A. MODY sendromları | B. Sitomegalovirüs |
| B. Mitokondriyal DNA defektleri | C. Hemolitik üremik sendrom |
| C. Wolfram sendromu | VII. Tip 2 diyabetin varyantları |
| D. Tiamine duyarlı megaloblastik anemi ve diabet | A. İnsülin etkisinin genetik defektleri |
| IV. İlaç ya da kimyasala bağlı | B. İnsülin etkisinin edinilmiş defektleri |
| A. Siklosporin, sirolimus | C. Feokoromasitoma |
| B. Glukokortikoidler | D. Cushing sendromu |
| C. L-Asparajinaz | VIII. Diabet ve insülin direnci/insülin direnci yapan genetik sendromlar |
| D. β -Adrenerjik blokörler | A. Prader Wili sendromu |
| E. Pirinurouon | B. Down sendromu |
| F. Fenitoin | C. Turner sendromu |
| G. α - İnterferon | D. Klinefelter sendromu |
| H. Diazoksit | E. İPEX sendromu |
| I. Nikotinik asit | F. Çölyak hastalığı |
| | G. Otoimmün poliendokrinopati |
| | IX. Gestasyonel diyabet |

X. Neonatal diyabet

A. Geçici

B. Kalıcı – pankreas agenezisi, glukokinaz eksikliği

2.6.4. Tanı

Diyabet ve diğer glukoz metabolizması bozukluklarının tanısı yıllar boyunca değişikliklere uğramıştır. Önceden açlık plazma glukoz değerinin 140 mg/dl'den yüksek olması diyabetin tanı kriteri olarak kullanılmaktaydı. Fakat 1997'de açlık plazma glukozunun tanısal eşik değerinin retinopatiyle ilişkisi değerlendirilerek bu değer 126 mg/dl olarak revize edilmiştir. Çünkü 140 mg/dl olan açlık plazma glukozu eşiği diyabetli bireyleri tanımlamakta yetersiz kalmıştır (American Diabetes Association 2014).

Hemoglobin A1c 3 aylık ortalama kan glukozu düzeylerini gösteren, klinisyenler tarafından sıkça kullanılan bir testtir. Mikrovasküler ve daha az ölçüde makrovasküler komplikasyonlarla korelasyonu iyi olduğundan hiperglisemik hastaların yönetiminde önemli bir yere sahiptir ve bu yüzden biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Önceden bazı araştırmacılar ve komiteler tarafından HbA1C testindeki standardizasyon sorunlarından dolayı tanı testi olarak kullanılması önerilmemiştir. Fakat artık günümüzde bu standardizasyon sorunlarının çoğu aşılmıştır. Uluslararası bir uzman komitesi tarafından epidemiyolojik çalışmaların detaylı bir incelemesi sonucunda HbA1C testinin diyabet tanısı için $>6,5$ olması önerilmiş ve Amerikan Diyabet Derneği tarafından onaylanmıştır. $6,5$ eşik noktası retinopatiyle ilişkilidir (American Diabetes Association 2014). Hemoglobin A1c açlık plazma glukozuna karşı avantajlara sahiptir. Açlık gerektirmez, preanalitik olarak daha stabildir. Stres ve hastalıklardan daha az etkilenmektedir. Fakat HbA1C gelişmekte olan ülkelerdeki bazı bölgelerde mevcut değildir. Ayrıca glukozu göre daha yüksek maliyete sahiptir. Hemoglobin A1c testi dünyanın belirli bölgelerinde gözlenen orak hücreli anemi, anormal hemoglobin varyantlarına sahip hastalarda yanlış sonuç verebilmektedir. Hastada eritrosit ömrünü etkilemeyen bir hemoglobinopati varsa anormal hemoglobinlerden etkilenmeyen HbA1C testi kullanılmalıdır. Eritrosit ömrünü etkileyen durumlarda diyabet tanısı için sadece plazma glukozu kullanılmalıdır (American Diabetes Association 2014).

Diyabet tanısı için belirlenmiş glukoz değerleri büyük ölçüde geçerliliğini korumaktadır. Şiddetli hiperglisemik semptomu olan hastalarda rastgele plazma glukozunun 200 mg/dl'den yüksek saptanması diabetes mellitus tanısını koydurabilir (American Diabetes Association 2014).

Hastada poliüri, polidipsi, polifaji gibi klinik tanı koyduran hiperglisemi semptomları ya da hiperglisemik kriz bulguları yoksa laboratuvar hatasını ekarte etmek için test

sonuçlarının tekrarlanması gerekmektedir. Uyum olasılığı daha yüksek olduğundan aynı testin tekrarlanması önerilmektedir (American Diabetes Assosication 2014).

Diabetin güncel tanı kriterleri şu şekildedir (American Diabetes Assosication 2014):

1. HbA1C \geq %6,5 (Test tekrar edilip doğrulanmalıdır)
2. 8 saatlik açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl
3. Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (Test Dünya Sağlık Örgütü'nüm (WHO) önerdiği şekilde yapılmalıdır. Test başka bir gün tekrar edilip doğrulanmalıdır.)
4. Hiperglisemi klasik semptomları ya da hiperglisemik kriz varlığında rastgele plazma glukozu \geq 200 mg/dl

2.7. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet pankreastaki β adacık hücre harabiyetine bağlı olarak insülin eksikliği ya da tam yokluğu ile seyreden bir hastalıktır. Çocukluk çağının en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Hayatı tehdit eden komplikasyonlardan korunmak için bu hastalığa yakalanan kişilerin ömür boyu ekzojen insülin almaları gerekmektedir. Bu nedenle tip 1 diyabet “*insülin bağımlı diabetes mellitus*” olarak da isimlendirilebilmektedir (Li ve ark 2017). Tip 1 diabetes mellitus üç evrede incelenebilir (Insel ve ark 2015):

1. Otoantikör pozitif, beta hücre yıkımı başlamış fakat normoglisemi ve asemptomatik
2. Otoantikör pozitif, disglisemi mevcut fakat asemptomatik
3. Otoantikör pozitif, hiperglisemi, semptomatik, aşikar diyabet

Tip 1 diyabet insidansı dünyada giderek artmaktadır. Bu artış 15 yaşından küçük çocuklarda gözlenmekle birlikte özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda dikkat çekicidir. Tanı konma yaşı 10-14 yaşlarda pik yapmaktadır fakat hastalık herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Çevresel ve genetik faktörler tip 1 diyabetin patogenezinde rol almaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA) genleri tip 1 diyabetin genetik yatkınlığının belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Tip 1 diyabetli hastaların serumlarında adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), anti glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve anti çinko taşıyıcı 8 gibi pankreastaki β adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikörler bulunmaktadır. Bu otoantikörler tip 1 diyabetin klinik bulguları görülmeden önce saptanabilmektedir (Dimeglio ve ark 2018). Tip 1 diyabet poliglandüler otoimmün sendromun bir parçası olarak diğer otoimmün hastalıklarla beraber de görülebilmektedir. Tip 1 diyabet çölyak hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, romatoid artrit, pernisyöz anemi ve vitiligo gibi hastalıklarla ilişkilidir (Dimeglio ve ark 2018).

Tip 1 diyabetin çok daha az rastlanan diğer tipi idiopatik tiptir. Bu tipin nedeni bilinmemektedir. Otoimmün tip 1 diyabete benzer klinik bulgular göstermektedir. Fakat kanda antikor saptanmaz. Otoimmün tipe göre daha geç yaşlarda (20-30) ortaya çıkmaktadır. Beden kitle indeksi daha yüksek olup genellikle Asyalı ve Afrikalılarda görülmektedir (Katsarou ve ark 2017)

2.7.1. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre dünya nüfusunun yaklaşık %9'u diyabet hastasıdır. Tip 1 diyabet tüm diabetes mellitus vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Fakat çocuk ve adölesanlarda en sık görülen diyabet tipidir. Dünyada 500000'den fazla çocuk bu hastalığa sahiptir. (Katsarou ve ark 2017). Türkiye'de tip 1 diabet prevalansı 0,75/1000, insidansı ise 10,8/100000 olarak saptanmıştır. En yüksek insidans oranı 10-14 yaş arasında (15,4/100000) görülmüştür (Yeşilkaya ve ark 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2001-2015 yıllarını kapsayan bir çalışmada ise tip 1 diyabetin insidansı 0-64 yaş arasında 22,9/100000 bulunmuştur. Otoimmün hastalıklar kadınlarda erkeklere göre daha sık görülürken tip 1 diyabet erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Türkiye'de yapılan çalışmaya benzer şekilde 10-14 yaş arasında saptanmıştır. İnsidansın yıllar geçtikçe arttığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yılda yeni tanı konan tip 1 diyabet hastalarının sayısının 64000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Rogers ve ark 2017). Almanya'da her yıl 3000 çocuğa tip 1 diabetes mellitus tanısı konmaktadır (Ziegler ve Neu 2018). Tip 1 diyabetin insidansı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. İskandinav ülkeleri, Avrupa ülkelerinde insidans yüksekken, Çin, Japonya ve Kore gibi uzak doğu ülkelerinde tip 1 diyabet insidansı düşük olarak saptanmıştır (Katsarou ve ark 2017). Tip 1 diyabet insidansı mevsimsel olarak incelendiğinde kış aylarında pik yaparken insidansının yaz aylarında en düşük seviyelerde olduğu görülmektedir (Moltchanova ve ark 2009). Buna ek olarak Mayıs-Temmuz arası doğan bebeklerin tip 1 diyabete yakalanma risklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Kahn ve ark 2009). Tip 1 diyabet insidansı artmaya devam ederse gelecek 10 yıl içerisinde tip 1 diyabet insidansının 2 katına çıkabileceği öngörülmektedir (Atkinson ve ark 2014).

Tip 1 diabet 5-7 yaş ve puberte döneminde pik yapmaktadır. Bunun iki nedeni olabilir. Birinci pik okulların açılmasıyla ilişkili olarak enfeksiyöz ajanlara maruziyetin artması, ikinci pik pubertal dönemde artan, aynı zamanda insüline zıt etki gösteren büyüme hormonu artışıyla ilgili olabilir (Atkinson ve ark 2014).

2.7.2. Genetik

Tip 1 diyabetes mellitus, kalıtsal özellik gösterebilen, pek çok genle ilişkili, genellikle beta adacık hücrelerinin otoimmün harabiyetiyle seyreden bir hastalıktır (Dimeglio ve ark 2018). Tip 1 diyabet genetik olarak en sık 6. kromozomda kodlanan HLA sınıf II genleriyle ilişkili olarak bulunmuştur. Fakat daha az oranda insülin (INS), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4), protein tirozin fosfataz reseptörü olmayan tipi 22 (PTPN22), interlökin 2 reseptörünün α alt ünitesi (IL2RA), helikaz C bölgesi 1 ile uyarılan interferon (IFIH1) genleriyle de ilişkili olabilmektedir (Steck ve Rewers 2011).

Tip 1 diyabetin prevalansı kardeşlerde %6 iken Amerikan popülasyonunda ise %0,4 olarak bulunmuştur. Tip 1 diyabetli bir kişinin kardeşinin tip 1 diyabet olma riski normal popülasyona göre 15 kat yüksektir. Bu durum tip 1 diyabetin oluşmasında genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %50'den fazla iken çift yumurta ikizlerinde ikiz olmayan kardeşlere benzer bir şekilde %6 civarında bulunmuştur. Eğer tek yumurta ikizlerinden biri 25 yaşından sonra tip 1 diabetes mellitus tanısı alırsa diğerinde tip 1 diyabet gelişme riskinin uzun süreli takipte %5'den az olduğu gösterilmiştir. Fakat tek yumurta ikizlerinden birinde tip 1 diyabet 6 yaşından önce gelişirse diğerinin tip 1 diyabete yakalınma riski %60'dan fazla bulunmuştur. Tip 1 diyabetik babaların çocuklarında tip 1 diyabet gelişme riskinin tip 1 diyabetik annelerin çocuklarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tüm bu verilere rağmen tip 1 diyabetli çocukların %85'ten fazlasında aile hikayesi bulunmamaktadır (Steck ve Rewers 2011).

Tip 1 diyabet içerisinde nadir olarak tek gen defektleri görülmektedir. Nadir olarak görülen tek gen defektleri olan IPEX ve APS-1 sendromlarında tip 1 diyabete genetik yatkınlık görülmektedir. IPEX (immüendisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş) FOXP3 geninde görülen mutasyon sonucu ortaya çıkan otoimmün özellikte bir sendromdur. FOXP3, T regülatuar hücrelerinin fonksiyonu için önemli bir gendir. Bu sendroma sahip çocukların çoğunda tip 1 diabetes mellitus görülmektedir (Bacchetta ve ark 2016). APS-1 (otoimmün poliglandüler sendrom tip 1) otoimmün regülatör (AIRE) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Vücutta yaygın otoimmüniteye neden olmaktadır (Kostas ve ark 2015). Bu sendromda yaklaşık %20 oranında tip 1 diabetes mellitus görülmektedir (Kliegman ve ark 2016).

İnsan lökosit antijeni sınıf II molekülleri fagositoza uğrayan proteinlerin parçalanmasıyla oluşan işlenmiş peptidleri bağlar ve bunları CD4⁺ T lenfositlerine sunmaktadır (Ilonen ve ark 2019). Tip 1 diyabet riskiyle en sık ilişkilendirilen genler HLA sınıf II genleridir. Bu alleller tip 1 diyabetin genetik riskinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. HLA sınıf II

genlerinden *DR3-DQA1*0501-DQB1*0201* (DR3) ve *DR4-DQA1*0301-DQB1*0302* (DR4) allelleri tip 1 diyabet için en yüksek riske sahiptir. HLA DR3/4 genotipine sahip çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riski 1/15-25 iken genel popülasyonda ise 1/300 olarak bulunmuştur. Genel popülasyonun %5'ten az kısmı bu genotipe sahiptir. Fakat tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %40'ında bu genotip bulunmaktadır (Steck ve Rewers 2011). HLA DR3 ve DR4 tip 1 diyabet riskini artırırken DR2 ve DR15-DQ6 koruyucu etki gösterdiği gösterilmiştir (Noble ve ark 1996, Dimeglio ve ark 2018). *DRB1*04* allelindeki değişiklikler tip 1 diyabetin gelişme riskini etkileyebilmektedir. *DRB1*0405*, *DRB1*0401* ve *DRB1*0404* tip 1 diyabet için yüksek riske sahip olmasına rağmen *DRB1*0403* varyantı koruyucu olarak bulunmuştur. *DQB1* allelleri tip 1 diyabet riskinin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. *DQB1*0302* tip 1 diabetes mellitus gelişmesi için en yüksek riske (odds oranı: 8,4) sahip allel olarak kabul edilmektedir (Steck ve Rewers 2011). *DQB1*0302* tip 1 diyabet için artmış risk ile ilişkiliyken *DQB1*0301* tip 1 diyabete karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (Ilonen ve ark 2019). Ayrıca *DPB1*0301* ve *DPB1*0202* allelleri de tip 1 diyabet gelişme riskiyle ilişkili olarak bulunmuştur (Steck ve Rewers 2011). *DRB1*15-DQA1*01-DQB1*0602*, *DRB1*14-DQA1*01-DQB1*0503* ve *DRB1*07-DQA1*0201-DQB1*0303* allellerinin tip 1 diyabete karşı koruyucu özellik gösterdiği belirtilmiştir. İnsan lökosit antijeni haplotiplerinin tip 1 diyabet riskini değiştirme, etkileme mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. İnsan lökosit antijeni ilişkili olmayan bazı genler de tip 1 diyabet için artmış riskle ilişkilidir (Ilonen ve ark 2019).

HLA sınıf II genlerinden daha az olmakla beraber bazı HLA sınıf I genleri de tip 1 diabetes mellitusla ilişkili bulunmuştur (Ilonen ve ark 2019). HLA B39 ve tip I diabetes mellitus arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bir çalışmada Rus ve Estonyalı tip 1 diyabet hastalarının yaklaşık olarak yarısında HLA B39 pozitifliği gözlenirken kontrol grubunda sadece birkaç örnekte saptanmıştır. Ayrıca HLA A2 ve A24 de artmış tip 1 diyabet riski ile ilişkilidir. Avustralyalı aileler üzerinde yapılan bir çalışmada ise HLA A24 tip 1 diyabete daha hızlı ilerleyiş ve daha erken başlangıç yaşı ile ilişkili olarak bulunmuştur (Nejentsev ve ark 1997). Fakat tip 1 diyabete karşı koruyuculuk gösteren HLA A1, A11, A31, B27, B7 ve B51 gibi HLA sınıf I genleri de vardır. (Nejentsev ve ark 1997, 2007).

11. kromozomdan kodlanan INS geni tip 1 diyabetteki genetik riskin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. İnsülin geninin 5' tarafındaki bölgede ardışık tekrar dizileri bulunmaktadır. Bu tekrar dizilerinin sayısı ile tip 1 diabetes mellitus arasında ilişki bulunmuştur. Sınıf I az sayıdaki ardışık tekrar dizileri (26 - 63 tekrar) tip 1 diyabet için artmış risk ile ilişkiliyken

sınıf III ardışık tekrar dizileri (140 -210 tekrar) tip 1 diyabete karşı koruyucu bulunmuştur (Steck ve Rewers 2011).

Protein tirozin fosfataz reseptörü olmayan tipi 22 (PTPN22) 1. kromozomdan kodlanmakta ve T lenfositlerinin spontane aktivasyonunun önlenmesinde rol almaktadır. Bu gen de 1858. pozisyonda görülen tek nükleotid polimorfizmi pek çok popülasyonda artmış tip 1 diyabet riskiyle ilişkili bulunmuştur. Bu nükleotid değişimi (SNP) 620. pozisyonda arjininin yerine triptofanın geçmesine neden olmaktadır. Bu varyant tip 1 diyabet haricinde romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (Steck ve Rewers 2011).

Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4, 2. kromozomda bulunan bir gendir. Bu gendeki A49G polimorfizmi 17. pozisyonadaki alaninin yerine treonin geçmesine neden olmaktadır. A49G polimorfizmi tip 1 diyabetle yakından ilişkilidir. Homozigot G allelleri tip 1 diyabet riskini 2 kattan daha fazla artırmaktadır (Kavvoura ve Ioannidis 2005).

2.7.3. Çevresel Faktörler

Tip 1 diabetes mellitus hastalığının etyolojisini aydınlatmada genetik faktörlerin tek başına yeterli olmadığı görülmüştür. Bu nedenle tip 1 diyabetin nedeni olabileceği düşünülen çevresel faktörler araştırılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda Tip 1 diyabet oluşumunu tetiklediği düşünülen bazı çevresel faktörler ileri sürülmüştür (Katsarou ve ark 2017). Konjenital rubella, kabakulak ve enterovirüs gibi viral enfeksiyonlar, gestasyonel enfeksiyonlar, infant ve yetişkin diyeti, D vitamini eksikliği, azalmış bağırsak mikrobiyotası bu çevresel faktörlerden bazılarıdır (Moltchanova ve ark 2009, Insel ve ark 2015, Katsarou ve ark 2017, Dimeglio ve ark 2018).

2.7.4. Patogenez

Tip 1 diabetes mellitus genellikle pankreastaki beta adacık hücrelerinin otoimmün harabiyeti ile oluşmaktadır. Tip 1 diyabet hastalığında pankreastaki beta adacık hücreleriyle doğal ve edinsel immünite hücreleri arasındaki kompleks etkileşim mekanizmalarının bu hastalığın patogenezini oluşturduğu düşünülmektedir. β adacık hücrelerine karşı gelişen otoimmün yanıtı herhangi bir tetikleyici bir olayın mı neden olduğu yoksa bu otoimmün yanıtın rastgele mi geliştiği tartışmalıdır. Özellikle enterovirüsler olmak üzere bazı virüsler tip 1 diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Enteroviral RNA ve viral kapsid proteini (VP1) yeni başlayan tip 1 diabetes mellitusu olan hastaların adacık hücrelerinde saptanmıştır. Bazı tip 1 diyabetli hastalarda β adacık hücrelerinde spesifik olmayan kronik viral enfeksiyon sonucu kronik inflamasyon ve otoimmünitenin meydana geldiği varsayılmaktadır (Dimeglio ve ark 2018).

Tip 1 diabetes mellitustaki edinsel immün yanıtı inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Tip 1 diyabette artmış adacık hücresi spesifik CD8 T hücresi ve azalmış immün regülatuar hücreleri saptanmıştır (Dimeglio ve ark 2018). Tip I diabetes mellituslu donörden yapılan allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası alıcıda tip 1 diyabet gelişebilmektedir. (Lampeterve ark 1998). B lenfosit ve antikor eksikliği olan bir vakada tip 1 diabetes mellitus gelişmesi, T lenfosit genetik defektlerinin tip 1 diyabete yol açması tip 1 diabetes mellitusun patogenezinde T lenfositlerinin kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (Dimeglio ve ark 2018). Tip 1 diyabetli insan donörlerin pankreaslarında β adacık hücrelerine karşı reaktif T hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (Babon ve ark 2016). Bu infiltrasyonu gerçekleştiren T hücreler genellikle $CD3^+CD8^+$ sitotoksik T lenfositlerdir (Campbell-Thompson ve ark 2013). İnsülit tip 1 diyabetin hayvan modellerinde yaygın olarak görülmekteyken insanlarda daha nadir olmaktadır (Dimeglio ve ark 2018).

