MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN PREDİYABETİK VE TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA D VİTAMİNİ REPLASMANININ İLERİ GLİKOZİLLENME PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. BAHAR TEKİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN PREDİYABETİK VE TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA D VİTAMİNİ REPLASMANININ İLERİ GLİKOZİLLENME PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. BAHAR TEKİN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli katkıları nedeniyle sayın hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. Dilek GOGAS YAVUZ'a; asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Çetin ÖZENER'e; çalışmamın laboratuvar bölümünde yardımı olan Biyokimya Anabilim Dalı'ından Prof. Dr. Goncagül HAKLAR'a; sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık ihtisas eğitimim boyunca bana desteklerini esirgemeyen aileme; değerli katkılarından dolayı bölümümdeki hocalarıma; zor ve yorucu anları hem de keyifli zamanları paylaştığımız ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma; teşekkürü borç bilirim.

Dr. Bahar TEKİN

Ekim 2015

ÖZET

Amaç: D vitamini eksikliğinin Tip 2 diyabetes mellitus(T2DM) gelişiminde bir risk faktörü olduğu ve vitamin D'nin insülin sekresyonu ve insülin direnci üzerinde rolü olduğuna dair güçlü veriler vardır. Bu çalışmada; D vitamin eksikliği olan prediyabetik ve tip 2 diyabetik hastalarda d vitamini replasmanının ileri glikasyon ürünleri üzerine etkisini incelemek amaçlanmıştır

Yöntem: Çalışmaya vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan ; 40 tip 2 DM yaşları 52±7,7 ; K/E: 28/12, 40 prediyabetik yaşları 47,3±8,9; K/E:34/6 ve 40 sağlıklı kontrol yaşları 38,5±9; K/E:37/3 dahil edildi. Her üç gruba oral D vitamini 50.000 ü/Hafta 8 hafta boyunca yüklendi ve 1500 ü/Gün idame tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve 12. Hafta sonunda, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları, cilt ileri glikasyon son ürün birikimi (AGE) ,serum karboksimetillizin (CML), açlık kan şekeri, HBA1C, 25(OH)D vitamin, kalsiyum, fosfor, parathormon ve kas gücü değerlendirildi. İstatistik analizinde Mann Whitney U, T-TEST, Kruskal-Wallis test (nonparametrik ANOVA), korelasyon analizi ve multiple regresyon analizi kullanıldı.

Sonuçlar: Her üç çalışma grubunda tedavi sonrası serum 25(OH)D düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği izlendi($p<0,0001$). Her üç çalışma grubunda tedavi sonrası HbA_{1C} ve açlık kan şekeri düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi($p>0,05$). Karboksimetillizin düzeylerinde her üç grupta anlamlı artış oldu($p<0,05$). Cilt AGE birikimi diyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlendi($p<0,05$). Ancak D vitamini replasmanı sonrası her üç grupta da cilt AGE düzeylerinde anlamlı azalma izlenmedi($p>0,05$). Cilt AGE birikimi ile HbA_{1C} düzeyi arasında pozitif korelasyon izlendi($r =0.32, p<0.001$). Serum 25(OH)D düzeyleri ile HbA_{1C} ve cilt AGE düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi($p>0,05$) ve serum karboksimetillizin düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi($r=0,28$, $p<0,0001$). Tedavi sonrası kas gücünde her üç grupta anlamlı artış saptandı ($p<0,0001$)

Yorum : D vitamin replasmanı serum D vitamin düzeylerini arttırmıştır. Ancak 3 aylık yükleme tedavi glisemik parametreler üzerinde anlamlı bir düşüşe yol açmamıştır. Serum karboksimetillizin düzeyleri tedavi sonnrası anlamlı olarak artmıştır

Bu sonuç literatürdeki ilk bulgudur. Cilt AGE birikiminin daha uzun dönemli olduğu göz önüne alındığında uzun dönemli takipler ve serum AGE ölçümleri ile D vitamini ve ileri glikozilasyon ürünleri metabolizması arasındaki bağlantı anlaşılabilecektir.

ABSTRACT

Aim: There is strong evidence regarding vitamin D being a risk factor for Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and that vitamin D has a role on insulin secretion and resistance. The risk for developing diabetes was found to be higher in those with vitamin D deficiency compared to the healthy people. In the current study, we aimed to investigate the effects of vitamin D on advanced glycation end-products in prediabetic and type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency.

Methods: 40 type 2 diabetic patients with a mean age of 52±7,7 years (F/M: 28/12), 40 prediabetic patients with a mean age of 47,3±8,9 (F/M: 34/6), and 40 healthy controls with a mean age of 38,5±9 (F/M: 37/3) with the levels of vitamin D <20 ng/ml were included in the current study. All three groups were given oral vitamin D 50.000 U/w as loading dose for 8 weeks and it was tapered to maintenance dose to 1500 U/d. All three groups were evaluated with pretreatment and 12th week measurements of height, weight, waist circumference, systolic/diastolic blood pressures, advanced glycation end-products (AGE) in skin, serum CML, fasting blood glucose, HbA1c, 25(OH) vitamin D, calcium, phosphorus, parathormone and their muscle strengths were assessed. Mann Whitney U, T/Test, Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA), correlation analyses and multiple regression analyses were used for statistical analyses.

Results: All three groups showed statistically significant increase in their serum 25(OH) vitamin D levels ($p<0,0001$). There was no significant difference in HbA1c and fasting blood glucose levels in any of the groups after the treatment ($p>0,05$). Serun CML levels increased significantly in all three groups ($p<0,05$). Skin AGE deposition was observed significantly higher in diabetic group compared to healthy control group ($p<0,05$); however there was no significant decrease in skin AGE levels in any of the groups after vitamin D replacement ($p>0,05$). Skin AGE deposition and HbA1c levels were positively correlated ($r =0.32, p<0.001$). Serum 25(OH)D levels did not show any correlation with those of HbA_{1C} and skin AGE ($p>0,05$) and showed positive correlation

to serum CML levels (r=0,28, p<0,0001). All three groups had statistically significant increase in their muscle strength after treatment (p<0,0001).

Discussion: Vitamin D replacement increased serum vitamin D levels in all three groups; however it did not result in significant decrease in glycemic parameters after a 3-month treatment. Serum CML levels significantly increased after treatment and this increase was thought to be due to weight gain. This finding is the first in literature. When AGE deposition in skin is considered a long-term effect, longer periods of follow-up and serum AGE measurements may confirm the correlation.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFPG :Alkil formil glikozil pirol

AGEs :İleri glikasyon son ürünleri

Aldimin :Schıff baz

ALEs :İleri lipooksidasyon

ALI :Arjinin-lizin-imidazol

AP-1 :Aktivatör protein-1

asetile LDL :Endojen ligandlar:AcLDL

AU :Arbitrary unit

bFGF :Temel fibroblast büyüme faktörü

CML :Karboksimetillizin

CTLD :C-terminal lektin-benzeri bölge

CRP: :C reaktif protein

CYP24 :24-hidroksilaz

CYP27B1 :1 -alfa hidroksilaz

$1,25(OH)_2D_3$:1,25-dihidroksivitamin D_3

DAD1 :Apoptotik hücre ölümü karşıtı

DBP :Vitamin D bağlayıcı protein

DM :Diabetes Mellitus

DNRAGE :Dominant negatif RAGE

HPLC :Yüksek performanslı likit kromotografisi

ICAM-1 :İntrasellüler adezyon molekülü 1

ICMA :Elektrokemüluminesans immünolojik testi

IDF :Uluslararası Diyabet Federasyonu

Ig :İmmunglobulin

IGF-1,2 :İnsülin benzeri büyüme faktör 1-2

İPTH :İntakt paratiroid hormon

KAH :Koroner arter hastalığı

HMGB-1 :Yüksek mobiliteli grup proteinler

LAMPs :Lizozomal memran ilişkili glikoprotein

MAPKs :Mitojen aktivatör protein kinaz

RANKL :Receptor actıvator of nuclear factor kappa-B ligand

MOLD :Glioksal lizin dimer

NAMPT :nikotinamid fosforibozil transferaz

NECK :Ekstrasellüler sap bögesi

NOS :Nitrik oksit sentaz

oxLDL :Okside olmuş düşük molekül ağırlıklı protein

PDGF :Trombosit büyüme faktör

PGAY :prolin- glisin-alanin-tirozin

PON :Paraoksonaz

PTH :Parathormon

RAGE :Multi ligandlı AGE reseptörü

SD :Ortalama ± standart sapma

SIRT1 :NAD bağımlı protein deasetilaz sirtuin-1

sRAGE :Plazmada endojen çözülenilen RAGE

T2DM :Tip 2 diabetes mellitus

TGF-b :Transforming growth factor

TNF-α :Tümör nekroz faktör alfa

TURDEP-I :Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I

VCAM-1 :Vasküler hücre adezyon molekül-1

VDR :İntrasellüler reseptörlerine

ŞEKİLLER

Şekil-1. İn vivo ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu.

Şekil-2. AGE/RAGE bağlanmasını takiben AGEs'in intrasellüler etkileri

Şekil-3. RAGE bağımlı oksidatif stres indüksiyonu ve NFkB aktivasyonu
Şekil-4. D vitamini sentez ve metabolizması

Şekil 5. Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları.

Şekil 6. D vitamini metabolizması ve fonksiyonunda hormonal kontrol.

Şekil-7. Vitamin D ve insülin sekresyonu

Şekil-8. Vitamin D ve insülin aktivitesi

Şekil-9. Parathormon,D vitamini ve Diyabet

Şekil-10. Cilt AGE ölçüm cihazı

Şekil-11. El dinamometresi

Şekil-12. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25(OH)D düzeyleri

Şekil-13. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası CML düzeyleri

Şekil-14. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası ciltte otofloresan ile ileri glikasyon ürünlerinin ölçümü

Şekil-15. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası el dinamometresi ile kas gücü ölçümleri

Şekil-16. HbA_{1C} ve cilt AGE , serum CML, AKŞ ve 25(OH)D korelasyon grafikleri

Şekil-17. CML ve 25(OH)D korelasyon grafiği

Şekil-18. A) PTH ve 25(OH)D düzeyleri P, sCML ve Cilt AGE arasındaki korelasyon grafikleri

TABLOLAR

Tablo 1. Kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar.

Tablo 2. Diyabetik Komplikasyonların Oluşum Mekanizması

Tablo 3. AGEs reseptörlerinin yapısı ve fonksiyonu

Tablo 4. 25(OH)D düzeyi ve düzeye göre durumun tanımlanması

Tablo 5. Deneklerin demografik verileri

Tablo 6. D vitamini replasmanından önce ve sonra vücut ağırlığı ve kan basıncı değerleri

Tablo 7. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri

Tablo 8. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası glisemik parametreler

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... İ
ÖZET ..... İİ
ABSTRACT ..... İV
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... Vİ
ŞEKİLLER ..... Viİİ
TABLOLAR ..... İX
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diabetes Mellitus 3
2.1.1. Tip 2 diyabet sıklığı ve önemi 3
2.1.2. Diyabetin kronik komplikasyonları 5
2.1.3. Komplikasyonların patogenezi 5
2.2. İleri glikasyon son ürünleri 6
2.2.1. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve biyokimyası 7
2.2.2. AGEs reseptörleri yapısı ve fonksiyonu 8
2.2.3. AGEs klirensi 13
2.2.4. İleri glikasyon ürünlerinin doku ve hücre düzeyinde etkileri 14
2.2.5. Diyabet komplikasyonları ve AGEs 16
2.2.6. AGE ölçüm yöntemleri 20
2.2.7. AGEs oluşumunun engellenmesi 21
2.3. D Vitamini 22
2.3.1. D vitamini metabolizması 22
2.3.2. D vitamini fonksiyonları 24
2.3.3. D vitamininin hedef doku yanıtları 26
2.3.4. D vitamini eksikliği ve tanısı 29
2.4. D vitamini ve tip 2 diyabetes mellitus 34

2.5. D vitamin eksikliği, Tip 2 DM ve ileri glikasyon son ürünleri 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Denek Seçimi 40
3.2. Çalışma Yöntemi 40
3.3. Değerlendirilen Parametreler 41
3.3.1. Biyokimyasal tetkikler 41
3.3.2. El dinamometresi ile kas gücü ölçümü 42
3.3.3. İstatiksel değerlendirme 42
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA VE YORUM 54
6. KAYNAKLAR 63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabetes mellitus(T2DM) hiperglisemi, insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterize metabolik bir hastalıktır[1]. Obezite ve sedanter hayat biçimi ile beraber global bir sağlık problemi haline gelmiştir[2]. T2DM'un patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin de rolü olduğu bilinmektedir.T2DM'de beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile birlikte oluşan hiperglisemi, metabolik bozukluklardan sorumludur[3].

T2DM ileri evrede mikrovaskuler ve makrovaskuler komplikasyonlarla karşımıza çıkan metabolik bir hastalıktır. Yüksek glukoz konsantrasyonlarında dolaşımdaki veya dokulardaki proteinlerin non-enzimatik glikasyonu ile ileri glikasyon son ürünleri(AGEs) oluşmaktadır[4]. İleri glikasyon son ürünleri etkilerini ya proteinlerin üç boyutlu yapısını değiştirerek ya da AGEs reseptörlerini aktive ederek gösterirler[5]. AGEs reseptörünün uyarılması, ikincil mesajcılar aracılığıyla transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna, buna bağlı olarak sitokinler ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımına neden olmaktadır[6]. Böylece ileri glikasyon son ürünleri makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların oluşumuna katkı sağlamaktadır[7,8]. Klinik ve laboratuvar çalışmalarda AGEs inhibitörlerinin diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir[9].

D vitamini sekosteroid yapıda bir hormondur. D vitamini ultraviole radyasyon aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden ciltte sentezlenir. Ayrıca süt, yumurta sarısı, yağlı balıklar ve balık yağı gibi besinlerde de bulunur. Ancak D vitamininin birincil kaynağı güneşten alınan ultraviole B radyasyonu ile epidermiste üretimidir[10]. D vitamini eksikliği tüm dünyada gittikçe artan global bir sorun haline gelmiştir. D vitamini eksikliğinin risk faktörleri arasında birincil sırayı güneş ışığına yetersiz maruziyet almaktadır[11]. D vitamini düzeyi mevsimsel farklılıklardan önemli oranda etkilenmektedir ve yaz aylarında kışa göre D vitamin düzeyleri daha yüksektir[12].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin vücutta birçok dokuda bulunduğu gösterilmiştir. D vitamininin kemik metabolizmasının yanı sıra kanser, T2DM, immun , kardiyovasküler ve metabolik sistemler üzerinde etkisi

olduğu gösterilmiştir ve T2DM gelişiminde modifiye risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır[13]. Yapılan laboratuvar çalışmalarında 1,25-dihidroksivitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$)'ün ileri glikasyon parametrelerini azalttığı gösterilmiştir[14]. D vitamininin prediyabetik hastalarda T2DM'a progresyonu önlediği ve azalttığına dair çalışmalar vardır[15]. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda D vitamininin T2DM üzerine etkisini insülin sekresyonu ve sensitivitesini arttırarak, sistemik inflamatuar yanıtı azaltarak gösterdiği bulunmuştur[16,17,18].

Bu çalışmada; D vitamini eksikliği olan T2DM, prediyabetik ve sağlıklı bireylerde D vitamini replasmanının ileri glikasyon parametreleri üzerine olan etkisinnin araştırılması amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tip 2 diyabet sıklığı ve önemi

Diabetes Mellitus (DM), immün, genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, birçok sistemik komplikasyona neden olan kronik, metabolik bir hastalıktır[19].

Diyabet global bir sorundur. Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) dünya genelinde 382 milyon kişinin, yetişkin nüfusun %8,4'ü diyabet hastası olduğunu tahmin etmektedir. Diyabet görülme prevalansının epidemik oranlara ulaştığı ve 2035 yılına kadar bu rakamın 592 milyona ulaşması beklenmektedir.

IDF'ye göre dünya çapında 316 milyon kişi yetişkin nüfusun %_6.9'u, bozulmuş glukoz toleransına sahiptir. IGT'li kişilerin %70'i orta yaş grubundadır. 2035 yılında IGT'li kişilerin sayısının yetişkin nüfusun %8'i olan 471 milyona çıkması beklenmektedir[20].

Şu anda Türkiyede 7 milyonu aşkın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir[22]. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %55'ine teşhis konmuştur. Diyabet teşhisi konan tüm bireylerin %91'i tedavi görmektedir. Teşhis edilen diyabet hastalarının %50'si tedavi hedeflerine ulaşmakta ve toplam diyabet hastalarının sadece %11'i hedeflenen tedavi sonuçlarına ulaşarak komplikasyonsuz bir hayat sürdürmektedir[23].

Geçtiğimiz on beş yılda, ulusal diyabet prevalans çalışması yapılmıştır. İlk çalışma, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP-I), 1997-1998'de yapılmış ve bu çalışmayı 2010'da yapılan TURDEP-II takip etmiştir. TURDEP-II de diyabet prevalansı %16,5 (yeni teşhis edilen %7,5) olup, bu oran Türkiye'de 6,5 milyon diyabetli yetişkine karşılık gelmektedir (günümüzde 7 milyon kişiye ulaştığı tahmin edilmektedir). IGT sıklığı

%15,9, obezite sıklığı %35,9 ve hipertansiyon sıklığı %31,3 olarak bulunmuşturSonuç olarak 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diyabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır.

Hiperglisemi ve insülin direnci makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli rol oynamaktadır[24-28]. Geniş prospektif klinik çalışmalarda hem T1DM hem T2DM'lilerde glisemi düzeyi ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir[29, 30]. Ancak glisemi düzeyleri ve komplikasyon gelişim ve progresyonu arasında liner bir ilişki yoktur[31, 32]**.**

Diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar retina, renal glomerüller ve periferik sinirleri etkilemektedir. Ayrıca diyabet hızlandırılmış aterosklerotik makrovasküler komplikasyonlarla birliktedir ve bu durum kalp, beyin ve alt ekstremite arterlerini etkileyerek çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlarla ilgili hastalıklar non-diyabetik bireylerde de görülmektedir ancak diyabetik hastalarda daha yaygın ve hızlı ilerlemektedir. Mikrovasküler patolojiler 20-74 yaş arası insanlarda körlük ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerindendir.

T2DM'li hastalarda renal diyaliz ve transplantasyon ihtiyacı hızlı olarak gelişmektedir. Son dönem böbrek yemezliği olan T2DM'li hastalarda yaşam beklentisi 3-4 yıl olarak bildirilmiştir. T2DM'li hastaların %60'dan fazlası nöropatiden etkilenmiştir ve komplikasyonlar distal simetrik polinöropati , mononöropati ve otonomik nöropati olarak gelişmektedir. Otonomik nöropati T2DM'li hastalarda erektil disfonksiyon, gastroparezi, üriner inkontinans ve nokturnal diyareye neden olabilmektedir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar 2-6 kat kadar artmıştır. Diyabetik komplikasyonların arttırdığı mortalite nedeni ile diyabetli hastaların diyabetli olmayan insanlara göre yaşam beklentileri 7-10 yıl daha kısa bulunmuştur[33].

2.1.2. Diyabetin kronik komplikasyonları

Tablo 1. Kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Sıklık ve Önemi
Diyabetik Nefropati	T2DM'li hastalarda diyabetik böbrek hasarı gelişme oranı % 5-40 arasındadır[34, 35]. T2DM'li hastalarda mikroalbüminüri ölüm riskini 2-4 kat arttırmaktadır[36]. Özellikle batı ülkelerinde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir[37].
Diyabetik Retinopati	T2DM'li hastalarda diyabetik retinopati gelişme oranı 20 yılda % 50-80 arasındadır. Diyabetik hastalar tanı aldığında % 10-20'nde diyabetik retinopati gelişmiştir[38]. Tüm DM'lilerde diyabetik retinopati prevalansı %34,6'dır[39]. 20-74 yaş arası en önemli körlük nedenidir[40].
Diyabetik Nöropati	Klinik ve subklinik diyabetik nöropati DM'li hastalarda % 10-100 arasında bulunmaktadır. Hastalık süresince diyabetik nöropati gelişme prevalansı %50'dir[41-43]. Nöropatilerin en sık nedenidir ve travmatik olmayan ampütasyonların % 50-75'nden sorumludur[44,45].
Kardiyovasküler Hastalıklar	T2DM'lilerde koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha sıktır.T2DM olanların % 60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir[37].
Periferik Arter Hastalığı Serebrovasküler Hastalık	Hızlanmış ateroskleroz nedeni ile T2DM'li hastalarda görülme sıklığı artmıştır[37].

2.1.3. Komplikasyonların patogenezi

Tablo 2. Diyabetik Komplikasyonların Oluşum Mekanizması

1) **Hiperglisemiye bağlı oluşan komplikasyon mekanizmaları**
    - **Polyol yolu aktivasyonu**
    - **İleri glikasyon son ürünleri oluşumu**
    - **Protein kinaz C aktivasyonu**
    - **Hekzoamin yolu aktivasyonu**
    - **Hipergliseminin indüklediği farklı patolojik mekanizmalar**
2) **Serbest yağ asitlerinin artışına bağlı mekanizmalar**
3) **Hiperglisemik hafıza**

2.2. İleri glikasyon son ürünleri

Hipergliseminin diyabetin komplikasyonlarındaki önemi birçok çalışma tarafından desteklenmektedir[46, 47, 48-50]. Hipergliseminin neden olduğu hücre hasarına katkı sağlayan bir diğer yol da ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumudur. Glikasyon, serbest karnobil grubu taşıyan bileşiklerin; protein, nükleik asit ve lipidlerin serbest amino grupları ile enzimatik olmayan bir şekilde reaksiyona girmeleri ile başlar. Aralarında oksidasyonunda yer aldığı ve reaktif oksijen radikallerinin de oluştuğu erken glikasyon ürünleri, bir dizi geri dönüşümsüz reaksiyon ile ileri glikasyon son ürünlerine dönüşürler[51]. AGE oluşumu glukoz konsantrasyonuna ve maruz kalma süresine bağlıdır, doğrudan hipergliseminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır[52].

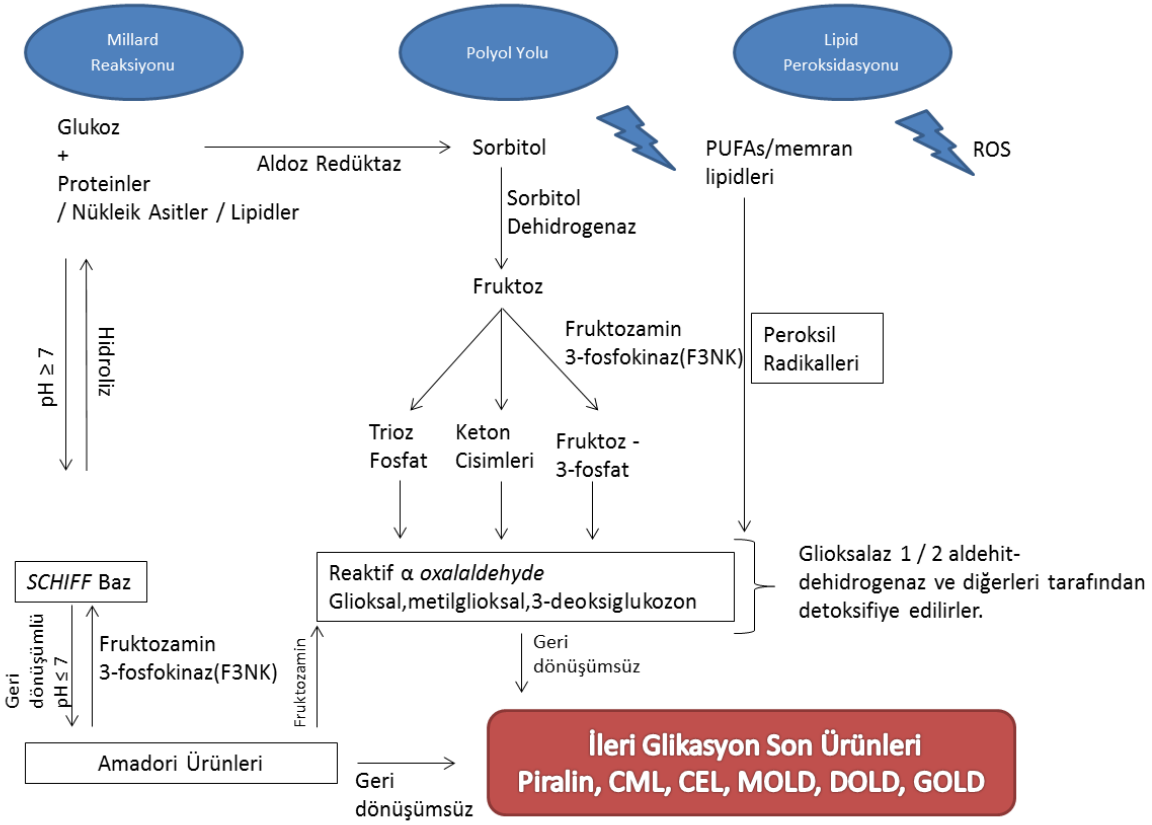
İleri glikasyon son ürünleri diyabet komplikasyonlarına, intrasellüler oksidatif stresi arttırarak katkıda bulunmaktadırlar[53-55]. Epidemiyolojik kanıtlar yüksek AGEs düzeylerinin T1DM[56], beta hücre hasarı[57-61], ve periferik insülin direnci[62,63] üzerinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu kanıtlar AGEs' in yüksek konsantrasyonlarda diyabet başlangıcında beta hücreleri üzerinde toksik etkili olduğunu gösterir. Yeni çalışmalarda modern endüstriyel yiyeceklerde AGEs'in bir pro-oksidan olarak bulunduğu ve prediyabet ve diyabete progresyona neden olduğu gösterilmiştir[64].