Tip 1 diyabetin antijen sunan hücreler tarafından β adacık hücresi peptidlerinin sunulmasıyla ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Bu antijen sunan hücreler pankreatik lenf nodlarına göç ederek orada otoreaktif $CD4^+$ T lenfositleriyle etkileşmektedir. Bu etkileşim otoreaktif $CD8^+$ T lenfositlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. Aktive olan otoreaktif $CD8^+$ T lenfositleri adacık hücrelerine geri dönerek immünojenik self antijen eksprese eden β adacık hücrelerini parçalamaktadır. β hücre harabiyeti, proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ve nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü (NK) hücreleri gibi doğal immün yanıt hücreleri tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleriyle şiddetlenmektedir. Bu harabiyet otoimmüniteyi etkili bir şekilde baskılayamayan regülatuar T lenfositlerdeki defektlerle daha da artmaktadır. Aktive T lenfositler pankreatik lenf nodunda B lenfositlerini uyarmaktadır. Uyarılan B lenfositleri β adacık hücrelerine karşı antikor üretmektedir. Bu antikorlar dolaşımda ölçülebilmekte ve tip 1 diabetes mellütusun biomarkırı olarak kabul edilmektedir (Dimeglio ve ark 2018).

Tip 1 diyabetli hastalarda pankreas β hücrelerinin ilerleyici kaybı söz konusudur. β adacık hücrelerinde görülen patolojik değişiklikler, olaylar tip 1 diyabetin patogenezinde yer alabilmektedir (Dimeglio ve ark 2018). Tip 1 diyabetli hastaların pankreas β adacık hücrelerinde HLA sınıf 1 ekspresyonu artmaktadır (Richardson ve ark 2016).

İnterlökin 1β (IL 1β) ve interferon γ (IFN γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin β hücrelerinde endoplazmik retükulum stresini uyararak tip 1 diyabette gözlenen β hücre kaybını hızlandırabileceği ileri sürülmüştür. Bu sitokinler endoplazmik retükulum stres yolağının bazı dallarını aktive etmektedir. Aynı zamanda endoplazmik retükulum şaperonlarını da inhibe ederek β hücre savunmasını zayıflatmaktadır. Tip 1 diyabetli

hastaların pankreas dokularında endoplazmik retikulum stres markırlarının ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (Marhfour ve ark 2012).

β adacık hücrelerine ek olarak endokrin özellikte olmayan adacık hücrelerinde ve ekzokrin pankreasta bazı patolojik değişiklikler gözlenmektedir. Adacık ekstrasellüler matriksinin β hücrelerinin sağ kalımı, homeostazisi, insülin üretimi için önemli olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetin fare modellerinde β hücrelerinin lenfositik harabiyetiyle ekstrasellüler matriksin ve bazal membranın yıkımı ilişkili bulunmuştur. Bu yıkımın serbest oksijen radikallerinden korunma bariyerini ortadan kaldırarak tip 1 diyabetin oluşumunu hızlandırdığı varsayılmaktadır. Tip 1 diyabette insan β adacık hücrelerinde ekstrasellüler matrikste bulunan hyalüronik asidin artışı gözlenmiştir. (Bogdani ve ark 2014). Hyalüronik asit sentezi bloke edildiğinde tip 1 diyabet fare modellerinde diyabete ilerleyişin önlendiği, insülin miktarının korunduğu bulunmuştur Bu bilgiler ekstrasellüler matriks yapısındaki değişimlerin tip 1 diyabetin patogenezinin aydınlatılmasında önemli olduğunu göstermektedir (Nagy ve ark 2015). Adacık hücre damar sistemi ve innervasyonundaki bozulmaların tip 1 diyabetin oluşumuna katkı sağlayabileceği varsayılmaktadır. Tip 1 diyabetli hastaların pankreas hacmi ve ağırlığı azalmaktadır. Ekzokrin pankreas dokusunun tip 1 diyabetli hastalarda zamanla atrofiye olduğu ve fonksiyonunu kaybettiği belirtilmiştir (Dimeglio ve ark 2018).

2.7.5. Klinik

Tip 1 diyabet β hücrelerinin kaybının neden olduğu insülin eksikliği ya da yokluğu sonucu ortaya çıkan hiperglisemiyle seyreden metabolik bir hastalıktır. Tip 1 diyabette genellikle poliüri, polidipsi ve polifaji klinik semptomları görülmektedir. Ayrıca hastalarda kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve enürezis nokturna da görülebilmektedir. Tip 1 diyabet kontrol altına alınmazsa diyabetik ketoasidoz ve koma gibi hayatı tehdit eden klinik tablolar oluşabilmektedir (Guthrie ve Guthrie 2004, Acar ve ark 2017). Glukoz düzeyi böbrek eşiğini aştığı zaman poliüri ve nokturi görülmektedir. Poliüri sonucunda susuzluk merkezi uyarılarak polidipsi ortaya çıkmaktadır. Daha nadir olarak hastalarda görme bulanıklığı ve kas krampları şikayetleri olmaktadır. Puberte öncesi kızlarda vajinal kandidiyazis, sünnetsiz erkeklerde balanit görülebilmektedir (Ali 2010). Polifaji glukoz kaybını karşılayamazsa kilo kaybı, dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu meydana gelebilmektedir. Adipositlerdeki lipitlerin parçalanması sonucu dolaşıma salınan yağ asitleri karaciğere giderek insülin eksikliğinden dolayı orada keton cisimlerini oluşturmaktadır. Keton cisimlerinin oluşumu asidoza neden olmaktadır. Sonuç olarak hastalarda, eğer tedavi edilemezse ölüme bile neden olabilen diyabetik ketoasidoz tablosu oluşmaktadır (Guthrie ve

Guthrie 2004). Diyabetik ketoasidozda Kusmaull solunumu, taşikardi, takipne, karın ağrısı, bulantı, kusma, ağızda aseton kokusu, bilinç bozukluğu görülebilmektedir (Castellanos ve ark 2020). Tip 1 diyabet infantlarda adölesanlara göre daha agresif seyretmektedir (Kliegman ve ark 2016).

2.7.6. Komplikasyonlar

Tip 1 diyabet beta hücre harabiyetiyle ortaya çıkan insülin eksikliğinin neden olduğu hiperglisemiyle karakterize bir hastalıktır. Tip 1 diyabet hastalarında hiperglisemi kontrol edilemezse hastalarda komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Bluestone ve ark 2010).

2.7.6.1. Akut Komplikasyonlar

Tip 1 diyabet hastalığı kontrol edilemediği takdirde koma ve ölüme neden olabilen hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi yaşamı tehdit eden akut komplikasyonlar gelişebilmektedir (Forbes ve Cooper 2013).

2.7.6.1.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi kan şekerinin 70 mg/dl 'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Tip 1 diyabet hastalarında insülin tedavisi sonucu görülen en sık komplikasyondur. Hipoglisemide halsizlik, yorgunluk, açlık, titreme, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, konfüzyon, konuşma güçlüğü gibi semptomlar görülmektedir. Hipoglisemi derinleşirse koma hatta ölüme bile neden olabilmektedir (McCrimmon ve ark 1995, Driscoll ve ark 2016).

Hipoglisemi tip 1 diyabetle ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Skrivarhaug ve ark 2006, Feltbower ve ark 2008). Tip 1 diyabette hipoglisemi tip 2 diyabete göre daha sık görülmektedir (Cryer 2008). Bilinç bulanıklığı ya da komaya neden olan ciddi hipoglisemi tip 1 diyabet hastalarında yaklaşık %7 oranında ve en sık 5 yaş altında saptanmıştır. Sosyoekonomik düzey düştükçe ciddi hipogliseminin görülme riski artmaktadır (Cengiz ve ark 2013). Tekrarlayan hafif hipoglisemi atakları ciddi hipoglisemi gelişme riskini artırmaktadır. Ciddi hipoglisemi ataklarının tekrarlaması kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin artışıyla ilişkili bulunmuştur (Umpierrez ve Korytkowski 2016). Tip 1 diyabetli hastalarda ciddi hipoglisemi sırasında QT aralığının uzadığı gözlenmiştir. QT aralığının uzaması ventriküler taşikardi ve ani ölüm riskini artırmaktadır (Tsujiimoto ve Yamamoto 2014).

Hipoglisemi farkındasızlığı tekrarlayan hipoglisemik ataklar sonucu sempatoadrenal sistemin hipoglisemiye verdiği cevabın bozulmasıyla hastanın hipoglisemide olduğunu algılayamaması durumu olarak tanımlanmaktadır (Cryer 2008). Tip 1 diyabetik hastalarda azalmış glukoz düzeyine karşı kontr-regülatuar cevap bozulmuştur. Bu bozulma hastaların

çoğunda tip 1 diyabet tanısından yaklaşık 5 yıl sonra gerçekleşmektedir. Hipoglisemi farkındasızlığı ciddi hipoglisemi riskini artırmaktadır. Hipoglisemi atakları yaşam kalitesini bozmakta, öğrenme sürecini yavaşlatmakta, bilişsel aktiviteyi azaltmaktadır. Ayrıca makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır. Hipoglisemi farkındasızlığı ciddi bir problemdir ve bu durumu önlemek için hasta-ebeveyn-öğretmen eğitimleri, psikolojik destek, etkili insülin tedavisi ve pompası uygulamaları, sürekli şeker izlemi, gece glukoz düzeylerinin ölçümü, insülin dozunun egzersiz, yenilen öğün ve yaşam tarzına göre ayarlanması gibi uygulamalar yapılmaktadır (Szadkowska ve ark 2018).

2.7.6.1.2. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz tip 1 diyabetli hastalarda en sık görülen hiperglisemik acildir. İnsülin eksikliği veya tam yokluğu ile kontr-regülatuar hormonlardaki artışın eş zamanlı olarak meydana gelmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Diyabetik ketoasidoz hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonemi/ketonüri ile karakterizedir. Glisemik kontrolü kötü olan tip 1 diyabet hastalarında görülmektedir. En sık idrar yolu enfeksiyonu ve gastroenterit gibi enfeksiyonlar nedeniyle meydana gelmektedir (Dhatarya ve ark 2020). Diyabetik ketoasidozlu hastalar dehidratasyon, taşikardi, takipne, Kussmaul solunumu, gibi klinik bulgu ve belirtiler göstermektedir (Große ve ark 2018). Diyabetik ketoasidoz 5 yaşın altındaki çocuklarda diyabetin ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilmektedir. Erken tanı ve tedavi diyabetik ketoasidoz hastalarında mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Tedavi edilmezse koma hatta ölüme bile neden olabilmektedir (Farsani ve ark 2017). Çocuklarda diyabetik ketasidoza bağlı ölümlerin çoğu beyin ödemi ve hasarından kaynaklanmaktadır (Dhatarya ve ark 2020).

Uluslararası Çocuk ve Adölesan Diyabeti Derneği'nin önerdiği çocuk ve adölesanlar için diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri *Tablo-1*'de gösterilmiştir (Dhatarya ve ark 2020).

Şiddet	Glukoz(mg/dl)	Arteriyel ya da venöz ph	Bikarbonat (mmol/L)	İdrar ya da serum ketonu	β hidroksibütirat (mmol/L)
Hafif	>200	7.25-7.30	15-18	Pozitif	>3,0
Orta	>200	7.24-7.00	10-15	Pozitif	>3,0
Ağır	>200	<7.00	<10	Pozitif	>3,0

Tablo 1. Çocuk ve adölesanlarda diyabetik ketoasidoz tanı kriterleri

Bir sistematik derleme çalışmasında tip 1 diyabet hastalarında diyabetik ketoasidozun insidansı 10-50/1000 olarak bildirilmiştir Diyabetik ketoasidoz sıklığı ülkeler arasında

büyük farklılıklar göstermektedir. Türkiye’de tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yaklaşık %65 oranında diyabetik ketoasidoz görülürken Danimarka’da bu oran %20’dir. Çocuklarda diyabetik ketoasidoz mortalitesi gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere göre daha düşüktür. Fakat diyabetik ketoasidoza bağlı mortalite son yıllarda azalmaktadır (Große ve ark 2018). Tip 1 diabetes mellitus ile diyabetik ketoasidoz görülme sıklıkları arasında ters ilişki saptanmıştır. Birleşik Krallık’taki tip 1 diyabet hastalarında diyabetik ketoasidozun tekrarlama olasılığı yaklaşık %70 oranında bulunmuştur (Dhatarya ve ark 2020).

Diyabetik ketoasidoz oluşumuna yatkınlık oluşturan bazı nedenler bulunmaktadır. En sık nedenler arasında hastanın yeni tanı diyabet olması, enfeksiyon, yetersiz insülin alımı, hastanın insülin tedavisini bırakması ve hastane imkanlarına erişim sıkıntısı bulunmaktadır (Umpierrez ve Korytkowski 2016). Daha az sıklıkla olmakla birlikte miyokart infarktüsü, pankreatit, travma, serebrovasküler kazalar, aşırı alkol kullanımı, pulmoner embolizm de diyabetik ketoasidoz oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Dhatarya ve ark 2020). Ayrıca kortikosteroid, semptomimetik ajanlar, pentamidin, tiazid grubu diüretikler, atipik antipsikotikler gibi karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaçlar diyabetik ketoasidoza yatkınlığı artırabilmektedir. Yeme bozukluklarıyla tekrarlayan diyabetik ketoasidoz ataklarının birbiriyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Kitabchi ve ark 2009).

İnsülin eksikliği glukoneogenezi artırarak, glukojenolizi aktive ederek ve kas, yağ doku tarafından glukoz alımını bozarak hiperglisemiye neden olmaktadır. İnsülin yetersizliğinde kaslardan protein yıkımı artmaktadır. Açığa çıkan glukojenik ve ketojenik aminoasitler glukoneogenez ve ketogenez oluşumunu hızlandırmaktadır. Kontr-regülatuar hormonların artışı ile insülin eksikliğinin birlikteliği hormon duyarlı lipazı aktive ederek trigliseritlerin yağ asitlerine parçalanmasını sağlamaktadır. Yağ asitleri β oksidasyonla asetil coA’ya yıkılmaktadır. Sonuçta aşırı asetil CoA oluşumu glukagon hormonunun da etkisiyle ketogenezi aktive etmektedir. Aseton, asetoasetat ve β hidroksibütirat gibi keton cisimleri yüksek anyon açıklı metabolik asidoza neden olmaktadır. Hiperglisemi ve keton cisimlerinin artışı ozmotik diürez yaparak dehidratasyon, hipovolemi ve azalmış glomerüler filtrasyon hızına neden olmaktadır. Bu durum hiperglisemiyi daha da kötüleştirmektedir. Metabolik asidozun respiratuvar olarak kompanse edilmesi sonucu Kussmaul solunumu olarak bilinen derin ve hastayı nefes nefese bırakan solunum ortaya çıkmaktadır (Dhatarya ve ark 2020).

Ciddi hiperglisemi ve ketonemi proinflamatuvar sitokinleri aktive etmektedir. Aktive olan proinflamatuvar sitokinler insülinin etki mekanizmalarını bozarak lipolizi aktive etmektedir. Yağ dokudan lipoliz sonucu oluşan yağ asitlerinin karaciğere geçişini artırmaktadır. Böylece keton cisimlerinin sentezi için substrat sağlamış olmaktadır. Artan

yağ asitleri ayrıca insülin direncini uyarmakta ve nitrik oksit sentezini azaltarak endotel fonksiyonunu da bozmaktadır. Hiperglisemi ayrıca C reaktif protein oluşumunu da uyarmaktadır. Bütün bu olaylar sonucunda diyabetik ketoasidoz tablosu oluşmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin artması sonucu oluşan inflamatuvar yanıtın diyabetik ketoasidozun komplikasyonlarına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda beyin ödemi kan beyin bariyerinin bozulması sonucu oluşmaktadır. Fakat nasıl, tam olarak hangi mekanizmaların sonucu meydana geldiği henüz aydınlatılamamıştır (Dhatarya ve ark 2020).

2.7.6.2. Kronik Komplikasyonlar

Tip 1 diyabetin kronik komplikasyonları genel olarak makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bu komplikasyonlar diyabet başlangıcından itibaren yıllar içinde oluşmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, miyokart infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkları içerirken mikrovasküler komplikasyonlar diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatiyi kapsamaktadır (Katsarou ve ark 2017).

2.7.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

En sık görülen makrovasküler komplikasyon koroner kalp hastalığıdır. Daha az oranda serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı görülmektedir. Tip 1 diyabette koroner kalp hastalığı gelişme riski artmaktadır. Tip 1 diyabete bağlı ölümlerin 40 yaş üstünde en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Makrovasküler komplikasyonlar tip 2 diyabete göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha agresif seyretmektedir. Özellikle 40 yaş altı bireylerde mortaliteyi artırmaktadır (Melendez ve ark 2010). Tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalığın prevalansı %10 olarak bildirilmiştir. Fakat bu oran 40-59 yaş aralığında %25'e kadar çıkmaktadır (Schnell ve ark 2013).

Tip 1 diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişimi için risk faktörlerinin hipertansiyon, hiperlipidemi, albuminüri ve obezite olduğu bilinmektedir. Risk faktörlerinin erkenden farkedilip önlenmesi kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmak için büyük önem taşımaktadır. Tip 1 diyabetli hastalarda gelişen kardiyovasküler komplikasyonların ömrü yaklaşık 10 yıl kısalttığı ileri sürülmüştür (Bjornstad ve ark 2018). Sıkı glisemik kontrol sonucu tip 1 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansı yaklaşık %45 azalmaktadır (Katsarou ve ark 2017)

Ateroskleroz diyabette meydana gelen makrovasküler komplikasyonların temel nedeni olarak bilinmektedir. Hiperglisemi damar endotelinde ateroskleroz riskini artıran değişikliklere neden olmaktadır. Hiperglisemi serbest oksijen radikalleri sentezini artırarak

direkt olarak endotel hasarı yapmaktadır. Hiperglisemi sonucu aktive olan mekanizmalar aracılığıyla nitrik oksit sentezi azalırken Endotelin I ve Anjiyotensin II artmaktadır. Ayrıca NF-κB aktive edilerek proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve hücre adezyon moleküllerinin sentezi de uyarılmaktadır. Pıhtılaşmayı tetikleyen doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör artmaktadır. Hiperglisemi sonucu gelişen bütün bu olaylar sonucunda ateroskleroz oluşumu hızlanmaktadır (Gianni ve ark 2011).

2.7.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar genel olarak diyabetik nefropati, retinopati, ve nöropati olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Katsarou ve ark 2017).

2.7.6.2.2.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen, diyabetin ciddi bir mikrovasküler komplikasyonudur. Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyabetik nefropati kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Katsarou ve ark 2017). Genellikle tip 1 diyabet tanısından 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabetli hastaların %25-40'inde diyabetik nefropati görülmektedir (Gross ve ark 2003, Papadopoulou-Marketou ve ark 2018). 7 yıllık takip boyunca mikroalbuminürinin kümülatif insidansı %12,6 olarak bulunmuştur (Chaturvedi ve ark 2001). Diyabetik nefropatili tip 1 diyabet hastalarının %25'inde son dönem böbrek yetmezliği görülmektedir (Bjornstad ve ark 2014).

Tip 1 diyabetli hastalar tanı anından 5 yıl sonra diyabetik nefropati yönünden taranmaya başlamalıdır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, kontrolsüz hiperglisemi diyabetik nefropati için risk faktörlerini oluşturmaktadır. Diyabetik nefropatinin önlenmesi için risk faktörlerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi büyük önem taşımaktadır. Diyabetik nefropatinin en erken tanısı idrarda anormal düzeyde albümin atılımı ile konmaktadır. İdrarda albuminin >30mg/gkreatinin veya >30mg/gün olması mikroalbuminüri olarak tanımlanmaktadır. Albumin idrarda >300mg/gkreatinin veya >300mg/gün düzeyine çıkarsa makroalbuminüri ismini almaktadır. Mikroalbuminüri taraması 3 şekilde yapılabilmektedir (Kurt ve ark 2004).

1. Sabah ilk idrarda albümin/kreatinin ölçümü
2. 24 saatlik idrarda albümin ölçümü
3. Gece boyu toplanan idrarda yapılan ölçüm

Ekstraselüler matriks bileşenlerinin kontrolsüz artışı ve inflamasyon diyabetik nefropati gelişiminin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati genel olarak 3 aşamanın sonucunda meydana gelmektedir (Wada and Makino 2013).

1. Glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon
2. Glomerül ve tübülointerstisyel hücrelerin inflamasyonu
3. Böbrekte fonksiyonel hücrelerin kaybı

Hipergliseminin böbreğe 3 mekanizmayla hasar verdiği ileri sürülmektedir. Bunlar ileri glikasyon son ürünlerinin oluşması, protein kinaz C yolağının ve NADPH oksidazın aktivasyonudur. Bu 3 yolak ortak olarak proniflamatuar sitokinler ve kemokinleri aktive ederek renal dokuda makrofaj infiltrasyonuna neden olmaktadır. Renal dokuyu infiltre eden lökositler tübüllere, glomerüllerdeki hücrelere hasar vererek bu hücrelerin ölümüne yol açmaktadır. Bu olaylar sonucunda diyabetik nefropati oluşmaktadır. Hiperglisemi ve diyabetik nefropati risk faktörleri kontrol edilemezse diyabetik nefropati diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir (Wada ve Makino 2013).

2.7.6.2.2.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati görme kaybı hatta körlüğe neden olabilen diyabetin komplikasyonudur. Tip 1 diyabetli hastalarda yaklaşık %85 oranında görülmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda makula ödemi, glokom ve katarkt gelişme riski de artmaktadır. (Katsarou ve ark 2017). 2030'a kadar 190 milyondan fazla kişinin diyabetik retinopatiye yakalanacağı öngörülmektedir. (Lechner ve ark 2017)

Diyabetik retinopati başlangıçta asemptomatik olduğundan diyabet tanısı alanlarda düzenli olarak göz taraması yapılması görme kaybının önlenmesi, geciktirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Diyabetik retinopati başlangıçta oftalmoskopik muayenede fundus üzerinde gözlenebilmektedir. Diyabetik nefropati vasküler lezyonların varlığına göre 2 gruba ayrılmaktadır (Lechner ve ark 2017).

1. Proliferatif olmayan diyabetik retinopati
2. Proliferatif diyabetik retinopati

Diyabetik retinopatinin erken klinik özellikleri arasında mikroanevrizmalar, nokta ve leke kanamaları, pamuk yünü lekeleri ve intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA'lar) bulunmaktadır (Lechner ve ark 2017). Diyabetik retinopati ilerledikçe kapiller perfüzyon bozukluğu retinal iskemiye yol açmaktadır. Retinal iskemi sonucunda intraretinal ve intravitreal patolojik neovaskülarizasyon oluşmaktadır. Neovaskülarize damarlar retina yüzeyinde büyüyüp vitreusun içine doğru yayılım gösterirler. Bu damarlar normal damarlara göre daha fragil, kanamaya meyilli olduğundan vitreus kanaması gerçekleşebilir. Tekrarlayan vitreus kanaması gliosis, ve fibrovasküler skar oluşumuna neden olmaktadır. Fibröz dokunun kasılması retina dekolmanı ve ani görme kaybıyla sonuçlanabilmektedir (Stitt ve ark 2016).

Diyabetik retinopatinin erken aşamalarında gözlenen mikroanevrizmalara lazer fotokoagülasyon uygulanmaktadır (Katsarou ve ark 2017).

2.7.6.2.2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati hayat kalitesini bozabilen diyabetin yaygın bir komplikasyonudur. Nöropatilerin yaklaşık %50'si diyabete sekonder olarak gelişmektedir. Yaşla beraber nöropati sıklığı artmaktadır. Tip 1 diyabet hastalarında diyabetik nöropatinin insidansı yaklaşık 3000/100000 olarak bulunmuştur. Prevalansı ise %15-50 arasında değişkenlik göstermektedir (Feldman ve ark 2019).

Obezite, yüksek HbA1c, düşük HDL, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı diyabetik nöropati için risk faktörlerini oluşturmaktadır (Feldman ve ark 2019).

Diyabetik nöropati diyabetin yaygın kronik komplikasyonlarından biridir. Travmatik olmayan amputasyonların en sık nedenidir. Diyabetik nöropati sinir sisteminin çeşitli bölgelerini etkileyebilmektedir. Pek çok hastalıkla benzer bulgulara sahip olduğundan klinisyenler tarafından kolayca tanınmamaktadır (Vinik ve ark 2013). Tip 1 diyabette periferik sensörimotor nöropati ve otonom nöropati görülmektedir (Katsarou ve ark 2017). Periferik nöropati sonucu ayak ülserleri, deformiteleri, parmak kaybı meydana gelebilmektedir. Diyabetik nöropati amputasyon riskini 1.7 kat, eğer ayakta deformite gelişmişse 12 kat, hastada ayak ülseri hikayesi varsa 36 kat artırmaktadır (Vinik ve ark 2013). ABD'de her yıl yaklaşık 100000 diyabetik hastanın ayağı ampute edilmektedir (Caputo ve ark 1994).

Periferik sensörimotor nöropatide duyuşal semptomlar motor semptomlara göre daha belirgin olarak görülmektedir. Genellikle alt ekstremitede görülmekle beraber parestezi, hiperparestezi, batma, yanma gibi semptomları içermektedir. Diyabetik nöropati olan bölgede cilt kuruluğu, tüylenmede azalma görülmektedir. Hastalarda ayakta uyuşma gibi semptomlar da gözlenebilmektedir. Bu durumda hasta travmaları, ağrı ve acı oluşturacak olayları algılayamamakta, dolayısıyla gerekli müdahaleyi yapamayıp bu durum ayak ülserlerine hatta amputasyona neden olabilmektedir. Diyabetik nöropatide Charcot artropatisi riski de artmaktadır (Vinik ve ark 2013).

Diyabetik nöropati büyük sinirlerde tutulum yaptığında duyuşal ataksi, el ve ayaklarda güçsüzlük, anormal derin tendon refleksleri, bozulmuş dokunma, eklem pozisyonu algısı, artmış kırık ve Charcot nöroartropatisi riski görülmektedir (Vinik ve ark 2013).

Kardiyak otonom nöropati diyabette mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Postüral hipotansiyon, istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, sessiz miyokart infarktüsü gibi

bulguları içermektedir. Kardiyak otonom nöropatinin erken bulgusu gün içinde azalmış kalp hızı değişkenliğidir (Vinik ve ark 2013, Katsarou ve ark 2017)

Gastrointestinal otonom nöropati gastroparezi olarak tanımlanmaktadır. Bulantı, iştahsızlık, şişkinlik, erken doyma ve yemek sonrası kusma gibi klinik bulguları içermektedir. Özellikle katı gıdalarda görülen yutma güçlüğü, reflüye sekonder yanma hissi gibi semptomlar da görülebilmektedir. Diyabetik otonom nöropati genitoüriner sistemi de etkileyebilmektedir. Mesanede idrar retansiyonu, idrar kaçırma, erkeklerde impotans, azalmış libido ve ejakulasyon bozuklukları, kadınlarda koitus sırasında ağrı, cinsel istekte azalma gibi genitoüriner sistem bozuklukları da diyabetik otonom nöropatinin diğer bulgularıdır (Feldman ve ark 2019).

Hiperglisemi poliyol, hekzoamin yolaklarını aktive ederek, ileri glikasyon son ürünleri oluşumunu artırıp serbest oksijen radikalleri sentezini uyarmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda mitokondriyal fonksiyon bozulmakta, endoplazmik retikulum stresi oluşmakta DNA hasarı sonucunda apoptoz meydana gelmektedir. Bu olaylar nöronlar, vasküler ve glial hücreler üzerinde patolojik değişikliklere neden olup diyabetik nöropati tablosunu oluşturmaktadır (Feldman ve ark 2019).

Diyabetik nöropatiden korunmanın en iyi yolu hipergliseminin kontrol altına alınmasıdır. Glisemik kontrolün etkili şekilde yapıldığı hastalarda diyabetik nöropati riskinin azaldığı görülmektedir. HbA1c'nin kontrol altında tutulması, kan basıncının ideal aralıkta tutulması, diyet ve egzersiz diyabetik nöropatinin kontrol edilmesinde ve önlenmesinde büyük önem taşımaktadır (Feldman ve ark 2019).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'ne başvuran 37 tip 1 diyabet tanısı olan çocuk ve adolesan ile herhangi bir kronik hastalığı saptanmayan 35 çocuk ve adolesan dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri kaydedildi. Tip 1 diyabet tanısı konulurken şu tanı kriterleri kullanılmıştır:

1. HbA1C \geq %6,5 (Test tekrar edilip doğrulanmalıdır)
2. 8 saatlik açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl
3. Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl (Test Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği şekilde yapılmalıdır. Test başka bir gün tekrar edilip doğrulanmalıdır.)
4. Hiperglisemi klasik semptomları ya da hiperglisemik kriz varlığında rastgele plazma glukozu \geq 200 mg/dl

Bu kriterlerden en az 1'ini karşılayanlar tip 1 diyabet (hasta grubu) olarak kabul edildi. Çalışmamıza dahil edilen tip 1 diyabet tanısı olan çocuk ve adölesanlar insülin tedavisi alıyordu. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokronoloji Bölümü'ne başvuran ve akut veya kronik herhangi bir hastalığı olmayan çocuk ve adölesanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Kronik böbrek hastalığı, siroz, kalp yetmezliği, enfeksiyonu ve malignitesi olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Hemolizli, lipemik ve ikterik numuneler reddedildi.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/3377 sayılı etik kurul onayı alındı. 9 yaş ve altındaki bireylerin anne veya babasından ve 9 yaş üstündeki bireylerin kendisinden imzalı aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının açlıkta alınan rutin kanlarından arta kalan kanlar kullanıldı. Hasta ve kontrol numuneleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Kanlar sarı kapaklı jelli tüplere alındı. Serumlar epandorflara ayrıldı ve analiz gününe kadar -20°C'de saklandı.

3.1. Galektin 3 Düzeyinin Belirlenmesi

Galektin 3 düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. Elabscience marka E-EL-H1470 katalog nolu Galektin 3 ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm işleminde şu prosedürler uygulandı:

1. Serum numuneleri oda sıcaklığına gelene kadar beklendi.
2. Galektin 3 standartları stok solüsyondan seri dilüsyon yapılarak oluşturuldu.
3. Yıkama tamponu 1/25 oranında distile suyla sulandırıldı.
4. Konsantre biyotinlenmiş saptama antikoru, biyotinlenmiş saptama antikor dilüenti ile 1/100 oranında dilüe edilerek biyotinlenmiş saptama antikoru çalışma solüsyonu elde edildi.
5. Konsantre HRP konjugatı, HRP konjugat dilüent ile 1/100 oranında dilüe edilerek HRP konjugat çalışma solüsyonu elde edildi.
6. Standartlar ve numuneler Galektin 3 ELISA 96'lık platedeki kuyucuklara eklendi. 37 °C'de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. Kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı. Biyotinlenmiş saptama antikoru çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.
8. Kuyucuklar yıkama tamponu solüsyonu ile BioTek marka ELx50 ELISA yıkama cihazında 3 kere yıkandı.

9. HRP konjugat çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

10. Yıkama işlemi 5 kere daha aynı cihazda tekrarlandı.

11. Substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

12. Stop solüsyonu kuyucuklara eklendi.

13. Galektin 3 ELISA 96’lık platedeki kuyucukların Biorad xmark marka ELISA okuyucusunda 450 nm’ de optik dansitesi ölçüldü.

Sonuçlar standart optik dansite eğrileri oluşturularak CurveExpert programı kullanılarak elde edildi ve ng/ml olarak ölçüldü

3.2. RAGE Düzeyinin Belirlenmesi

RAGE düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. Elabscience marka E-EL-H0295 katalog nolu RAGE ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm işleminde şu prosedürler uygulandı:

1. Serum numuneleri oda sıcaklığına gelene kadar beklendi.

2. RAGE standartları stok solüsyondan seri dilüsyon yapılarak oluşturuldu.

3. Yıkama tamponu 1/25 oranında distile suyla sulandırıldı.

4. Konsantre biyotinlenmiş saptama antikoru, biyotinlenmiş saptama antikoru dilüenti ile 1/100 oranında dilüe edilerek biyotinlenmiş saptama antikoru çalışma solüsyonu elde edildi

5. Konsantre HRP konjugatı, HRP konjugat dilüent ile 1/100 oranında dilüe edilerek HRP konjugat çalışma solüsyonu elde edildi.

6. Standartlar ve numuneler RAGE ELISA 96’lık platedeki kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.

7. Kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı. Biyotinlenmiş saptama antikoru çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.

8. Kuyucuklar yıkama tamponu solüsyonu ile BioTek marka ELx50 ELISA yıkama cihazında 3 kere yıkandı.

9. HRP konjugat çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

10. Yıkama işlemi 5 kere daha aynı cihazda tekrarlandı.

11. Substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37 °C’de 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

12. Stop solüsyonu kuyucuklara eklendi.

13. RAGE ELISA 96’lık platedeki kuyucukların Biorad xmark marka ELISA okuyucusunda 450 nm’de optik dansitesi ölçüldü.

Sonuçlar standart optik dansite eğrileri oluşturularak CurveExpert programı kullanılarak elde edildi ve pg/ml olarak ölçüldü.

3.3. AGE Düzeyinin Belirlenmesi:

AGE düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. Cell Biolabs marka E-STA-817 katalog nolu AGE ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm işleminde şu prosedürler uygulandı:

1. Konjugat dilüent 1/100 oranında PBS ile dilüe edildi.
2. AGE konjugat 1/100 oranında PBS ile dilüe edildi.
3. AGE konjugat ile konjugat dilüent 1/1 oranında karıştırıldı. AGE ELISA 96'lık platedeki kuyucuklara eklendi. 1 gün boyunca 4 °C'de inkübasyona bırakıldı.
4. AGE konjugat kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Kuyucuklar PBS ile BioTek marka ELx50 ELISA yıkama cihazında 2 kere yıkandı.
5. Yıkama tamponu 1/10 oranında distile suda dilüe edildi.
6. Serum numuneleri oda sıcaklığına gelene kadar beklendi
7. AGE standartları stok solüsyondan seri dilüsyon yapılarak oluşturuldu
8. Serum ve standartlar kuyucuklara eklendi. 10 dakika oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı.
9. Anti AGE antikor ve sekonder antikor 1/1000 oranında ölçüm dilüenti ile dilüe edildi.
10. Dilüe anti AGE antikor kuyucuklara eklendi. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı.
11. Kuyucuklar yıkama tamponu solüsyonu ile BioTek marka ELx50 ELISA yıkama cihazında 3 kere yıkandı.
12. Sekonder antikor kuyucuklara eklendi. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı.
13. Yıkama işlemi aynı cihazda 3 kez tekrarlandı.
14. Substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübasyona bırakıldı.
15. Stop solüsyonu kuyucuklara eklendi.
16. AGE ELISA 96'lık platedeki kuyucukların Biorad xmark marka ELISA okuyucusunda 450 nm de optik dansitesi ölçüldü.

Sonuçlar standart optik dansite eğrileri oluşturularak CurveExpert programı kullanılarak elde edildi ve µg/ml olarak ölçüldü.

Kontrol ve hasta serumlarının galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri SPSS IBM 26 programı kullanarak analiz edildi. Galektin 3 ve AGE değerleri normal dağılıma

uymadığından Mann-Whitney U testi uygulandı. RAGE değerleri normal dağılıma uyduğundan bağımsız t testi uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarındaki galektin 3, AGE ve RAGE düzeylerinin birbiriyle korelasyon analizi yapıldı. Kontrol ve hasta gruplarının yaşları karşılaştırıldı. Yaşla galektin 3, AGE ve RAGE molekülleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Tip 1 diyabetli erkek ve kız çocuk ve adölesanlardaki galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri Mann-Whitney U testi uygulanarak karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan testlerin korelasyonu için Spearman testi uygulandı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

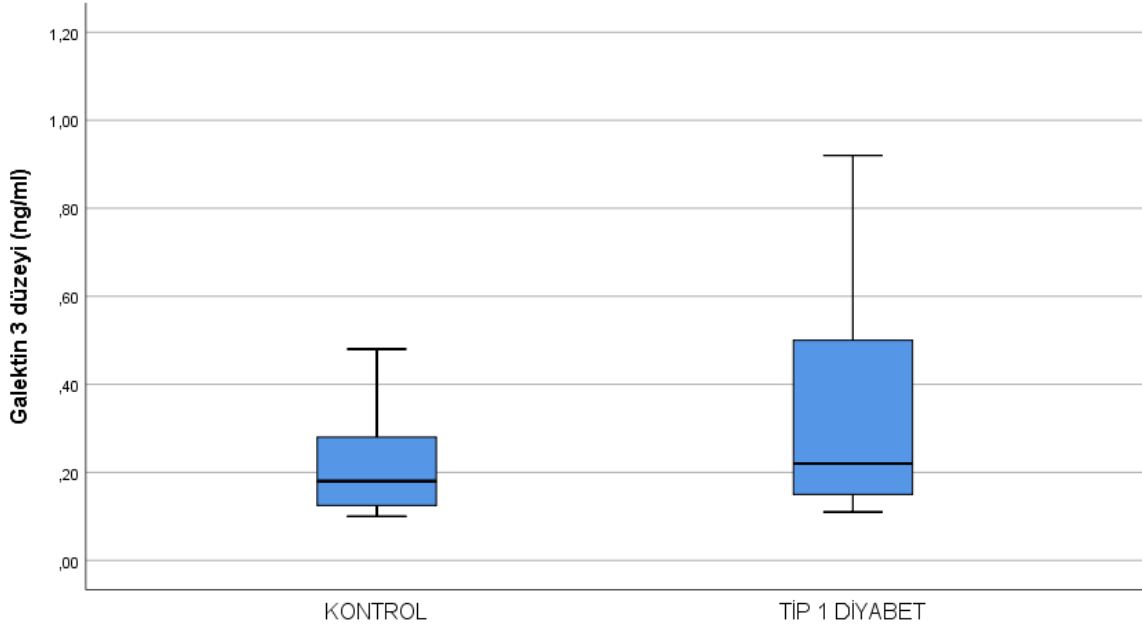
Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun demografik bilgileri ve galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2'de belirtildiği gibi çalışmamıza dahil edilen 72 gönüllünün 37'si tip 1 diyabetli çocuk ve adölesan (hasta grubu), 35'i kontrol grubuydu. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların 19'u (%51) kız 18'i (%49) erkekti. Kontrol grubunun 14'ü (%40) erkek 21'i (%60) kızdı. Tip 1 diyabet ve kontrol gruplarının yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

	Kontrol grubu (n:35)	Tip 1 diyabet grubu (n:37)	p değeri
Yaş	9 (7-12)	12 (11-14)	$p>0,05$
Cinsiyet (Kız/erkek)	21/14	19/18	$p>0,$
HbA1c (tanı anında) (%)		11,63 ± 0,9	
Galektin 3 (ng/ml)	0,18 (0,15-0,25)	0,22 (0,18-0,41)	$p<0,05$
AGE (µg/ml)	8,13 (7,42-11,05)	10,83 (8,64-13,15)	$p<0,05$
RAGE (pg/ml)	87,04 ± 71,58	91,28 ± 72,14	$p>0,05$

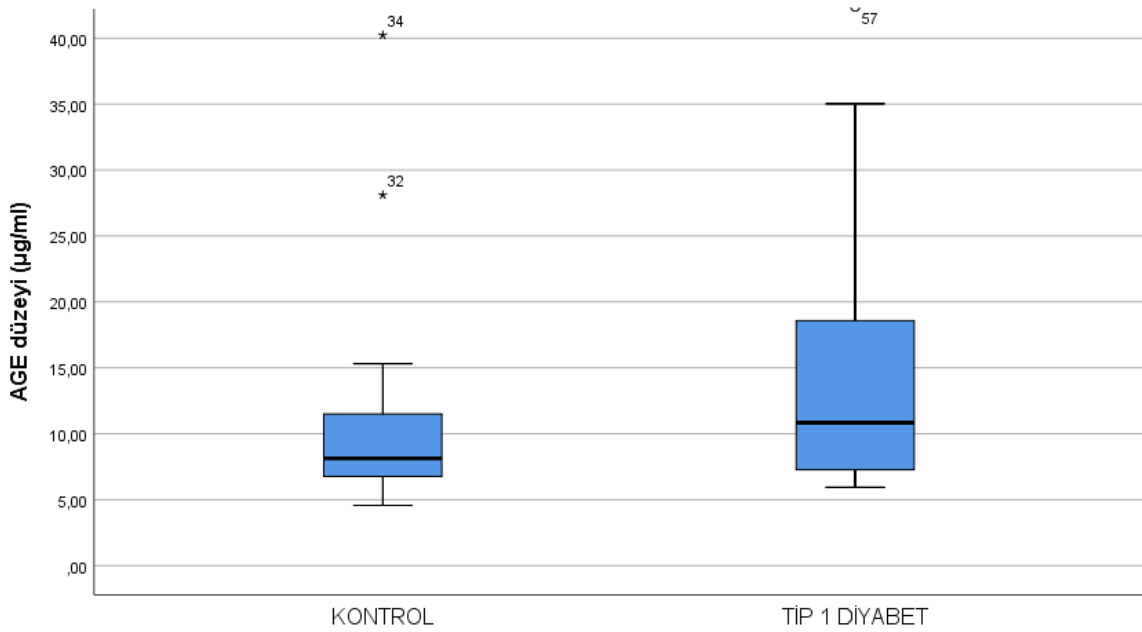
Tablo 2 Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve galektin 3, AGE ve RAGE düzeyleri

Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların galektin 3 [0,22 (0,18-0,41)] ve AGE [10,83 (8,64-13,15)] düzeyleri kontrol grubunun galektin 3 [0,18 (0,15-0,25)] ve AGE [8,13 (7,42-11,05)] düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun galektin 3 ve AGE düzeyleri şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanların RAGE düzeyi (91,28±72,12) kontrol grubunun RAGE (87,04±71,58) düzeyinden yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildi ($p>0,05$). Tip 1 diyabet ve kontrol grubunun RAGE düzeyi ise şekil 7'de gösterilmiştir. Tip 1 diyabet ile galektin 3 ve AGE düzeyi arasında zayıf korelasyon saptandı ($r=0,240$ $p<0,05$; $r=0,264$ $p<0,05$).