Yüksek glukoz düzeyleri intra ve ekstrasellüler stresi arttırarak doku hasarının gelişmesine önemli oranda katkıda bulunurlar. Bazı çalışmalar hafif oksidatif stresin

metabolizma üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir[65-67]. Fagositoz sırasında oluşan ROS'lar patojenlere karşı savunmada önemli rol oynamaktadır ve bu olay hafif oksidatif stresin metabolizma üzerindeki pozitif etkisini desteklemektedir[68]. Aynı zamanda reaktif oksijen radikallerinin artması protein, lipid ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açar. Normalde oksidan ve antioksidan sistem bir denge halindedir. Bununla birlikte proteozomlardaki proteolitik aktivitenin durması, okside protein oranını arttırır[69-77]. Ayrıca oksidan düzeylerinin artması yağların ve glukozun da oksidasyonunu arttırır ve sonuç olarak AGEs oluşumu da artar. AGEs düzeylerinin artması oksidatif stresi arttırır ve bu durumda daha fazla AGEs'in oluşumuna neden olur.

2.2.1. İleri glikasyon son ürünlerinin oluşumu ve biyokimyası

AGEs oluşumunda, ilk reaksiyon indirgenmiş şeker ya da aldehitlerin karbonil grupları ile proteinlerin serbest amino grupları arasındadır. Bu reaksiyonun ardından geri dönüşümlü olarak schıff baz (aldimin) ürünleri oluşur. Saatler içerisinde oluşan bu geri dönüşümlü form daha sonra daha stabil olan amadori ürünleri adı verilen forma dönüşür. Amadori ürünleri de geri dönüşümlüdür. $HbA_{1c.}$ ilk tanımlanmış amadori ürünüdür. Haftalar aylar içerisinde birçok reaksiyondan sonra geri dönüşümsüz olan AGEs oluşmaktadır[77] [şekil-1].



Şekil-1. İn vivo ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu. Endojen ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu 3 farklı yoldan olur; non enzimatik millard reaksiyonu, polyol yolu ve lipid peroksidasyonu. Bu üç reaksiyon esnasında ileri glikasyon ürünleri glioksal, metilglioksal ve 3 deoksiglukozon gibi bileşiklerin karbonil gruplarında oluşmaktadır. Eğer bu bileşiklerin detoksifikasyonu bozulursa geri dönüşümsüz ileri glikasyon ürünleri oluşur [79, 80, 81, 82, 83, 84].

Endojen AGEs'in laboratuvar ortamında 3 yol ile oluştuğu gösterilmiştir; non enzimatik millard reaksiyonu, polyol yolu ve lipid peroksidasyonudur. Bu üç reaksiyon esnasında AGEs; glioksal, metilglioksal ve 3-deoksiglukozon gibi dikarbonil bileşiklerinden oluşmaktadır. Laboratuvar ortamında bu bileşikler protein-karbonil reaksiyonu ile yada ileri lipooksidasyon (ALEs) ile oluşmaktadırlar. ALEs lipid peroksidasyonu sonucu oluşan reaktif dikarbonil bileşiklerinden oluşmaktadır. Laboratuvar ortamında olan lipid peroksidasyonu sonucunda alfa-oxoaldehidler denen dikarbonil bileşikleri meydana gelir[şekil-1]. Lipid peroksidasyonu reaktif oksijen radikalleri tarafından uyarılır ve ana bileşeni hücre memranındaki

poliansatüre yağ asitleridir. Bu reaksiyon sonucu daha reaktif karbonil türevleri üretilir.

Tüm bu oksidasyonlar sonucu malondialdehid [MDA], 4-hidroksi-trans-2-nonenal [HNE] ve alfa-oxoaldehid gibi glioksal, metilglioksal, 3-deoksiglukozon ve acrolein'i içeren reaktif karbonil grupları oluşmaktadır[79, 80, 82]. Bu bileşiklerden de geri dönüşümsüz olarak oluşturulan AGE'ler 3 şekilde sınıflandırılmıştır(85);

- Floresan veren ve çapraz bağla oluşan AGE'ler: Pentosidin
- Floresan vermeyen çapraz bağla oluşan AGE'ler: İmidozilium dilizin bileşikleri (glioksal lizin dimer (MOLD), alkil formil glikozil pirol (AFPG) ve arjinin-lizin-imidazol (ALI))
- Çapraz bağla oluşmayan birleşikler: Piralin ve karboksimetillizin

AGEs'ler çok kompleks ve heterojen bileşiklerdir, halen tüm yapıları aydınlatılamamıştır[86].

2.2.2. AGEs reseptörleri yapısı ve fonksiyonu

AGEs oluşumu hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile birçok farklı sinyal yolunun aktivasyonuna neden olmaktadır. En fazla çalışılan AGEs reseptörü RAGE'dir. Diğer AGEs reseptörleri; AGE reseptör kompleks [AGE-R1/OST-48, AGE-R2/80K-H, AGE-R3/galectin-3] [87-88] ve bazı çöpçü reseptör aileleridir (SR-A [89]; SR-B: CD36 [90, 91], SR-B1 [92], SR-E: LOX-1 [93];FEEL-1; FEEL-2 [94])[Tablo-3]. Bu AGEs reseptörlerinin ekspresyonu hücre ve doku tipine göre değişir yaşlanma, diyabet ve hiperlipidemi durumlarında metabolik değişiklikleri regüle ederler[95].

Tablo-3. AGEs reseptörlerinin yapısı ve fonksiyonu [*c.ott.et.al/redox biology* 2 (2014) 411-429 alıntılanmıştır] [96].

Reseptörler	Moleküler Ağırlığı	Hücre Tipi	Yapısal Özellikleri	Ligandları	Fonksiyonları
RAGE	Sequence: Fl-RAGE~43kDa sRAGE~36 kDa	Monosit/makrofaj, T-lenfosit($CD4^+$,$CD8^+$),endotelyal hücreler, mezengial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, nöronal hücreler	Yüksek asidik sitoplazmik alan, tek transmemran bölgesi, ekstrasellüler VC1 ve C2 ligand bağlayıcı bölge	S100 proteini,HMGB-1 (yüksek mobiliteli grup proteinler), β-amiloid, amiloid fibrilleri, β-integrin, Mac-1, AGEs	Endositoz, sinyal yollarını aktive ederek ROS ve inflamatuar cevapın aktivasyonu
AGE R1/OST-48	~50 kDa (sequence+WB)	Monosit/makrofaj, T-lenfosit($CD4^+$,$CD8^+$),endotelyal hücreler, mezengial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, nöronal hücreler	Plazma integral membran proteini ile birlikte tek transmembran bölgesi, integral membran proteinleri kaba endoplazmik retikulumda riboforin-1 ,2 ve apoptotik hücre ölümü karşıtı (DAD1)'den oluşur	AGEs	Endositik geri alım ve AGE-modifiye proteinlerin degradasyonu, güçlü oksidatif stres karşıtı
AGE R2/80-K-H	Sequence~26kDa WB~80 kDa	Monosit/makrofaj, T-lenfosit($CD4^+$,$CD8^+$),endotelyal hücreler, mezengial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, nöronal hücreler	Transmembran bölgesi yoktur, tirozin kalıntılarını fosforilleyerek PKC ve munc 18c'yi aktive eder	AGEs	Sinyal ile hücre aktivasyonu ve glukozidaz 2'nin regülasyonu
AGE R3/galectin-3	Sequence~26 kDa WB~32 kDa	Monosit/makrofaj, T-lenfosit($CD4^+$,$CD8^+$),endotelyal hücreler, mezengial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, nöronal hücreler	Karbonhidrat bağlayıcı C-terminal bölge, prolin-glisin-alanin-tirozin (PGAY)'dan zengin bölge, kısa N-terminal bölge	Hücre yüzeyi; IG E reseptör, kolon kanser müsin, CD66, LPS, Mac-1, Mac-3 CD98 ağır zinciri, miyelin bağlı glikoprotein, lizozomal memran ilişkili glikoprotein (LAMPs) 1 ve 2 Eksrasellüler alanda: AGEs, laminin, tenascin, fibronektin, kollajen 4, gp90/Mac-2 bağlayıcı protein	Sinyal yolu aktivasyonu
SR-A (1/2)	Sequence~50	Monosit/makrofaj, dentritik hücreler,	Sitoplazmik N-terminal bölge, transmembran	Endojen ligandlar:AcLDL (asetile LDL), oxLDL	Endositik geri alım,

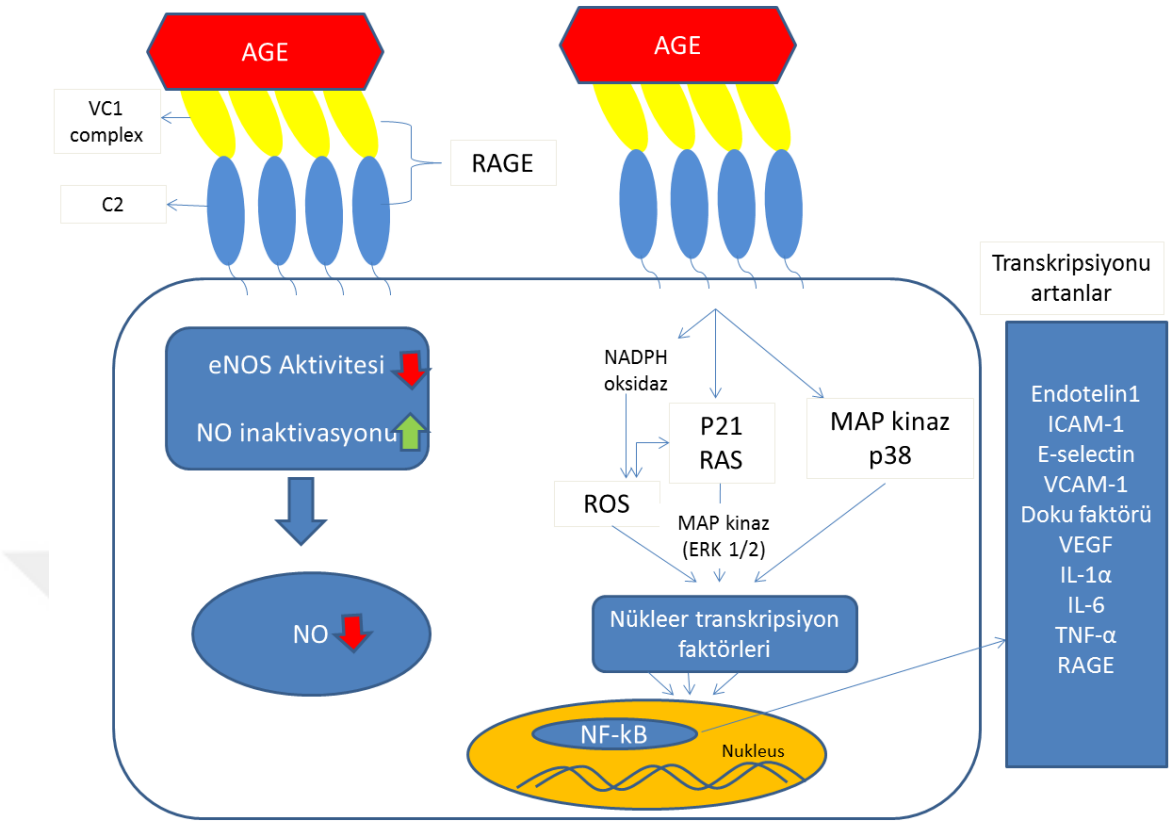
	kDa(monomeric subunit) WB~77 kDa (monomer) ~27 kDa (homotrimer)	endotelyal hücreler	bölge, ara bölge, alfa-helikal sarmal bölge, kollojen üçlü sarmal bölge, C-terminal bölge	(okside LDL), AGEs, β-amiloid; patojen tanımlama: Gram negatif bakteriyel ve Gram pozitif bakteriyel DNA, LTA	modifiye LDL ve modifiye AGEs proteini degradasyonu
SR-B/CD 36	Sequence ~53 kDa WB~88 kDa	Trombositler, endotelyal hücreler, adipositler, B-lenfositler	Palmitoillenmiş sistin kalıntılarından oluşan N ve C-terminal bölge içeren iki transmemran bölge	Endojen ligandlar: AcLDL, oxLDL, HDL, LDL, VLDL, trombospondin, uzun zincirli yağ asitleri,anyonik fosfolipidler, AGEs, apoptotik hücreler; Patojen tanımlama: Mikrobiyal diasilgliseridler, *s.aures*	Endositik geri alım, AGEs degradasyonu, hücre adezyonu, yağ asitlerinin transportunun regülasyonu
SR-B1	Sequence~60 kDa WB~76 kDa	Aktif HDL geri alımının yapıldığı hücreler (karaciğer)	Ekstrasellüler 2 transmembran bölgesi; C-terminal Cys^{462}, Cys^{470}	AcLDL, oxLDL, HDL, LDL, VLDL, anyonik fosfolipidler, AGEs	HDL'nin selektif geri alımı ,endositik geri alım, AGEs degradasyonu
SR-E/LOX-1	Sequence~31 kDa WB~50 kDa	Endotelyal hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri	Grup V C-tip lektin, kısa N-terminal sitoplazmik bölge, tek transmembran bölge, ekstrasellüler sap bögesi (NECK) ile birlikte C-terminal lektin-benzeri bölge (CTLD)	Endojen ligandlar: oxLDL, Hsp70, AGEs, apoptotik hücreler, aktive trombositler; Patojen tanımlama: *s.aures, E. coli*	Endositik geri alım ve modifiye oxLDL degradasyonu
FEEL-1/FEEL-2	FEEL-1: ~275 kDa FEEL-2: ~277 kDa	Endotelyal hücreler, monosit/makrofajlar	Tip 1 transmembran bölge; 7 *fasciclins,* 16 EGF-benzeri, 2 laminin-tip EGF-benzeri ve 1 bağlantı kısmından oluşur	Endojen ligandlar: AcLDL, AGEs, SPARC, hiyalüranik asit; Patojen tanımlama: *s.aures, E. Coli*	Endositik geri alım, AGEs, acLDL, hiyalüranik asit degradasyonu~

2.2.2.1. Multi ligandlı AGE reseptörü (RAGE)

RAGE immunglobulin (Ig) süper ailesinden bir hücre yüzey reseptörüdür. Monosit, makrofaj [97-99], T lenfosit [100-102], endotelyal hücreler[103], dentritik hücreler [104,105], fibroblastlar [106], düz kas hücreleri [99,107], nöronal hücreler, kondrositler [108], keratinositler [109] ve mezengiyal hücrelerde bulunurlar. RAGE reseptörü ligandına bağlandığında birçok sinyal yolunu aktive eder.

RAGE, AGEs'ler dışında inflamatuvar sitokinler, amfoterin, amiloid-β ve diğer fibriler proteinler ile de uyarılabilir. Diyabet ve inflamasyonda RAGE ekspresyonu artmaktadır[85]. RAGE'nin hücre dışı kısmı C tipi bölge ve V tipi bölge olmak üzere 2 bölgeden oluşur. V tipi bölge, ligand bağlanmasından sorumlu iken C tipi bölge, V tipi bölgenin stabilitesini sağlar. Bu kısmı takip eden transmembran bölge ise reseptörün membrana çapalanmasını sağlar. Transmembran bölgenin ucunda ise küçük bir intrasitoplazmik kuyruk bulunur; bu kısım hücre içi sinyalizasyonu sağlayan kısımdır[110]. 3 farklı RAGE izoformu mevcuttur. Bunlar; *soluble* RAGE (sRAGE), *full-length* RAGE ve dominant negatif RAGE (DNRAGE)'dir. Bu 3 tip reseptörün temel farkı *full-length* RAGE dışındakilerde intrasitoplazmik kuyruğun olmamasıdır. Bu nedenle hücre içi sinyalizasyonu sadece *full-length* RAGE yapabilir. Bu özellik sebebiyle DNRAGE ve sRAGE AGE etkilerini engelleyici tarzda etkilidir[111].

AGE'nin reseptörü olan RAGE'ye bağlanması ile NAD(P)H oksidaz, hücre dışı sinyal ile regüle edilen kinaz 1/2, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPKs), p21, ras, p38, Cdc42 ve Rac gibi GTPazların hücre içi sinyal yolaklarını uyarması NFκB'yi aktive eder. NFκB'nin aktivasyonu inflamatuar sitokinler, adezyon molekülleri ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonuna neden olur, proteazların sentezi indüklenir ve oksidatif streste artış olur[112][Şekil-2].



Şekil-2. AGE/RAGE bağlanmasını takiben AGEs'in intrasellüler etkileri (*Lapolla A. et al/Clin Biochem* 2005; 38:103-15'den uyarlanmıştır)(112)

AGE-RAGE etkileşimi sonucu serbest oksijen radikallerinin üretimi artar ve buna bağlı olarak NFkB'nin aktivasyonu da hızlanır. Bu etkileşim eNOS aktivitesini azaltarak NO salınımını azaltır buna bağlı olarak da endotel disfonksiyonu ve diğer vasküler hastalıklar oluşur. AGE-RAGE aracılı ROS üretimi ile NADPH oksidaz aktivasyonu, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda gen ekspresyonlarını değiştiren sinyal transdüksiyon yolaklarını etkilemektedir. Oksidatif stresle bu yolakların aktivasyonu sonucu vazokonstrüksiyon, inflamasyon gelişmekte ve protrombin gen ekspresyonu düzenlenmektedir [113].

2.2.2.1.1. Solubl RAGE

Plazmada endojen çözülenilen RAGE (sRAGE)'ler bulunmaktadır.T2DM hastalarında plazma sRAGE konsantrasyonunun üriner albümin atılımı ile pozitif

korelasyon gösterdiği bulunmuştur[114]. Böylece sRAGE düzeylerinin mikrovasküler disfonksiyon ve nefropati için erken bir belirteç olabileceği öngörülmüştür[115, 116].

AGE reseptörlerinin neden olduğu kronik inflamasyon ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile çok sayıdaki patolojik durum (kanser, ateroskeroz, periferal vasküler hastalıklar, miyokard infarktüsü, pulmoner hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, diyabetik retinopati, diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, Alzheimer hastalığı gibi) arasında ilişki bulunmaktadır [117,118].

2.2.2.2. AGE R1/OST 48 reseptörü

AGE R1 reseptörünün yapısı Tablo-4'de özetlenmiştir. AGE R1 reseptörü AGEs'e bağlanarak yapısının bozulmasına neden olup, oksidatif hasarı önlemektedir[119](Tablo 4). AGE R1'in antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri transgenik fare çalışmalarında ve AGE R1 ile transdükiyona uğramış hücrelerde gösterilmiştir(22,39-42). AGEs AGE R1 reseptörünü indüklemekle beraber, uzun süreli dışardan AGEs alımı AGE R1 reseptör düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Oksidatif stres ve inflamasyon, RAGE, TLR4, EGFR ve diğer reseptörlerin regülasyonu üzerinden; NF-kB, AP1, FOXO gibi medyatörlerin aktive olmasına neden olmaktadır. Kronik yüksek AGE düzeyleri oksidatif stres üzerinden NAD+'ı baskılar ve nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) ve NAD bağımlı protein deasetilaz sirtuin-1 (SIRT1)'in azalmasına neden olur. SIRT1'in düşük düzeyleri NFkB p65'in hiperasetilasyonunu arttırarak, TNF-alfa gibi inflamatuar medyatörlerin gen transkripsiyonunu arttırır ve insülin direncine neden olur. AGER1 etkisini ekstrasellüler yüzeyde bulunan AGE-bağlayıcı protein aracılığı ile yarışmalı olarak AGEs'e bağlanarak göstermektedir [120].

2.2.3. AGEs klirensi

NFκB'nin aktivasyonu ile çöpçü reseptörler, AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 reseptörleri AGEs bağlar ve bu reseptörler AGEs'lerin detoksifikasyon ve klirensinde rol alırlar[120]. Birikmiş AGE proteinleri, reseptör olmayan mekanizmalarla oluşan glomeruler filtrasyon ile de bozulur. Filtrasyon sonrası

proksimal tübüllerde tübüler reabsorbsiyon ya da daha ileri katabolizmaya uğrar ve idrarla atılır[121]. Serum AGEs düzeyleri ve renal fonksiyon arasında negatif korelasyon bulunmaktadır[122]. Hem hayvan hem insan çalışmalarında renal hastalık derecesi eksresyona uğrayan oksidan AGEs düzeyinin azalması ile birliktedir[123, 122,124].

2.2.4. İleri glikasyon ürünlerinin doku ve hücre düzeyinde etkileri

2.2.4.1. Lipid peroksidasyonunda artış

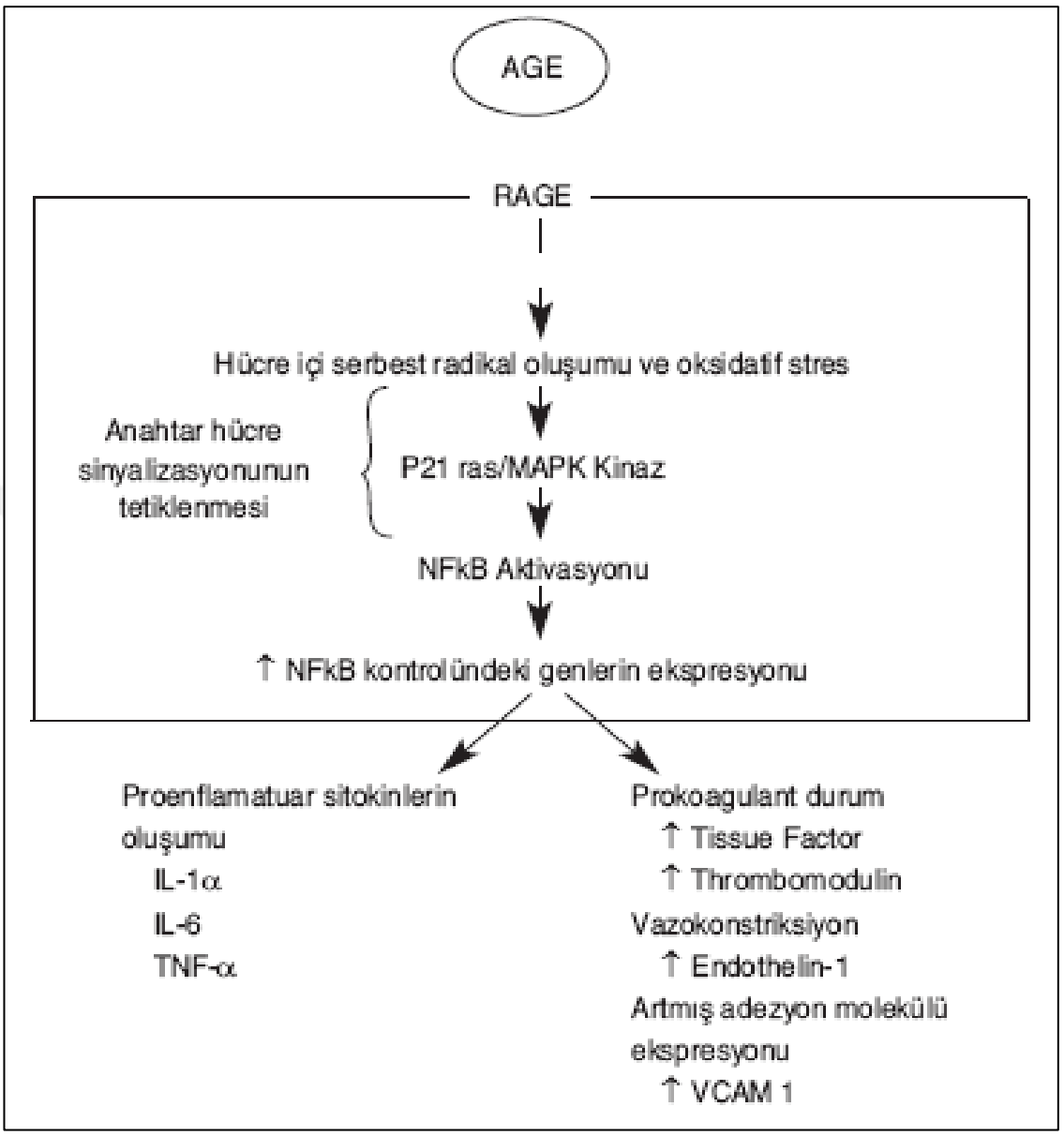
AGEs'lerin oksidatif yıkımı ve AGEs reseptörleri aktivasyonunun indüklediği oksidatif stres oksijen radikallerinin yapımında artışa neden olur. Önemli antioksidan enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz enzimi glikasyon sonucu inhibe olur. Oluşan reaktif oksijen radikalleri ayrıca endotelin-1 sentezini arttırırken nitrik oksidin seviyesini azaltır. Bu etkiler hücre ve doku düzeyinde lipid peroksidasyonu ve vazokonstrüksiyonda artışa neden olur[125].