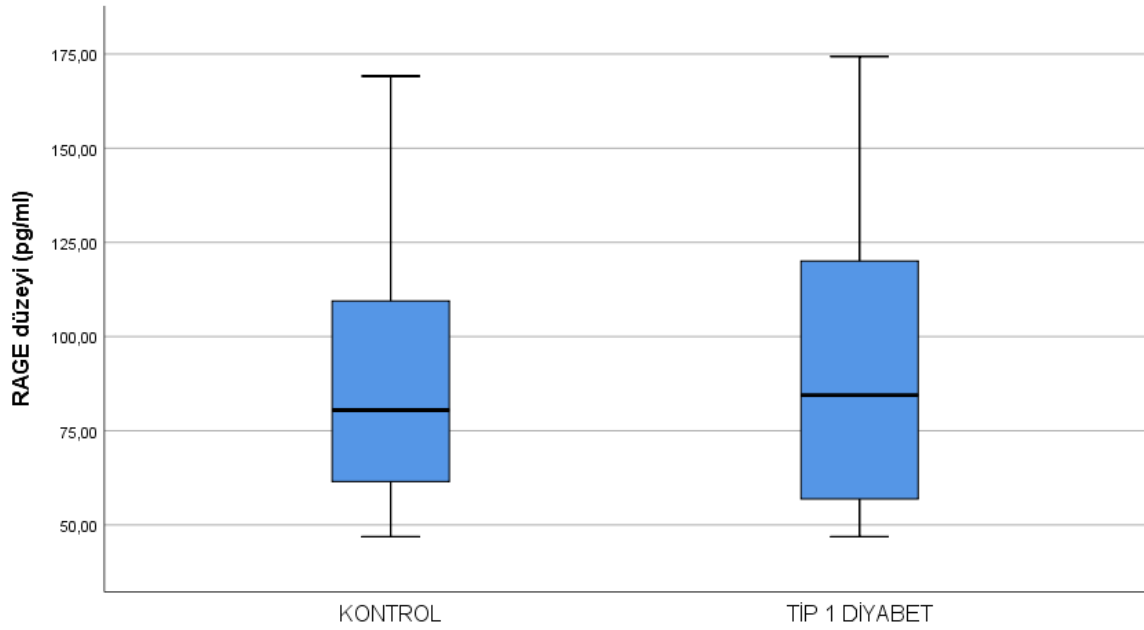
Kontrol grubunda AGE ile galektin 3 ($r=-0,343$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon saptandı ve galektin 3 ve RAGE arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hasta grubunda ise AGE ile galektin 3 ($r=-0,346$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon bulundu. Fakat galektin 3 ile RAGE ($r=0,536$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon saptandı.



Şekil 5. Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda galektin 3 düzeyi



Şekil 6. Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda AGE düzeyi



Şekil 7. Tip 1 diyabet ve kontrol grubunda RAGE düzeyi

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 ve AGE düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulduk. Yapılan çalışmalarda galektin 3'ün diyabet üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir.

Hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabette β hücrelerinde meydana gelen inflamasyon sonuçta β hücre kaybına neden olmaktadır. Galektin 3'ün monosit, makrofaj ve nötrofiller için kemoatraktan özellik gösterdiği bilinmektedir (Dumic ve ark 2006, Markovic ve ark 2016). Ayrıca galektin 3'ün monositlerde lipopolisakkarite bağlı IL1 sentezini artırdığı, monosit ve nötrofillerde süperoksit anyonu üretimini uyardığı saptanmıştır (Ching ve ark 1994, Dumic ve ark 2006). Galektin 3 ekspresyone edilemediğinde makrofajların fagositoz yeteneğinde azalma olduğu gösterilmiştir (Dumic ve ark 2006). Galektin 3'ün streptozosin ile oluşturulan diyabetik farelerde β adacık hücrelerinde mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna ve insülin içeriğinin azalmasına katkı sağladığı bulunmuştur (Mensah-Brown ve ark 2006). Galektin 3'ün inhibe edilmesi sitokin ve oksidatif stres etkilerine karşı β hücrelerini korumakta ve β hücrelerindeki mononükleer infiltrasyon azalmaktadır. Bu inhibisyon apoptozu indükleyen ajanların varlığında β adacık hücre kaybının azalmasını sağlamaktadır (Hu ve ark 2020). Galektin 3'ün aşırı ekspresyonu yağdan zengin diyetle beslenen farelerde mononükleer hücrelerin pankreastaki β adacık hücrelere infiltrasyonunu uyararak inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyonun β adacık hücrelerinde hasara neden olarak apoptoza yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (Petrovic ve ark 2020). Ayrıca,

galektin 3 pozitif hücrelerin diyabetik nefropatili hastaların glomerüllerinde arttığı da gözlenmiştir. Bu hücrelerdeki artış diğer nefropatik hastalıklarda gözlenmemiş olup diyabete özgü bulunmuştur. Bu hücrelerin CD68 pozitif ve HLADR pozitif olduğundan makrofaj olduğu varsayılmıştır. Diyabetik böbrek glomerüllerindeki makrofaj infiltrasyonunun diyabetik nefropatinin ilerlemesinde önemli rolü olduğu düşünülmüştür (Kikuchi ve ark 2004). Galektin 3 düzeyi diyabetik nefropatili hastalarda yüksek bulunmuştur ve albuminüriyle pozitif korelasyon göstermiştir (Tan ve ark 2018). Makroalbuminüri olan hastalarda mikroalbuminüri olanlara göre galektin 3 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle galektin 3'ün diyabetik nefropati seyrini saptamada önemli bir biyobelirteç olduğu ileri sürülmüştür (Hodeib ve ark 2019). Galektin 3'ün yokluğunun kan-retina bariyerini koruyarak diyabetik retinopati oluşumunu önleyebileceği düşünülmüştür (Canning ve ark 2007). Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızdaki tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubundan yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeylerinin, bu çocuklarda gelişen diyabetin patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Fakat galektin 3'ün β adacık hücrelerinde koruyucu etki gösterdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Karlsen ve ark. (2006) çalışmalarında galektin 3'ün aşırı ekspresyonunun IL1'in zararlı etkilerinden β adacık hücrelerini koruduğunu göstermişlerdir. Yağdan zengin diyetle beslenen galektin 3 defisitli farelerde adacık hücrelerinde inflamasyonun arttığı ve obezite riskinin yükseldiği rapor edilmiştir (Pejnovic ve ark 2013). Ayrıca, diyabetik farelerde hiperglisemiye düzelttiği, β adacık hücrelerini artırdığı gösterilen, immünmodülatör bir oligonükleotit olan IMT504 uygulanan farelerde splenik galektin 3 mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Bianchi ve ark 2021). Galektin 3 geni delesyona uğratılan farelerde açlık glukozu normal farelere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu farelerde GLUT 4 ekspresyonu azaldığından dolayı dokular tarafından glukoz kullanımının bozulduğu sonucuna ulaşılmıştır (Darrow ve Shohet 2015). Galektin 3 eksikliğinin diyabetik nefropati oluşumunu hızlandırdığı belirtilmiştir (Pugliese ve ark 2014). Bu çalışmaların sonuçları ise bizim çalışmamızdaki tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeylerinin, bu çocuklarda gelişmiş diyabetin patogenezinin karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Galektin 3 düzeyi tip 2 diyabetli yetişkinlerde de yüksek bulunmuştur (Yılmaz ve ark 2015). Ayrıca tip 2 diyabetli kardiyovasküler hastalık geçiren kişilerde galektin 3 düzeyinin arttığı gözlenmiştir (Tan ve ark 2019).

Biz literatürde daha önce tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 düzeyini çalışılan bir çalışmaya rastlayamadık. Dolayısı ile çalışmamız bu konuda yapılan ilk

çalışmadır. Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubundan yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeyleri, çocuk ve adölesanlardaki tip 1 diyabet oluşumunda galektin 3'ün rolü olabileceğini düşündürmektedir. Fakat yukarıdaki çalışmalar göz önüne alındığında tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda bulduğumuz yüksek galektin 3 düzeylerinin diyabet patogenezinde katkıda mı bulunuyor yoksa diyabete karşı koruyucu etki mi gösteriyor olduğunu bilememekteyiz. Galektin 3 çok yönlü bir protein olduğundan farklı etki mekanizmalarıyla diyabetin patogenezinde çift yönlü etki gösteriyor olabilir. Ayrıca, galektin 3'ün bu iki etkiyi dokuya bağlı olarak farklı etki mekanizmalarıyla gerçekleştiriyor olması da olasıdır. Tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlardaki yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeylerinin tip 1 diyabetin patogenezinde katkı mı sağlıyor yoksa tip 1 diyabete karşı koruyucu mu olduğunun daha sonraki çalışmalarda araştırılarak açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Ayrıca aterosklerotik plaklarda galektin 3 mRNA ve protein ekspresyonu artmaktadır. Bu plaklardaki galektin 3 artışının oraya göç eden makrofajlardan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Papaspyridonos ve ark 2008). Apolipoprotein E defisitli farelerde ise galektin 3 supresyonunun ateroskleroza azalttığı bulunmuştur (MacKinnon ve ark 2013). Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeyleri diyabette artmış ateroskleroz oluşma riski ile de ilişkili olabilir ve bu konunun da sonraki çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Hiperglisemi AGE oluşumuna neden olmaktadır. Diyabet hastalığı boyunca seyreden hiperglisemiden dolayı AGE birikimi artmaktadır (Pasupulati ve ark 2016). Berg ve ark (1997) AGE düzeylerini tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yüksek bulmuşlardır. Ayrıca AGE'nin hemoglobin A1c ile korele olduğunu da saptamışlardır. Chiarelli ve ark (1999) da AGE düzeylerini tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek belirlemişlerdir. Buna ek olarak mikrovasküler komplikasyonu olan tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda mikrovasküler komplikasyonu olmayan tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlara göre AGE düzeyini yüksek bulmuşlardır. İleri glikasyon son ürünleri düzeyini yukarıda örneklerini verdiğimiz daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, biz de çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubundan yüksek bulduk. İleri glikasyon son ürünleri birikimi tip 1 diyabetin komplikasyonlarının oluşumunda yer alan mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan tip 1 diyabetli bireylerde AGE düzeyi yüksek bulunmuştur. İleri glikasyon son ürünleri düzeyinin diyabetik nefropatinin şiddetiyle korele olduğu da gözlenmiştir (Pasupulati ve ark 2016) İleri glikasyon son ürünleri enjeksiyonunun normal ratlarda glomerüler skleroz oluşumunu hızlandırdığı, albuminüriye

neden olduğu gösterilmiştir (Vlassara ve ark 1994). Diyabetik nefropatide hem AGE oluşumunun arttığı hem de klerensinin azaldığı rapor edilmiştir (Yamagishi ve Matsui 2010). İleri glikasyon son ürünlerinin böbrekte MCP-1 ekspresyonunu uyararak mezengiyumda monosit infiltrasyonuna ve bunun sonucunda da mezengiyal hücrelerin apoptozuna neden olduğu görülmüştür. Mezengiyumda monosit infiltrasyonu diyabetik nefropatinin erken aşamasında gözlenmektedir. Mezengiyal hücre apoptozunun glomerüler hiperfiltrasyon oluşumunda rol alabileceği ileri sürülmüştür. İleri glikasyon son ürünlerinin glomerüler hiperfiltrasyona katkı sağladığı varsayılan bir diğer mekanizma ise VEGF ekspresyonunu uyarmasıdır. Çünkü VEGF antikorlarının hiperfiltrasyonu ve albuminüriyi geriletmediği gösterilmiştir. Hiperglisemi sonucunda ekstrasellüler matrikste biriken AGE, matriksteki proteinlerin matriksmetalloproteinazlar ile yıkımını önleyerek bazal membranın kalınlaşmasına ve mezengiyal genişlemeye sebep olmaktadır. Ayrıca AGE'nin transforme edici büyüme faktörü β (TGF β) ekspresyonunu uyararak glomerüloskleroz oluşumunda rol alabileceği ileri sürülmüştür (Yamagishi ve Imaizumi 2005).

Diyabet seyri boyunca retinal perisitlerde AGE biriktiği gözlenmiştir (Stitt ve ark 1997). İleri glikasyon son ürünlerinin invitro olarak bu perisitlerde toksik etki göstererek apoptoza neden olduğu belirtilmiştir (Sharma ve ark 1985). İleri glikasyon son ürünlerinin RAGE'ye bağlanarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırdığı tespit edilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin perisitler üzerinde hasar oluşturduğu gözlenmiştir. İleri glikasyon son ürünlerinin RAGE aracılığı ile perisit sayısını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Yamagishi ve ark 1995). İleri glikasyon son ürünleri proliferatif diyabetik retinopatinin patogenezinde yer aldığı düşünülen, vasküler permabilite faktör olarak bilinen VEGF ekspresyonunu uarmaktadır. İleri glikasyon son ürünlerinin VEGF sentezini artırarak diyabetik retinopatinin ilerlemesine neden olabileceği ileri sürülmüştür (Yamagishi ve Imaizumi 2005). İleri glikasyon son ürünleri RAGE ile etkileşerek plazminojen aktivatör inhibitörü aktive ederken prostasiklin üretimini inhibe etmektedir. Bu nedenle AGE'nin diyabetik retinopati oluşumunda önemli bir olay olan mikrotrombüse yatkınlığı da artırdığı gözlenmiştir (Yamagishi ve ark 1998).

İleri glikasyon son ürünlerinin diyabetik hastalarda saphen, peroneal ve sural sinirlerin miyelinli ve miyelinsiz liflerini besleyen mikrodamarların perisitlerinde ve ekstrasellüler matrikste biriktiği gözlenmiştir (Yamagishi ve Imaizumi 2005). Tübülün glikasyonunun GTP bağımlı polimerizasyonu engelleyerek aksonal transportu bozduğu gösterilmiştir (Williams ve ark 1982, Cullum ve ark 1991). Diyabetik ratlarda hem periferik hem de santral sinirlerde AGE birikimi olduğu saptanmıştır (Vlassara ve ark 1983). İleri glikasyon son ürünlerinin RAGE'ye bağlanması sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin diyabetik nöropatideki

endonöryal sinir fonksiyon bozukluğunda ve sinir hasarında rol alabileceği öne sürülmüştür (Greene ve ark 1999).

İleri glikasyon son ürünleri ekstraselüler matrikste birikerek damar esnekliğini azaltmaktadır. İleri glikasyon son ürünlerinin matriks proteinlerinin metalloproteinazlar tarafından parçalanmasını önleyerek damar lümeninde daralmaya neden olduğu gösterilmiştir (Smit ve Lutgers 2012). İleri glikasyon son ürünlerinin ekstraselüler matriks proteinlerinin fonksiyonlarını ve bağlanma özelliklerini bozarak damar sertliğine katkıda bulunduğu gözlenmiştir (Goldin ve ark 2006). Kollajen, laminin ve elastin gibi matriks proteinlerindeki AGE birikiminin neden olduğu artmış rijidite kalpte diyastolik disfonksiyona neden olabileceği belirtilmiştir (Hartog ve ark 2007). İleri glikasyon son ürünleri LDL'de glikasyona neden olmaktadır. Glikasyona uğramış LDL'nin reseptör aracılı endositozla hücre içine alım ve degradasyon hızının azaldığı ve oksidasyona yatkın hale geldiği gösterilmiştir (Gempel ve ark 1993, Dimitriadis ve ark 1995, Posch ve ark 2000). Bu nedenle ateroskleroz oluşturmaya daha yatkındır. Ayrıca AGE'nin nitrik oksit (NO) sentezini azaltarak da damar lümeninin daralmasına katkı sağladığı belirtilmiştir (Posch ve ark 2000). İleri glikasyon son ürünlerinin mikrovasküler perisitlerin osteoblastik farklılaşmasını uyararak diyabette aterosklerozu artıran vasküler kalsifikasyon oluşumunda rol oynayabileceği de öne sürülmüştür (Yamagishi ve ark 1999). İleri glikasyon son ürünlerinin direkt etkilerine ek olarak RAGE aracılı olarak düz kas hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu uyararak da diyabetteki artmış ateroskleroza katkı sağladığı belirtilmiştir (Yamagishi ve Imaizumi 2005). Bu bilgilere dayanarak vücuttaki AGE birikiminin diyabetik komplikasyonların gelişme riskini artırdığını söyleyebiliriz. İleri glikasyon son ürünleri bu etkilerin bir kısmını RAGE aracılığı ile göstermektedir. Diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemli bir role sahip olan AGE'nin direkt veya RAGE aracılı olarak dokular üzerinde toksik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Singh ve ark 2001). Bu nedenle diyabetin kontrol edilerek AGE oluşumunun azaltılması ve belki de AGE ile RAGE etkileşiminin engellenmesi diyabet komplikasyonlarının önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Galektin 3 yüksek afiniteyle AGE'ye bağlanmakta ve AGE reseptörü olarak fonksiyon görmektedir. Galektin 3 AGE'nin RAGE ile etkileşimine zıt olarak AGE'nin zararlı etkilerini önlemektedir (Butscheid ve ark 2007). Galektin 3'ün modifiye LDL ve AGE'nin yıkımını ve endositozunu artırdığı gösterilmiştir (Zhu ve ark 2001). Galektin 3 geni delesyona uğratılan farelerde AGE enjeksiyonu sonucunda glomerüler hasar gelişmektedir. Ayrıca bu fareler diyabetik hale getirildiğinde proteinüri ve mezengiyal genişleme, diyabetik

farelerde normal farelere göre daha fazla olmaktadır. Galektin 3 ekspresyonu olmayan farelerde AGE düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca, galektin 3'ün böbreklerde AGE reseptörü olarak koruyucu etki yapabileceği belirtilmiştir (Pugliese ve ark. 2001, Iacobini ve ark 2004). Yağdan zengin diyetle beslenen ve galektin 3 eksprese edemeyen farelerde damar bağ dokusunda AGE ve oksidize LDL'nin artarak ateroskleroz oluşumunu hızlandırdığı gözlenmiştir (Iacobini ve ark 2009). Yukarıda özetlediğimiz çalışmalar göz önüne alındığında, tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda yüksek bulduğumuz galektin 3 düzeylerinin diyabetin patogenezinde yer almaktan ziyade diyabetin komplikasyonlarını önleme yönünde koruyucu etkili olduğunu varsayabiliriz. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda galektin 3 ve AGE arasında bulduğumuz negatif korelasyon, galektin 3'ün AGE reseptörü olarak AGEler'in ortadan kaldırılmasında görev almasıyla ilişkili olabileceği yönünde kanıt olarak düşünülebilir. Fakat bulgularımızın ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Galektin 3 ekspresyonu tek taraflı üreteral obstrüksiyon sonrası RAGE geni delesyona uğratılan farelerde normal farelere göre daha düşük bulunmuştur (Gasparitsch ve ark 2013). RAGE antikörlerinin mast hücrelerinde galektin 3 ile uyarılan apoptozu önlediği gösterilmiştir (Suzuki ve ark 2008). İleri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) galektin 3'ün reseptörü olarak fonksiyon gösteriyor ve galektin 3 organizma üzerindeki bazı etkilerini RAGE üzerinden yapıyor olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda RAGE ile galektin 3 arasında bulduğumuz pozitif korelasyon bunun bir göstergesi olabilir. Fakat bu konuda yorum yapmak için elimizdeki veriler çok yetersiz olup, galektin 3 ve RAGE arasındaki moleküler mekanizmaların araştırılması için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda bir takım sınırlamalar mevcuttur. Örnek sayımızın görece az olması nedeniyle bulgularımız ileri çalışmalarla doğrulanmalıdır. Ayrıca çalışmamız galektin 3 ile tip 1 diyabet arasındaki nedensellik ilişkisini belirlememektedir. Nedensellik ilişkisi için daha kapsamlı, moleküler, etki mekanizmalarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetle biz tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 ve AGE düzeylerini yüksek bulduk. Galektin 3 kendisi veya AGE ve RAGE ile etkileşerek tip 1 diyabetin patogenezinde rol alıyor olabilir. Çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlarda galektin 3 düzeyi ilk kez çalışılmıştır. Çalışmamızın bu açıdan literatüre katkı yapacağını düşünüyoruz. Çalışmamız tip 1 diyabetin patogenezinde yeni yolların keşfedilmesine katkı sağlayabilir ve galektin 3 tip 1 diyabet hastalığında önemli bir belirteç olabilir. Bunun için tip 1 diyabete galektin 3'ün net etkisinin gelecekteki daha kapsayıcı, ileri moleküler çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Acar, Sezer, Ahu Paketçi, Yıldız Gören, Gönül Çatli, Ahmet Anik, Hale Tuhan, Korcan Demir, Ece Böber, and Ayhan Abaci. 2017. "Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Demografik , Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi Evaluation of Demographic , Clinical and Laboratory Features of Cases with Type 1 Diabetes Mellitus at Diagnosis," 173–79.
- Agrwal, N, J L Wang, and P G Voss. 1993. "Carbohydrate-Binding Protein 35." *Journal of Biological Chemistry* 264 (29): 17236–42.
- Ahmad, Nisar, Hans J. Gabius, Sabine André, Herbert Kaltner, Subramanian Sabesan, René Roy, Bingcan Liu, Frank Macaluso, and C. Fred Brewer. 2004. "Galectin-3 Precipitates as a Pentamer with Synthetic Multivalent Carbohydrates and Forms Heterogeneous Cross-Linked Complexes." *Journal of Biological Chemistry* 279 (12): 10841–47.
- Ahmad, Saheem, Hamda Khan, Zeba Siddiqui, Mohd Yasir Khan, Shahnawaz Rehman, Uzma Shahab, Tatyana Godovikova, Vladimir Silnikov, and Moinuddin. 2018. "AGEs, RAGEs and s-RAGE; Friend or Foe for Cancer." *Seminars in Cancer Biology* 49 (April): 44–55.
- Akahani, Shiro, Pratima Nangia-Makker, Hidenori Inohara, Hyeong Reh Choi Kim, and Avraham Raz. 1997. "Galectin-3: A Novel Antiapoptotic Molecule with A Functional BH1 (NWGR) Domain of Bcl-2 Family." *Cancer Research* 57 (23): 5272–76.
- Akirav, Eitan M., Paula Preston-Hurlburt, Justin Garyu, Octavian Henegariu, Raphael Clynes, Ann Marie Schmidt, and Kevan C. Herold. 2012. "RAGE Expression in Human T Cells: A Link between Environmental Factors and Adaptive Immune Responses." *PLoS ONE* 7 (4): 1–10..
- Al-Salam, Suhail, Satwat Hashmi, Govindan S. Jagadeesh, and Saeed Tariq. 2020. "Galectin-3: A Cardiomyocyte Antiapoptotic Mediator at 24-Hour Post Myocardial Infarction." *Cellular Physiology and Biochemistry* 54 (2): 287–302.
- Ali, Omar. 2017. "Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, and Clinical Manifestations." In *Principles of Diabetes Mellitus*, edited by Leonid Poretsky, 241–65. Cham: Springer International Publishing.
- American Diabetes Assosication. 2014. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 37 (SUPPL.1): 81–90.
- Ames, Jennifer M. 2008. "Determination of Nε-(Carboxymethyl)Lysine in Foods and Related Systems." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1126: 20–24.

- Atkinson, Mark A., George Eisenbarth, and Aaron Michels. 2014. "Type 1 Diabetes." *Lancet* 383: 63–82.
- Babon, Jenny Aurielle B, Megan E Denicola, David M Blodgett, Inne Crèvecoeur, Thomas S Buttrick, René Maehr, Rita Bottino, et al. 2016. "Analysis of Self-Antigen Specificity of Islet-Infiltrating T Cells from Human Donors with Type 1 Diabetes." *Nature Medicine* 22 (October): 1482–87.
- Bacchetta, Rosa, Federica Barzaghi, and Maria Grazia Roncarolo. 2016. "From IPEX Syndrome to FOXP3 Mutation: A Lesson on Immune Dysregulation." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1417 (1): 5–22.
- Bao, Q., and R. C. Hughes. 1995. "Galectin-9 Expression and Effects on Cyst Enlargement and Tubulogenesis in Kidney Epithelial MDCK Cells Cultured in Three-Dimensional Matrices in Vitro." *Journal of Cell Science* 108 (8): 2791–2800.
- Baptiste, Trevor A., Ashley James, Margaret Saria, and Josiah Ochieng. 2007. "Mechano-Transduction Mediated Secretion and Uptake of Galectin-3 in Breast Carcinoma Cells: Implications in the Extracellular Functions of the Lectin." *Exp Cell Res.* 313 (4): 652–64.
- Barboni, Erminia A.M., Sulemana Bawumia, Kim Henrick, and R. Colin Hughes. 2000. "Molecular Modeling and Mutagenesis Studies of the N-Terminal Domains of Galectin-3: Evidence for Participation with the C-Terminal Carbohydrate Recognition Domain in Oligosaccharide Binding." *Glycobiology* 10 (11): 1201–8.
- Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, et al. 1994. "Galectins. Structure and Function of a Large Family of Animal Lectins." *J Biol Chem* 25 (4): 135–36.
- Bawumia, Sulemana, Erminia A.M. Barboni, Rajesh P. Menon, and R. Colin Hughes. 2003. "Specificity of Interactions of Galectin-3 with Chrp, a Cysteine- and Histidine-Rich Cytoplasmic Protein." *Biochimie* 85 (1–2): 189–94.
- Berbís, M. Álvaro, Sabine André, F. Javier Cañada, Rüdiger Pipkorn, Hans Ippel, Kevin H. Mayo, Dieter Kübler, Hans Joachim Gabius, and Jesús Jiménez-Barbero. 2014. "Peptides Derived from Human Galectin-3 N-Terminal Tail Interact with Its Carbohydrate Recognition Domain in a Phosphorylation-Dependent Manner." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 443 (1): 126–31.
- Berg, T J, K Dahl-Jørgensen, P A Torjesen, and K F Hanssen. 1997. "Increased Serum Levels of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Children and Adolescents with IDDM." *Diabetes Care* 20 (6): 1006–8.

- Bianchi, Stefania, Verónica C Martínez Allo, Milena Massimino, María Del R Lavignolle Heguy, Francisco R Borzone, Sofia Gomez Bustillo, Norma A Chasseing, et al. 2021. “Oligonucleotide IMT504 Improves Glucose Metabolism and Controls Immune Cell Mediators in Female Diabetic NOD Mice.” *Nucleic Acid Therapeutics* 31 (2): 155–
- Bidasee, Keshore R, Karuna Nallani, Yongqi Yu, Ross R Cocklin, Yinong Zhang, Deniz Dincer, Henry R Besch, and Mu Wang. 2003. “Products on Cardiac Ryanodine Receptors / Calcium-.” *Diabetes* 52: 1825–36.
- Bidasee, Keshore R, Yinong Zhang, Chun Hong Shao, Mu Wang, Kaushik P Patel, Deniz Dincer, and Henry R Besch. 2004. “Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco (Endo) Plasmic Reticulum.” *Diabetes* 53: 463–73.
- Birdsall, B., J. Feeney, I. D.J. Burdett, S. Bawumia, E. A.M. Barboni, and R. C. Hughes. 2001. “NMR Solution Studies of Hamster Galectin-3 and Electron Microscopic Visualization of Surface-Adsorbed Complexes: Evidence for Interactions between the N- and C-Terminal Domains.” *Biochemistry* 40 (15): 4859–66.
- Bjornstad, Petter, David Cherney, and David M. Maahs. 2014. “Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes: New Insights.” *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 21 (4): 279–86.
- Bjornstad, Petter, Kim C. Donaghue, and David M. Maahs. 2018. “Macrovascular Disease and Risk Factors in Youth with Type 1 Diabetes: Time to Be More Attentive to Treatment?” *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6 (10): 809–20.
- Bluestone, Jeffrey A, Kevan Herold, and George Eisenbarth. 2010. “Genetics, Pathogenesis and Clinical Interventions in Type 1 Diabetes.” *Nature* 464 (4): 1293–1300.
- Bogdani, Marika, Pamela Y Johnson, Susan Potter-perigo, Nadine Nagy, and Anthony J Day. 2014. “Hyaluronan and Hyaluronan- Binding Proteins Accumulate in Both Human Type 1 Diabetic Islets and Lymphoid Tissues and Associate With Inflammatory Cells in Insulitis” 63 (August): 2727–43.
- Böhme, Richard, Carla Becker, Bettina Keil, Marko Damm, Sebastian Rasch, Sebastian Beer, Rick Schneider, et al. 2020. “Serum Levels of Advanced Glycation End Products and Their Receptors SRAGE and Galectin-3 in Chronic Pancreatitis.” *Pancreatology* 20 (2): 187–92.
- Bresalier, Robert S., James C. Byrd, Li Wang, and Avraham Raz. 1996. “Colon Cancer Mucin: A New Ligand for the β -Galactoside-Binding Protein Galectin-3.” *Cancer Research* 56 (19): 4354–57.

- Brett, J., A. M. Schmidt, Shi Du Yan, Yu Shan Zou, E. Weidman, D. Pinsky, R. Nowygrod, et al. 1993. "Survey of the Distribution of a Newly Characterized Receptor for Advanced Glycation End Products in Tissues." *American Journal of Pathology* 143 (6): 1699–1712.
- Brownlee, M. 1995. "Advanced Protein Glycosylation in Diabetes and Aging." *Annual Review of Medicine* 46: 223–34.
- Brûle, Frédéric A. Van Den, Pedro L. Fernandez, Crina Buicu, F. U. Tong Liu, Pascale Jackers, René Lambotte, and Vincent Castronovo. 1997. "Differential Expression of Galectin-1 and Galectin-3 during First Trimester Human Embryogenesis." *Developmental Dynamics* 209 (4): 399–405.
- Brûle, Frédéric A. Van Den, David Waltregny, Fu Tong Liu, and Vincent Castronovo. 2000. "Alteration of the Cytoplasmic/Nuclear Expression Pattern of Galectin-3 Correlates with Prostate Carcinoma Progression." *International Journal of Cancer* 89 (4): 361–67.
- Butscheid, M, P Hauptvogel, P Fritz, U Klotz, and D M Alscher. 2007. "Hepatic Expression of Galectin-3 and Receptor for Advanced Glycation End Products in Patients with Liver Disease." *Journal of Clinical Pathology* 60 (4): 415–18.
- Campbell-Thompson, M.L, M A Atkinson, A E Butler, N M Chapman, G Frisk, and R Gianani. 2013. "The Diagnosis of Insulinitis in Human Type 1 Diabetes." *Diabetologia* 56: 2541–43.
- Canning, Paul, Josephine V Glenn, Daniel K Hsu, Fu-Tong Liu, Tom A Gardiner, and Alan W Stitt. 2007. "Inhibition of Advanced Glycation and Absence of Galectin-3 Prevent Blood-Retinal Barrier Dysfunction during Short-Term Diabetes." *Experimental Diabetes Research* 2007: 51837.
- Caputo, G M, P R Cavanagh, J S Ulbrecht, G W Gibbons, and A W Karchmer. 1994. "Assessment and Management of Foot Disease in Patients with Diabetes." *The New England Journal of Medicine* 331 (13): 854–60.
- Castellanos, Luz, Marwa Tuffaha, Dorit Koren, and Lynne L Levitsky. 2020. "Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus." *Paediatr Drugs* 22 (4): 357–67.
- Castronovo, Vincent, Frédéric A. Van den Brûle, Pascale Jackers, Nathalie Clausse, Fu Tong Liu, Claudette Gillet, and Mark E. Sobel. 1996. "Decreased Expression of Galectin-3 Is Associated with Progression of Human Breast Cancer." *Journal of Pathology* 179 (1): 43–48. 9896(199605)179:1<43::AID-PATH541>3.0.CO;2-N.

- Cengiz, E, D Xing, Wong Jc, Wolfsdorf Ji, Haymond Mw, A Rewers, Eda Cengiz, et al. 2013. "Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis among Youth with Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry." *Pediatric Diabetes* 14 (813): 447–54.
- Charonis, Aristidis S., Lorrel A. Reger, Jay E. Dege, Kokkona Kouzi-Koliakos, Leo T. Furcht, Robert M. Wohlhueter, and Effie C. Tsilibary. 1990. "Laminin Alterations after in Vitro Nonenzymatic Glycosylation." *Diabetes* 39 (7): 807–14.
- Chaturvedi, Nish, Simona Bandinelli, Ruggero Mangili, Guiseppa Penno, Raoul E. Rottiers, and John H. Fuller. 2001. "Microalbuminuria in Type 1 Diabetes: Rates, Risk Factors and Glycemic Threshold: EURODIAB Group, Prospective Complications Study." *Kidney International* 60: 219–27.
- Chiarelli, F, M de Martino, A Mezzetti, M Catino, G Morgese, F Cuccurullo, and A Verrotti. 1999. "Advanced Glycation End Products in Children and Adolescents with Diabetes: Relation to Glycemic Control and Early Microvascular Complications." *The Journal of Pediatrics* 134 (4): 486–91.
- Ching, Kee, G Jeng, Luciano G Frigeri, and Fu-tong Liu. 1994. "Production By Human Monocytes" 42: 113–16.
- Colnot, C. 1996. "Galectins in Mouse Embryogenesis." *Biochemical Society Transactions* 24 (1): 141–46.
- Colnot, C, S S Sidhu, F Poirier, and N Balmain. 1999. "Cellular and Subcellular Distribution of Galectin-3 in the Epiphyseal Cartilage and Bone of Fetal and Neonatal Mice." *Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)* 45 (8): 1191—1202.
- Cortegano, Isabel, Victoria Del Pozo, Blanca Cárdbaba, Belén De Andrés, Soledad Gallardo, Ana Del Amo, Ignacio Arrieta, et al. 1998. "Galectin-3 down-Regulates IL-5 Gene Expression on Different Cell Types." *The Journal of Immunology* 161 (1): 385–89.
- Cortegano, Isabel, Victoria Del Pozo, Blanca Cárdbaba, Ignacio Arrieta, Soledad Gallardo, Marta Rojo, Esther Aceituno, et al. 2000. "Interaction between Galectin-3 and FcγRII Induces down-Regulation of IL-5 Gene: Implication of the Promoter Sequence IL-SREIII." *Glycobiology* 10 (3): 237–42.
- Cowles, Elizabeth A., N Agrwal, J L Wang, and P G Voss. 1990. "Carbohydrate-Binding Protein 35 ISOELECTRIC POINTS OF THE POLYPEPTIDE AND A PHOSPHORYLATED DERIVATIVE*." *Journal of Biological Chemistry* 264 (29): 17236–42.

- Craig, Shirley S., Priya Krishnaswamy, Anne-Marie A. Irani, Christopher L. Kepley, Fu-Tong -T Liu, and Lawrence B. Schwartz. 1995. "Immunoelectron Microscopic Localization of Galectin-3, an IgE Binding Protein, in Human Mast Cells and Basophils." *The Anatomical Record* 242 (2): 211–19.
- Cryer, Philip E. 2008. "HYPOGLYCEMIA : STILL THE LIMITING FACTOR IN THE GLYCEMIC MANAGEMENT OF DIABETES Abbreviations :." *Endokr Pract* 14 (6): 750–56.
- Cullum, N A, J Mahon, K Stringer, and W G McLean. 1991. "Glycation of Rat Sciatic Nerve Tubulin in Experimental Diabetes Mellitus." *Diabetologia* 34 (6): 387–89.
- Daffu, Gurdip, Carmen Hurtado del Pozo, Karen M. O'Shea, Radha Ananthkrishnan, Ravichandran Ramasamy, and Ann Marie Schmidt. 2013. "Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10): 19891–910.
- Dagher, Sue F., John L. Wang, and Ronald J. Patterson. 1995. "Identification of Galectin-3 as a Factor in Pre-mRNA Splicing." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (4): 1213–17.
- Darrow, April L, and Ralph V Shohet. 2015. "Galectin-3 Deficiency Exacerbates Hyperglycemia and the Endothelial Response to Diabetes." *Cardiovascular Diabetology* 14 (June): 73.
- Deemter, M. van, T. L. Ponsioen, R. A. Bank, J. M.M. Snabel, R. J. van der Worp, J. M.M. Hooymans, and L. I. Los. 2009. "Pentosidine Accumulates in the Aging Vitreous Body: A Gender Effect." *Experimental Eye Research* 88 (6): 1043–50.
- Deluyker, Dorien, Lize Evens, and Virginie Bito. 2017. "Advanced Glycation End Products (AGEs) and Cardiovascular Dysfunction: Focus on High Molecular Weight AGEs." *Amino Acids* 49 (9): 1535–41.
- Demetriou, Michael, Maria Granovsky, Sue Quaggin, and James W. Dennis. 2001. "Negative Regulation of T-Cell Activation and Autoimmunity by Mgat5 N-Glycosylation." *Nature* 409 (6821): 733–39.
- Dhatarya, Ketan K., Nicole S. Glaser, Ethel Codner, and Guillermo Umpierrez. 2020. "Diabetic Ketoacidosis." *Nature Reviews* 6 (40): 1–20.
- Dietz, Allan B., Peggy A. Bulur, Gaylord J. Knutson, Richard Matasić, and Stanimir Vuk-Pavlović. 2000. "Maturation of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells Studied by Microarray Hybridization." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 275 (3): 731–38.

- Dimeglio, Linda A, Carmella Evans-Molina, and Richard A Oram. 2018. "Seminar Type 1 Diabetes." *The Lancet* 391: 2449–62. www.thelancet.com.
- Dimitriadis, E., M. Griffin, D. Owens, A. Johnson, P. Collins, and G. H. Tomkin. 1995. "Oxidation of Low-Density Lipoprotein in NIDDM: Its Relationship to Fatty Acid Composition." *Diabetologia* 38 (11): 1300–1306.
- Ding, Qunxing, and Jeffrey N. Keller. 2004. "Splice Variants of the Receptor for Advanced Glycosylation End Products (RAGE) in Human Brain." *Neuroscience Letters* 373 (1): 67–72.
- Dong, Rui, Min Zhang, Qunying Hu, Shan Zheng, Andrew Soh, Yijie Zheng, and Hui Yuan. 2018. "Galectin-3 as a Novel Biomarker for Disease Diagnosis and a Target for Therapy (Review)." *International Journal of Molecular Medicine* 41 (2): 599–614.
- Dong, Sucai, and R. Colin Hughes. 1997. "Macrophage Surface Glycoproteins Binding to Galectin-3 (Mac-2-Antigen)." *Glycoconjugate Journal* 14 (2): 267–74.
- Drickamer, K. 1988. "Two Distinct Classes of Carbohydrate-Recognition Domains in Animal Lectins." *Journal of Biological Chemistry* 263 (20): 9557–60.
- Driscoll, Kimberly A, Jennifer Raymond, Diana Naranjo, and Susana R Patton. 2016. "Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes." *Current Diabetes Reports* 16 (8): 77.
- Dumic, Jerka, Sanja Dabelic, and Mirna Flögel. 2006. "Galectin-3: An Open-Ended Story." *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1760 (4): 616–35.
- Dumić, Jerka, Gordan Lauc, Mirko Hadžija, and Mirna Flögel. 2000. "Transfer to in Vitro Conditions Influences Expression and Intracellular Distribution of Galectin-3 in Murine Peritoneal Macrophages." *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences* 55 (3–4): 261–66.
- Elad-Sfadia, Galit, Roni Haklai, Eyal Balan, and Yoel Kloog. 2004. "Galectin-3 Augments K-Ras Activation and Triggers a Ras Signal That Attenuates ERK but Not Phosphoinositide 3-Kinase Activity." *Journal of Biological Chemistry* 279 (33): 34922–30.
- Elosta, Abdulhakim, Tahseen Ghous, and Nessar Ahmed. 2012. "Natural Products as Anti-Glycation Agents: Possible Therapeutic Potential for Diabetic Complications." *Current Diabetes Reviews* 8 (2): 92–108.
- Fautsch, Michael P., Amila O. Silva, and Douglas H. Johnson. 2003. "Carbohydrate Binding Proteins Galectin-1 and Galectin-3 in Human Trabecular Meshwork." *Experimental Eye Research* 77 (1): 11–16.