2.2.4.2. Hücresel aktivitelerin indüksiyonu

Proteinlerin glikasyonu ve AGE reseptörlerinin bu proteinler ile aktivasyonu sonucunda VCAM-1, IL-1, TNF-α ve IGF-1A gibi sitokinlerin sentez ve salgılanması artar. İnflamatuar sitokinlerin artışına bağlı olarak mononükleer hücrelerin kemotaksisi, mitogenez, T-hücrelerin aktivasyonu ve gama-interferon yapımı artar. Hücrelerin bu şekilde uyarılmaları ile dokularda yeniden şekillenme ve bazal membranda kalınlaşma meydana gelir[125].

2.2.4.3. Proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişimler

Proteinlerin glikasyonu, proteinlerin net yüklerini ve konformasyonlarını değiştirir ve çapraz bağlanmalar sonucu oluşan protein agregatları proteazlara dirençli hale geldiklerinden yenilenmezler. Hücre zarındaki ve hücre dışındaki matriks proteinlerinin glikasyonunun hücre matriks etkileşimlerini değiştirmesiyle birlikte hücrelerin adezyon ve yayılma özellikleri etkilenir[125].



Şekil-3. RAGE bağımlı oksidatif stres indüksiyonu ve NFkB aktivasyonu (*Sıngh R. et al/Diabetologia* 2001; 44:129-146'dan uyarlanmıştır)[125]

2.2.4.4. Tromboz ve fibrinoliz üzerine etkileri

Protein glikasyonu doku ile ilgili tromboz faktörlerini artırmakla birlikte trombomodülin sentezini azaltır. Trombosit agregasyonunu arttırır, serin proteaz inhibitörü PAI-1 sentezini arttırır ve fibrin stabilizasyonuna neden olur. Böylece

trombositlerin yaşam süresi kısalır, yapışkanlıkları artar. Fibrin ve fibrinojenin plazmine duyarlılıkları azalır, antitrombin III'ün fonksiyonları baskılanır[126].

2.2.5. Diyabet komplikasyonları ve AGEs

Diyabette çeşitli organlarda AGEs birikimi hiperglisemi ile artarak organ hasarına sebep olur. Glisemik kontrol ve bunun sonucundaki vasküler komplikasyonların AGE düzeyi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

2.2.5.1. Diyabetik nefropati ve AGEs ilişkisi

Böbrek, AGEs ilişkili hasar için bir hedef olup ayrıca AGEs klirensinde majör organ olması sebebi ile AGEs düzeyinin belirleyicisidir[127]. AGEs'in insan mezengiyal hücre kültüründe hücre apoptozunu ve VEGF ekspresyonunu uyardığı gösterilmiş olup, bu olayın glomerüler kapillerlerin fonksiyon ve yapısının devamlılığında önemli rolü olduğu gösterilmiştir[128, 129]. Diyabet hastalarında bu olay glomerüler hiperfiltrasyon ve erken renal disfonsiyona yol açabilmektedir. AGEs'in MCP-1'i aktive etmesi ile mezengial hücrelerde, mezengiumda monosit infiltrasyonu meydana gelmekte ve AGEs-RAGE kompleksi profibrojenik ve proinflamatuar sitokinleri aktive ederek mezengial hücre disfonksiyonuna neden olmaktadır[130].

Tip 4 kollojen ve laminin non-enzimatik glikasyon sonucu negatif yüklü proteoglikanlarla etkileşime girip vasküler geçirgenliği arttırır. AGEs'in oluşumu ile değişen matriks birleşimi ve ektravaze proteinlerde oluşan kovalent çapraz bağlar, diyabetik glomerulosklerozu uyarır[131]. AGEs; insülin benzeri büyüme faktör 1-2 (IGF-1,2), trombosit büyüme faktör (PDGF), transforming *growth factor (TGF-b)*'ün mezengial hücrelerde salınımını arttırarak tip 4 kollojen, laminin ve fibronektinin dönüşüm ve üretiminde rol alır[132].

AGEs ROS üretimini arttırarak proksimal tübül hücrelerinde de-novo protein sentezini inhibe eder[133]. AGEs TGF-b'yi aktive ederek diyabetik nefropatide tubulointerstisyel fibroziste majör etyolojik ajan olarak rol oynamaktadır[134].

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda renal AGEs artışının; glomeruler bazal membran kalınlaşması, mezangial genişleme, glomerulosklerоz, tubulointerstisyel

fibroz ile ilişkili olduğu görülmüştür[37]. Bazı AGE inhibitörlerinin renal patolojik değişiklikleri azalttığı, RAGE reseptör hedefli tedavilerin nefropatiyi hafiflettiği gösterilmiştir[47,48].

2.2.5.2. Diyabetik retinopati ve AGEs ilişkisi

AGEs'in diyabetik retinopatinin progresyonunda, retinal hücrelerin ölümü ve disfonksiyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir[135]. Yapılan çalışmalarda AGEs birikiminin retina müller hücrelerinde temel fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) üretim ve aktivasyonunu arttırarak retinopati gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir[136]. Yapılan bazı çalışmalarda yine T2DM'li hastalarda N-CML'nin non-proliferatif retinopati gelişiminde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir[137].

AGEs progresif biçimde retina ve lenste birikerek vizyonu etkilemektedir[138].Retinal damar duvarında biriken AGEs'ler vasküler oklüzyona neden olmakta ve retinal endotelyal hücrelerde vasküler geçirgenliği arttırarak vasküler sızıntılara neden olmaktadır[139]. Damar duvarında oluşan çapraz bağlı modifiye proteinler vasküler sertliği artırmakla birlikte, ekstrasellüler matriks proteinlerinin modifikasyonu perisitlerin adhezyonunu azaltarak retinal hasara neden olmaktadır[140,141].

AGE-RAGE kompleksi sinyal yollarını aktive edip ROS, inflamatuar markerlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve adhezyon moleküllerinin salınımını arttırarak retinopatiye katkıda bulunmaktadır. Bu kompleks perisit hücrelerinde apoptoza ve perisit hücrelerinin kaybına neden olmaktadır[142].

AGEs'in VEGF'ü ekspresyonunu arttırarak anjiogenezis ve neovaskülarizasyonu stimüle edip proliferatif retinopatinin patogenezinde rol oynadığı gösterilmekle beraber[143], retinal hücrelerde artmış IL-6 düzeylerinin anjiyogenez ve VEGF expresyonunu uyardığı gösterilmiştir[144]. Ayrıca lokal hipoksi, inflamatuar sitokin düzeylerinin artması, AGEs ve ROS diyabetik retinopatide VEGF gen ekspresyonunu arttırmaktadır[145]. Yapılan in vitro çalışmalarda AGE'nin VEGF aracılığıyla hücre içi hücre adezyon molekülü-1 (intracellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)'in ekspresyonuna sebep olarak

retinal mikrovasküler endotel hücrelerine lökosit adezyonunu artırdığı gösterilmiştir[52].

Tüm bu bilgiler ışığında AGEs'lerin; dokularda AGEs birikimi ve AGEs sinyal yolaklarının aktivasyonu ile çeşitli patolojik durumlara neden olarak, diyabetik retinopati gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir[136].

2.2.5.3. Diyabetik periferik Nöropati ve AGEs ilişkisi

Yapılan çalışmalarda AGE-RAGE aksının diyabetik ayakla birlikte olan diyabetik nöropatinin patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir[146]. Doku ve hücrelerde glukoz düzeylerinin artması periferik sinirlerde polyol yolu ve glikolitik yolun aktivasyonunun artmasına neden olmaktadır[147].

Diyabetik periferik sinirlerin akson ve schwan hücreleri üzerinde CML birikiminin artmış olduğu gösterilmiştir[148]. AGEs birikiminin periferik sinirlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir. İn vitro yapılan çalışmalarda nöronal hücrelerin ve schwann hücrelerinin AGEs ile inkübasyonunun ardından hücre ölümü gerçekleştiği görülmüştür[149]. Diyabetik hastalarda periferik sinir liflerinin kaybı AGEs birikimi ile açıklanmakla birlikte nörofilament ve tubulinlerin AGEs ile modifikasyonu aksonal transportta bozukluğa neden olabilmektedir[150]. Aksonal transportun kesilmesi sinir liflerinde atrofi ve dejenerasyonun gelişmesine neden olmakta ve sinir liflerinde biriken AGEs demiyelinizasyona neden olmaktadır[151].

İn vitro deneysel çalışmalarda oksidatif stresin neden olduğu ileri glikasyonun Na^{+}-K^{+} ATPaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir[152]. Yapılan çalışmalarda ileri glikasyonun Na^{+} -K^{+}-ATPaz aktivitesini azaltarak motor nöron iletim hızını azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak. AGEs vazodilatasyonu aktive eden NO sentaz aktivitesini azaltarak, periferal sinirlere giden kan akımını azaltmış ve hipoksiye neden olmuştur[153, 154]. Tüm bu olaylar sonucunda, RAGE'nin endo-peri nöral kan damarlarının endotelyal hücrelerinden eksprese edildiği ve AGE-RAGE kompleksinin periferal nöropatide rol oynadığı gösterilmiştir[6].

AGE-RAGE kompleksi endotelyal hücrelerden NFkB ve aktivatör protein-1 (AP-1) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) ekspresyonu, IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin salınımını arttırır[155]. AGEs oluşum ve birikimi periferik sinirlerde, ya direk olarak proteinlerin yapısı ve fonksiyonunu değiştirerek ya da indirek olarak reseptörlerini aktive ederek diyabetik nöropati gelişimine neden olur[156]. AGE-RAGE kompleksi periferik sinirlerde endonöral vasküler disfonksiyon yaparak mikroanjiyopati gelişimine yol açmaktadır[147].

Tüm bu bilgiler ışığında diyabetik hastaların periferik sinirlerinde AGEs düzeylerinin artmış olduğu gösterilmekle birlikte epinöriyal, perinöryum ve endonöriyal damarlarda AGEs birikiminin olması; AGEs-RAGE yolağı sonucunda oluşan mikroanjiopatinin nöropati gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir[59].

2.2.5.4. Ateroskleroz ve AGEs ilişkisi

Diyabet aterosklerotik vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Polyol yolunun aktivasyonu, oksidatif stresin artması, proteinkinaz c aktivasyonu, vasküler inflamasyon ve inflamatuar sitokinlerin expresyonunun artması diyabetik vasküler komplikasyonların nedenlerindendir[157].

Ateroskleroz, uzun dönem diyabetin en ciddi sonucudur ve bu hastalarda ölümün en önemli sebebidir. Diyabette LDL'nin artmış glikasyonu LDL'nin reseptörü tarafından tanınmasını önler ve serum klirensini azaltır[158]. Glikasyona uğramış LDL makrofaj çöpçü reseptörleri tarafından alınır ve köpük hücresi oluşumuna neden olur. LDL'nin aksine HDL'nin glikasyonu onun metabolizmasını artırır. Ayrıca HDL'nin glikasyona uğraması ters kolesterol taşınımındaki etkinliğini de azaltmaktadır[159]. HDL yapısında bulunan paraoksonaz (PON) enziminin glikasyona uğraması, onun LDL'yi oksidasyondan korumadaki etkinliğinin azalmasına yol açmaktadır[160].

Bunlar dışında arter duvarındaki kollajendeki artmış AGE oluşumu damar yapısındaki rijiditeyi arttırarak ateroskleroz sürecine katkı sağlamaktadır. Damar yapısında AGE bağlanmış kollajen, LDL'yi bağlayarak plak oluşumunu hızlandırır. AGE bu etkileri dışında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (insulin-like growth factor

1, IGF-1) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) gibi sitokinlerin salınımını artırır. Bu sitokinlerin monosit ve makrofajların migrasyonunu arttırmak dışında düz kas hücre proliferasyonunu da artırarak plak oluşumunu hızlandırdığı izlenmiştir[112].

2.2.5.5. Diabetik kardiyomiyopati ve periferik arter hastalığı AGEs ilişkisi

AGEs oluşumu sırasında meydana gelen molekül içi kollojen çapraz bağları; arteriyel ve miyokardiyal kompliyansın azalmasına ve vasküler sertliğin artmasına yol açarak diyastolik disfonksiyon ve sistolik hipertansiyona sebep olmaktadır[63]. Yapılan bazı çalışmalarda floresan bir AGEs olan pentosidin'in yüksek serum düzeylerinin CIMT ve arteriyel sertlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[64, 161].

2.2.6. AGE ölçüm yöntemleri

Erken glikasyon ürünlerinin (Amadori ürünleri) ölçümü, diyabetik hastalarda metabolik kontrolü değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan parametre HbA_{1C}'dir ve 4-8 haftalık dönemde meydana gelen glikasyonu temsil etmektedir. Bu parametre için tavsiye edilen ölçüm yöntemi yüksek performanslı likit kromotografisi (HPLC)'dir. Amadori ürünlerinden olan fruktozaminin ölçümüyle de son 2 haftalık glisemi düzeyleri hakkında bilgi edinilmektedir.

Ara dönem glikasyon ürünlerinin değerlendirilmesinde metilglioksal, glioksal, 3-deoksiglukozon kullanılmaktadır. Metilglioksal ve glioksal ölçümü için HPLC ve gaz kromotografi/kütle spektrometri yöntemleri kullanılmaktadır.

AGEs düzeyleri ölçümünde florometrik ve kalorimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Pentosidin ve CML düzeyleri ölçümünde yüksek performanslı likit kromotografi [HPLC][32,35], immünoblot enzim-bağlı immunosorbent ölçümü [ELISA][44] ve kütle spektroskopisi kullanılmaktadır. Pyralin düzeyleri ELISA yöntemi ile, eğer yüksek konsantrasyonlarda ise HPLC yöntemi ile ölçülebilmektedir[112]. sRAGE düzeylerinin ölçümünde ELISA yöntemi kullanılmaktadır. İmmunohistokimya ile aterosklerotik plaklardaki köpük hücrelerinde artmış AGEs birikimi ölçülmüştür[43].

Bunların dışında cilt otofloresans yöntemi gibi dokudaki CML ve pentosidin düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılan, uzun dönem glisemik düzeyleri gösteren invaziv olmayan bir yöntem geliştirilmiştir. Cilt otofloresansının diyabet ve son dönem böbrek yetmezliği için kardiyovasküler mortalitenin belirteci olduğu gösterilmiştir. Son yayınlarda diyabetik retinopati hariç diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla cilt otofloresansı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir[162, 56-58]. Ancak bu yöntemin özgüllüğünün ve duyarlılığının uzun dönem çalışmalarla valide edilmesi gerekmektedir.

2.2.7. AGEs oluşumunun engellenmesi

AGE'lerin biyolojisi anlaşıldıkça yan etkilerine karşı inhibisyon stratejileri geliştirilmektedir. Bu yaklaşımlar:

- AGE'lerin oluşumlarının azaltılması ya da önlenmesi
- AGE çapraz bağının kırılması
- AGE-RAGE etkileşiminin önlenmesi

AGE yapımının inhibisyonu (Aminoguanidin, OPB-9195, LR türevleri, pridoksamin)

Çapraz bağ kırıcılar (PTB, ALT-711, TRC4186, C36)

RAGE blokajı (sRAGE, RAGE antikorları)

Eksojen AGE maruziyetinin azaltılması (Beslenme alışkanlıklarında değişiklik, AST-120)

Antioksidan aktivite ve/veya metal şelasyonu yapanlar (aspirin, ibuprofen, indometazin D-penisilamin, desferoksamin ve flavonoidler ve piaglitazon)

Diğer yöntemler (Aldoz redüktaz inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, metformin, tiamin ve benfotiamin)

AGE inhibitörleri ve çapraz bağ kırıcıları AGE-ilişkili patolojilerin tedavisinde farklı rollere sahiptirler. İnhibitörler AGE oluşum oranını azaltırlar ancak uzun ömürlü doku proteinleri üzerinde yeni oluşmuş AGE çapraz bağlarını geri

döndüremezler. Çapraz bağ kırıcıları AGE çapraz bağlarını geri döndürebilirler ancak bunlar da AGE oluşumunu önleyemezler. Kombinasyon tedavisinin, inhibitör ve kırıcı ajanlar birlikte, ileri glikasyon ile sonuçlanan patolojik durumlarda en etkili terapötik yaklaşım olabileceği düşünülmektedir [163].

Bu bileşikler AGE oluşum basamaklarını etkileyerek AGE oluşumunu azaltan bileşiklerdir. Yapılan çalışmalarda ileri glikasyon inhibisyonunun diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati komplikasyonlarını azaltıcı etkileri saptanmıştır[113].

2.2.7.1. Eksojen AGE maruziyetinin azaltılması (Beslenme alışkanlıklarında değişiklik, AST-120)

Besinlerde bulunan indirgeyici şekerler, proteinlerle ve amino grubu içeren diğer moleküllerle reaksiyona girebilmektedir. Besinlerdeki şekerler ayrıca proteinlerle tepkimeye girmeden de kendiliğinden oksitlenerek ya da özellikle pişirilme sırasında parçalanarak aldehid ve ketonlar oluşturur. Oluşan aldehid ve ketonlar proteinlerle reaksiyona girerek glikasyon ara ürünleri ile glikasyon son ürünlerini oluşturur. Yapılan çalışmalarda özellikle yüksek sıcaklıkta pişirilmiş/kızartılmış yiyeceklerde AGE düzeylerinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir[164].

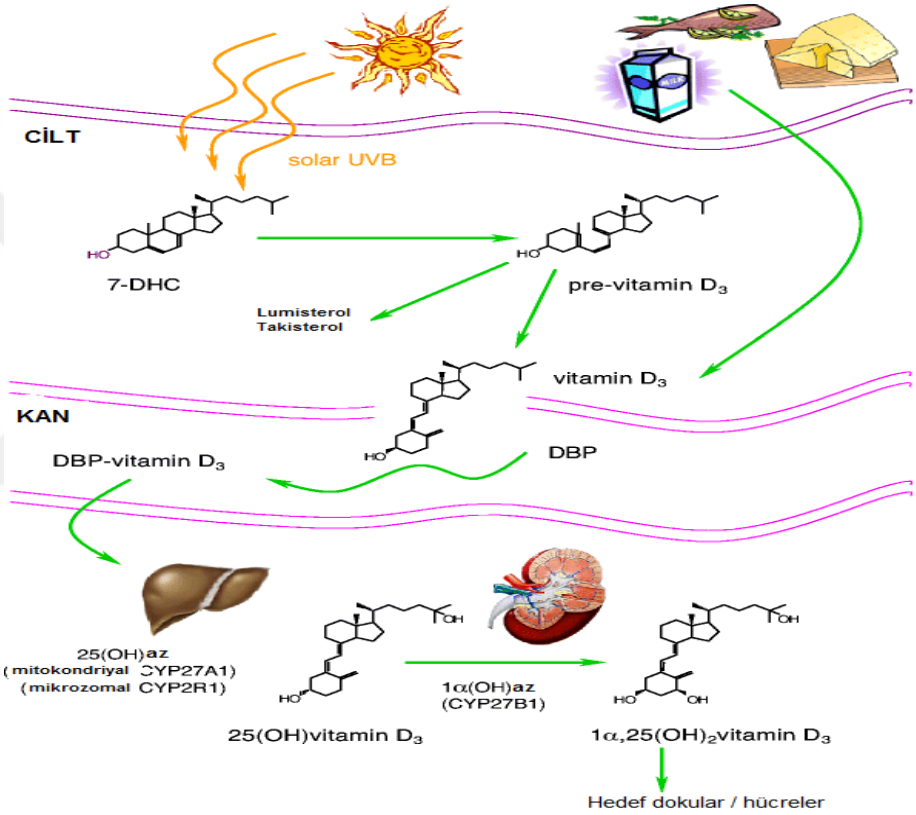
Diyetle beraber alınan AGE'lerin absorbsiyonunun inhibe edilmesinde oral adsobent olan AST-120'nin kronik kullanılmasının kronik renal yetmezliğin ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir. Kronik renal yetmezliği olan non-diyabetik bireylerde AST-120 kullanımı ile bu bileşiğin CML'ye bağlanarak AGE serum düzeyinin düşmesine neden olduğu gösterilmiştir[165].

2.3. D Vitamini

2.3.1. D vitamini metabolizması

D vitamini sekosteroid yapıda bir hormondur UV radyasyonun etkisiyle ciltte 7 -dehidrokolesterolden sentezlenir. Vitamin D'nin iki formu vardır; Vitamin D_2 (Ergokalsiferol) ve vitamin D_3 (Kolekalsiferol) [166]. D vitamini metabolizması şekil 4'de gösterilmiştir.

D vitamininin hedef dokularda etkisini gösterebilmesi için biyolojik olarak aktif formuna dönüşmesi gerekmektedir[167, 168]. D vitamini kanda vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerde bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla (CYP2R1, CYP2D11, CYP2D5) C-25 bölgesinden hidroksile edilerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oluşur. 25(OH)D, DBP ile böbreğe taşınır ve vitamin D'nin kanda bulunan majör formudur. Böbrekte renal proksimal tübülde 1 alfa-hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksile edilerek, hormonal aktif formu olan 1.25-dihidroksivitamin D_3'e dönüşür[169][Şekil-4].



Şekil-4. D vitamini sentez ve metabolizması *[Mathieu,C. ve ark.nın "Vitamin D and diabetes" adlı makalesinden uyarlanmıştır[170]].*

Artmış PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, enzimi indükler ve $1,25(OH)_2D_3$ üretimini arttırır. $1,25(OH)_2D_3$ buna karşılık PTH sentez ve sekresyonunu baskılar ve $1,25(OH)_2D_3$ sentezinde negatif bir geribildirim mekanizması oluşturur[171]. Fosfotürik bir hormon olan FGF-23 ise, proksimal renal tübül hücrelerinde 1 alfa-hidroksilaz enziminin mRNA ekspresyonunu inhibe ederek renal $1,25(OH)_2D_3$ yapımını baskılar. Aynı zamanda 24 hidroksilaz enzimini indükler ve vitamin D'nin

inaktif formu olan 24,25$(OH)_2D_3$ yapımını arttırır. 1,25$(OH)_2D_3$ de FGF-23'ü uyararak bir geribildirim mekanizması oluşturur[172].

C-1 alfa hidroksilasyonu esas olarak proksimal böbrek tübülünde gerçekleşir fakat bunun dışında monosit-makrofajlarda, plasentada[173-175], gastrointestinal sistem, cilt, damarlar, osteoblast ve osteoklastlarda, memeli epitelyum hücrelerinde de gerçekleştiği gösterilmiştir[176, 177]. Böbrek dışı 1,25$(OH)_2D_3$'ün farklı fonksiyonlar gösterdiği, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon, hormon üretimi ve immun fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir[178]. 1,25$(OH)_2D_3$'ün böbrek dışında üretimi farklı mekanizmalarla kontrol altında tutulmaktadır. Örneğin makrofajlardaki üretim, PTH düzeyinden etkilenmez, interferon gama ve lipopolisakkaritlerden gelen uyarılarla direk artar[179].

Mitokondriyal P450 enzimi olan 24-hidroksilaz (CYP24), hem 25$(OH)D_3$'ü, hem de 1,25$(OH)_2D_3$'ü hidroksile eder[124]. Bu enzim esas olarak 1,25$(OH)_2D_3$'ün katabolizmasını hızlandırarak hedef dokulardaki miktarını azaltır ve bu enzimin esas fonksiyonu D vitamini inaktivasyonudur. Sonuç olarak 24,25$(OH)_2D_3$ oluşur.

2.3.2. D vitamini fonksiyonları

Aktif D vitamininin (1,25$(OH)_2D_3$) en önemli etkisi, enterosit diferansiasyonunu ve intestinal kalsiyum emilimini sağlamaktır. Paratiroid bezinden PTH salınımını baskılamak, intestinal fosfat emilimini arttırmak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve kemik rezorpsiyonu ve PTH ile uyarılmış osteoklast aktivasyonunu düzenlemek de aktif D vitamininin işlevleri arasındadır. Bu işlevlerde 1,25$(OH)_2D_3$, plazma kalsiyum ve fosfat düzeylerinin normal düzeylerinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

1,25$(OH)_2D_3$, vitamin D intrasellüler reseptörlerine (VDR) bağlanarak hedef dokulardaki etkisini gösterir[180]. VDR, steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesi olmakla birlikte retinoik asit reseptörü ve tiroid hormon reseptörü ile oldukça benzerdir[181]. VDR hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerinde bulunur. İnsanlarda VDR'yi kodlayan gen 12. kromozomda bulunur ve 1,25$(OH)_2D_3$'ün VDR'ye bağlanması vitamin D kontrolündeki genlerin transkripsiyonuna neden olur[182]. Vitamin D'nin genomik etkileri VDR aktivasyonu ile ortaya çıkar.

Vitamin D reseptörleri pankreas adacık hücreleri, mononükleer hücreler, lenfositler, beyin, hipofiz, tiroid, meme, karaciğer, böbrek, kalp kası, deri, kolon ve ince barsak, prostat bezi, gonadlar ve osteoblastlar gibi birçok dokuda bulunmaktadır[182][Şekil 5].