- Fazeli Farsani, S., K. Brodovicz, and N. Soleymanlou. 2017. "Correction: Incidence and Prevalence of Diabetic Ketoacidosis (DKA) among Adults with Type 1 Diabetes Mellitus (T1D): A Systematic Literature Review (BMJ Open (2017) 7 (E016587) *BMJ Open* 7 (8): 1–16.
- Feldman, Eva L, Brian C Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W Zochodne, Douglas E Wright, David L Bennett, Vera Bril, James W Russell, and Vijay Viswanathan. 2019. "Diabetic Neuropathy." *Nature Reviews. Disease Primers* 5 (1): 41.
- Feltbower, Richard G., H. Jonathan Bondansky, Christopher C Patterson, Roger C. Parslow, Carolyn R. Stephenson, Catherine Reynolds, and Patricia A. McKinney. 2008. "Acute Complications and Drug Misuse Are Important Causes of Death for Children and Young Adults With Type 1 Diabetes" 31 (5).
- Feuk-Lagerstedt, E, E T Jordan, H Leffler, C Dahlgren, and A Karlsson. 1999. "Identification of CD66a and CD66b as the Major Galectin-3 Receptor Candidates in Human Neutrophils." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 163 (10): 5592–98.
- Flotte, Thomas J., Timothy A Springer, and G. Jeanette Thorbecke. 1983. "Dendritic Cell and Macrophage Staining by Monoclonal Antibodies in Tissue Sections and Epidermal Sheets." *Am J Pathol.* 111 (1): 112–24.
- Forbes, Josephine M, and Mark E Cooper. 2013. "Mechanisms of Diabetic Complications." *Physiol Rev* 93: 137–88.
- Frigeri, Luciano G., Riaz I. Zuberi, and Fu Tong Liu. 1993. "EBP, a β -Galactoside-Binding Animal Lectin, Recognizes IgE Receptor (FceRI) and Activates Mast Cells." *Biochemistry* 32 (30): 7644–49.
- Fritsch, Katharina, Marco Mernberger, Andrea Nist, Thorsten Stiewe, Alexander Brehm, and Ralf Jacob. 2016. "Galectin-3 Interacts with Components of the Nuclear Ribonucleoprotein Complex." *BMC Cancer* 16 (1): 1–10.
- Fukumori, Tomoharu, Hiro-omi Kanayama, and Avraham Raz. 2007. "The Role of Galectin-3 in Cancer Drug Resistance." *Drug Resist Updat* 10 (3): 101–8.
- Fukumori, Tomoharu, Yukinori Takenaka, Natsuo Oka, Tadashi Yoshii, Victor Hogan, Hidenori Inohara, Hiro Omi Kanayama, Hyeong Reh Choi Kim, and Avraham Raz. 2004. "Endogenous Galectin-3 Determines the Routing of CD95 Apoptotic Signaling Pathways." *Cancer Research* 64 (10): 3376–79.
- Fukushi, Jun-ichi, Irwan T. Makagiansar, and Wiilam B. Stallcup. 2004. "NG2 Proteoglycan Promotes Endothelial Cell Motility and Angiogenesis via Engagement

- of Galectin-3 and $\alpha_3\beta_1$ Integrin.” *Mol Biol Cell* 15 (August): 3580–90.
- Furtak, Vyacheslav, Frank Hatcher, and Josiah Ochieng. 2001. “Galectin-3 Mediates the Endocytosis of α_1 Integrins by Breast Carcinoma Cells.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 289 (4): 845–50.
- Gao, Xiaoge, Dan Liu, Yuying Fan, Xinzhi Li, Huiting Xue, Yingyun Ma, Yifa Zhou, and Guihua Tai. 2012. “The Two Endocytic Pathways Mediated by the Carbohydrate Recognition Domain and Regulated by the Collagen-like Domain of Galectin-3 in Vascular Endothelial Cells.” *PLoS ONE* 7 (12).
- Gasparitsch, Mojca, Anne-Karin Arndt, Felix Pawlitschek, Stephan Oberle, Ursula Keller, Michael Kasper, Angelika Bierhaus, Franz Schaefer, Lutz T Weber, and Bärbel Lange-Sperandio. 2013. “RAGE-Mediated Interstitial Fibrosis in Neonatal Obstructive Nephropathy Is Independent of NF- κ B Activation.” *Kidney International* 84 (5): 911–19.
- Gempel, K. E., K. D. Gerbitz, B. Olgemoller, and E. D. Schleicher. 1993. “In-Vitro Carboxymethylation of Low Density Lipoprotein Alters Its Metabolism via the High-Affinity Receptor.” *Hormone and Metabolic Research* 25 (5): 250–52.
- Gianni, Cosimo, A Mohn, F. Chiarelli, and Christopher J.H. Kelnar. 2011. “Macrovascular Angiopathy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27: 436–60.
- Goldin, Alison, Joshua A. Beckman, Ann Marie Schmidt, and Mark A. Creager. 2006. “Advanced Glycation End Products: Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury.” *Circulation* 114 (6): 597–605.
- Goletz, Steffen, Franz Georg Hanisch, and Uwe Karsten. 1997. “Novel AGalNAc Containing Glycans on Cytokeratins Are Recognized in Vitro by Galectins with Type II Carbohydrate Recognition Domains.” *Journal of Cell Science* 110 (14): 1585–96.
- Gong, Hua Chang, Yuichiro Honjo, Pratima Nangia-Makker, Victor Hogan, Nachman Mazurak, Robert S. Bresalier, and Avraham Raz. 1999. “The NH₂ Terminus of Galectin-3 Governs Cellular Compartmentalization and Functions in Cancer Cells.” *Cancer Research* 59 (24): 6239–45.
- Greene, D A, M J Stevens, I Obrosova, and E L Feldman. 1999. “Glucose-Induced Oxidative Stress and Programmed Cell Death in Diabetic Neuropathy.” *European Journal of Pharmacology* 375 (1–3): 217–23.
- Gross, Jorge L., Mirela J. De Azevedo, Sandra P. Silveiro, Luis Henrique Canani, Maria Luiza Caramori, and Themis Zelmanovitz. 2003. “Diabetic Nephropathy: Diagnosis,

- Prevention, and Treatment.” *Diabetes Care* 28: 176–88.
- Große, Johann, Henriette Hornstein, Ulf Manuwald, Joachim Kugler, Ingmar Glauche, and Ulrike Rothe. 2018. “Erratum: Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression (Hormone and Metabo.” *Hormone and Metabolic Research* 50 (3): 209-22.
- Gu, Leyi, Shinji Hagiwara, Qiuling Fan, Mitsuo Tanimoto, Mami Kobata, Michifumi Yamashita, Tomohito Nishitani, et al. 2006. “Role of Receptor for Advanced Glycation End-Products and Signalling Events in Advanced Glycation End-Product-Induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Differentiated Mouse Podocytes.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 21 (2): 299–313.
- Gugliucci, Alejandro. 2017. “Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases.” *Advances in Nutrition* 8 (1): 54–62.
- Guthrie, Richard A, and Diana W Guthrie. 2004. “Pathophysiology of Diabetes Mellitus.” *Crit Care Nurs* 27 (2): 113–25.
- Haitoglou, Costas S., Effie C. Tsilibary, Michael Brownlee, and Aristidis S. Charonis. 1992. “Altered Cellular Interactions between Endothelial Cells and Nonenzymatically Glucosylated Laminin/Type IV Collagen.” *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 267 (18): 12404–7.
- Halimi, Hubert, Annafrancesca Rigato, Deborah Byrne, Géraldine Ferracci, Corinne Sebban Kreuzer, Latifa Elantak, and Francoise Guerlesquin. 2014. “Glycan Dependence of Galectin-3 Self-Association Properties.” *PLoS ONE* 9 (11).
- Hamann, Kimberly K., Elizabeth A. Cowles, John L. Wang, and Richard L. Anderson. 1991. “Expression of Carbohydrate Binding Protein 35 in Human Fibroblasts: Variations in the Levels of mRNA, Protein, and Isoelectric Species as a Function of Replicative Competence.” *Experimental Cell Research* 196 (1): 82–91.
- Hartog, Jasper W.L., Adriaan A. Voors, Stephan J.L. Bakker, Andries J. Smit, and Dirk J. van Veldhuisen. 2007. “Advanced Glycation End-Products (AGEs) and Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Implications.” *European Journal of Heart Failure* 9 (12): 1146–55.
- Henning, Christian, and Marcus A. Glomb. 2016. “Pathways of the Maillard Reaction under Physiological Conditions.” *Glycoconjugate Journal* 33 (4): 499–512.

- Hirabayashi, J. 1993. "A General Comparison of Two Major Families of Animal Lectins." *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 5 (24): 251–70.
- Hirabayashi, Jun, and Ken Ichi Kasai. 1993. "The Family of Metazoan Metal-Independent β -Galactoside-Binding Lectins: Structure, Function and Molecular Evolution." *Glycobiology* 3 (4): 297–304.
- HO, May-Kin, and Timothy A Springer. 1982. "Mac-2 , a Novel 32 , 000 M , Mouse Macrophage Subpopulation-Specific." *THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY* 128 (3): 1221–28.
- Hodeib, Hossam, Maha M Hagra, Dina Abdelhai, Mona M Watany, Amal Selim, Mohamed A Tawfik, Mohamed A Elsebaey, and Samah A Elshweikh. 2019. "Galectin-3 as a Prognostic Biomarker for Diabetic Nephropathy." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy* 12: 325–31.
- Honjo, Yuichiro, Hidenori Inohara, Shiro Akahani, Tadashi Yoshii, Takenaka Takenaka, Jun Ichi Yoshida, Kenji Hattori, Yoichiro Tomiyama, Avraham Raz, and Takeshi Kubo. 2000. "Expression of Cytoplasmic Galectin-3 as a Prognostic Marker in Tongue Carcinoma." *Clinical Cancer Research* 6 (12): 4635–40.
- Houzelstein, Denis, Isabelle R. Gonçalves, Andrew J. Fadden, Sukhvinder S. Sidhu, Douglas N.W. Cooper, Kurt Drickamer, Hakon Leffler, and Françoise Poirier. 2004. "Phylogenetic Analysis of the Vertebrate Galectin Family." *Molecular Biology and Evolution* 21 (7): 1177–87.
- Howard, Eric W., Richard Benton, Joan Ahern-Moore, and James J. Tomasek. 1996. "Cellular Contraction of Collagen Lattices Is Inhibited by Nonenzymatic Glycation." *Experimental Cell Research* 228 (1): 132–37.
- Hsu, D. K., R. I. Zuberi, and F. T. Liu. 1992. "Biochemical and Biophysical Characterization of Human Recombinant IgE- Binding Protein, an S-Type Animal Lectin." *Journal of Biological Chemistry* 267 (20): 14167–74.
- Hsu, Daniel K., Stephen R. Hammes, Ichiro Kuwabara, Warner C. Greene, and Fu Tong Liu. 1996. "Human T Lymphotropic Virus-1 Infection of Human T Lymphocytes Induces Expression of the β -Galactoside-Binding Lectin, Galectin-3." *American Journal of Pathology* 148 (5): 1661–70.
- Hu, Shuxian, Rei Kuwabara, Martin Beukema, Michela Ferrari, Bart J de Haan, Marthe T C Walvoort, Paul de Vos, and Alexandra M Smink. 2020. "Low Methyl-Esterified Pectin Protects Pancreatic β -Cells against Diabetes-Induced Oxidative and Inflammatory Stress via Galectin-3." *Carbohydrate Polymers* 249 (December):

116863.

- Hubert, Michelle, Sung-Yuan Wang, John L. Wang, Anne-Pierre Seve, and Jean Hubert. 1995. "Intranuclear Distribution of Galectin-3 in Mouse 3T3 Fibroblasts: Comparative Analyzes by Immunofluorescence and Immunoelectron Microscopy." *Experimental Cell Research* 220: 397–406.
- Hudson, Barry I., Angela M. Carter, Evis Harja, Anastasia Z. Kalea, Maria Arriero, Hojin Yang, Peter J. Grant, and Ann Marie Schmidt. 2008. "Identification, Classification, and Expression of RAGE Gene Splice Variants ." *The FASEB Journal* 22 (5): 1572–80.
- Huflejt, M. E., C. W. Turck, R. Lindstedt, S. H. Barondes, and H. Leffler. 1993. "L-29, a Soluble Lactose-Binding Lectin, Is Phosphorylated on Serine 6 and Serine 12 in Vivo and by Casein Kinase I." *Journal of Biological Chemistry* 268 (35): 26712–18.
- Hughes, R. C. 2001. "Galectins as Modulators of Cell Adhesion." *Biochimie* 83 (7): 667–76.
- Hughes, R. Colin. 1999. "Secretion of the Galectin Family of Mammalian Carbohydrate-Binding Proteins." *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1473 (1): 172–85.
- Iacobini, Carla, Stefano Menini, Giovanna Oddi, Carlo Ricci, Lorena Amadio, Flavia Pricci, Antonella Olivieri, et al. 2004. "Galectin-3/AGE-Receptor 3 Knockout Mice Show Accelerated AGE-Induced Glomerular Injury: Evidence for a Protective Role of Galectin-3 as an AGE Receptor." *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18 (14): 1773–75.
- Iacobini, Carla, Stefano Menini, Carlo Ricci, Angela Scipioni, Viola Sansoni, Samantha Cordone, Maurizio Taurino, et al. 2009. "Accelerated Lipid-Induced Atherogenesis in Galectin-3-Deficient Mice." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (6): 831–36.
- Ilonen, Jorma, Johanna Lempainen, and Riitta Veijola. 2019. "The Heterogeneous Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 15 (11): 635–50.
- Insel, Richard A., Jessica L. Dunne, Mark A. Atkinson, Jane L. Chiang, Dana Dabelea, Peter A. Gottlieb, Carla J. Greenbaum, et al. 2015. "Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of Jdrf, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 38 (10): 1964–74.
- Kahn, Henry S., Timothy M. Morgan, Douglas L. Case, Dana Dabelea, Elizabeth J. Mayer-

- Davis, Jean M. Lawrence, Santica M. Marcovina, and Guiseppina Imperatore. 2009. "Association of Type 1 Diabetes With Month." *Diabetes Care* 32 (11): 2010–15.
- Karlík, Martin, Peter Valkovič, Viera Hančinová, Lucia Krížová, Ľubomíra Tóthová, and Peter Celec. 2015. "Markers of Oxidative Stress in Plasma and Saliva in Patients with Multiple Sclerosis." *Clinical Biochemistry* 48 (1–2): 24–28.
- Karlsen, Allan E, Zenia M Størling, Thomas Sparre, Martin R Larsen, Amer Mahmood, Joachim Størling, Peter Roepstorff, et al. 2006. "Immune-Mediated Beta-Cell Destruction in Vitro and in Vivo-A Pivotal Role for Galectin-3." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 344 (1): 406–15.
- Karlsson, Anna, Per Follin, Hakon Leffler, and Claes Dahlgren. 1998. "Galectin-3 Activates the NADPH-Oxidase in Exudated but Not Peripheral Blood Neutrophils." *Blood* 91 (9): 3430–38.
- Kasper, Michael, and R. Colin Hughes. 1996. "Immunocytochemical Evidence for a Modulation of Galectin 3 (Mac-2), a Carbohydrate Binding Protein, in Pulmonary Fibrosis." *Journal of Pathology* 179 (3): 309–16.
- Katsarou, Anastasia, Soffia Gudbjörnsdottir, Araz Rawshani, Dana Dabelea, Ezio Bonifacio, Barbara J. Anderson, Laura M. Jacobsen, Desmond A. Schatz, and Ake Lernmark. 2017. "Type 1 Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Disease Primers* 3 (1): 1-17.
- Kavvoura, Fotini K., and John P.A. Ioannidis. 2005. "CTLA-4 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis." *American Journal of Epidemiology* 162 (1): 3–16.
- Kikuchi, Yuichi, Shuzo Kobayashi, Noriaki Hemmi, Ryota Ikee, Naomi Hyodo, Takamitsu Saigusa, Tamehachi Namikoshi, Muneharu Yamada, Shigenobu Suzuki, and Soichiro Miura. 2004. "Galectin-3-Positive Cell Infiltration in Human Diabetic Nephropathy." *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19 (3): 602–7.
- Kim, Hyeong Reh Choi, Huei Min Lin, Hector Biliran, and Avraham Raz. 1999. "Cell Cycle Arrest and Inhibition of Anoikis by Galectin-3 in Human Breast Epithelial Cells." *Cancer Research* 59 (16): 4148–54.
- Kitabchi, Abbas E., Guillermo E. Umpherrez, John M. Miles, and Joseph N. Fisher. 2009. "Hyperglycemic Crises in Adult Patients with Diabetes." *Diabetes Care* 32 (7): 1335–43.
- Kliegman, R., B. Stanton, J. St. Geme, N. F. W., Schor, and R. E Behrman. 2016. *Nelson*

Textbook of Pediatrics (20.Edition).

- Konstantinov, K. N., B. Shames, G. Izuno, and F. -T Liu. 1994. "Expression of ϵ BP, a B-galactoside-binding Soluble Lectin, in Normal and Neoplastic Epidermis." *Experimental Dermatology* 3 (1): 9–16.
- Kostas, Kakleas, Soldatau Alexandra, Karachaliou Feneli, and Karavanaki Kriyaki. 2015. "Associated Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)." *Autoimmunity Reviews* 14 (9): 781–97.
- Kovacic, Peter, and Ratnasamy Somanathan. 2011. "Cell Signaling and Receptors in Toxicity of Advanced Glycation End Products (AGEs): α -Dicarbonyls, Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants." *Journal of Receptors and Signal Transduction* 31 (5): 332–39.
- Kuklinski, Stephan, and Rainer Probstmeier. 1998. "Homophilic Binding Properties of Galectin-3: Involvement of the Carbohydrate Recognition Domain." *Journal of Neurochemistry* 70 (2): 814–23.
- Kumar Pasupulati, Anil, P. Swathi Chitra, and G. Bhanuprakash Reddy. 2016. "Advanced Glycation End Products Mediated Cellular and Molecular Events in the Pathology of Diabetic Nephropathy." *Biomolecular Concepts* 7 (5–6): 293–99.
- Kumar, Varun, Thomas Fleming, Stefan Terjung, Christian Gorzelanny, Christoffer Gebhardt, Raman Agrawal, Marcus A. Mall, et al. 2017. "Homeostatic Nuclear RAGE-ATM Interaction Is Essential for Efficient DNA Repair." *Nucleic Acids Research* 45 (18): 10595–613.
- Kurt, M, A Atmaca, and A Gürlek. 2004. "Diyabetik Nefropati." *Hacettepe Tip Dergisi* 19 (2): 113–21. http://www.tip.hacettepe.edu.tr/actamedica/2004/sayi_1/baslik3.pdf.
- Laing, James G., and John L. Wang. 1988. "Identification of Carbohydrate Binding Protein 35 in Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein Complex." *Biochemistry* 27 (14): 5329–34.
- Lakhtakia, Ritu. 2013. "The History of Diabetes Mellitus." *Sultan Qaboos University Medical Journal* 13 (3): 368–70.
- Lampeter, Eberhard F, Shaun R. McCann, and Hubert Kolb. 1998. "Transfer of Diabetes Type 1 by Bone-Marrow Transplantation." *The Lancet* 351: 568–69.
- Lechner, Judith, Olivia E. O’Leary, and Alan W. Stitt. 2017. "The Pathology Associated with Diabetic Retinopathy." *Vision Research* 139: 7–14.
- Lederer, Markus O., and Holger P. Bühler. 1999. "Cross-Linking of Proteins by Maillard Processes - Characterization and Detection of a Lysine-Arginine Cross-Link Derived

- from D-Glucose.” *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 7 (6): 1081–88.
- Lee, Yong J., Young K. Song, Jae J. Song, R. Rita Siervo-Sassi, Hyeong Reh C. Kim, Ling Li, Douglas R. Spitz, Anna Lokshin, and Jin H. Kim. 2003. “Reconstitution of Galectin-3 Alters Glutathione Content and Potentiates TRAIL-Induced Cytotoxicity by Dephosphorylation of Akt.” *Experimental Cell Research* 288 (1): 21–34.
- Leffler, Hakon, Frank R. Masiarz, and Samuel H. Barondes. 1989. “Soluble Lactose-Binding Vertebrate Lectins: A Growing Family.” *Biochemistry* 28 (23): 9222–29.
- Lepur, Adriana, Michael C. Carlsson, Rucrossed D. Signer Novak, Jerka Dumić, Ulf J. Nilsson, and Hakon Leffler. 2012. “Galectin-3 Endocytosis by Carbohydrate Independent and Dependent Pathways in Different Macrophage like Cell Types.” *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1820 (7): 804–18.
- Li, Wei, Edgar Huang, and Sujuan Gao. 2017. “Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review.” *Journal of Alzheimer’s Disease* 57 (1): 29–36.
- Lin, Huei Min, Richard G. Pestell, Avraham Raz, and Hyeong Reh Choi Kim. 2002. “Galectin-3 Enhances Cyclin D1 Promoter Activity through SP1 and a CAMP-Responsive Element in Human Breast Epithelial Cells.” *Oncogene* 21 (52): 8001–10.
- Lin, Yu Hao, De Chen Qiu, Wen Han Chang, Yi Qi Yeh, U. Ser Jeng, Fu Tong Liu, and Jie rong Huang. 2017. “The Intrinsically Disordered N-Terminal Domain of Galectin-3 Dynamically Mediates Multisite Self-Association of the Protein through Fuzzy Interactions.” *Journal of Biological Chemistry* 292 (43): 17845–56.
- Lindstedt, R., G. Apodaca, S. H. Barondes, K. E. Mostov, and H. Leffler. 1993. “Apical Secretion of a Cytosolic Protein by Madin-Darby Canine Kidney Cells. Evidence for Polarized Release of an Endogenous Lectin by a Nonclassical Secretory Pathway.” *Journal of Biological Chemistry* 268 (16): 11750–57.
- Liu, F. T., D. K. Hsu, R. I. Zuberi, I. Kuwabara, E. Y. Chi, and W. R. Henderson. 1995. “Expression and Function of Galectin-3, a β -Galactoside-Binding Lectin, in Human Monocytes and Macrophages.” *American Journal of Pathology* 147 (4): 1016–28.
- Liu, Fu Tong. 2005. “Regulatory Roles of Galectins in the Immune Response.” *International Archives of Allergy and Immunology* 136 (4): 385–400.
- Liu, Fu Tong, Ronald J. Patterson, and John L. Wang. 2002. “Intracellular Functions of Galectins.” *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1572 (2–3): 263–73.
- Liu, Fu Tong, and Gabriel A. Rabinovich. 2005. “Galectins as Modulators of Tumour Progression.” *Nature Reviews Cancer* 5 (1): 29–41.
- Liu, Li, Takashi Sakai, Nobuya Sano, and Kiyoshi Fukui. 2004. “Nucling Mediates

- Apoptosis by Inhibiting Expression of Galectin-3 through Interference with Nuclear Factor KB Signalling.” *Biochemical Journal* 380 (1): 31–41.
- Lotan, Reuben, Hisao Ito, Wataru Yasui, Hiroshi Yokozaki, Dafna Lotan, and Eiichi Tahara. 1994. “Expression of a 31-kDa Lactoside-binding Lectin in Normal Human Gastric Mucosa and in Primary and Metastatic Gastric Carcinomas.” *International Journal of Cancer* 56 (4): 474–80.
- Lotz, Margaret M, Charles W Andrews, Cynthia A Korzelius, Edward C Lee, Glenn D Steele, Astrid Clarke, and Arthur M Mercurio. 1993. “Decreased Expression of Mac-2 (Carbohydrate Binding Protein 35) and Loss of Its Nuclear Localization Are Associated with the Neoplastic Progression of Colon Carcinoma.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (April): 3466–70.
- MacCracken, J., and D. Hoel. 1997. “From Ants to Analogues. Puzzles and Promises in Diabetes Management.” *Postgraduate Medicine* 101 (4): 138–50.
- MacKinnon, Alison C, Xiaojun Liu, Patrick Wf Hadoke, Mark R Miller, David E Newby, and Tariq Sethi. 2013. “Inhibition of Galectin-3 Reduces Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice.” *Glycobiology* 23 (6): 654–63.
- Maeda, Naoto, Norifumi Kawada, Shuichi Seki, Tetsuo Arakawa, Kazuo Ikeda, Hiroshi Iwao, Hiroaki Okuyama, Jun Hirabayashi, Ken ichi Kasai, and Katsutoshi Yoshizato. 2003. “Stimulation of Proliferation of Rat Hepatic Stellate Cells by Galectin-1 and Galectin-3 through Different Intracellular Signaling Pathways.” *Journal of Biological Chemistry* 278 (21): 18938–44.
- Manfredi, Angelo A., Annalisa Capobianco, Antonio Esposito, Francesco De Cobelli, Tamara Canu, Antonella Monno, Angela Raucci, et al. 2008. “Maturing Dendritic Cells Depend on RAGE for In Vivo Homing to Lymph Nodes.” *The Journal of Immunology* 180 (4): 2270–75.
- Marhfour, I., X. M. Lopez, D. Lefkaditis, I. Salmon, F. Allagnat, S. J. Richardson, N. G. Morgan, and D. L. Eizirik. 2012. “Expression of Endoplasmic Reticulum Stress Markers in the Islets of Patients with Type 1 Diabetes.” *Diabetologia* 55 (9): 2417–20.
- Markovic, Bojana Simovic, Aleksandar Nikolic, Marina Gazdic, Sanja Bojic, Ljubica Vucicevic, Milica Kosic, and Slobodanka Mitrovic. 2016. “Galectin-3 Plays an Important Pro-Inflammatory Role in the Induction Phase of Acute Colitis by Promoting Activation of NLRP3 Inflammasome and Production of IL-1 β in Macrophages.” *Journal of Crohn's and Colitis*, 593–606.

- Massa, Stephen M., Douglas N.W. Cooper, Hakon Leffler, and Samuel H. Barondes. 1993. "L-29, an Endogenous Lectin, Binds to Glycoconjugate Ligands with Positive Cooperativity." *Biochemistry* 32 (1): 260–67.
- Mazurek, N., J. Conklin, J. C. Byrd, A. Raz, and R. S. Bresalier. 2000. "Phosphorylation of the β -Galactoside-Binding Protein Galectin-3 Modulates Binding to Its Ligands." *Journal of Biological Chemistry* 275 (46): 36311–15.
- McCrimmon, Rory J, Ann E. Gold, Ian J Deary, Christopher J.H. Kelnar, and Brian M. Frier. 1995. "Symptoms of Hypoglyc in Children With IDDM." *Diabetes Care* 18 (6): 858–61.
- Meade, Susie J., Antonia G. Miller, and Juliet A. Gerrard. 2003. "The Role of Dicarbonyl Compounds in Non-Enzymatic Crosslinking: A Structure-Activity Study." *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 11 (6): 853–62.
- Mehul, B., S. Bawumia, S. R. Martin, and R. C. Hughes. 1994. "Structure of Baby Hamster Kidney Carbohydrate-Binding Protein CBP30, an S- Type Animal Lectin." *Journal of Biological Chemistry* 269 (27): 18250–58.
- Melendez-Ramirez, L. Yvonne, Robert J. Richards, and William T. Cefalu. 2010. "Complications of Type 1 Diabetes." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 39 (3): 625–40.
- Menon, Rajesh P., and R. Colin Hughes. 1999. "Determinants in the N-Terminal Domains of Galectin-3 for Secretion by a Novel Pathway Circumventing the Endoplasmic Reticulum-Golgi Complex." *European Journal of Biochemistry* 264 (2): 569–76.
- Menon, Rajesh P., Molly Strom, and R. Colin Hughes. 2000. "Interaction of a Novel Cysteine and Histidine-Rich Cytoplasmic Protein with Galectin-3 in a Carbohydrate-Independent Manner." *FEBS Letters* 470 (3): 227–31.
- Mensah-Brown, Epk, A Shahin, Khatija Parekh, A Al Hakim, M Al Shamisi, D K Hsu, and M L Lukic. 2006. "Functional Capacity of Macrophages Determines the Induction of Type 1 Diabetes." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1084 (November): 49–57.
- Misselwitz, Joachim, Sybille Franke, Eberhard Kauf, Ulrike John, and Günter Stein. 2002. "Advanced Glycation End Products in Children with Chronic Renal Failure and Type 1 Diabetes." *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 17 (5): 316–21.
- Moltchanova, E. V., N. Schreier, N. Lammi, and M. Karvonen. 2009. "Seasonal Variation of Diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Worldwide." *Diabetic Medicine* 26 (7): 673–78.

- Moser, Bernhard, Dharmesh D. Desai, Matthew P. Downie, Yali Chen, Shi Fang Yan, Kevan Herold, Ann Marie Schmidt, and Raphael Clynes. 2007. "Receptor for Advanced Glycation End Products Expression on T Cells Contributes to Antigen-Specific Cellular Expansion In Vivo." *The Journal of Immunology* 179 (12): 8051–58.
- Moutsatsos, I. K., John M. Davis, and John L. Wang. 1986. "Endogenous Lectins from Cultured Cells: Subcellular Localization of Carbohydrate-Binding Protein 35 in 3T3 Fibroblasts." *J Cell Biol.* 102 (2): 477–83.
- Moutsatsos, I. K., M. Wade, M. Schindler, and J. L. Wang. 1987. "Endogenous Lectins from Cultured Cells: Nuclear Localization of Carbohydrate-Binding Protein 35 in Proliferating 3T3 Fibroblasts." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (18): 6452–56.
- Nagy, Nadine, Gernot Kaber, Pamela Y Johnson, John A Gebe, Anton Preisinger, Ben A Falk, Vivekananda G Sunkari, et al. 2015. "Inhibition of Hyaluronan Synthesis Restores Immune Tolerance during Autoimmune Insulinitis" *The Journal of Clinical Investigation* 125 (10): 3928–40.
- Nakajima, Kosei, Dong Hyo Kho, Takashi Yanagawa, Melissa Zimel, Elisabeth Heath, Victor Hogan, and Avraham Raz. 2019. "Galectin-3 in Bone Tumor Microenvironment: A Beacon for Individual Skeletal Metastasis Management." *Cancer Metastasis Rev* 35 (2): 333–46.
- Nangia-Makker, Pratima, Yuichiro Honjo, Rebecca Sarvis, Shiro Akahani, Victor Hogan, Kenneth J. Pienta, and Avraham Raz. 2000. "Galectin-3 Induces Endothelial Cell Morphogenesis and Angiogenesis." *American Journal of Pathology* 156 (3): 899–909.
- Narumi, Kenta, Reina Miyakawa, Ryosuke Ueda, Hisayoshi Hashimoto, Yuki Yamamoto, Teruhiko Yoshida, and Kazunori Aoki. 2015. "Proinflammatory Proteins S100A8/S100A9 Activate NK Cells via Interaction with RAGE." *The Journal of Immunology* 194 (11): 5539–48.
- Nejentsev, Sergei, Helena Reijonen, Bela Adojaan, Liliya Kovalchuk, Arthur Sochnevs, Eugene I. Schwartz, Hans K. Åkerblom, and Jorma Ilonen. 1997. "The Effect of HLA-B Allele on the IDDM Risk Defined by DRB1*04 Subtypes and DQB1*0302." *Diabetes* 46 (11): 1888–92.
- Nejentsev, Sergey, Joanna M.M. Howson, Neil M. Walker, Jeffrey Szeszko, Sarah F. Field, Helen E. Stevens, Pamela Reynolds, et al. 2007. "Localization of Type 1 Diabetes Susceptibility to the MHC Class I Genes HLA-B and HLA-A." *Nature* 450 (7171): 887–92.

- Niida, Shumpei, Norio Amizuka, Fumiko Hara, Hidehiro Ozawa, and Hiroaki Kodama. 1994. "Expression of Mac-2 Antigen in the Preosteoclast and Osteoclast Identified in the Op/Op Mouse Injected with Macrophage Colony-stimulating Factor." *Journal of Bone and Mineral Research* 9 (6): 873–81.
- Noble, Janelle A., Ana M. Valdes, Margaret Cook, William Klitz, Glenys Thomson, and Henry A. Erlich. 1996. "The Role of HLA Class II Genes in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Molecular Analysis of 180 Caucasian, Multiplex Families." *American Journal of Human Genetics* 59 (5): 1134–48.
- Nursten, H E, and Royal Society of Chemistry (Great Britain). 2005. *The Maillard Reaction : Chemistry, Biochemistry, and Implications*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry.
- Ochieng, Josiah, Vyacheslav Furtak, and Pavel Lukyanov. 2002. "Extracellular Functions of Galectin-3." *Glycoconjugate Journal* 19 (7–9): 527–35.
- Ochieng, Josiah, Maria L. Leite-Browning, and Paula Warfield. 1998. "Regulation of Cellular Adhesion to Extracellular Matrix Proteins by Galectin-3." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 246 (3): 788–91.
- Ochieng, Josiah, Paula Warfield, Brenda Green-Jarvis, and Ian Fentie. 1999. "Galectin-3 Regulates the Adhesive Interaction between Breast Carcinoma Cells and Elastin." *Journal of Cellular Biochemistry* 75 (3): 505–14.
- Ohannesian, David W., Dafna Lotan, Reuben Lotan, Peter Thomas, J. Milburn Jessup, Minora Fukuda, and Hans Joachim Gabius. 1995. "Carcinoembryonic Antigen and Other Glycoconjugates Act as Ligands for Galectin-3 in Human Colon Carcinoma Cells." *Cancer Research* 55 (10): 2191–99.
- Openo, Kyle P., Mark M. Kadrofske, Ronald J. Patterson, and John L. Wang. 2000. "Galectin-3 Expression and Subcellular Localization in Senescent Human Fibroblasts." *Experimental Cell Research* 255 (2): 278–90.
- Ott, Christiane, Kathleen Jacobs, Elisa Haucke, Anne Navarrete Santos, Tilman Grune, and Andreas Simm. 2014. "Role of Advanced Glycation End Products in Cellular Signaling." *Redox Biology* 2 (1): 411–29.
- Pacis, Ronald A, Mary Josephine Pilat, Kenneth J Pienta, Kirk Wojno, Avraham Raz, Victor Hogan, and Carlton R Cooper. 2000. "Decreased Galectin-3 Expression in Prostate Cancer." *The Prostat* 123 (August 1999): 118–23.
- Palepu, Sneha. 2015. "New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: Current Status and Future Directions." *World Journal of Diabetes* 6 (3): 445–55.

- Papadopoulou-Marketou, Nektaria, Stavroula A. Paschou, Nikolaos Marketos, Sofia Adamidi, Sotiris Adamidis, and Christina Kanaka-Gantenbein. 2018. "Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes." *Minerva Medica* 109 (3): 218–28.
- Papaspyridonos, Marianna, Eileen McNeill, Joe P de Bono, Alberto Smith, Kevin G Burnand, Keith M Channon, and David R Greaves. 2008. "Galectin-3 Is an Amplifier of Inflammation in Atherosclerotic Plaque Progression through Macrophage Activation and Monocyte Chemoattraction." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28 (3): 433–40.
- Park, Jung W., Patricia G. Voss, Sharon Grabski, John L. Wang, and Ronald J. Patterson. 2001. "Association of Galectin-1 and Galectin-3 with Gemin4 in Complexes Containing the SMN Protein." *Nucleic Acids Research* 29 (17): 3595–3602.
- Paron, Igor, Andrea Scalon, Alex Pines, Angela Bachi, Fu Tong Liu, Cinzia Puppini, Maura Pandolfi, et al. 2003. "Nuclear Localization of Galectin-3 in Transformed Thyroid Cells: A Role in Transcriptional Regulation." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 302 (3): 545–53.
- Partridge, Emily A., Christine Le Roy, Gianni M. Di Guglielmo, Judy Pawling, Pam Cheung, Maria Granovsky, Ivan R. Nabi, Jeffrey L. Wrana, and James W. Dennis. 2004. "Regulation of Cytokine Receptors by Golgi N-Glycan Processing and Endocytosis." *Science* 306 (5693): 120–24.
- Pejnovic, Nada N, Jelena M Pantic, Ivan P Jovanovic, Gordana D Radosavljevic, Marija Z Milovanovic, Ivana G Nikolic, Nemanja S Zdravkovic, Aleksandar L Djukic, Nebojsa N Arsenijevic, and Miodrag L Lukic. 2013. "Galectin-3 Deficiency Accelerates High-Fat Diet-Induced Obesity and Amplifies Inflammation in Adipose Tissue and Pancreatic Islets." *Diabetes* 62 (6): 1932–44.
- Perrone, Anna, Antonio Giovino, Jubina Benny, and Federico Martinelli. 2020. "Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020: 1–18.
- Petrovic, Ivica, Nada Pejnovic, Biljana Ljubic, Sladjana Pavlovic, Marina Miletic Kovacevic, Ilija Jeftic, Aleksandar Djukic, et al. 2020. "Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice." *Frontiers in Endocrinology* 11: 1–14.
- Posch, Karla, Sabine Simecek, Thomas C. Wascher, Günther Jürgens, Sabina Baumgartner-Parzer, Gert M. Kostner, and Wolfgang F. Graier. 2000. "Glycated Low-Density Lipoprotein Attenuates Shear Stress-Induced Nitric Oxide Synthesis by

- Inhibition of Shear Stress-Activated L-Arginine Uptake in Endothelial Cells.” *Diabetes* 48 (6): 1331–37.
- Prasad, Kailash, and Kalpana K. Bhanumathy. 2020. “AGE-RAGE Axis in the Pathophysiology of Chronic Lower Limb Ischemia and a Novel Strategy for Its Treatment.” *International Journal of Angiology* 29 (3): 156–67.
- Prasad, Kailash, and Manish Mishra. 2018. “AGE-RAGE Stress, Stressors, and Antistressors in Health and Disease.” *International Journal of Angiology* 27 (1): 1–12.
- Probstmeier, Rainer, Dirk Montag, and Melitta Schachner. 1995. “Galectin-3, a B-Galactoside-Binding Animal Lectin, Binds to Neural Recognition Molecules.” *Journal of Neurochemistry* 64 (6): 2465–72.
- Pugliese, G, F Pricci, C Iacobini, G Leto, L Amadio, P Barsotti, L Frigeri, et al. 2001. “Accelerated Diabetic Glomerulopathy in Galectin-3/AGE Receptor 3 Knockout Mice.” *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15 (13): 2471–79.
- Pugliese, Giuseppe, Carla Iacobini, Carlo M. Pesce, and Stefano Menini. 2015. “Galectin-3: An Emerging All-out Player in Metabolic Disorders and Their Complications.” *Glycobiology* 25 (2): 136–50.
- Pugliese, Giuseppe, Carla Iacobini, Carlo Ricci, Claudia Blasetti Fantauzzi, and Stefano Menini. 2014. “Galectin-3 in Diabetic Patients.” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 52 (10): 1413–23.
- Puglisi, Fabio, Alessandro Marco Minisini, Fabio Barbone, Donatella Intersimone, Giuseppe Aprile, Cinzia Puppini, Giuseppe Damante, et al. 2004. “Galectin-3 Expression in Non-Small Cell Lung Carcinoma.” *Cancer Letters* 212 (2): 233–39.
- Rabinovich, Gabriel A., and Marta A. Toscano. 2009. “Turning ‘sweet’ on Immunity: Galectin-Glycan Interactions in Immune Tolerance and Inflammation.” *Nature Reviews Immunology* 9 (5): 338–52.
- Raposeiras-Roubín, Sergio, Bruno K. Rodino-Janeiro, Beatriz Paradelo-Dobarro, Haidara Almansour, Lilian Grigorian-Shamagian, María V. Reino-Maceiras, José M. García-Acuña, José R. González-Juanatey, and Ezequiel Álvarez. 2015. “Advanced Glycation End-Products as Long-Term Predictors of Death and Reinfarction after an Acute Coronary Syndrome.” *Biomarkers in Medicine* 9 (3): 209–16.
- Rauci, Angela, Simona Cugusi, Antonella Antonelli, Silvia M. Barabino, Lucilla Monti, Angelika Bierhaus, Karina Reiss, Paul Saftig, and Marco E. Bianchi. 2008. “A

- Soluble Form of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) Is Produced by Proteolytic Cleavage of the Membrane-bound Form by the Sheddase a Disintegrin and Metalloprotease 10 (ADAM10).” *The FASEB Journal* 22 (10): 3716–27.
- Raz, A., G. Pazerini, and P. Carmi. 1989. “Identification of the Metastasis-Associated, Galactoside-Binding Lectin as a Chimeric Gene Product with Homology to an IgE-Binding Protein.” *Cancer Research* 49 (13): 3489–93.
- Reichert, Fanny, Ann Saada, and Shlomo Rotshenker. 1994. “Peripheral Nerve Injury Induces Schwann Cells to Express Two Macrophage Phenotypes: Phagocytosis and the Galactose-Specific Lectin MAC-2.” *Journal of Neuroscience* 14 (5 II): 3231–45.
- Richardson, Sarah J., Teresa Rodriguez-Calvo, Ivan C. Gerling, Clayton E. Mathews, John S. Kaddis, Mark A. Russell, Marie Zeissler, et al. 2016. “Islet Cell Hyperexpression of HLA Class I Antigens: A Defining Feature in Type 1 Diabetes.” *Diabetologia* 59 (11): 2448–58.
- Rogers, Mary A.M., Catherine Kim, Tanima Banerjee, and Joyce M. Lee. 2017. “Fluctuations in the Incidence of Type 1 Diabetes in the United States from 2001 to 2015: A Longitudinal Study.” *BMC Medicine* 15 (1): 1–9.
- Saada, Ann, Fanny Reichert, and Shlomo Rotshenker. 1996. “Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Produced in Lesioned Peripheral Nerves Induces the Up-Regulation of Cell Surface Expression of MAC-2 by Macrophages and Schwann Cells.” *Journal of Cell Biology* 133 (1): 159–67.
- Sakaguchi, Taichi, Shi Fang Yan, Shi Du Yan, Dmitri Belov, Ling Ling Rong, Monica Sousa, Martin Andrassy, et al. 2003. “Central Role of RAGE-Dependent Neointimal Expansion in Arterial Restenosis.” *Journal of Clinical Investigation* 111 (7): 959–72.
- Sanajou, Davoud, Amir Ghorbani Haghjo, Hassan Argani, and Somayeh Aslani. 2018. “AGE-RAGE Axis Blockade in Diabetic Nephropathy: Current Status and Future Directions.” *European Journal of Pharmacology* 833 (6): 158–64.
- Sanjuan, X., P. L. Fernandez, A. Castells, V. Castronovo, F. Van den Brule, F. T. Liu, A. Cardesa, and E. Campo. 1997. “Differential Expression of Galectin 3 and Galectin 1 in Colorectal Cancer Progression.” *Gastroenterology* 113 (6): 1906–15.
- Sano, Hideki, Daniel K. Hsu, Lan Yu, John R. Apgar, Ichiro Kuwabara, Tohru Yamanaka, Mitsuomi Hirashima, and Fu-Tong Liu. 2000. “Human Galectin-3 Is a Novel Chemoattractant for Monocytes and Macrophages.” *The Journal of Immunology* 165 (4): 2156–64.