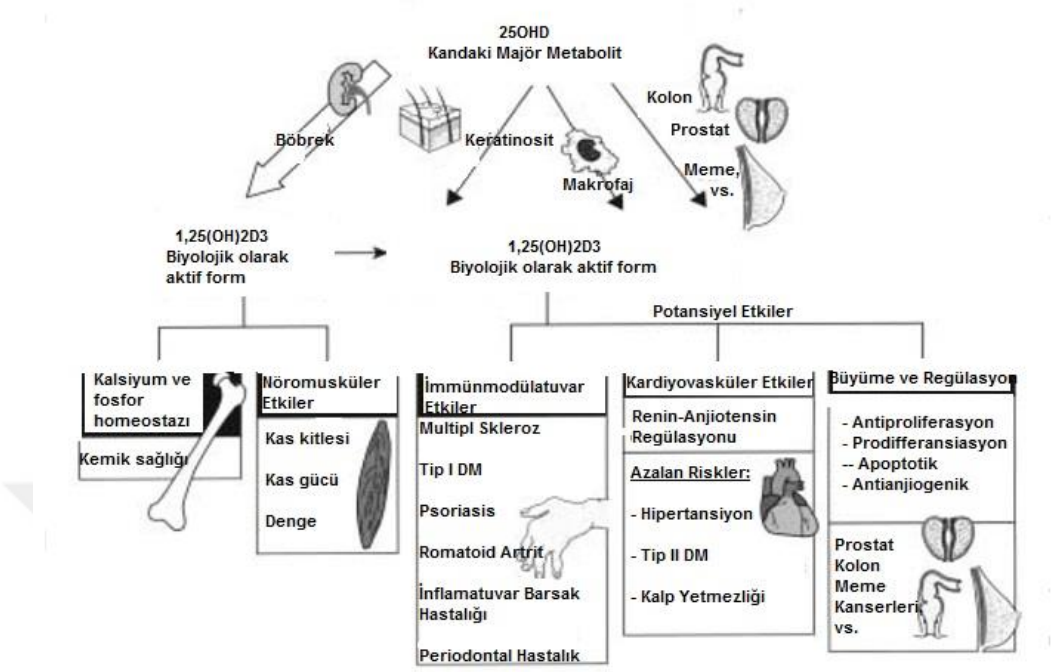
D vitamininin VDR aracılığıyla etkilediği bazı hedef genler şunlardır:

- Kalsiyum ve fosfat taşıyıcıları ile onların böbrek ve ince barsakta bulunan iyon pompaları[183, 184].
- NF-kB ligandının osteoklastik differansiyasyon faktörü reseptör aktivatörü-RANKL (Mevcut osteoklast aktivitelerini arttırıp ömürlerini uzatarak yeni kemik oluşumu için yer açılmasını indükler)[185-186].

Ayrıca aktif vitamin D;

- Bazı dokularda ksenobiyotik bileşiklerin yıkılması ile ilgili genler[183]
- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan bazı anahtar hücre fonksiyonları ile ilgili genler üzerinde de etkilidir[187].
- Kolonda safra asidi metabolizmasını düzenleyen genler[188]
- Ciltte keratinosit diferansiasyonunu düzenleyen genler[189]
- Dermal kıl folükülü gelişimi ile ilgili genler[190]

Aktif D vitamininin VDR aracılığı ile genomik etkisini göstermesi saatler veya günler almaktadır. Bunun yanında aktif D vitamininin sinyal ileti sistemlerini uyararak, etkisi hızlı başlayan non-genomik etkileride bulunmaktadır. Bu etkisini plazma membran reseptörü ve MAP kinaz veya cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirir. İkincil haberci yoluyla oluşan non-genomik etkiler pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve barsakta da görülmektedir[191].



Şekil 5. Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları.

Böbrekler 25(OH)D'yi 1,25(OH)$_2$D$_3$'e çevirerek bir endokrin organ gibi davranır. 1,25(OH)$_2$D$_3$ kemik sağlığı için gerekli olan kalsiyum-düzenleyici bir hormondur. Aktif D vitamini iskelet sistemi dışındaki VDR'si olan diğer hücre ve dokuları da etkiler. Bununla birlikte yapılan hayvan ve insanlar çalışmalarında birçok dokuda sadece VDR'nin değil, ayrıca 1α-hidroksilaz aktivitesinin de olduğu saptanmıştır [192].

2.3.3. D vitamininin hedef doku yanıtları

D vitamininin hedef doku yanıtları,kemik üzerine etkileri ve kemik dışı etkileri olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

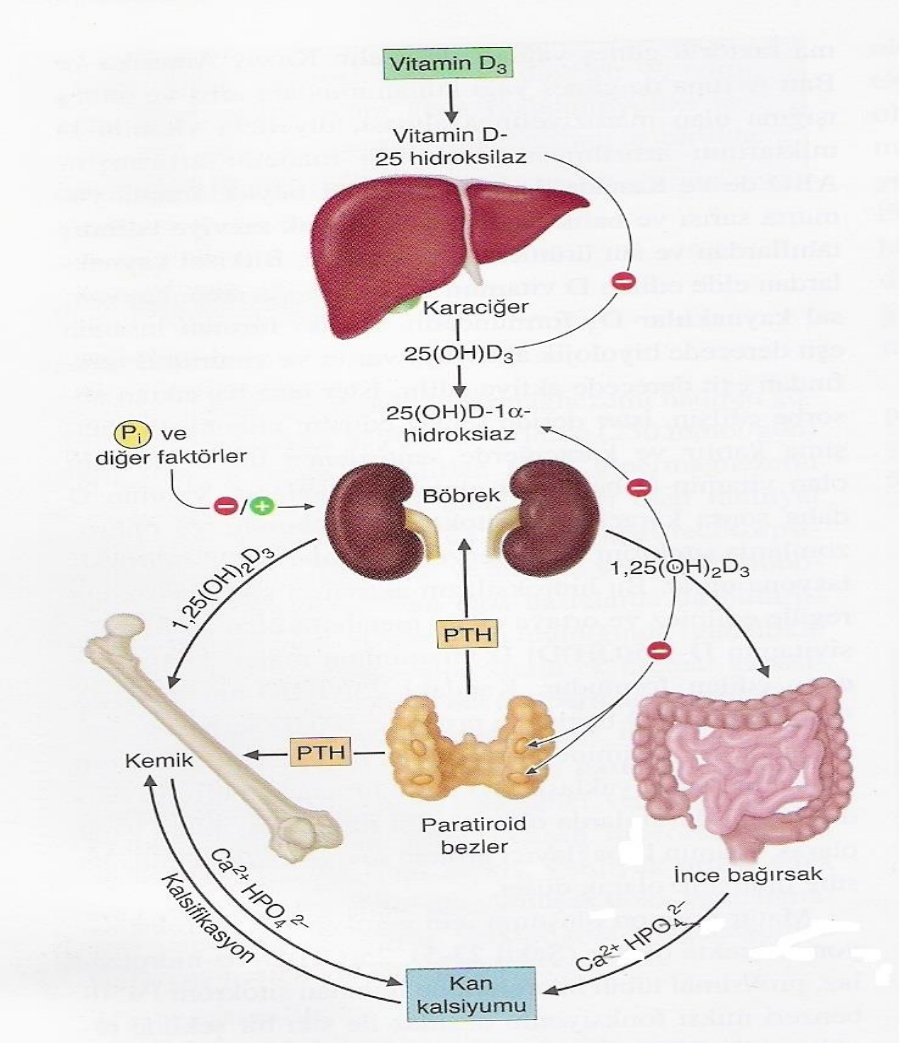
2.3.3.1. D vitamininin kemik üzerine etkileri

1,25(OH)$_2$D$_3$ kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olan hormonlardan biridir. Bu hormon ince barsakta kalsiyum bağlayıcı bir protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli bir rol oynadığı düşünülen calbindin 9K'nın majör indükleyicisidir. TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potentıal

vanılloid), barsak epitelinde bulunan iki majör kalsiyum taşıyıcısıdır ve D vitaminine duyarlıdırlar. Aktif D vitamini, ince barsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu arttırmak yoluyla intestinal kalsiyum emilimini arttırırlar [193].

VDR, osteoblastlarda bazı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, aktif D vitamininin Tip 1 kollojen sentezinin baskılanması, osteokalsin, osteopontin ve kemik matriks proteinleri sentezinin arttırılması gibi etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar[193, 194]. VDR, sadece osteoblastlar üzerinde bulunur. PTH ve $1,25(OH)_2D_3$, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK ligandının ekspresyonunu arttırır. Aktif D vitamini bu yol ile kemik rezorpsiyonunu düzenler[193]. Yapılan çalışmalarda D vitamininin esas etkisinin kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak kemik mineralizasyonunun devam etmesini sağlamak olduğu gösterilmiştir.

VDR paratiroid bezi üzerinde de bulunur. Parathormon, paratiroid bezinden salgılanır ve kemik ve böbrek hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak kan kalsiyumunu arttırır. Bununla birlikte böbrekte $1,25(OH)_2D_3$ sentezini arttırarak kalsiyumun barsaktan emilimini arttırır, kemik rezorpsiyonu ve döngüsünü de arttırır[193]. $1,25(OH)_2D_3$'nin paratiroid hücreli üzerinde antiproliferatif etkisinin bulunduğu ve PTH'nın gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir[193, 195][şekil 6].



Şekil 6. D vitamini metabolizması ve fonksiyonunda hormonal kontrol. *Serum kalsiyumunun 8.8mg/dl'nin altına düşmesi PTH sekresyonunda nisbi bir artışa neden olur ve böylece kemikten kalsiyum mobilize olur. PTH, böbrekte 1,25(OH)$_2$D$_3$ sentezini arttırır ve bu şekilde kemikten ve barsaktan kalsiyum mobilizasyonunu uyarır, negatif geribildirim ile de PTH sentezini düzenler(Harrison's Principles of Internal Medicine'ın 18. Baskısı'ndan uyarlanmıştır).*

2.3.3.2. D vitamininin kemik dışı etkileri

Vitamin D reseptörünün ilk saptandığı zamanlarda D vitamininin sadece kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmekteydi. Bu sebeple yapılan birçok çalışmada VDR reseptörlerinin pankreas, meme, cilt, kolon, beyin, aktive olmuş monosit ve makrofajların da içinde bulunduğu birçok doku ve organda bulunduğu gösterilmiştir[196].

2.3.3.2.1. D vitamini ve immünite

$1,25(OH)_2D_3$ hem T hem de B lenfositleri için güçlü bir düzenleyicidir ve aktif T ve B lenfositleri üzerinde VDR reseptörleri bulunmaktadır. Aktif D vitamini; T hücre proliferasyonunu, özellikle interferon-gamma ve interlökin (IL-2) üretiminden sorumlu olan T helper1 (Th1) hücrelerini inhibe eder. İmmunglobulin sentezini kısıtlar[178,197]. Bu inhibisyonla T hücrelerinin antijen sunumuna devam etmesini önler. Bununla birlikte aktif D vitamini IL-4, IL-5 ve IL-10'un yapımını da arttırır[178,198].

2.3.3.2.2. D vitamini ve Kardiyovasküler sistem ilişkisi

Renin kan basıncını düzenleyen bir hormondur ve yapılan çalımalarda aktif D vitamininin renin oluşumunun güçlü bir baskılayıcısı olduğu gösterilmiştir[201]. Bazı çalışmalarda normotansif ve hipertansif hastalarda kan basıncı ile 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir[202-204].

Kardiyomiyositler ve vasküler düz kas hücrelerinde de VDR bulunmaktadır[205]. 1,25(OH)2D3'ün kardiyovasküler sağlığı etkileyen yaklaşık ikiyüz geni etkilediği bilinmektedir. Bu kardiyoprotektif etkilerin yanısıra aktif D vitamininin anti-inflamatuar etkisi de bulunmakta, C-reaktif protein (CRP) ve IL-10 üretimini baskılamaktadır[199, 206, 207]. Diyabetik hastalarda yapılmış bir çalışmada $1,25(OH)_2D_3$'ün makrofajlarda okside edilmiş LDL kolesterol alımını azaltarak köpük hücre oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir[208].

D vitamin düzeyi, vasküler fonksiyonlar açısından önemlidir ancak D vitamininin fazla miktarda alınması makrofajlarda gen ekspresyonunu arttırıp D vitamininin aterosklerotik plaklarda birikmesine neden olabilir[209].

2.3.4. D vitamini eksikliği ve tanısı

D vitamin düzeyi yaş, ırk, yaşanılan bölge ve mevsim gibi birçok faktörden etkilenir. PTH değeri D vitamini eksikiliği için en önemli parametredir. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml (75 nmol/L)'nin altına düştüğünde PTH değerinin yükselmeye başladığı saptanmıştır. Bu nedenle 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml (50

nmol/L)'nin altındaki değerler ''D vitamin eksikliği'', 21-29 ng/ml (50-75 nmol/L) arası değerler ''D vitamini yetersizliği'' ve 30-100 ng/ml (75-250 nmol/L) arası da ''D vitamin yeterliliği'' olarak kabul edilmiştir[210, 211][Tablo 4].

25(OH)D, ciltte sentezlenen ve dışardan alınan D vitamininin kanda dolaşan majör metabolitidir. D vitamin düzeyini belirlemek için standart olarak 25(OH)D ölçümü yapılmaktadır. $1,25(OH)_2D_3$, D vitamininin aktif formu olmasına rağmen kanda ölçümü yapılmamaktadır. D vitamin eksikliğinde PTH düzeylerinde yükselme olup, PTH da renal 1 alfa-hidroksilaz enzimini indükleyerek 25(OH)D'den $1,25(OH)_2D_3$ yapımını arttırmakta ve bu durum düşük D vitamini durumlarında $1,25(OH)_2D_3$'ün normal düzeyde saptanmasına neden olmaktadır.

Tablo 4. 25(OH)D düzeyi ve düzeye göre durumun tanımlanması[210, 211]

Tanım	25OH D düzeyi	Karakteristik Özellikler
Eksiklik	<20ng/ml (50 nmol/L)*	Rikets /osteomalazi
Yetersizlik	21-29ng/ml (50-75nmol/L)	PTH'nın yükselmeye başladığı değer
Yeterlilik	30-100ng/ml (75-250 nmol/L)	Kemik hastalığı yok

* 1ng/ml= 2,496 nmol/L

D vitamini eksikliği tüm dünyada yaygın, farkedilmemiş bir epidemidir. D vitamin eksikliği (<20 ng/ml), 18-29 yaş arası sağlıklı genç erişkinlerde %36, 15-49 yaş arası siyah kadınlarda %42, 49-83 yaş arası erişkinlerde %41 ve ABD' de hastanede yatanlarda %57 olarak saptanmıştır. Bu değerler Avrupada çok daha yüksek bulunmuştur.

D vitamin eksikliği risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır[212];

- Güneşe yetersiz maruziyet, Mevsim, yaşanılan enlem: 37. Paralelin üzerinde yaşayanlarda kış aylarında, yeterli UV-B ışınlarına maruz kalmadıkları için, yeterli D vitamini sentezi yapılamamaktadır. Gün içinde maruz kalınan saat: UV-B ışınleri saat 10:00 ile 14:00 arası maksimumdur.

- Cilt tipi: Koyu tenlilerin, melanin yoğunluğu nedeniyle aynı düzeyde D vitamini sentezi için, açık tenlilere oranla daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gereklidir. Ciltte yetersiz D vitamini üretimi
- Güneş koruyucu kullanımı
- Giyinme alışkanlıkları: Kolların, bacakların, yüzün kapalı olması
- Yetersiz besinsel alım: Yağlı balık, balık yağı veya D vitamininden zengin besinlerin az alınması
- Obezite: Az fiziksel aktivitesi olan, özellikle VKİ>30 olan kişilerde D vitamini yağ dokusunda depolanır.
- Aşırı emzirme: Anne sütünde D vitamini yetersizdir. Bebek sadece anne sütü ile beslenme D vitamin eksikliği için bir risk oluşturmaktadır.
- Gebelik: Anne ve bebek sağlığı ve bebeğin kemik sağlığı için annede yeterli D vitamin düzeylerinin olması gereklidir.
- Yaş , İmmobilite
- Yaşa bağımlı laktoz intoleransı
- Yaşlanan böbrekler, Malabsopsiyon sendromları, ciddi karaciğer yetmezliği risk faktörüdür.
- İlaç etkileşimleri,D vitamini metabolizmasında varyasyonlar

D vitamini eksikliğinde, kemik matriks mineralizasyonunda ve kemik yapımında bozulma görülür. D vitamini eksikliğinin etkilerini kas-iskelet sistemi ve iskelet sistemi dışı etkiler olmak üzere iki kısımda incelemek mümkündür.

Kas-iskelet sistemi etkleri; Düşük D vitamin düzeyi, eğer çocukluk çağında başlamışsa iskelet yapısında değişikliklerle seyreden ‘’Rickets hastalığı’’na, epifizler kapandıktan sonra meydana geldiyse halsizlik, kas güçsüzlüğü, yaygın kas ve kemik ağrılarıyla seyreden ‘’Osteomalazi’’ye neden olur[213]. Ayrıca kalsiyum malabsorbsiyonu ve sekonder hiperparatiroidi yaparak osteoporozda da rolü olduğu düşünülmektedir[214]. Osteomalazisi olan hastalarda yapılan kas biyopsilerinde hızlı tip 2 kas liflerinde atrofi saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olan kişilerde düşme riskinin artmış olduğu görülmekle beraber bu durumun Tip 2 kas liflerinde ki atrofi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir[215]. Yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi düştükçe kırık riskinin arttığı tespit edilmiştir[216].

İskelet sistemi dışı etkileri: Vitamin D reseptörünün mineral metabolizmasında görevli olan ve iskelet sistemi sağlığını etkileyen kemik, böbrek, ince barsak gibi organlarda bulunmasının yanı sıra iskelet sistemi dışında immun sistem, pankreas, mide, gonadlar, beyin, cilt, kalp gibi hücreler başta olmak üzere birçok doku ve organda bulunduğu ve buralarda mineral metabolizması dışı etkileri olduğu bilinmektedir[217, 218].

D vitamini düzeyinin endemik olarak düşük olduğu bölgelerde diyabetes mellitus prevelansının artmış olduğu saptanmıştır. Bu durumun D vitamininin bilinen insülin yapım ve sekresyonunda artış yapma özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir[214]. D vitamini replasmanı verilerek yapılan çalışmalar da D vitamin eksikliğinin glukoz metabolizmasını bozduğu gözlenmiştir[13].

Türkiye, coğrafi konumu nedeniyle güneş ışığından yeterli faydalanan bir ülke olmasına rağmen ülkemizde giyinme alışkanlıkları, D vitamini ile desteklenmiş gıdaların az tüketimi ve ev dışında yapılan aktivitelerin kısıtlı olması gibi nedenlerle D vitamini eksikliği sık olarak görülmektedir. Sadece Türkiye'de yaşayanlarda değil, yurtdışında yaşayan Türklerde de D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Avrupa'da yaşayan göçmenler üzerinde yapılmış çalışmalardan oluşan bir derlemede Türklerin D vitamini düzeyleri Avrupalılara göre daha düşük bulunmuş ve D vitamini eksikliği sebepleri olarak giyinme alışkanlıkları, güneşe çıkmama, sık doğum ve emzirme, düşük sosyoekonomik durum, VKİ'nde yükseklik, D vitamini replasmanı almama gibi faktörler belirlenmiştir[219].

Ülkemizin bulunduğu enlemde D vitamini mayıs-kasım ayları arasında sentezlenmektedir ve sentez için cilde direk güneş ışını teması gereklidir. D vitamini sentezi için uygun ışın açısı 10:00-15:00 arasında olduğundan, bu saatlerde güneşlenilirse D vitamini sentezi gerçekleşir. Cam tül arkasında güneşlenilmemelidir ve güneş koruyucu krem kullanılmamalıdır. Uygun saatlerde vücudun %70'i 1 minimal eritem dozunda (ciltte pembeleşme) 10.000- 25.000 IU D vitamini sentezleyebilir. Cilt rengi açık olan birinde minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılırken, koyu ciltli bir kişide süre 3-4 kat olabilir[211].

2.3.4.1. D vitamin eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi

D vitamini eksikliğinin neden olduğu etkiler göz önünde bulundurulduğunda normal D vitamini düzeylerine sahip olmanın önemli olduğu görülmüştür. 19-70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU'dir. 70 yaş üzerinde 800 IU, 65 yaş üzerindekilere düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması için gıda ve güneş yanında D vitamini takviyesi de gereklidir. D vitamini takviyesi ile birlikte kalsiyum alımı da sağlanmalıdır. (19-70 yaş için 1000 mg/gün, > 70 yaş için 1200 mg/gün).

25(OH)D düzeyi > 88 ng/ml olduğunda hiperkalsiüri gelişir ve günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir.

Kronik karaciğer yetmezliğinde D vitamini yetmezliğinin tedavisi için alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır.

Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeylerini 30-50 ng/ml düzeylerinde tutmaktır. Tedavide D2 ve D3 kullanılabilir. Ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek için D3 kullanılmalıdır.

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalara D vitamin yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca 50000 IU vitamin D verildikten sonra günlük 1500-2000 IU idame tedavisi ile devam edilmelidir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml olan yetişkinlere D vitamin yüklemesine gerek yoktur. İdame dozla tedaviye başlanır.

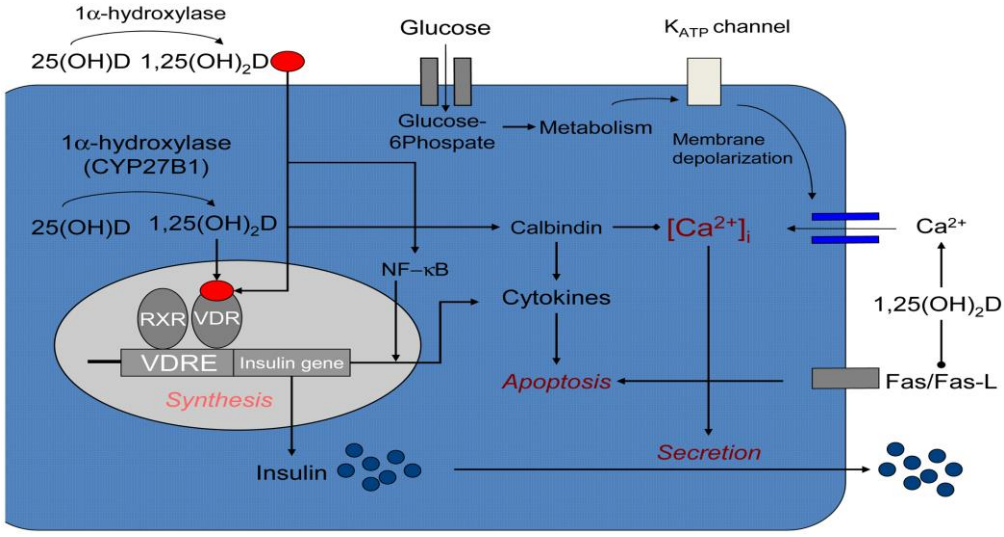
Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeylerine bakılmalıdır. Eğer hedef düzeylere ulaşmamışsa ek doz verilmelidir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim kusuru ya da tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde ve vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda yükleme ve idame dozu 2-3 kat verilmelidir[211].

2.4. D vitamini ve tip 2 diyabetes mellitus

D vitamininin beta hücre fonksiyonları, insülin sensitivitesi ve sistemik inflamasyon üzerine etkilerini inceleyen bilimsel veriler artmaktadır.

Pre-klinik çalışmalarda, D vitamininin insülin sekresyonu, beta hücre yaşamı ve beta hücreleri içine kalsiyum akışında rolü olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada sıçanlarda D vitamin eksikliğinde pankreatik beta hücrelerinde glukoza bağlı insülin salınımında bozukluk olduğu ve D vitamin replasmanı ile insülin sekresyonunun düzeldiği gösterilmiştir[220,221-225].

D vitamini insülin sekresyonunu birçok yoldan düzenlemektedir. D vitamini beta hücre fonksiyonu üzerine direk etkisini hücre yüzeyindeki VDR reseptörüne bağlanarak gösterir. VDR reseptörü de insan insülin gen promoter bölgesine bağlanır ve transkripsiyonel faktörlerin ekspresyonunu neden olarak insülin sentezini sağlar[226]. Aktif D vitamini, 25(OH)D'nin parakrin etkisi ile 25(OH)D vitamininden pankreas beta hücrelerinde bulunan 1 -alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile oluşmaktadır[227]. D vitamini pankreas beta hücreleri üzerine diğer bir etkisini de ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu düzenleyerek kalsiyumun hücre içine girişini sağlayıp, hücre içi kalsiyum düzeylerini arttırarak indirek yolla gösterir[228][Şekil-7].