- Sasaki, Satoshi, Qi Bao, and R. Colin Hughes. 1999. "Galectin-3 Modulates Rat Mesangial Cell Proliferation and Matrix Synthesis during Experimental Glomerulonephritis Induced by Anti-Thy1.1 Antibodies." *Journal of Pathology* 187 (4): 481–89.
- Sasaki, T., Seikoh Horiuchi, Masatoshi Yamazaki, and Yui Satoru. 1999. "Induction of GM-CSF Production of Macrophages by Advanced Glycation End Products of the Maillard Reaction." *Biosci Biotechnol Biochem* 63 (11): 2011–13.
- Sato, S., and R. C. Hughes. 1992. "Binding Specificity of a Baby Hamster Kidney Lectin for H Type I and II Chains, Polylactosamine Glycans, and Appropriately Glycosylated Forms of Laminin and Fibronectin." *Journal of Biological Chemistry* 267 (10): 6983–90.
- Sato, S, I Burdett, and R. Colin Hughes. 1993. "Secretion of the Baby Hamster Kidney 30-KDa Galactose-Binding Lectin from Polarized and Nonpolarized Cells: A Pathway Independent of the Endoplasmic Reticulum-Golgi Complex." *Exp. Cell Res* 207: 8–18.
- Sato, Sachiko, Nathalie Ouellet, Isabelle Pelletier, Marie Simard, Ann Rancourt, and Michel G. Bergeron. 2002. "Role of Galectin-3 as an Adhesion Molecule for Neutrophil Extravasation During Streptococcal Pneumonia." *The Journal of Immunology* 168 (4): 1813–22.
- Schaffert, Courtney, Parviz M. Pour, and William G. Chaney. 1998. "Localization of Galectin-3 in Normal and Diseased Pancreatic Tissue." *International Journal of Pancreatology* 23 (1): 1–9.
- Schmidt, Ann Marie. 2017. "RAGE and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Cardiometabolic Disorders – Spotlight on the Macrophage." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37 (4): 613–21.
- Schnell, Oliver, Francesco Cappuccio, Stefano Genovese, Eberhard Standl, Paul Valensi, and Antonio Ceriello. 2013. "Type 1 Diabetes and Cardiovascular Disease." *Cardiovascular Diabetology* 12 (1): 1–10.
- Seetharaman, J., Amit Kfanigsberg, Rita Slaaby, Hakon Leffler, Samuel H. Barondes, and James M. Rini. 1998. "X-Ray Crystal Structure of the Human Galectin-3 Carbohydrate Recognition Domain at 2.1-Å Resolution." *Journal of Biological Chemistry* 273 (21): 13047–52.
- Sell, David R., and Vincent M. Monnier. 1989. "Isolation, Purification and Partial Characterization of Novel Fluorophores from Aging Human Insoluble Collagen-Rich Tissue." *Connective Tissue Research* 19 (1): 77–92.
- Sell, David R., Ramanakoppa H. Nagaraj, Sunitha K. Grandhee, Patrizio Odetti,

- Annunziata Lapolla, John Fogarty, and Vincent M. Monnier. 1991. "Pentosidine: A Molecular Marker for the Cumulative Damage to Proteins in Diabetes, Aging, and Uremia." *Diabetes/Metabolism Reviews* 7 (4): 239–51.
- Sève, Annie Pierre, Murielle Felin, Marie Agnes Doyennette-moyne, Tewfik Sahraoui, Michèle Aubery, and Jean Hubert. 1993. "Evidence for a Lactose-Mediated Association between Two Nuclear Carbohydrate-Binding Proteins." *Glycobiology* 3 (1): 23–30.
- Sharma, N K, T A Gardiner, and D B Archer. 1985. "A Morphologic and Autoradiographic Study of Cell Death and Regeneration in the Retinal Microvasculature of Normal and Diabetic Rats." *American Journal of Ophthalmology* 100 (1): 51–60.
- Sharma, Umesh C., Saraswati Pokharel, Thomas J. Van Brakel, Jop H. Van Berlo, Jack P.M. Cleutjens, Blanche Schroen, Sabine André, et al. 2004. "Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction." *Circulation* 110 (19): 3121–28.
- Shekhar, Malathy P.V., Pratima Nangia-Makker, Larry Tait, Fred Miller, and Avraham Raz. 2004. "Alterations in Galectin-3 Expression and Distribution Correlate with Breast Cancer Progression: Functional Analysis of Galectin-3 in Breast Epithelial-Shimonishi, Tomonori, Kohji Miyazaki, Naoko Kono, Hemragul Sabit, Koichi Tuneyama, Kenichi Harada, Jun Hirabayashi, Kenichi Kasai, and Yasuni Nakanuma. 2001. "Expression of Endogenous Galectin-1 and Galectin-3 in Intrahepatic Cholangiocarcinoma." *Human Pathology* 32 (3): 302–10.
- Shimura, Tatsuo, Yukinori Takenaka, Tomoharu Fukumori, Soichi Tsutsumi, Kohji Okada, Victor Hogan, Akira Kikuchi, Hiroyuki Kuwano, and Avraham Raz. 2005. "Implication of Galectin-3 in Wnt Signaling." *Cancer Research* 65 (9): 3535–37.
- Shimura, Tatsuo, Yukinori Takenaka, Souichi Tsutsumi, Victor Hogan, Akira Kikuchi, and Avraham Raz. 2004. "Galectin-3, a Novel Binding Partner of β -Catenin." *Cancer Research* 64 (18): 6363–67.
- Singh, R., A. Barden, T. Mori, and L. Beilin. 2001. "Advanced Glycation End-Products: A Review." *Diabetologia* 44 (2): 129–46.
- Skrivarhaug, T., H.-J. Bangstad, L.C. Stene, L Sandvik, KF. Hanssen, and G Joner. 2006. "Long-Term Mortality in a Nationwide Cohort of Childhood-Onset Type 1 Diabetic Patients in Norway." *Diabetologia* 49: 298–305.
- Smetana, Karel, Zuzana Holíková, Radek Klubal, Nicolai V. Bovin, Barbora Dvořánková,

- Jiřina Bartůňková, Fu Tong Liu, and Hans Joachim Gabius. 1999. "Coexpression of Binding Sites for A(B) Histo-Blood Group Trisaccharides with Galectin-3 and Lag Antigen in Human Langerhans Cells." *Journal of Leukocyte Biology* 66 (4): 644–49.
- Smit, A J., and H. L. Lutgers. 2012. "The Clinical Relevance of Advanced Glycation Endproducts (AGE) and Recent Developments in Pharmaceuticals to Reduce AGE Accumulation." *Current Medicinal Chemistry* 11 (20): 2767–84.
- Steck, Andrea K., and Marian J. Rewers. 2011. "Genetics of Type 1 Diabetes." *Clinical Chemistry* 57 (2): 176–85.
- Stitt, A W, Y M Li, T A Gardiner, R Bucala, D B Archer, and H Vlassara. 1997. "Advanced Glycation End Products (AGEs) Co-Localize with AGE Receptors in the Retinal Vasculature of Diabetic and of AGE-Infused Rats." *The American Journal of Pathology* 150 (2): 523–31.
- Stitt, Alan W., Timothy M. Curtis, Mei Chen, Reinhold J. Medina, Gareth J. McKay, Alicia Jenkins, Thomas A. Gardiner, et al. 2016. "The Progress in Understanding and Treatment of Diabetic Retinopathy." *Progress in Retinal and Eye Research* 51 (March): 156–86.
- Stock, Michael, Henning Schäfer, Sigmar Stricker, Gerhard Gross, Stefan Mundlos, and Florian Otto. 2003. "Expression of Galectin-3 in Skeletal Tissues Is Controlled by Runx2." *Journal of Biological Chemistry* 278 (19): 17360–67.
- Suthahar, Navin, Wouter C. Meijers, Herman H.W. Silljé, Jennifer E. Ho, Fu Tong Liu, and Rudolf A. de Boer. 2018. "Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update." *Theranostics* 8 (3): 593–609.
- Suzuki, Yoshihiro, Toshio Inoue, Tetsuro Yoshimaru, and Chisei Ra. 2008. "Galectin-3 but Not Galectin-1 Induces Mast Cell Death by Oxidative Stress and Mitochondrial Permeability Transition." *Biochimica et Biophysica Acta* 1783 (5): 924–34.
- Swarte, Vivette V.R., Reina E. Mebius, David H. Joziase, Dirk H. Van Den Eijnden, and Georg Kraal. 1998. "Lymphocyte Triggering via L-Selectin Leads to Enhanced Galectin-3-Mediated Binding to Dendritic Cells." *European Journal of Immunology* 28 (9): 2864–71.
- Szadkowska, Agnieszka, Katarzyna Czyżewska, Iwona Pietrzak, Beata Mianowska, Przemysław Jarosz-chobot, and Małgorzata Myśliwiec. 2018. "Hypoglycaemia Unawareness in Patients with Type 1 Diabetes Nieświadomość Hipoglikemii u Pacjentów z Cukrzycą Typu 1." *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 24 (3): 126–34.
- Tahmiscioğlu, G. 2008. "Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda Takip Edilen Tip 2

- Diabetes Mellituslu Hastaların Glisemik Kontrollerinin, Lipid Profillerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi.”Adana: Çukurova Üniversitesi.
- Takenaka, Yukinori, Tomoharu Fukumori, and Avraham Raz. 2004. “Galectin-3 and Metastasis,” *Glycoconjugate Journal* 19: 543–49.
- Takenaka, Yukinori, Tomoharu Fukumori, Tadashi Yoshii, Natsuo Oka, Hidenori Inohara, Hyeong-Reh Choi Kim, Robert S. Bresalier, and Avraham Raz. 2004. “Nuclear Export of Phosphorylated Galectin-3 Regulates Its Antiapoptotic Activity in Response to Chemotherapeutic Drugs.” *Molecular and Cellular Biology* 24 (10): 4395–4406.
- Takito, Jiro, Chinami Hikita, and Qais Al-Awqati. 1996. “Hensin, a New Collecting Duct Protein Involved in the in Vitro Plasticity of Intercalated Cell Polarity.” *Journal of Clinical Investigation* 98 (10): 2324–31.
- Talaga, Melanie L., Ni Fan, Ashli L. Fueri, Robert K. Brown, Purnima Bandyopadhyay, and Tarun K. Dam. 2016. “Multitasking Human Lectin Galectin-3 Interacts with Sulfated Glycosaminoglycans and Chondroitin Sulfate Proteoglycans.” *Biochemistry* 55 (32): 4541–51.
- Tan, Kathryn C B, Ching-Lung Cheung, Alan C H Lee, Joanne K Y Lam, Ying Wong, and Sammy W M Shiu. 2018. “Galectin-3 Is Independently Associated with Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Diabetologia* 61 (5): 1212–19.
- Teissier, Thibault, and Éric Boulanger. 2019. “The Receptor for Advanced Glycation End-Products (RAGE) Is an Important Pattern Recognition Receptor (PRR) for Inflammaging.” *Biogerontology* 20 (3): 279–301.
- Thijssen, Victor L., Roy Heusschen, Jo Caers, and Arjan W. Griffioen. 2015. “Galectin Expression in Cancer Diagnosis and Prognosis: A Systematic Review.” *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* 1855 (2): 235–47.
- Thomas, Celeste C., and Louis H. Philipson. 2015. “Update on Diabetes Classification.” *Medical Clinics of North America* 99 (1): 1–16.
- Thomas, Corinne J., Timothy P. Cleland, Grazyna E. Sroga, and Deepak Vashisth. 2018. “Accumulation of Carboxymethyl-Lysine (CML) in Human Cortical Bone.” *Bone* 110 (5): 128–33.
- Thorpe, S. R., and J. W. Baynes. 2003. “Maillard Reaction Products in Tissue Proteins: New Products and New Perspectives.” *Amino Acids* 25 (3–4): 275–81.
- Truong, M. J., V. Gruart, J. P. Kusnierz, J. P. Papin, S. Loiseau, A. Capron, and M. Capron. 1993. “Human Neutrophils Express Immunoglobulin E (IgE)-Binding Proteins (Mac- 2/EBP) of the S-Type Lectin Family: Role in IgE-Dependent

- Activation.” *Journal of Experimental Medicine* 177 (1): 243–48.
- Truong, M. J., V. Gruart, Fu-tong Liu, Lionel Prin, and Monique Capron. 1993. “IgE-Binding Molecules (Mac-2/β2-M2BP) Expressed by Human Eosinophils. Implication in IgE-Dependent Eosinophil Cytotoxicity.” *Eur. J. Immunol* 23: 3230–35.
- Tsay, Yeou Guang, Nancy Y. Lin, Patricia G. Voss, Ronald J. Patterson, and John L. Wang. 1999. “Export of Galectin-3 from Nuclei of Digitonin-Permeabilized Mouse 3T3 Fibroblasts.” *Experimental Cell Research* 252 (2): 250–61.
- Tsilibary, E. C., A. S. Charonis, L. A. Reger, R. M. Wohlhueter, and L. T. Furcht. 1988. “The Effect of Nonenzymatic Glucosylation on the Binding of the Main Noncollagenous NC1 Domain to Type IV Collagen.” *Journal of Biological Chemistry* 263 (9): 4302–8.
- Tsujimoto, Tetsuro, and Ritsuko Yamamoto-. 2014. “Vital Signs , QT Prolongation , and Newly Diagnosed Cardiovascular Disease During Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients” 37 (1): 217–25.
- Umpierrez, Guillermo, and Mary Korytkowski. 2016. “Diabetic Emergencies — Ketoacidosis , Hyperglycaemic Hyperosmolar State and Hypoglycaemia.” *Nat Rev Endocrinol* 12 (4): 222–32.
- Villa-Verde, Déa Maria Serra, Elizangela Silva-Monteiro, Míriam G. Jasiulionis, Désio Aurélio Farias-De-Oliveira, Ricardo Renzo Brentani, Wilson Savino, and Roger Chammas. 2002. “Galectin-3 Modulates Carbohydrate-Dependent Thymocyte Interactions with the Thymic Microenvironment.” *European Journal of Immunology* 32 (5): 1434–44.
- Vinik, Aaron I, Marie-laure Nevoret, Carolina Casellini, and Henri Parson. 2013. “Diabetic Neuropathy” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 42 (4): 747–87.
- Vlassara, H., Y. M. Li, F. Imani, D. Wojciechowicz, Z. Yang, F. T. Liu, and A. Cerami. 1995. “Identification of Galectin-3 as a High-Affinity Binding Protein for Advanced Glycation End Products (AGE): A New Member of the AGE-Receptor Complex.” *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)* 1 (6): 634–46.
- Vlassara, H., and Jaime Uribarri. 2014. “Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both?” *Curr Diab Rep.* 14 (1): 1–7.
- Vlassara, H, M Brownlee, and A Cerami. 1983. “Excessive Nonenzymatic Glycosylation of Peripheral and Central Nervous System Myelin Components in Diabetic Rats.” *Diabetes* 32 (7): 670–74.

- Vlassara, H, L J Striker, S Teichberg, H Fuh, Y M Li, and M Steffes. 1994. "Advanced Glycation End Products Induce Glomerular Sclerosis and Albuminuria in Normal Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (24): 11704–8.
- Wada, Jun, and Hirofumi Makino. 2013. "Inflammation and the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy." *Clinical Science* 124 (3): 139–52.
- Wang, John L., Richard M. Gray, Kevin C. Haudek, and Ronald J. Patterson. 2004. "Nucleocytoplasmic Lectins." *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1673 (1–2): 75–93.
- Wang, John L., James G. Laing, and Richard L. Anderson. 1991. "Lectins in the Cell Nucleus." *Glycobiology* 1 (3): 243–52.
- Wang, L, H Inohara, K.J Pienta, and A Raz. 1995. "Galectin-3 Is a Nuclear Matrix Protein Which Binds RNA.Pdf." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 217 (1): 292–303.
- Wautier, Jean Luc, Clotilde Zoukourian, Olivier Chappey, Marie Paule Wautier, Pierre-Jean Guillausseau, Rong Cao, Osamu Hori, D. Stern, and Ann Marie Schmidt. 1996. "Receptor-Mediated Endothelial Cell Dysfunction in Diabetic Vasculopathy Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Blocks Hyperpermeability in Diabetic Rats." *J. Clin. Invest* 97 (1): 238–43.
- Wautier, Marie Paule, Olivier Chappey, Stefano Corda, David M. Stern, Ann Marie Schmidt, and Jean Luc Wautier. 2001. "Activation of NADPH Oxidase by AGE Links Oxidant Stress to Altered Gene Expression via RAGE." *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 280: E685–94.
- Williams, S K, N L Howarth, J J Devenny, and M W Bitensky. 1982. "Structural and Functional Consequences of Increased Tubulin Glycosylation in Diabetes Mellitus." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 79 (21): 6546–50.
- Wollenberg, Andreas, Henri De Salle, Daniel Hanau, Fu-tong Liu, and Thomas Bieber. 1993. "Human Keratinocytes Release the Endogenous ~Galactoside-Binding Soluble Lectin Immunoglobulin E (IgE-Binding Protein) Wh/Ch Binds to Langerhans Cells Where It Modulates Their Binding Capacity for IgE Glycoforms." *J Exp Med.* 178 (September): 777–85.
- Woo, H. J., M. M. Lotz, J. U. Jung, and A. M. Mercurio. 1991. "Carbohydrate-Binding Protein 35 (Mac-2), a Laminin-Binding Lectin, Forms Functional Dimers Using

- Cysteine 186.” *Journal of Biological Chemistry* 266 (28): 18419–22.
- Xu, Dazhong, and John M. Kyriakis. 2003. “Phosphatidylinositol 3’ Kinase-Dependent Activation of Renal Mesangial Cell Ki-Ras and ERK by Advanced Glycation End Products.” *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 278 (10): 39349–55.
- Yamagishi, S, H Fujimori, H Yonekura, N Tanaka, and H Yamamoto. 1999. “Advanced Glycation Endproducts Accelerate Calcification in Microvascular Pericytes.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 258 (2): 353–57.
- Yamagishi, S, H Fujimori, H Yonekura, Y Yamamoto, and H Yamamoto. 1998. “Advanced Glycation Endproducts Inhibit Prostacyclin Production and Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Microvascular Endothelial Cells.” *Diabetologia* 41 (12): 1435–41.
- Yamagishi, S, C C Hsu, M Taniguchi, S Harada, Y Yamamoto, K Ohsawa, K Kobayashi, and H Yamamoto. 1995. “Receptor-Mediated Toxicity to Pericytes of Advanced Glycosylation End Products: A Possible Mechanism of Pericyte Loss in Diabetic Microangiopathy.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 213 (2): 681–87.
- Yamagishi, Sho-ichi, and Tsutomu Imaizumi. 2005. “Diabetic Vascular Complications: Pathophysiology, Biochemical Basis and Potential Therapeutic Strategy.” *Current Pharmaceutical Design* 11 (18): 2279–99.
- Yamagishi, Sho-Ichi, and Takanori Matsui. 2010. “Advanced Glycation End Products, Oxidative Stress and Diabetic Nephropathy.” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 3 (2): 101–8.
- Yamazaki, Kazumaro, Akiko Kawai, Makoto Kawaguchi, Yasuhide Hibino, Fang Li, Masakiyo Sasahara, Kazuhiro Tsukada, and Koichi Hiraga. 2001. “Simultaneous Induction of Galectin-3 Phosphorylated on Tyrosine Residue, P21WAF1/Cip1/Sdi1, and the Proliferating Cell Nuclear Antigen at a Distinctive Period of Repair of Hepatocytes Injured by CCl₄.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 280 (4): 1077–84.
- Yang, R. Y., D. K. Hsu, and F. T. Liu. 1996. “Expression of Galectin-3 Modulates T-Cell Growth and Apoptosis.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (13): 6737–42.
- Yang, Ri-Yao, Paul N. Hill, Daniel K. Hsu, and Fu-Tong Liu. 1998. “Role of the Carboxyl-Terminal Lectin Domain in Self-Association of Galectin-3 † .” *Biochemistry* 37 (12): 4086–92.

- Yatime, Laure, and Gregers R. Andersen. 2013. "Structural Insights into the Oligomerization Mode of the Human Receptor for Advanced Glycation End-Products." *FEBS Journal* 280 (24): 6556–68.
- Yeşilkaya, E., P. Cinaz, N. Andıran, A. Bideci, Hatun, E. Sarı, T. Türker, et al. 2017. "First Report on the Nationwide Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes among Children in Turkey." *Diabetic Medicine* 34 (3): 405–10.
- Yoo, B. C., S. H. Hong, J. L. Ku, Y. H. Kim, Y. K. Shin, S. G. Jang, I. J. Kim, S. Y. Jeong, and J. G. Park. 2009. "Galectin-3 Stabilizes Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein Q to Maintain Proliferation of Human Colon Cancer Cells." *Cellular and Molecular Life Sciences* 66 (2): 350–64.
- Yoshii, Tadashi, Tomoharu Fukumori, Yuichiro Honjo, Hidenori Inohara, Hyeong Reh Choi Kim, and Avraham Raz. 2002. "Galectin-3 Phosphorylation Is Required for Its Anti-Apoptotic Function and Cell Cycle Arrest." *Journal of Biological Chemistry* 277 (9): 6852–57.
- Younessi, Parisa, and Ali Yoonessi. 2011. "Advanced Glycation End-Products and Their Receptor-Mediated Roles: Inflammation and Oxidative Stress." *Iranian Journal of Medical Sciences* 36 (3): 154–66.
- Yu, Fei, Russell L. Finley, Avraham Raz, and Hyeong Reh Choi Kim. 2002. "Galectin-3 Translocates to the Perinuclear Membranes and Inhibits Cytochrome c Release from the Mitochondria. A Role for Synexin in Galectin-3 Translocation." *Journal of Biological Chemistry* 277 (18): 15819–27.
- Zhu, Wenqin, Hiroyuki Sano, Ryoji Nagai, Kaori Fukuhara, Akira Miyazaki, and Seikoh Horiuchi. 2001. "The Role of Galectin-3 in Endocytosis of Advanced Glycation End Products and Modified Low Density Lipoproteins." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 280 (4): 1183–88.
- Ziegler, Ralph, and Andreas Neu. 2018. "Diabetes in Childhood and Adolescence - A Guideline-Based Approach to Diagnosis, Treatment, and Follow-Up." *Deutsches Arzteblatt International* 115 (9): 146–56.
- Zong, Hongliang, Angelina Madden, Micheal Ward, Mark H. Mooney, Christopher T. Elliott, and Alan W. Stitt. 2010. "Homodimerization Is Essential for the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)-Mediated Signal Transduction." *Journal of Biological Chemistry* 285 (30): 23137–46.