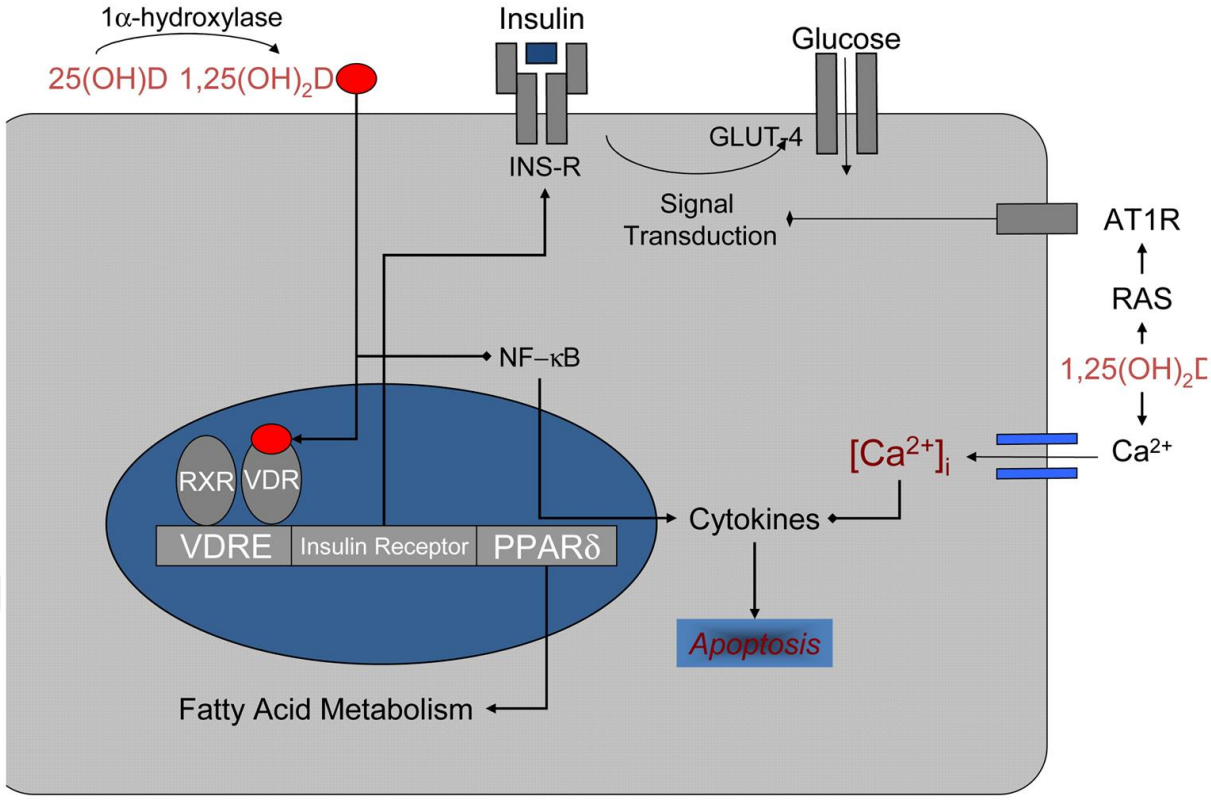
Şekil-7. Vitamin D ve insülin sekresyonu (*Mitri J. et al/ Endocrinol Metab Clin North Am.*2014; 43(1): 205–232 uyarlanmıştır)[231]

Kalbindin D vitamini tarafından regule edilen pankreas beta hücrelerinde bulunan sitozolik kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Kalbindin intrasellüler kalsiyum regülasyonu üzerinden insülin sekresyonunu regüle eder ve beta hücrelerinin apoptozisini engeller[226, 229-230][Şekil-7].

D vitamini direk ya da indirek yoldan T2DM'li hastalarda sistemik inflamasyonun etkisini azaltır. Örneğin $1,25(OH)_2D_3$ sitokinlerin aktivite ve ekspresyonunu regüle ederek, sitokinlerin uyardığı beta hücre apoptozunu önlemekte ve böylece insülin sensitivitesini geliştirmektedir[232-235]. Bununla birlikte $1,25(OH)_2D_3$, TNF alfa ve diğer proinflamatuar sitokinler için majör transkripsiyon faktörü olan NF-kB'nin inaktivasyonunu sağlayarak[236], sitokinlerin indüklediği Fas ekspresyonunu azaltarak pankreas beta hücre apoptozunu önler[237][Şekil-7].

D vitamininin insülin sensitivitesini birkaç yolla arttırmaktadır ve genelde insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak insülin etkisini arttırır[238-241]. $1,25(OH)_2D_3$ VDR reseptörüne bağlanır ve bu reseptörde D vitamini cevaplı insan insülin promoter bölgede transkripsiyonun aktivasyonunu sağlayarak, afiniteden bağımsız olarak insülin reseptör sayısını arttırır. Bununla birlikte $1,25(OH)_2D_3$, yağ ve kas dokusunda bulunan yağ asidi metabolizmasında rol oynayan PPAR-delta reseptörlerini aktive ederek de insülin duyarlılığını arttırmaktadır[242][şekil-8]. $1,25(OH)_2D_3$, insülin duyarlılığı üzerindeki indirek etkisini ekstrasellüler kalsiyum düzeyini regüle edip, hücre içine kalsiyum akışını sağlayarak gösterebilir[243, 244]. İntrasellüler kalsiyum düzeyindeki değişikliklerin yapmış olduğu, insülin sinyal transdüksiyon kusuru nedeni ile periferik insülin direnci gelişmektedir[245-254].

D vitaminini düştüğünde parathormon düzeylerinde yükselme olur ve bu durum da insülin direncinin gelişmesinde rol oynar[255, 256]. D vitamini renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aracılığı ile de insülin direncini etkileyebilmektedir ancak bu konu ile ilgili hala yeterince kanıt bulunmamaktadır[257].



Şekil-8. Vitamin D ve insülin aktivitesi (*Mitri J. et al/ Endocrinol Metab Clin North Am.*2014; 43(1): 205–232)[231]

Yapılan bir çok cross-sectıonal çalışma D vitamini düzeyi ile T2DM arasındaki ilişkiyi göstermiştir[258]. Uzun dönemli çalışmalarla yapılan 2 meta analiz de yüksek 25(OH)D düzeylerinde diyabet gelişme riski düşük 25(OH)D düzeylerine göre %38 daha düşük bulunmuştur[259]. Normal glukoz toleranslıları içeren bir çalışmada vitamin D replasmanının açlık plazma glukozu, insülin direnci ve HbA_{1C} üzerine etkisi gösterilememekle beraber T2DM gelişme riski üzerine de etkisi gösterilememiştir[260-267].

Diyabet riski olanlarda vitamin D replasmanı önemlidir. Kombine Vitamin D_3 ve kalsiyum karbonat verilen IGT'li bir grupta, insülin direnci ve açlık plazma glukozunun düştüğü görülmekle beraber normal glukoz toleranslılarda bir değişiklik olmamıştır[15]. Bu sonuçlar da D vitamininin diyabet gelişme riskinde önemli olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak; D vitamininin T2DM üzerinde önemli bir etkisi olmaktadır ve düşük D vitamini düzeyleri diyabet riskinin artması ile beraberdir. Ancak vitamin D replasmanının glisemik sonuçlar üzerine etkisi ne büyük ne de küçük merkezli çalışmalar da kanıtlanamamıştır. Tüm bunlara rağmen D vitamin düzeyleri yüksekliğinin T2DM gelişimi üzerine etkisini destekleyen bilgiler yetersizdir ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5. D vitamin eksikliği, Tip 2 DM ve ileri glikasyon son ürünleri

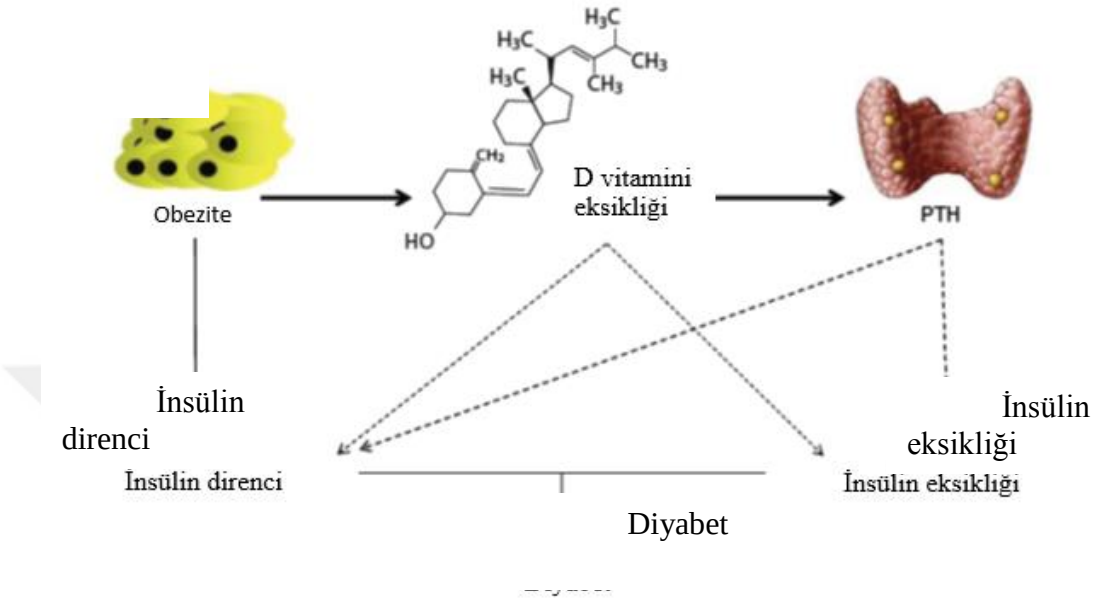
T2DM progresif olarak insülin sekresyon kusuru ve insülin rezistansı gelişimiyle karakterize bir hastalıktır. Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliğinin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve T2DM gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir[268]**.** D vitamini eksikliği ile insülin direnci, insülin sekresyon kusuru, metabolik sendrom arasındaki ilişki, D vitamininin T2DM patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda yapılan çalışmalarda metabolik kontrolün mevsimsel olarak değişiklik gösterdiği, özellikle yaz aylarında insülin ihtiyacında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir[269, 270]. Bunlara ek olarak T2DM'li hastalarda yapılan çalışmalarda da mevsimsel olarak HbA_{1c} ve APG değerlerinin değiştiği gösterilmiştir[271, 272, 273]. D vitamininin mevsimsel değişikliği ile birlikte diyabetin metabolik kontrolünün mevsimsel olarak değişmesi D vitamininin T2DM için predispozan faktör olduğunu desteklemekle birlikte Pittas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamininin T2DM için predispozan bir faktör olduğu gösterilmiştir[274].

Yapılan bazı çalışmalarda düşük D vitamin düzeyi ile metabolik sendrom arasındaki ilişki normal kilolulara göre obezlerde daha belirgin bulunmuştur[275]. Cross-sectıonal çalışmalarda D vitamini eksikliği ve insülin direncinin obezite tarafından tetiklendiği ve düşük D vitamininin obezitenin indüklediği insülin direncini kötüleştirdiği görülmüştür[Şekil 9].

D vitamini düzeyi düşüklüğü kompansatuar olarak parathormon (PTH) düzeylerini arttırır. PTH'nın yüksek düzeyleri pankreas beta hücrelerinde insülin sentez ve sekresyon kusuru yapmakla[276] birlikte insülin sensitivitesini

azaltır[277,278]. D vitamini düşüklüğünün uyardığı sekonder hiperparatiroidizm, metabolik sendromun gelişimine neden olur[277,278].



Şekil 9. Parathormon, D vitamini ve Diyabet

PTH ile insülin rezistansı arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamakla beraber, şöyle bir hipotez öne sürülmüştür[279, 280]; PTH tarafından düzenlenen intrasellüler kalsiyum düzeyi ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğu bulunmakla birlikte artmış PTH düzeylerinin adipositlerde hücre içine kalsiyum girişini sağlayarak lipogenezi arttırıp kilo almaya neden olduğu gösterilmiştir[Şekil-9].

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliğinin pankreas beta hücrelerinde insülin sentez ve sekresyon kusuru yaptığı gösterilmekle birlikte, yapılan bazı çalışmalarda kalsiyumlu ya da kalsiyumsuz D vitamin takviyesinin pankreas beta hücre fonksiyonlarını geliştirdiği gösterilmiştir[281].

T2DM hastalarında kronik hiperglisemi sonucu çeşitli organlarda AGEs birikimi olarak organ hasarına neden olmaktadır. T2DM dışında Kronik böbrek yetmezliği, yaşlanma ve sigara kullananlarda AGEs birikimi artmıştır[52]. AGEs birikimi hücre matrix bileşenlerini değiştirerek ve trombosit agregasyonu, inflamatuar hücrelerin kemotaksisi, aterosklerozun hızlanması gibi birçok patolojiye

neden olmaktadır[282-284]. Hiperglisemi ve bunun sonucundaki vasküler komplikasyonların AGEs düzeyi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir[285].

İleri glikasyon son ürünleri çeşitli mekanizmalarla endotelyal nitrik oksit sentaz salınımının (eNOS) azalmasına, NF-Kb'nin aktivasyonuna ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımına neden olur. Yapılan in vitro çalışmalarda kalsitriolin AGEs ile baskılanmış eNOS sentezini arttırdığı, RAGE reseptörlerinin ve IL-6 expresyonunu azalttığı, yine AGEs ile indüklenen NF-kB'nin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir[14]. Tüm bu bilgilerle birlikte invitro çalışmalarda kalsitriolün AGEs etkisini azaltarak diyabetin komplikasyonlarını engelleyebileceği gösterilmiştir[14].

Diyabetik farelerde yapılan çalışmalarda D vitamini replasmanı yapılan deneklerde yapılmayanlara oranla aortik duvarda CML birikiminin önlendiği gösterilmiştir. D vitamininin antioksidan enzimlerin up regülasyonuna neden olarak CML birikimin engellediği düşünülmüştür[286, 287]. Yine invitro çalışmalarda D vitamininin endoplazmik retikulumdaki oksidatif stresi ve RAGE ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir[14].

D vitamininin antioksidan etkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte plazma membranındaki lipid peroksidasyonunu stabilize ederek[288] ya da antioksidan enzim sistemlerini aktive ederek etki ettiği gösterilmiştir[286, 287].

Sonuç olarak; aktif D vitamininin ileri glikasyon son ürünlerinin, etkisini azaltarak ya da inhibe ederek, diyabetin komplikasyonlarını engelleyebileceği ve glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Araştırma projesi Marmara Üniveristesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu (Protokol No: 09.2013-0358) tarafından onaylandıktan sonra Marmara Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütüldü. Protokole uygun olan gönüllüler yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya kriterlere uyan 40 sağlıklı, 40 prediyabetik, 40 diyabetik olmak üzere toplam 120 birey dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

18-65 yaş arası 25(OH) D < 20 ng/ ml, HbA1c< 8 olup en az 1 yıldır tip 2 dm tanısı olan 40 tip 2 diyabetik hasta,18-65 yaş arası 25(OH) D < 20 ng/ ml olan 40 pre-diyabetik hasta18-65 yaş arası 25(OH) D < 20 ng/ ml olan 40 sağlıklı gönüllü

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Tip 1 diyabetes mellitus olan hastalar
- Bilinen malignitesi olan hastalar
- Bilinen inflamatuar hastalığı olan hastalar
- Gebeler

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya katılan kişilere oral D vitamini 50000 ünite/hafta 2 ay yükleme yapıldı ve sonrasında 1500 ünite/gün idame tedavisi 1 ay verildi. D vitamini replasmanından önce ve 12 hafta sonra kan örnekleri alındı klink değerlendirmeleri yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların tedaviden önce ve sonra demografik özellikleri kaydedildi; boy, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü, diyabetik hastalara hastalığın durumu ve komplikasyonları ile ilgili anketler doldurudu. Çalışmaya katılan hastaların tedaviden önce ve sonra kas gücü ve Cilt ileri glikolizasyon son ürün birikimi (AGE)düzeyleri ölçüldü.

Kan örnekleri 8 saatlik açlık peryodundan sonra sabah erken saatte ön kol veninden alındı. Tüm kan örneklerinden ayrılan serumlar -80C'de saklandı. Biyokimyasal ölçümler toplu olarak yapıldı.

3.3. Değerlendirilen Parametreler

3.3.1. Biyokimyasal tetkikler

Plazma 25(OH)D düzeyi: Serum örneklerinden yüksek performanslı sıvı kromotografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) ile UV detektör kullanılarak çalışıldı (Recipe chemicals, Almanya). Vitamin D3 için 21,1-92,7 ng/ml konsantrasyon aralığı için çalışma içi değişkenlik katsayısı %0,7-%4,9 arasında ve çalışmalar arası değişkenlik katsayısı ise %3,1-%4,7 arasında değişmiştir. Vitamin D3 için alt ölçüm sınırı 1 ng/ml'dir.

İntakt paratiroid hormon (İPTH): Serum örneklerinden elektrokemüluminesans immünolojik testi (ICMA) ile otomatize olarak çalışıldı.. 21,9-123pg/mL consantrasyon aralığı için çalışma içi değişkenlik kat sayıları %1,1-%2 ve çalışmalar arası değişkenlik kat sayıları %2,5-%3,4 arasında değişmiştir ölçüm aralığı 1,20-5000pg/mL olarak bildirilmiştir.

Serum kalsiyum düzeyleri: Serum örneklerinden kalorimetrik yöntem ile çalışıldı.

Serum fosfor düzeyleri: Serum örneklerinden kalorimetrik yöntem ile çalışıldı.

Açlık kan şekeri: Serum örneklerinden spektrofotometrik enzimatik yöntem ile çalışıldı.

HbA_{1C}: Serum örneklerinden yüksek performanslı sıvı kromotografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) yöntemi ile çalışıldı.

Karboksimetillizin (CML): Serum örneklerinden ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)* yöntemi ile çalışıldı. CML kiti için değer aralığı 20-3000 ng/ml'dir. Sensitivitesi 10.03 ng/ml dir. Bu konsantrasyon için çalışma içi değişkenlik katsayısı %8 ve çalışmalar arası değişkenlik katsayısı %10'dur*[Bioassay Technology Laboratory, E1413Hu, Shanghai, China,]*

Cilt AGE düzeyi: Cilt ileri glikasyon son ürünleri AGE *reader* (Diagnosptiks, Hollanda) [Şekil-10] ile otofloresans yöntemiyle non-invaziv olarak ölçüldü. Okuma sonuçları arbitrary unit (AU) olarak belirtildi.

3.3.2. El dinamometresi ile kas gücü ölçümü

Pençe kuvveti, el dinamometresi (hand grip) cihazının tek el ile kavranarak parmakların avuç içine yaklaştırılarak sıkılması ile en fazla ne kadar kuvvet uygulandığının saptanmasıdır. El kavrama kuvvetini ölçen bu testte ölçüm genellikle ayakta yapılmaktadır. Birey kolunu hareket ettirmeden dinamometreyi eliyle mümkün olduğu kadar sert sıkıştırmakta, üç kez deneyerek ortalama alınmaktadır. El pençe kuvvetini ölçmeye yarayan Takei marka dinamometre kullanılmıştır. Ölçme aralığı 5.0-100 kgf ve hassasiyeti 0.1 kgf'dir. Her iki ekstrenitede üç tekrarda elde edilen ortalama, test sonucu olarak kabul edilmiştir.[Şekil 11]



Şekil 11. El dinamometresi



Şekil 10 : Cilt AGE ölçüm cihazı

3.3.3. İstatiksel değerlendirme

İstatiksel analizler için graphpad instat kullanıldı. Grup karşılaştırmalarında ANOVA ve paired t-test, korelasyon değerlendirilmesi için ise spearman rank testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak gösterildi. Güven aralığı %95 ve anlamlılık $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Kriterlere uyan 120 (K/E: 99/21) kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan kişilerin 40 (K/E: 37/3)'ı sağlıklı kontrol, 40 (K/E:34/6)'ı prediyabetik, 40 (K/E: 28/12)'ı Tip 2 diyabetes mellitus hastasıydı.

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı 38,5±9, prediyabetiklerin ortalama yaşı 47,3±8,9, T2DM'lerin ortalama yaşı 52±7,7'di. Prediyabetiklerin ortalama diyabet süresi 1,1±0,3, diyabetiklerin 6±3,9'du. Sağlıklı kontrollerin %10'nda hipertansiyon ve %5'nde hiperlipidemi, prediyabetik hastaların %7,5'nde hipertansiyon ve %5'nde hiperlipidemi, diyabetik hastaların %42,5'nde hipertansiyon ve %32,5'nde hiperlipidemi mevcuttu. T2DM'li hastaların %1'nde retinopati, %17,5'nde nefropati, %7,5'nde periferik nöropati mevcuttu.

Deneklerin demografik özellikleri Tablo-5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Deneklerin demografik verileri

	Sağlıklı kontrol (n: 40)	**Prediyabetik (n:40)**	**Tip 2 DM (n:40)**
Yaş (yıl)	38,5±9	47,3±8,9	52±7,7
Cinsiyet (K/E)	37/3	34/6	28/12
Diyabet süresi (yıl)	-	1,1±0,3	6±3,9
Hipertansiyon (+/-)	4/36	3/37	17/23
Hiperlipidemi (+/-)	2/38	2/38	13/27
Retinopati (+/-)	-	-	1/39
Nefropati (+/-)	-	-	7/33
Periferik nöropati (+/-)	-	-	3/37

Tüm çalışma gruplarında D vitamini yükleme öncesi ve sonrası VKI, SKB ve DKB değerleri Tablo-6'de özetlenmiştir.

Tablo 6. D vitamini replasmanından önce ve sonra vucut ağırlığı ve kan basınci değerleri

	Sağlıklı kontrol (n: 40)			**Prediyabetik (n: 40)**			**Diyabetik (n:40)**		
	Önce	*Sonra*	*p*	*Önce*	*Sonra*	*p*	*Önce*	*Sonra*	*p*
VKI	29±6,6	29,2±6,4	0,21	35,3±7,5	35,4±7,3	*0,65*	31,9±5,6	31,8±5,7	*0,53*
Kilo (kg)	74,2±17,5	74,6±17,1	0,11	88,9±17,6	89±17,2	*0,66*	83,8±13,2	83,9±13,2	*0,49*
Delta kilo	0,47±2,4		0,17	0,10±1,4		*0,17*	0,1±1,3		*0,17*
SKB (mmHg)	107,4±12,9	106,3±17,7	0,35	124±19,7	123±19,5	*0,74*	132,6±18,1	126,3±17,3	*0,04*
DKB (mmHg)	68,3±11,2	67,5±11,4	0,37	73,6±11,6	72,6±16,0	*0,65*	78,4±11,9	74±11,2	*0,03*

VKI değeri analizi

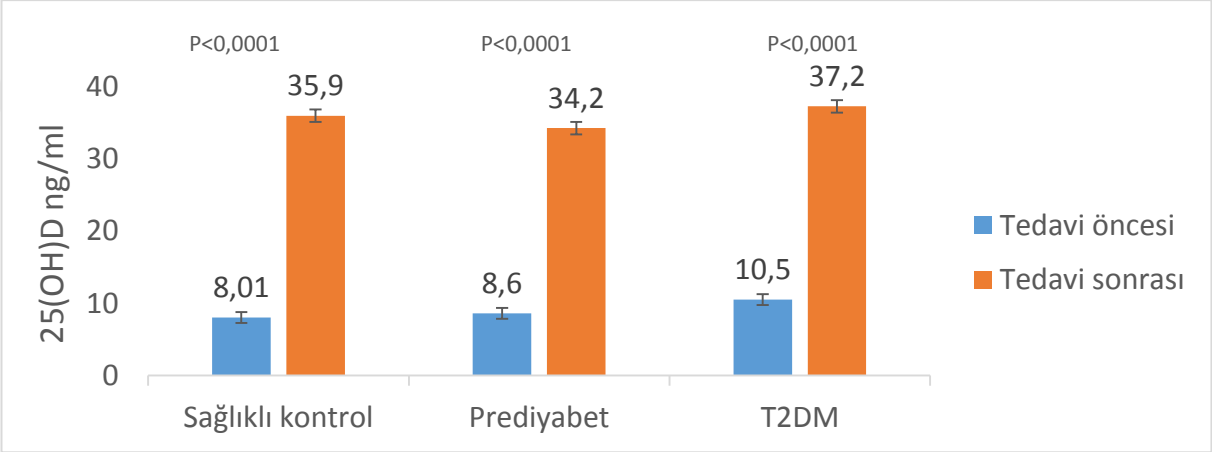
D vitamini tedavisi öncesi çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunda prediyabetik gruba göre VKI değeri anlamlı olarak düşük izlendi (p=0.0002). Her üç grubun bazal VKI değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). D vitamini replasmanı sonrasında her üç grubun VKI değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi(p>0,05)[Tablo 6].

Kan basıncı değeri analizi

Sağlıklı kontrol grubunun prediyabetik ve diyabetik gruba göre D vitamini tedavisi öncesi ölçülen SKB'leri anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,001). Tedavi öncesi prediyabetik grup ile diyabetik grup arasında ölçülen SKB değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi(p>0,05). Tedavi öncesi sağlıklı kontrol grubunun diyabetik gruba göre ölçülen DKB değeri anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,01). Diyabetik grupta D vitamini tedavisi sonrası ölçülen SKB ve DKB değerlerinde anlamlı azalma izlendi(p=0,04, p=0,03). Sağlıklı kontrol grubu ve prediyabetik grubun D vitamini tedavisi sonrası ölçülen SKB ve DKB değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı(p>0,05)[Tablo 6].

25(OH)D, PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri analizi

D vitamini tedavisinin 3. ayında her üç grubun serum 25(OH)D düzeyleri 30 ng/ml'nin üzerinde izlendi ve her üç grubun 25(OH)D düzeylerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı(p<0,0001)[Şekil 12][Tablo 7].



Şekil-12. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası 25(OH)D düzeyleri

Serum kalsiyum değerleri D vitamini tedavisi öncesi her üç grupta benzer düzeydeydi. D vitamini tedavisi sonrası sağlıklı kontrol grubunda kalsiyum düzeylerinde anlamlı artış izlendi(p=0,0002). Ancak prediyabetik ve diyabetik grupta tedavi sonrasında serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi(p>0,05)[Tablo 7].

Serum fosfor değerleri D vitamini tedavisi öncesi her üç grupta benzer düzeydeydi. D vitamini tedavisi sonrası sağlıklı kontrol grubunda serum fosfor düzeylerinde anlamlı artış izlendi(p=0,0002). Ancak prediyabetik ve diyabetik grupta tedavi sonrasında serum fosfor düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi(p>0,05)[Tablo 7].

Serum PTH düzeyleri D vitamini tedavisi öncesi her üç grupda benzer düzeydeydi. D vitamini tedavisi sonrası her üç grupta PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma izlendi(p<0,0001))

Tablo 7. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, PTH düzeyleri

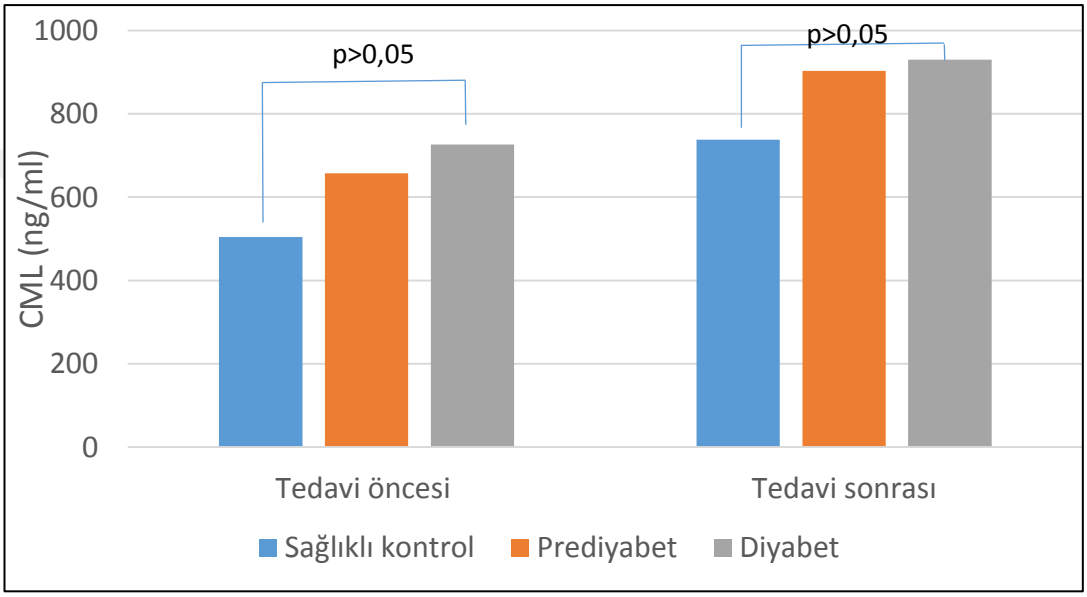
	Sağlıklı kontrol (n:40)			**Prediyabetik (n:40)**			**Diyabetik (n:40)**		
	Önce	**Sonra**	**p**	**Önce**	**Sonra**	**P**	**Önce**	**Sonra**	**p**
25(OH)D (ng/ml)	8,01±0,6	35,9±6,7	<0,0001	8,6±4	34,2±6,1	<0,0001	10,5±5,2	37,1±6,9	<0,0001
Kalsiyum (mg/dl)	9,4±0,36	9,7±0,37	0,0002	9,6±0,4	9,5±0,5	0,13	9,6±1	9,7±0,4	0,63
Fosfor (mg/dl)	3,09±0,3	3,3±0,4	0,0002	3,3±0,5	3,2±0,4	0,09	3,24±0,5	3,14±0,4	0,26
PTH (pg/ml)	55,2±23,	40,5±14,8	<0,0001	64,9±29,6	49,4±17,9	<0,0001	59,6±26,7	41,9±13,2	<0,0001

Glisemik parametrelerin analizi:

AKŞ değerleri D vitamini tedavisi öncesinde sağlıklı kontrol grubunda prediyabetik ve diyabetik gruba göre anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,0001). Benzer şekilde AKŞ düzeyleri tedavi öncesi prediyabetik grupta diyabetik gruptan anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,001). D vitamini tedavisi sonrası her üç grupta AKŞ düzeylerinde bazale göre anlamlı değişiklik izlenmedi.(p>0,05)[Tablo 8].

HbA_{1c} değerleri D vitamini tedavisi öncesinde sağlıklı kontrol grubunda prediyabetik ve diyabetik gruba göre anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,001). Benzer şekilde HbA_{1c} düzeyleri tedavi öncesi prediyabetik grupta diyabetik gruptan anlamlı olarak düşük izlendi(p<0,001). Tedavi sonrası sağlıklı kontrol grubunda HbA_{1c} düzeylerinde anlamlı artış izlendi(p<0,001). Ancak prediyabetik ve diyabetik grupta anlamlı bir değişiklik izlenmedi(p>0,05)[Tablo 8].

CML değerleri D vitamini tedavisi sağlıklı kontrol grubunda prediyabetik ve diyabetik gruptan düşük izlenmekle birlikte istatistik olarak anlamlı değildi(p>0,05). Benzer şekilde tedavi öncesinde prediyabetik grupta da diyabetik gruptan düşük izlenmekle beraber istatistik olarak anlamlı değildi(p>0,05). D vitamini tedavisi sonrası CML düzeyleri her üç grupta anlamlı olarak yükseldi(p<0,05)[Tablo 8][Şekil 13].



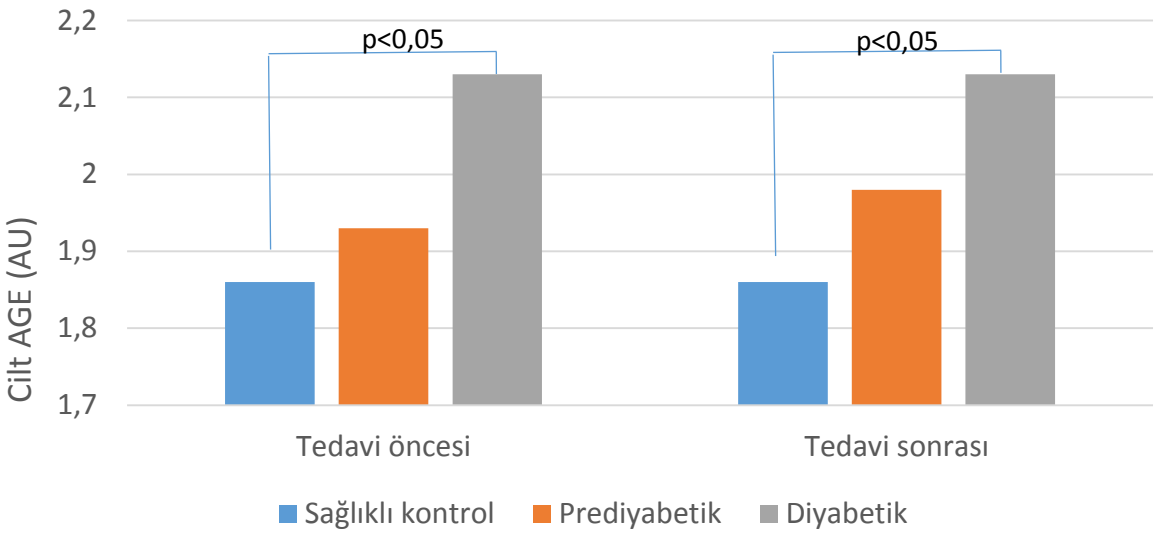
Şekil 13. D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası CML düzeyleri

Cilt AGE düzeyi analizi:

Cilt AGE düzeyi D vitamini tedavisi öncesi sağlıklı kontrol grubunda diyabetik gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,05). Ancak sağlıklı kontrol grubu ile prediyabetik grup arasında tedavi öncesi cilt AGE düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi(p>0,05). Benzer şekilde tedavi öncesi prediyabetik ve diyabetik grup arasında cilt AGE düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi(p>0,05). D vitamini tedavisi sonrası her üç grubun cilt AGE düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik olmadı(p>0,05)[Şekil 14].

Tablo 8. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası glisemik parametreler

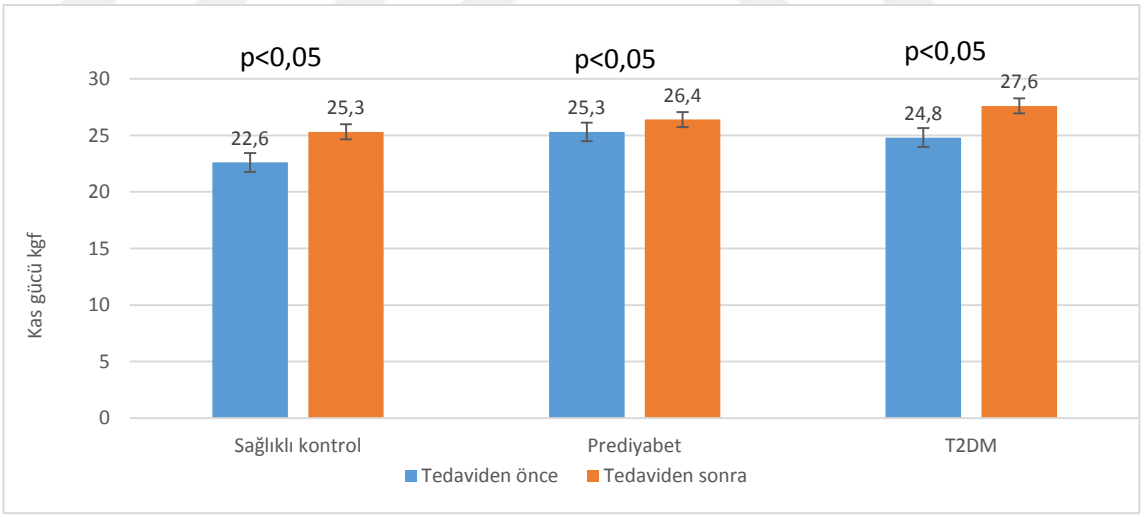
	Sağlıklı kontrol			Prediyabetik			Diyabetik		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
$HbA_{1C(\%)}$	4,7±0,34	4,9±0,4	0,001	5,87±0,3	5,86±0,4	0,2	6,7±0,7	6,73±0,9	0,75
AKŞ (mg/dl)	87,7±9,2	87,7±9	0,98	105,2±14,4	103,4±13,3	0,19	132,5±31	129,4±32	0,56
CML (ng/ml)	504±285	738±479	0,001	657±500	903±571	0,008	726±598	930±579	0,0004
Cilt AGE (AU)	1,86±0,41	1,86±0,3	0,99	1,93±0,3	1,98±0,31	0,97	2,13±0,4	2,13±0,2	1



Şekil 14. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası ciltte otofloresan ile ileri glikasyon ürünlerinin ölçümü

Kas gücü;

D vitamini replasmanı sonrası her üç grubun kas gücünün anlamlı olarak arttığı izlendi(P<0,05)[Şekil 15].

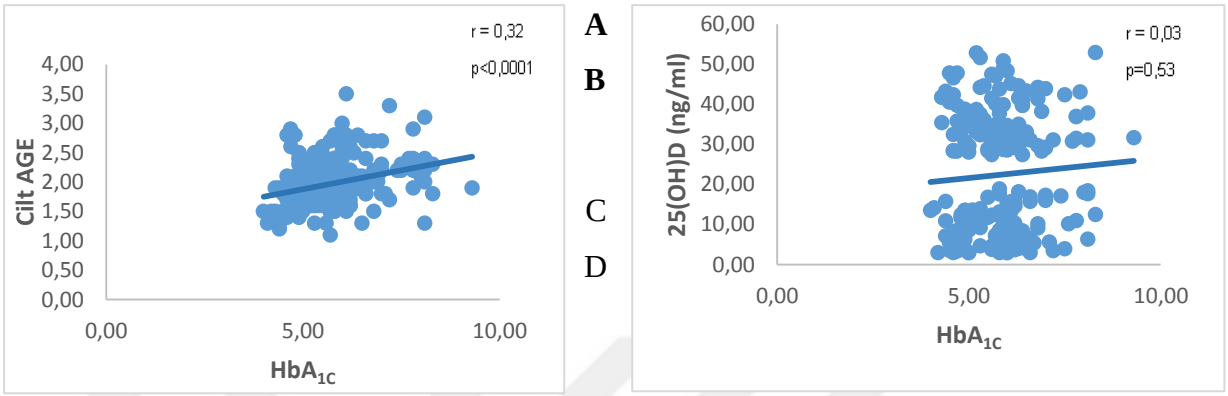


Şekil 15. D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası el dinamometresi ile kas gücü ölçümleri

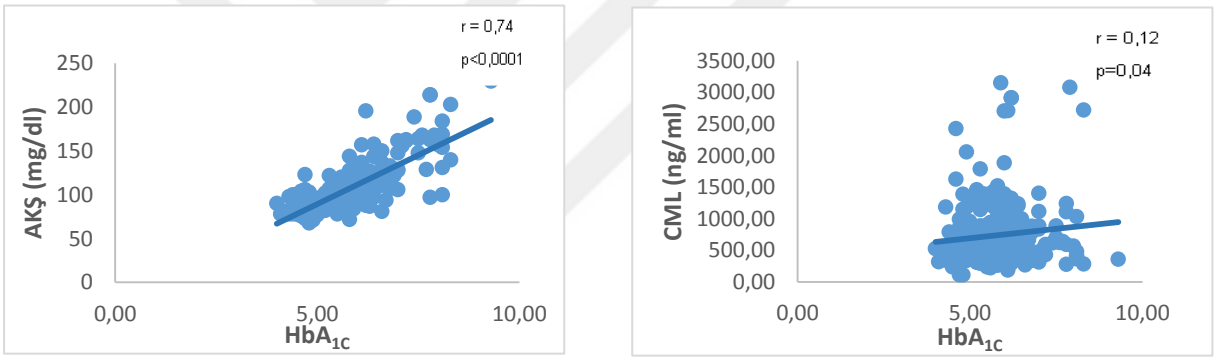
Korelasyon Analizleri:

Çalışma gruplarının serum HbA_{1c} düzeyleri ile cilt AGE düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi(r=0,032, p<0,0001)[Şekil 16A]. Benzer şekilde serum HbA_{1c}

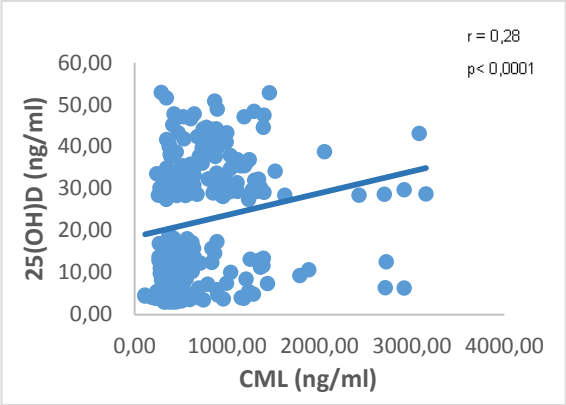
düzeyleri ile AKŞ düzeyleri arasında da pozitif korelasyon izlendi(r=0,74, p<0,001)[Şekil 16C]. Serum HbA_{1c} düzeyleri ile CML düzeyleri arasında sınırda pozitif korelasyon izlendi(r=0,12, p=0,04)[Şekil 16B]. Ancak Serum HbA_{1c} düzeyleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi(r=0,03, p=0,53)Şekil 16B]



Şekil 16. HbA_{1C} ve cilt AGE , serum CML,AKŞ ve 25(OH)D korelasyon grafikleri



Serum CML düzeyleri ve 25(OH)D düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir(r=0,28, p<0,0001)[Şekil 17]. Serum CML düzeyleri ile HbA_{1c} düzeyleri arasında sınırda pozitif korelasyon izlenmiştir(r=0,12, p=0,04).Serum CML düzeyleri ile AKŞ düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi.(r=0,07, p=0,23). Serum CML düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında negatif korelasyon izlendi(r=-0,12, p=0,04).



Şekil 17. CML ve 25(OH)D korelasyon eğrisi

Serum 25(OH)D düzeyleri PTH düzeyleri ile negatif korele izlendi(r=-0,39, p<0,0001)[Şekil 18A]. Serum 25(OH)D düzeyleri ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi(r=0,04, p=0,47; r=0,02, p=0,65).Serum 25(OH)D düzeyleri ile cilt AGE düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi(r=-0,08, p=0,19)

Serum PTH düzeyleri ile kalsiyum düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi(r=0,01, p=0,81). Ancak serum PTH düzeyleri ve fosfor düzeyleri arasında negatif korelasyon izlendi(r=-0,12, p=0,04)[Şekil 18B]. Serum PTH düzeyleri ile serum CML düzeyleri arasında negatif korelasyon izlendi(r=0,14, p=0,02)[Şekil 18C]. Serum PTH düzeyleri ile cilt AGE düzeyleri arasında hafif ama anlamlı pozitif korelasyon izlendi(r=0,15, p=0,01)[Şekil 18D]

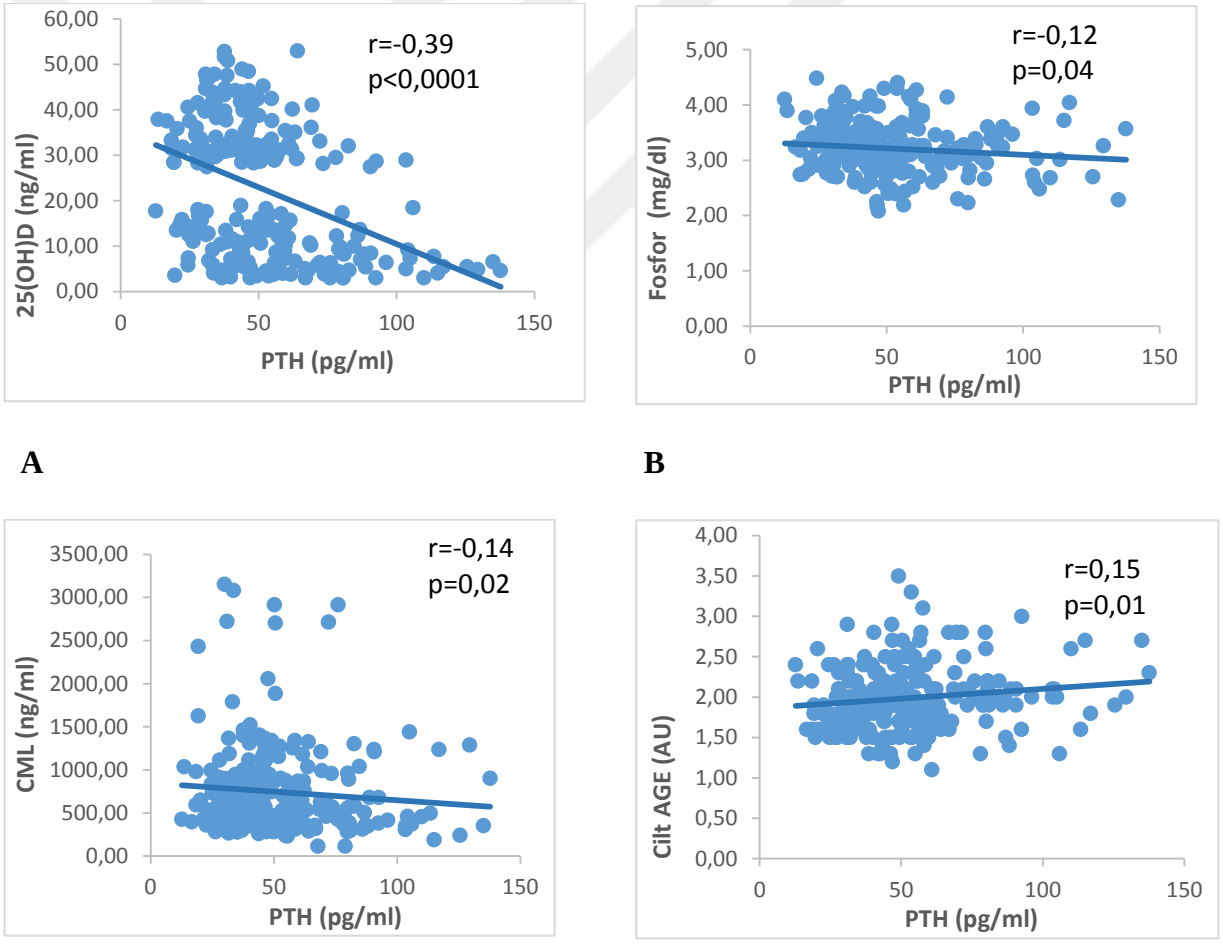
Katılımcıların ölçülen kas gücü ile serum 25(OH)D düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi(r=0,55, p<0,0001)[Şekil 19A]). Benzer şekilde kas gücü ile serum CML ve cilt AGE düzeyleri arasında da pozitif korelasyon izlendi(sırasıyla; r=0,22, p=0,0004, r=0,18, p=0,003)[Şekil 19B ve Şekil 19D].. Kas gücü ile serum PTH düzeylerinde anlamlı bir korelasyon izlenmedi(r=-0,09, p=0,14)[Şekil 19C].

Multiple regresyon analizi: Multıple regresyon analizinde CML bağımlı değişken olarak alındığında; sisteme 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, PTH, kas gücü, VKI, cilt

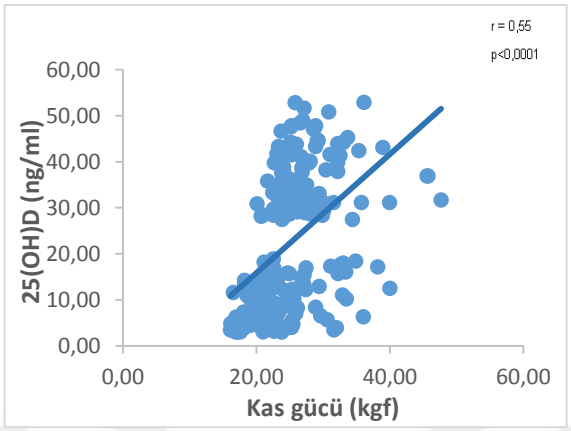
AGE ve HbA_{1c} değerleri eklendiğinde CML'nin 25(OH)D ve kalsiyum ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu izlendi(R^2=%10,6, p=0,0009).

25(OH)D bağımlı değişken olarak alındığında; sisteme kalsiyum, fosfor, PTH, kas gücü, VKI, cilt AGE, CML ve HbA1c değerleri eklendiğinde, 25(OH)D'nin CML, PTH ve kas gücü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu izlendi(R^2=%21,2, p<0.0001).

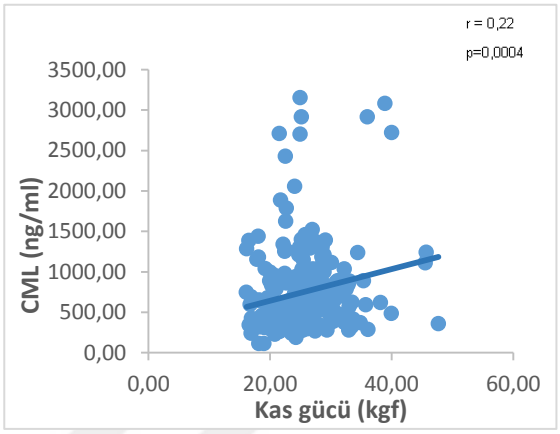
Cilt AGE bağımlı değişken olarak alındığında; sisteme 25(OH)D, kalsiyum, fosfor, PTH, kas gücü, VKI, cilt AGE, CML ve HbA1c değerleri eklendiğinde, cilt AGE ile HbA_{1c} arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu izlendi(R^2= %14,4, p<0,0001).



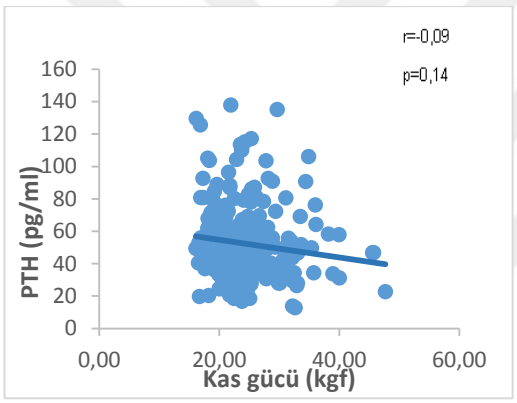
Şekil 18. PTH ve 25(OH)D düzeyleri, fosfor, sCML ve cilt AGE arasındaki korelasyon grafikleri



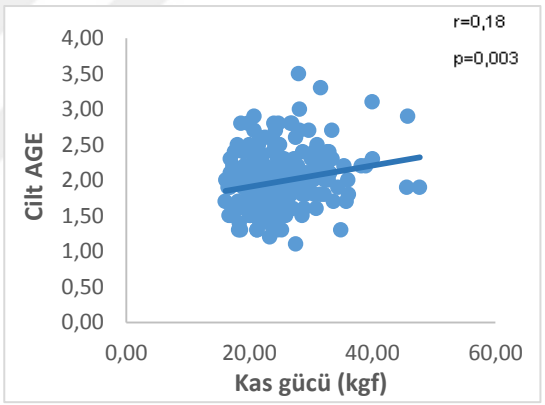
A



B



C



D

Şekil 19 A) Kas gücü ve 25(OH)D, CML, PTH, Cilt AGE düzeyleri arasındaki korelasyon grafikleri

5. TARTIŞMA VE YORUM

Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan prediyabetik ve tip 2 diyabetik hastalarda D vitamini replasmanı ile kısa dönemde glisemik parametrelerde olumlu bir değişiklik izlenmemiştir.

Prediyabetik ve diyabetik gruplarda D vitamini replasmanı sonrası açlık kan şekeri ve HbA_{1C} düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Sağlıklı kontrol grubunda tedavi sonrası anlamlı artış izlenen HbA_{1C} düzeyleri ise bu gruptaki kilo artışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

D vitamini eskikliğinin bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğu ile ilişkili veriler literatürde güçlüdür. Ancak D vitmini replasmanınn glukoz toleransı ve insülin direncine etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Diyabetik hastalarda D vitamini ve glisemik kontrol ile ilgili çalışmalar izlenmektedir.

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada; ortalama 25(OH)D düzeyleri 26.1±11.2 nmol/L olan hastalara 2000 IU/gün D vitamini ve 200 mg/gün kalsiyum diğer gruba 2000 IU/gün D vitamini verilmiş ve hastalar 24 hafta takip edilmiştir. Çalışma sonucunda 25(OH)D düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu halde HbA_{1C} ve insülin direncinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir[289].

Birçok çalışmada D vitamini replasmanının, diyabetik hastalarda glisemik kontrol üzerinde anlamlı etkisinin olduğu gösterilememiştir[290,291]. Ancak Nikooy ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada; D vitamini eksikliği olan 90 hastaya yoğurtlu içecek ya da D vitamini ile zenginleştirilmiş yoğurtlu içecek

verilmiş ve 12 hafta takip edilmiştir. Çalışma sonucunda D vitamini ile zenginleştirilmiş yoğurtlu içecek alan grupta HbA_{1c} ve AKŞ' de anlamlı bir azalma izlenmiştir[292].

Bazı çalışmalar litratürdeki diğer çalışmalardan farklı çelişkili sonuçlar vermiştir[261, 267, 281, 264]. Pittas ve arkadaşlarının prediyabetik hastalarda yaptığı randomize kontrollü bir çalışma da hastalara 700 IU/gün D vitamini ve 500 mg/gün kalsiyum verilmiş ve hastalar 3 yıl takip edilmiştir. Çalışma sonucunda tedavi verilen grupta placeboya göre AKŞ'nin anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir[281]. Benzer şekilde J.mitri ve arkadaşlarının yaptığı D vitamini düzeylerinin glisemik kontrol üzerine etkisini inceleyen bir metaanalizde, D vitamini eksikliği olan diyabetik hastaların dahil edildiği, 8 gözlemsel kohort çalışması, 11 randomize kontrollü çalışma incelenmekle beraber 500 IU D vitamini replasmanının diyabet progresyonunu %13 önlediği ve D vitamininde 4 ng/ml'lik bir artışın diyabet riskini %4 oranında azalttığı gösterilmiştir[13].

Çalışmalar arasındaki bu farklılığın nedeni; hastaların karakteristik özellikleri (bazal 25(OH)D, HbA1c, AKŞ düzeyleri vs), çalışmanın süresi, denek sayısı, D vitaminin dozu ve preparat özelliği veya verilme şekli olabilir.

Bizim çalışmamızda D vitamini düzeylerinin HbAıc, AKŞ düzeyleri ile korelasyonu, tedavi öncesi ve sonrası dönemde izlenmemiştir. Neden sonuç ilişkisi yorumu için denek sayımız yeterli değildir.

Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası serum CML düzeylerinde prediyabetik, diyabetik ve sağlıklı grupta anlamlı artış izlenmiştir. Bu diyabetik ve prediyabetik hastalarda rapor edilmiş literatürdeki ilk bulgudur.

Serum CML düzeyi HbA1c düzeyleri ile pozitif korele izlenmiştir. CML, 25(OH)D düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkilidir Multipl regresyon analizinde 25(OH)D ve serum kalsiyum düzeyi serum CML düzeyininin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmişitir.

Bu çalışmaının hipotezi olan" D vitamini eksikliği olan prediyabetik ve diyabetiklerde D vitamini replasmanının glisemik kontrolü iyileştirmektedir" hipotezine zıt bir bulgudur.

Tüm çalışma gruplarında CML düzeyinin anlamlı artışı D vitamini replasmanı sonrası ileri glikasyonun arttığı yönünde değerlendirilebilir.

Tüm çalışma gruplarında anlama ulaşmayan kilo artışı, kullanmış olduğumuz yağ miktarı yüksek D vitamini preparatı (1 şişe de 15 cc sıvı yağ) serum CML düzeylerinde artışa yol açmış olabilir. Yüksek yağ içeriği serbest yağ asidi miktarını arttırarak oksidatif stres artışına sekonder ileri glikasyonu arttırmış olabilir. Çalışmamızda kan şekeri kontrolünde değişiklik-kötüleşme izlenmemiştir.

D vitamini replasmanı kılavuzlarda önerildiği şekilde yapılmış yüksek doz yükleme verilmemiş ve serum 25(OH)D düzeyleri önerildiği şekilde 30-50 ng/ml arasında kalmıştır. D vitaminin kendisi iştah açıcı etkisi nedeni ile kalori alımı artışı yapıyor olabilir.

D vitamini replasmanının ileri glikasyon üzerine etkileri kısa ve uzun dönemde değişiyor olabilir. İleri glikasyonun farklı yolakları üzerine etksinin de araştırılması gerekmektedir.

Literatürde obez ve obez olmayan diyabetik hastalar ile sağlıklı grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada; diyabetik obez olan hastaların serum CML düzeyleri diyabetik obez olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur[293].

Çalışmamızda her üç grupta kilo düzeylerinde artış izlendi. CML'deki bu artış çalışma gruplarında izlenen kilo artışına bağlı olabilir.

Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası her üç grubun ileri glikasyon parametresi olan ve cilt CML birikimi ile korele olduğu bilinen cilt AGE düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Cilt AGE düzeyleri diyabetik grupta sağlıklı kontrol ve prediyabetik gruptan anlamlı olarak daha yüksek izlendi. Bu veri literatür ile uyumluydu[294].

Bizim çalışma gruplarımızda Cilt AGE düzeyleri serum CML düzeyleri ile korele bulunmadı. Cilt AGE birikimi daha uzun süre gerektirebileceğinden daha uzun süreli değerlendirmenin daha güvenilir olacağı düşünülebilir. Cilt AGE düzeyleri serum HbA_{1c} ve AKŞ düzeyleri ile korele izlendi. Bu veri literatürdeki diğer verilerle uyumludur[295].

Kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan diyabetik gruplarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalara 50.000 IU/ay D vitamini tedavisi verilerek, hastalar 6 ay takip edilmiştir. Çalışma sonucunda diyabetik hastalarda D vitamini ile cilt AGE düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuş ve D vitamininde 10 nmol/l'lik artışın cilt AGE düzeyinde 0,06'lık azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyi <50 nmol/l olanlarda 75 nmol/l olanlara göre cilt AGE düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik grupta olmayanlara göre cilt AGE düzeyleri

anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Bu sonuç AGE düzeylerinin diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının patogenezinde rol aldığını desteklemektedir. Sonuç olarak altı aylık izlem sonucunda D vitamini replasmanının cilt AGE düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir[296]. Benzer şekilde tip 2 diyabetik hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hastalara 50.000 IU/ay D vitamini tedavisi verilmiştir ve altı aylık takip sonucunda cilt AGE düzeylerinde bazale göre anlamlı bir değişiklik olmadığı izlenmiştir[297]. D vitamini eksikliği olan sağlıklı bireyler ve hipertansiyon hastalarında yapılan bir çalışmada D vitamini tedavisi sonrası cilt AGE düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir[298].

Bu alanda yapılan invitro bir çalışmanın sonuçları ise olumludur. D vitamininin oksidatif stresi azaltarak AGEs oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda diyabetik hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili proinflamatuar sitokinleri de azaltmaktadır. İn vitro yapılan bir çalışmada kalsitriolün inflamasyon ve AGEs oluşumunu azaltarak endotel fonksiyonunu güçlendirdiği izlenmiştir [299-301, 13, 292]

Diyabetik hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda artmış cilt AGE düzeylerinin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda progresyona neden olduğu ve mortalite için de erken bir belirteç olduğu gösterilmiştir[162, 56, 58].

Çalışmamızda kısa dönemli D vitamini tedavisinin cilt AGE düzeylerine etki etmediği izlenmiştir. Cilt AGE'nin yarı ömrü 10-15 yıldır ve cilt AGE için daha uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmada tüm çalışma gruplarında D vitamini tedavisi öncesi D vitamin eksikliği mevcuttu. En düşük D vitamin düzeyi sağlıklı kontrollere aitti. Düşük D vitamin düzeylerine yüksek PTH düzeylerinin eşlik ettiği ve replasman sonrası PTH düzeylerinin düştüğü gözlendi. Bu sonuç, D vitamini tedavisinin etkili olduğunu gösteren kanıtlı literatürle uyumluydu.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada D vitamini düşük olan 2.274.884 kişi ve PTH'ı yüksek olan 1.529.289 kişinin laboratuvar sonuçları mevsimsel olarak incelenmiştir. Çalışmada 25(OH)D vitamin düzeylerinin Ağustos ayında en yüksek, Mart ayında en düşük değerlerlerde olduğu izlenmekle beraber serum PTH düzeylerinin D vitamin düzeyleriyle zıt zamanlarda arttığı izlenmiştir. Bu çalışmada 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/ml'nin altına düştüğünde serum PTH düzeylerinin yükselmeye başladığı izlenmiştir ve 25(OH)D düzeylerinde %21-48 arasında olan bir düşüşün PTH düzeylerini %28-38 oranında arttırdığı bildirilmiştir[303]. Başka bir çalışmada kronik osteoporoz tedavisi gören 1246 hasta incelenmiş ve bu hastaların 206'nda PTH düzeylerinin yüksek olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada D vitamini tedavisi sonrası 25(OH)D düzeyleri ve PTH düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği ve 25(OH)D düzeyinin 29,8 ng/ml'nin altına düştüğünde parathormon düzeylerinin yükselmeye başladığı gösterilmiştir[304].

PTH düzeyinin kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğu düşünülmektedir[302].

Bu çalışmada D vitamini replasman tedavisi hemen sonrası serum 25OH D vitamini düzeyleri 50 ng/ml'nin üzerine çıkmamakla beraber hiç bir hastada toksik sınıra ulaşmadı. Her üç grupta 30 ng/ml'nin üzerindeydi ve *Evaluation, treatment &*

*prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline'*ın önerdiği optimal sınırlar içindeydi[211].

Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde D vitamini tedavisi sonrası diyabetik ve prediyabetik grupta artış olmamakla beraber, sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Ancak serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri patolojik sınırlara ulaşmadı. Her üç grup içinde en düşük D vitamin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna aitti. Tüm bu sonuçlar ışığında kalsiyum ve fosfor düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunda artışı, D vitamininin yükselmesi ve PTH'nın azalmasına kompansatuar bir yanıt olabileceği düşünülebilir.

Yapılan bazı çalışmalar, kalsiyumun intestinal sistemden maksimal absorbsiyonu için serum D vitamini düzeylerinin en az 20-30 ng/ml arasında olması gerektiğini göstermektedir(304, 305, 306, 307). Sağlıklı kontrol grubunda ağır D vitamini eksikliği sonrası, D vitamini tedavisi ile optimal sınırlara gelen D vitamini düzeyleri, kalsiyum ve fosfor değerlerinde kompansatuar bir artışa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası diyabetik grupta sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı bir azalma izlendi. Sağlıklı kontrol ve prediyabetik grupta anlamlı bir değişiklik izlenmedi. D vitamin eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerine etkili olduğu bilinmektedir. D vitamininin etkilerinden biri de kan basıncı üzerinedir. Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D ile kan basıncının ters ilişkili olduğu gösterilmiştir[308-310]. Ancak bu ilişkiyi etkileyebilecek bir çok değişken olduğu için bazı çalışmalarda da kan basıncı ve D vitamini arasındaki ilişki netleşmemiştir[311].

Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası her üç grupta kas gücünün anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Bu bulgu literatürle uyumluydu. Literatürde miyopati ve D vitamini arasındaki ilişki birçok makale serisinde incelenmiştir[312, 313, 314]. Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada D vitamin düzeyi 8 ng/ml'nin altında olan kadınlarda progresif kas güçsüzlüğü izlenmiş ve bu hastalara 3 ay D vitamini tedavisi verilmiş. D vitamini replasmanı sonrası kas gücünün anlamlı oranda arttığı, tekerlekli sandalye kullanan hastaların bir kısmının yürüyebildiği gösterilmiştir[315].

Birçok çalışma D vitamininin fiziksel performans ve kas fonksiyonuna etki ettiğini göstermiştir. D vitamini düşük olan ve normal olan kişiler 3 yıl boyunca takip edilmiş ve D vitamin düzeyi 10-20 ng/ml olanlarda, 20 ng/ml'nin üzerinde olanlara göre kas kitlesi ve kas gücü kaybının daha fazla olduğu izlenmiştir[316]. Randomize kontrollü bir çalışmada; bir gruba günlük 800 mg kalsiyum diğer gruba da kalsiyum ve D vitamini birlikte verilmiş ve hastalar dokuz ay boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda D vitamininin anlamlı olarak fiziksel performansı arttırdığı görülmüştür[317].

Bu çalışmanın kısıtlamaları çalışmaya katılan kişi sayısının az olması ve çalışma süresinin kısa olmasıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda D vitamini tedavisinin her üç grupta glisemik parametrelerin üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı izlendi. Serum CML düzeyleri her üç grupta artmış olarak izlendi ve bu literatürde ilk bulguydu. Serum CML düzeylerindeki bu artışın hastaların kilo alımıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Her üç grupta Cilt AGE düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Cilt AGE oluşumu uzun süreli ve yarılanma ömrü 10-15 yıl olduğundan üç aylık kısa takip süresinde

anlamlı değişiklik olmaması şaşırtıcı bir sonuç değildi. Cilt AGE düzeylerinin değerlendirilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda her üç gruptaki kas gücü artmış olarak izlendi.

Bu çalışmada kısa süreli D vitamini replamanının tip 2 diyabetik ve prediyabetiklerde glisemik parametreler üzerine olumlu etkisi izlenmedi. Serum CML düzeyinde artış izlendi.

Bu konuyla ilgili daha geniş ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 1989; 12:464.
2. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. Diabetes Care 2005; 28:1599.
3. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care 2004; 27:2597.
4. Monnier VM: Nonenzymatic glycosylation, the Maillar reaction and the aging process. J Gerontol 1990;45:B105–B111.
5. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001;44:129–146.
6. Schmidt AM, Hasu M, Popov D, Zhang JH, Chen J, Yan SD, Brett J, Cao R, Kuwabara K, Costache G, Simionescu N, Simionescu M, Stern D: Receptor for advanced glycation endproducts (AGEs) has a central role in vessel wall interactions 778 BOS ET AL.and gene activation in response to circulating AGE proteins.Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:8807–8811.
7. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ,Gans RO, Smit AJ: Skin autofluorescence as a noninvasivemarker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2654–2659.
8. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, Bilo HJ: Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. Diabetes Care 2008;31:517–521.
9. Gogas Yavuz D, Bozkurt S, Aydın H, et al. Effects of aminoguanidine on dermal collagen structure and TGF-beta expression in streptozotocin induced diabetic rats. Marmara Med J 2005;18;76-80.
10. Holick, M. F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc, 2006. 81(3): p. 353-373.
11. Schwalfenberg, G., Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. Can Fam Physician, 2007. 53(5): p. 841-854.
12. Campbell IT, Jarrett RJ, Keen H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. Diabetologia. 1975; 1975; 11:139–145. [PubMed: 168108]
13. Joanna MITRI, MD MS1 and Anastassıos G. Pıttas, MD MS2 vitamin D and type 2 diabetes: systematic review. Eur J Clin Nutr. 2011 September ; 65(9): 1005–1015. doi:10.1038/ejcn.2011.118.
14. Yeela Talmor,1,2 Eliezer Golan,1,2 Sydney Benchetrit,1,2 Jacques Bernheim,1,2 Osnat Klein,1,2 Janice Green,1 and Gloria Rashid1 Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells Am J Physiol Renal Physiol 294: F1059–F1064, 2008.
15. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care. 2007a; 30:980–986. [PubMed: 17277040]

16. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980; 209:823–825. [PubMed: 6250216]
17. Leal MA, Aller P, Mas A, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin binding, insulinreceptor mRNA levels, and isotype RNA pattern in U-937 human promonocytic cells. Exp Cell Res. 1995; 217:189–194. [PubMed: 7698218]
18. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20.Endocrinology. 2002; 143:4809–4819. [PubMed: 12446608]
19. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Harrison's Principles of İnternal Medicine. 18 th Edition.s: 2109-2143.International Edition
20. International Diabetes Federation: IDF DiabetesAtlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
21. Hart JT (1992) Rule of Halves: Implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. Br J Gen Pract 42(356):116–119.
22. Satman, I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B & Tuomilehto J (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 28:169-180.
23. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C & Admıre Study Group (2012) A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. Diabetes Res Clin Pract 98: 75-82.
24. Wagenknecht LE, D'Agostino Jr RB, Haffner SM, et al. Impaire glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 1998;21:1812-1818.
25. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. The Care Investigators. Circulation. 1998;98:2513-2519.
26. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. Diabetes Care. 1997;20:469-471.
27. Ebara T, Conde K, Kako Y, et al. Delayed catabolism of apoB-48 lipoproteins due to decreased heparan sulfate proteoglycan production in diabetic mice. J Clin Invest. 2000;105:1807-1818.
28. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest. 2000;106:453-458.
29. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of

complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-853.
31. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995;332:1251-1255.
32. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1996;45:1289-1298.
33. Skyler J. Diabetic complications: the importance of glucose control.Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25:243-254
34. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, et al. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Kidney Int. 1999;55:1-28.
35. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296:156-160.
36. Stephenson JM, Kenny S, Stevens LK, et al. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabet Med. 1995;12:149-155.
37. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Glisemik bozukluklarda tanı, sınıflama ve tedavi. Ed. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2015. 7.baskı, İstanbul
38. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15:815.
39. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1
40. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol.2004;122: 552-563.
41. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993; 43:817.
42. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology 1995; 45:1115.
43. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008; 120:1.
44. Holzer SE, Camerota A, Martens L, et al. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. Clin Ther. 1998;20:169-181.
45. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al. Assessment and managementof foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med. 1994;331:854-860.
46. Soulis-Liparota T, Cooper ME, Dunlop M, Jerums G 1995 The relative roles of advanced glycation, oxidation and aldose reductase inhibition in the development of

experimental diabetic nephropathy in the Sprague-Dawley rat. Diabetologia 38:387–394
47. Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S, Atsumi T, Miyoshi H, Obara S, Ishida M, Ishikawa S, Yasumura K, Koike T 1999 Suppression of transforming growth factor and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195. Diabetologia 42:579–588
48. Flyvbjerg A, Denner L, Schrijvers BF, Tilton RG, Mogensen TH, Paludan SR, Rasch R 2004 Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. Diabetes 53:166–172.
49. Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiuchi S 1997 The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. Diabetologia 40:764–769
50. Stitt AW 2001 Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. Br J Ophthalmol 85:746–753
51. Riehl A, Nemeth J, 2009, The receptor RAGE:bridging inflammation ad cancer. Cell Communication and Signaling 7:12.
52. Brownlee, M., Ceramı, A., Vlassara, H., (1988), Advanced glycation endproducts in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N. Engl. J. Med., 318:1315-1321.
53. Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiuchi S 1997 The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. Diabetologia 40:764–769.
54. Stitt AW 2001 Advanced glycation: an important pathological event in diabetic and age related ocular disease. Br J Ophthalmol 85:746–753
55. Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB 1998 Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. Diabetes 47:945–952
56. Chabroux S, Canou¨ı-Poitrine F, Reffet S, Mills-Joncour G, Morelon E, Colin C, Thivolet C: Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy. Diabetes Metab 2010;36:152–157.
57. Monami M, Lamanna C, Gori F, Bartalucci F, Marchionni N, Mannucci E: Skin autofluorescence in type 2 diabetes: beyond blood glucose. Diabetes Res Clin Pract 2008;79:56–60.
58. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, Bilo HJ: Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. Diabetes Care 2008;31:517–521.
59. Chen AS, Taguchi T, Sugiura M, Wakasugi Y, Kamei A, Wang MW, Miwa I 2004 Pyridoxal-aminoguanidine adduct is more effective than aminoguanidine in preventing neuropathy and cataract in diabetic rats. Horm MetabRes 36:183–187.
60. Friedman EA 1999 Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 22(Suppl 2):B65–B71
61. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG 1997 Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. J Clin Invest 99:457–468

62. Stitt AW, He C, Friedman S, Scher L, Rossi P, Ong L, Founds H, Li YM, Bucala R, Vlassara H 1997 Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. Mol Med 3:617–627
63. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K 2001 Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. Am J Hypertens 14(5 Pt 1):475–486.
64. Lapolla A, Piarulli F, Sartore G, Ceriello A, Ragazzi E, Reitano R, Baccarin L, Laverda B, Fedele D 2007 Advanced glycation end products and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral artery disease. Diabetes Care 30:670–676
65. N. Minois,Longe vity and aging:beneficial effects of exposure to mild stress, Biogerontology1(2000)15–29.
66. Z. Radak, H.Y.Chung, S.Goto, Exercise and hormesis:oxidative stress-related adaptation for successful aging,Biogerontology 6 (2005) 71–75.
67. S.Schmeisser, S.Priebe, M.Groth, S.Monajembashi, P.Hemmerich, R.Guthke, M.Platzer, M.Ristow, Neuronal ROS signaling rather than AMPK/sirtuin-mediated energy sensing links dietary restriction to lifespan extension, Mol. Metab. 2 (2013) 92–102.
68. S. Dupre-Crochet, M.Erard, O.Nubetae, ROS production in phagocytes: why, when, and where? J.Leukoc. Biol. 94 (2013) 657–670.
69. M.P.Vitek, K.Bhattacharya, J.M.Glendening, E.Stopa, H.Vlassara, R.Bucala, K. Manogue, A.Cerami, Advanced glycation end products contribute to Amyloidosis in Alzheimer disease, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (1994) 4766–4770.
70. S. Grimm, C.Ott, M.Horlacher, D.Weber, A.Hohn, T.Grune, Advanced glycation end product induced formation of immunoproteasomes: involvement of RAGE and Jak2/STAT1, Biochem. J. 448 (2012) 127–139.
71. T.Jung, B.Catalgol, T.Grune, The proteasomal system, Mol. Asp. Med. 30 (2009) 191–296.
72. W.G. John, E.J. Lamb, The Maillard or browning reaction in diabetes, Eye 7 (Pt 2) (1993) 230–237.
73. N. Ahmed, O.K. Argirov, H.S. Minhas, C.A. Cordeiro, P.J. Thornalley, Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimigraphic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl-carbamate and application to Nepsilon-carboxymethyl-lysine- and Nepsilon-(1-carboxyethyl)lysine-modified albumin, Biochem. J. 364 (2002) 1–14.
74. A. Lapolla, D. Fedele, L. Martano, N.C. Arico, M. Garbeglio, P. Traldi, R. Seraglia, D. Favretto, Advanced glycation end products: a highly complex set of biologically relevant compounds detected by mass spectrometry, J. Mass Spectrom.: JMS 36 (2001) 370–378
75. J. O'Brien, P.A. Morrissey, Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 28 (1989) 211–248.
76. I.D. Nicholl, R. Bucala, Advanced glycation endproducts and cigarette smoking, Cell. Mol. Biol. 44 (1998) 1025–1033.
77. J.V. Valencia, S.C. Weldon, D. Quinn, G.H. Kiers, J. DeGroot, J.M. TeKoppele, T. E. Hughes, Advanced glycation end product ligands for the receptor for advanced

glycation end products: biochemical characterization and formation kinetics, Anal. Biochem. 324 (2004) 68–78.
78. D.G. Dyer, J.A. Dunn, S.R. Thorpe, T.J. Lyons, D.R. McCance, J.W. Baynes, Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging, Ann. N. Y. Acad. Sci. 663 (1992) 421–422.
79. R. Singh, A. Barden, T. Mori, L. Beilin, Advanced glycation end-products: a review, Diabetologia 44 (2001) 129–146.
80. P.J. Thornalley, Pharmacology of methylglyoxal: formation, modification of proteins and nucleic acids, and enzymatic detoxification a role in pathogenesis and antiproliferative chemotherapy, Gen. Pharmacol. 27 (1996) 565–573.
81. G. Aldini, G. Vistoli, M. Stefek, N. Chondrogianni, T. Grune, J. Sereikaite, I. Sadowska-Bartosz, G. Bartosz, Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products, Free. Radic. Res. 47 (Suppl. 1) (2013) 93–137.
82. D.L. Price, P.M. Rhett, S.R. Thorpe, J.W. Baynes, Chelating activity of advanced glycation end-product inhibitors, J. Biol. Chem. 276 (2001) 48967–48972.
83. E.A. Abordo, H.S. Minhas, P.J. Thornalley, Accumulation of oxoaldehydes during oxidative stress: a role in cytotoxicity, Biochem. Pharmacol. 58 (1999) 641–648.
84. G. Delpierrre, D. Vertommen, D. Communi, M.H. Rider, E. Van Schaftingen, Identification of fructosamine residues deglycated by fructosamine-3-kinase in human hemoglobin, J. Biol. Chem. 279 (2004) 27613–27620
85. Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. Pathol Biol (Paris) 2006;54:405-19.
86. S. Kume, M. Takeya, T. Mori, N. Araki, H. Suzuki, S. Horiuchi, T. Kodama, Y. Miyauchi, K. Takahashi, Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta with a novel specific monoclonal antibody, Am. J. Pathol. 147 (1995) 654–667.
87. Y.M. Li, T. Mitsuhashi, D. Wojciechowicz, N. Shimizu, J. Li, A. Stitt, C. He, D. Banerjee, H. Vlassara, Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation endproduct receptors: relationship of p60 to OST-48 and p90 to 80K-H membrane proteins, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) 11047–11052.
88. H. Vlassara, Y.M. Li, F. Imani, D. Wojciechowicz, Z. Yang, F.T. Liu, A. Cerami, Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex, Mol. Med. (Cambridge, MA) 1 (1995) 634–646.
89. N. Araki, T. Higashi, T. Mori, R. Shibayama, Y. Kawabe, T. Kodama, K. Takahashi, M. Shichiri, S. Horiuchi, Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction, Eur. J. Biochem. 230 (1995) 408–415.
90. N. Ohgami, R. Nagai, M. Ikemoto, H. Arai, A. Kuniyasu, S. Horiuchi, H. Nakayama, CD36, a member of class B scavenger receptor family, is a receptor for advanced glycation end products, Ann. N. Y. Acad. Sci. 947 (2001) 350–355.
91. N. Ohgami, R. Nagai, M. Ikemoto, H. Arai, A. Miyazaki, H. Hakamata, S. Horiuchi, H. Nakayama, CD36, serves as a receptor for advanced glycation endproducts (AGE), J. Diabetes Complicat. 16 (2002) 56–59.

92. N. Ohgami, R. Nagai, A. Miyazaki, M. Ikemoto, H. Arai, S. Horiuchi, H. Nakayama, Scavenger receptor class B type I-mediated reverse cholesterol transport is inhibited by advanced glycation end products, J. Biol. Chem. 276 (2001) 13348–13355.
93. T. Jono, A. Miyazaki, R. Nagai, T. Sawamura, T. Kitamura, S. Horiuchi, Lectinlike oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) serves as an endothelial receptor for advanced glycation end products (AGE), FEBS Lett. 511 (2002) 170–174.
94. Y. Tamura, H. Adachi, J.-I. Osuga, K. Ohashi, N. Yahagi, M. Sekiya, H. Okazaki, S. Tomita, Y. Iizuka, H. Shimano, R. Nagai, S. Kimura, M. Tsujimoto, S. Ishibashi, FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products, J. Biol. Chem. 278 (2003) 12613–12617.
95. H. Vlassara, The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications, Diabetes/Metab. Res. Rev. 17 (2001) 436–443.
96. Christiane Ott, Kathleen Jacobs, Elisa Haucke, Anne Navarrete Santos, Tilman Grune, Andreas Simm, Role of advanced glycation end products in cellular signaling. Redox Biology 2 (2014) 411-429
97. K. Ohashi, H.K. Takahashi, S. Mori, K. Liu, H. Wake, H. Sadamori, H. Matsuda, T. Yagi, T. Yoshino, M. Nishibori, N. Tanaka, Advanced glycation end products enhance monocyte activation during human mixed lymphocyte reaction, Clin. Immunol. (Orlando, FL) 134 (2010) 345–353.
98. Y. Wang, H. Wang, M.G. Piper, S. McMaken, X. Mo, J. Opalek, A.M. Schmidt, C. B. Marsh, sRAGE induces human monocyte survival and differentiation, J. Immunol. (Baltimore, MD) 185 (2010) 1822–1835.
99. F. Zhang, K.C. Kent, D. Yamanouchi, Y. Zhang, K. Kato, S. Tsai, R. Nowygrod, A. M. Schmidt, B. Liu, Anti-receptor for advanced glycation end products therapies as novel treatment for abdominal aortic aneurysm, Ann. Surg. 250 (2009) 416–423.
100. E.M. Akirav, P. Preston-Hurlburt, J. Garyu, O. Henegariu, R. Clynes, A. M. Schmidt, K.C. Herold, RAGE expression in human T cells: a link between environmental factors and adaptive immune responses, PloS One 7 (2012) e34698.
101. Y. Chen, E.M. Akirav, W. Chen, O. Henegariu, B. Moser, D. Desai, J.M. Shen, J. C. Webster, R.C. Andrews, A.M. Mjalli, R. Rothlein, A.M. Schmidt, R. Clynes, K. C. Herold, RAGE ligation affects T cell activation and controls T cell differentiation, J. Immunol. (Baltimore, MD) 181 (2008) 4272–4278.
102. B. Moser, D.D. Desai, M.P. Downie, Y. Chen, S.F. Yan, K. Herold, A.M. Schmidt, R. Clynes, Receptor for advanced glycation end products expression on T cells contributes to antigen-specific cellular expansion in vivo, J. Immunol. (Baltimore, MD) 179 (2007) 8051–8058.
103. A. Pollreisz, B.I. Hudson, J.S. Chang, W. Qu, B. Cheng, P.N. Papapanou, A. M. Schmidt, E. Lalla, Receptor for advanced glycation endproducts mediates pro-atherogenic responses to periodontal infection in vascular endothelial cells, Atherosclerosis 212 (2010) 451–456.
104. I.E. Dumitriu, P. Baruah, B. Valentinis, R.E. Voll, M. Herrmann, P.P. Nawroth, B. Arnold, M.E. Bianchi, A.A. Manfredi, P. Rovere-Querini, Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products, J. Immunol. (Baltimore, MD) 174 (2005) 7506–7515.

105. J. Tian, A.M. Avalos, S.-Y. Mao, B. Chen, K. Senthil, H. Wu, P. Parroche, S. Drabic, D. Golenbock, C. Sirois, J. Hua, L.L. An, L. Audoly, G. La Rosa, A. Bierhaus, P. Naworth, A. Marshak-Rothstein, M.K. Crow, K.A. Fitzgerald, E. Latz, P.A. Kiener, A.J. Coyle, Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE, Nat. Immunol. 8 (2007) 487–496.
106. Y. Liu, C. Liang, X. Liu, B. Liao, X. Pan, Y. Ren, M. Fan, M. Li, Z. He, J. Wu, Z. Wu, AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF-kappaB pathways, Atherosclerosis 208 (2010) 34–42.
107. M. Kamioka, T. Ishibashi, H. Ohkawara, R. Nagai, K. Sugimoto, H. Uekita, T. Matsui, S.-I. Yamagishi, K. Ando, T. Sakamoto, N. Sakamoto, Y. Takuwa, I. Wada, M. Shiomi, Y. Maruyama, Y. Takeishi, Involvement of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) in RAGE activation signaling pathways, J. Cell. Physiol. 226 (2011) 1554–1563.
108. S.-S. Nah, I.-Y. Choi, B. Yoo, Y.G. Kim, H.-B. Moon, C.-K. Lee, Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF-alpha in human osteoarthritic chondrocytes, FEBS Lett. 581 (2007) 1928–1932.
109. P. Zhu, M. Ren, C. Yang, Y.-X. Hu, J.-M. Ran, L. Yan, Involvement of RAGE, MAPK and NF-κB pathways in AGEs-induced MMP-9 activation in HaCaT keratinocytes, Exp. Dermatol. 21 (2012) 123–129.
110. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. J Clin Invest 2001;108:949-55.
111. Ding Q, Keller JN. Evaluation of RAGE isoforms, ligands and signaling in the brain. Biochim Biophys Acta 2005;1746:18-27.
112. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. Clin Biochem 2005; 38:103-15.
113. Wautıer, J.L., Guillausseau, P.J., (2001), Advanced glycation end products ,their receptors and diabetic angiopathy.Diabetes metab., 27:535-542.
114. Humpert PM, Kopf S, Djuric Z, Wendt T, Morcos M, Nawroth PP, Bierhaus A 2006 Plasma sRAGE is independently associated with urinary albümin excretion in type 2 diabetes. Diabetes Care 29:1111–1113.
115. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, Bucciarelli LG, Rong LL, Moser B, Markowitz GS, Stein G, Bierhaus A, Liliensiek B, Arnold B, Nawroth PP, Stern DM, D'Agati VD, Schmidt AM 2003 RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Am J Pathol 162:1123–1137
116. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran Jr LJ, Chow WS, Stern D, Schmidt AM 1998 Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. Nat Med 4:1025–1031
117. Creagh-Brown BC, 2010, The RAGE axis in systemic inflammation, acute lung injury and myocardial dysfunction:an important therapeutic target? Intensive Care Med;36:1644-56.
118. Wang , K., Zhou, Z., Zhang, M., Forudi ,F., Zhou, X., Lincoff, L.M.,Schmidt, A.M., QU,W.,Topol, E.J., Penn, M.S., (2006), Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ DownRegulates Receptor for Advanced Glycation End Products and Inhibits

Smooth Muscle Cell Proliferation in a Diabetic and Nondiabetic Rat Carotid Artery Injury Model. JPET, 317:37-43.
119. Duckworth Wet al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360:129–39.
120. Vlassara, H., Uribarri J., Advanced Glycation End Products (AGE) and Diabetes: Cause, Effect, or Both? Curr Diab Rep 2014 14:453.
121. Saito A, Nagai R, Tanuma A, Hama H, Cho K, Takeda T, et al. Roleof megalin in endocytosis of advanced glycation end products: implications for a novel protein binding to both megalin and advanced glycation end products. J Am Soc Nephrol. 2003;14:1123–31.
122. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Bueting C, et al. Orally absorbed reactive advanced glycation end products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:6474–9.
123. Vlassara H, Torreggiani M, Post JB, Zheng F, Uribarri J, Striker GE. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney diseases and normal aging. Kidney Int. 2009;114(Suppl):S3–S11.
124. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med. 1991;325:836–42.
125. Sıngh, R., Barden, A., Morı, T., Beılın, L., (2001), Advanced glycation endproducts:a review. Diabetologia, 44:129-146.
126. Kamer K, 2011, Protein Glikasyonu,Hacettepe Tıp Dergisi;42:95-104.
127. Miyata T, Ueda Y, Horie K, Nangaku M, Tanaka S, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K 1998 Renal catabolism of advanced glycation end products: the fate of pentosidine. Kidney Int 53:416–422
128. Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T et al (2002) Advanced glycation end product-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in human-cultured mesangial cells. J Biol Chem 277:20309–20315
129. Thomas MC, Baynes JW, Thorpe SR et al (2005) The role of AGEs and AGE inhibitors in diabetic cardiovascular disease. Curr Drug Targets 6:453–474
130. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM et al (2006) Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation 114:597–605
131. Brownlee M (1994) Glycation and diabetic complications. Diabetes 43:836–841
132. Yamagishi S, Takeuchi M, Makita Z (2001) Advanced glycation end products and the pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Tomino Y (ed) Type-2 diabetic nephropathy in Japan. From bench to bedside. Contrib Nephrol 134:30–35
133. Yamagishi S, Inagaki Y, Okamoto T et al (2003) Advanced glycation end products inhibit de novo protein synthesis and induce TGF-beta overexpression in proximal tubular cells. Kidney Int 63:464–473
134. Sharma K, Ziyadeh FN (1995) Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator. Diabetes 44:1139–1146
135. Stitt AW, Curtis TM. Diabetes-related adduct formation and retinopathy. J Ocul Biol Dis Infor. 2011;4:10-18.

136. Ai J, Liu Y, Sun JH. Advanced glycation end-products stimulate basic fibroblast growth factor expression in cultured Müller cells. Mol Med Rep. 2013;7:16-20.
137. Williams B, Gallacher B, Patel H, Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. Diabetes. 1997;46:1497-1503.
138. Nagaraj RH, Linetsky M, Stitt AW. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye. Amino Acids. 2012;42:1205-1220.
139. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Exp Mol Pathol. 2003;75:95-108.
140. Vasan S, Foiles P, Founds H. Therapeutic potential of breakers of advanced glycation end product-protein crosslinks.Arch Biochem Biophys. 2003;419:89-96.
141. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. J Biol Chem. 1992;267:14998-15004.
142. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W, Lu Y, Lalla E, Rong LL, Goova MT, Moser B, Kislinger T, Lee DC, Kashyap Y, Stern DM, Schmidt AM. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. Circulation. 2002;106:2827-2835.
143. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Diabetes. 1998;47:1953-1959.
144. Nakamura N, Hasegawa G, Obayashi H, Yamazaki M, Ogata M, Nakano K, Yoshikawa T, Watanabe A, Kinoshita S, Fujinami A, Ohta M, Imamura Y, Ikeda T. Increased concentration of pentosidine, an advanced glycation end product, and interleukin-6 in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Res Clin Pract. 2003;61:93-101.
145. RB, Caldwell Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19:442-455.
146. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Ezzat OA, Reda AM. Levels of soluble advanced glycation end product-receptors and other soluble serum markers as indicators of diabetic neuropathy in the foot. J Investig Med. 2011;59:1233-1238.
147. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. Ann N Y Acad Sci. 2005;1043:598-604.
148. Sugimoto K, Nishizawa Y, Horiuchi S, Yagihashi S. Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. Diabetologia. 1997;40:1380-1387.
149. Sekido H, Suzuki T, Jomori T, Takeuchi M, Yabe-Nishimura C, Yagihashi S. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004;320:241-248.

150. Williams SK, Howarth NL, Devenny JJ, Bitensky MW. Structural and functional consequences of increased tubulin glycosylation in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982;79:6546-655
151. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:5190-5192.
152. Santini SA, Cotroneo P, Marra G, Manto A, Giardina B, Mordente A, Greco AV, Martorana GE, Magnani P, Ghirlanda G. NA+/K+ ATPase impairment and experimental glycation: the role of glucose autoxidation. Free Radic Res. 1996;24:381-389.
153. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest. 1991;87:432-438.
154. Amore A, Cirina P, Mitola S, Peruzzi L, Gianoglio B, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, Grillo C, Coppo R. Nonenzymatically glycated albumin (Amadori adducts) enhances nitric oxide synthase activity and gene expression in endothelial cells. Kidney Int. 1997;51:27-35.
155. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. J Clin Invest. 1995;96:1395-1403.
156. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. Diabetologia. 1999;42:773-788.
157. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC-β inhibitor. Science. 1996;272:728-731
158. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of LDL by advanced glycation endproducts contribute to the dyslipidaemia of diabetes and renal insufficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:9441-5.
159. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL receptor mediated cholesterol efflux. Diabetes 1991;40:377-84.
160. Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. Crit Rev Clin Lab Sci 2009;46: 83-106.
161. Yoshida N, Okumura K, AsoY2005 High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. Metabolism 54:345–350
162. Ueno H, Koyama H, Tanaka S, et al. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. Metabolism 2008;57:1452-7.
163. Lo Twc, Selwood T. Thornalley Pj, (1994), The reaction of methyglyoxal with aminoguanidine under physiological conditions and prevention of methylglyoxal binding to plasma proteins. Biochem Pharmacology 48:1865-1870.
164. Forster A, Kuhne Y, Henle T., 2005, Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products. Ann N Y Acad Sci 1043:474-81.
165. Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, et al, 2007, Oral administration of AST-120(Kremezin) is a promising therapeutic strategy for advanced glycation end

product (AGE)-related disorders. Med Hypotheses 69:666-8.

166. Hollis, B. W., Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 271-286, table of contents.
167. Prosser, D. E. veJones, G., Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci, 2004. 29(12): p. 664-673.
168. Omdahl, J. L., Morris, H. A., ve May, B. K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. Annu Rev Nutr, 2002. 22: p. 139-166.
169. Christakos, S.,Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., ve Mady, L. J., Vitamin D: metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 243-253, table of contents.
170. Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., ve Bouillon, R., Vitamin D and diabetes. Diabetologia, 2005. 48(7): p. 1247-1257.
171. Portale, A. A., Halloran, B. P., ve Morris, R. C., Jr., Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. J Clin Invest, 1989. 83(5): p. 1494-1499.
172. Prie, D. veFriedlander, G., Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(9): p. 1717-1722.
173.) Weisman, Y., Harell, A., Edelstein, S., David, M., Spirer, Z., ve Golander, A., 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. Nature, 1979. 281(5729): p. 317-319.
174. Stoffels, K., Overbergh, L., Bouillon, R., ve Mathieu, C., Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. 103(3-5): p. 567-571.
175. Esteban, L., Vidal, M., ve Dusso, A., 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004. 89-90(1-5): p. 131-137.
176. Van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C. J., Roelse, M., Weyts, F., Chiba, H., Uitterlinden, A. G., Pols, H. A., ve van Leeuwen, J. P., Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. J Cell Biochem, 2006. 99(3): p. 922-935.
177. Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., Modlin, R. L., ve Adams, J. S., Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. 103(3-5): p. 316-321.
178. Bikle, D., Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(1): p. 26-34.
179. Overbergh, L., Decallonne, B., Valckx, D., Verstuyf, A., Depovere, J., Laureys, J., Rutgeerts, O., Saint-Arnaud, R., Bouillon, R., ve Mathieu, C., Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. Clin Exp Immunol, 2000. 120(1): p. 139-146.
180. Lowe, K. E., Maiyar, A. C., ve Norman, A. W., Vitamin D-mediated gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 1992. 2(1): p. 65-109.
181. DeLuca, H. F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr, 2004. 80 (6 Suppl): p. 1689S-1696S.

182. Valdivielso, J. M. veFernandez, E., Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta, 2006. 371(1-2): p. 1-12.
183. Bouillon, R., Bischoff-Ferrari, H., ve Willett, W., Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res, 2008. 23(7): p. 974-979.
184. Benn, B. S., Ajibade, D., Porta, A., Dhawan, P., Hediger, M., Peng, J. B., Jiang, Y., Oh, G. T., Jeung, E. B., Lieben, L., Bouillon, R., Carmeliet, G., ve Christakos, S., Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. Endocrinology, 2008. 149(6): p. 3196-3205.
185. Jimi, E., Akiyama, S., Tsurukai, T., Okahashi, N., Kobayashi, K., Udagawa, N., Nishihara, T., Takahashi, N., ve Suda, T., Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. J Immunol, 1999. 163(1): p. 434-442.
186. Leibbrandt, A. vePenninger, J. M., RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. Ann N Y Acad Sci, 2008. 1143: p. 123-150.
187. Pike, J. W. veMeyer, M. B., The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 255-269, table of content
188. Makishima, M., Lu, T. T., Xie, W., Whitfield, G. K., Domoto, H., Evans, R. M., Haussler, M. R., ve Mangelsdorf, D. J., *Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor*. Science, 2002. 296(5571): p. 1313-1316.
189. Bikle, D. D., *Vitamin D regulated keratinocyte differentiation.* J Cell Biochem, 2004. 92(3): p. 436-444.
190. Demay, M. B., MacDonald, P. N., Skorija, K., Dowd, D. R., Cianferotti, L., ve Cox, M., *Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. 103(3-5): p. 344-346.
191. Lips, P., Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol, 2006. 92(1): p. 4-8.
192. Haney, E. M., Stadler, D., ve Bliziotes, M. M., Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. Calcif Tissue Int, 2005. 76(1): p. 11-16.
193. Fauci, Anthony S., Harrison's principles of internal medicine / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical. v. <1-2 >.
194. Harrison, J. R., Petersen, D. N., Lichtler, A. C., Mador, A. T., Rowe, D. W., ve Kream, B. E., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits transcription of type I collagen genes in the rat osteosarcoma cell line ROS 17/2.8. Endocrinology, 1989. 125(1): p. 327-333.
195. Li, Y. C., Amling, M., Pirro, A. E., Priemel, M., Meuse, J., Baron, R., Delling, G., ve Demay, M. B., Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. Endocrinology, 1998. 139(10): p. 4391-4396.
196. Holick, M. F., Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.
197. Cantorna, M. T., Zhu, Y., Froicu, M., ve Wittke, A., Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr, 2004. 80(6 Suppl): p. 1717S-1720S.
198. Adorini, L., Giarratana, N., ve Penna, G., Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. Semin Immunol, 2004. 16(2): p. 127-134.
199. Holick, M. F., Vitamin D deficiency. N Engl J Med, 2007. 357(3): p. 266-281.

200. Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schauber, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zugel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., Adams, J. S., Bloom, B. R., ve Modlin, R. L., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science, 2006. 311(5768): p. 1770-1773.
201. Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., Liu, S. Q., ve Cao, L. P., 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest, 2002. 110(2): p. 229-238.
202. Bouillon, R., Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. Am J Hypertens, 2009. 22(8): p. 816.
203. Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., Bischoff-Ferrari, H. A., Tworoger, S. S., Willett, W. C., ve Curhan, G. C., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension, 2007. 49(5): p. 1063-1069.
204. Scragg, R., Sowers, M., ve Bell, C., Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens, 2007. 20(7): p. 713-719
205. Merke, J., Milde, P., Lewicka, S., Hugel, U., Klaus, G., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Rauterberg, E. W., ve Ritz, E., Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. J Clin Invest, 1989. 83(6): p. 1903-1915.
206. Lee, J. H., O'Keefe, J. H., Bell, D., Hensrud, D. D., ve Holick, M. F., Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? J Am Coll Cardiol, 2008. 52(24): p. 1949-1956.
207. Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Tenderich, G., Berthold, H. K., Korfer, R., ve Stehle, P., Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J Am Coll Cardiol, 2003. 41(1): p. 105-112.
208. Oh, J., Weng, S., Felton, S. K., Bhandare, S., Riek, A., Butler, B., Proctor, B. M., Petty, M., Chen, Z., Schechtman, K. B., Bernal-Mizrachi, L., ve Bernal-Mizrachi, C., 1,25(OH)2 vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation, 2009. 120(8): p. 687-698.
209. Holick, M. F., Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. J Gen Intern Med, 2002. 17(9): p. 733-735.
210. Adams, J. S. veHewison, M., Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(2): p. 471-478.
211. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., ve Weaver, C. M., *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2011.
212. Schwalfenberg, G., Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. Can Fam Physician, 2007. 53(5): p. 841-854
213. Wolpowitz, D. veGilchrest, B. A., The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? J Am Acad Dermatol, 2006. 54(2): p. 301-317.

214. Binkley, N., Ramamurthy, R., ve Krueger, D., Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 287-301, table of contents.
215. Flicker, L., Mead, K., MacInnis, R. J., Nowson, C., Scherer, S., Stein, M. S., Thomasx, J., Hopper, J. L., ve Wark, J. D., Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. J Am Geriatr Soc, 2003. 51(11): p. 1533-1538.
216. Cauley, J. A., Lacroix, A. Z., Wu, L., Horwitz, M., Danielson, M. E., Bauer, D. C., Lee, J. S., Jackson, R. D., Robbins, J. A., Wu, C., Stanczyk, F. Z., LeBoff, M. S., Wactawski-Wende, J., Sarto, G., Ockene, J., ve Cummings, S. R., Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann Intern Med, 2008.
217. Holick, M. F., Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr, 2004. 80(6 Suppl): p. 1678S-1688S.
218. Holick, M. F., Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr, 2004. 79(3): p. 362-371.
219. Van der Meer, I. M., Middelkoop, B. J., Boeke, A. J., ve Lips, P., Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. Osteoporos Int, 2011. 22(4): p. 1009-1021.
220. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980; 209:823–825.
221. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, et al. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. Acta Endocrinol (Copenh). 1984; 105:528–533.
222. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. Endocrinology. 1986; 119:84–90.
223. Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of langerhans of rats. J Endocrinol. 1999; 162:101–109.
224. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insülin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. Endocrinology.
225. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. Diabetes. 1981; 30:382–386.
226. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. Am J Physiol. 1994; 267:E356–360.
227. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004; 89–90:121–125.
228. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. Endocrinology. 1995; 136:2852–2861.

229. Kadowaki S, Norman AW. Pancreatic vitamin D-dependent calcium binding protein: biochemical properties and response to vitamin D. Arch Biochem Biophys. 1984; 233:228–236.
230. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, et al. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. J Biol Chem.1999; 274:34343–34349.
231. Joanna Mitri and Anastassıos G. Pıttas, Vitamin D and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014 March ; 43(1): 205–232.
232. Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. Endocrinology. 2002; 143:4809–4819.
233. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005; 97:93–101.
234. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 77:47–57.
235. Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinology. 2005; 146:1956–1964.
236. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, et al. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103:558–562.
237. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. Apoptosis. 2006; 11:151–159.
238. Leal MA, Aller P, Mas A, et al. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin binding, insulin receptor mRNA levels, and isotype RNA pattern in U-937 human promonocytic cells. Exp Cell Res. 1995; 217:189–194.
239. Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocr J. 2000; 47:383–391.
240. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). Cell Biochem Funct. 2002; 20:227–232. [PubMed: 12125099]
241. Maestro B, Davila N, Carranza MC, et al. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003; 84:223–230. [PubMed:12711007]
242. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. J Mol Biol. 2005; 349:248–260. [PubMed: 15890193]
243. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. Proc Nutr Soc. 2004; 63:275–278. [PubMed: 15294043]

244. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, et al. Ca2+ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. Diabetes. 2004; 53:330–335. [PubMed: 14747282]
245. Draznin B, Sussman K, Kao M, et al. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. J Biol Chem. 1987; 262:14385–14388. [PubMed: 3312189]
246. Byyny RL, LoVerde M, Lloyd S, et al. Cytosolic calcium and insulin resistance in elderly patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 1992; 5:459–464. [PubMed: 1637518]
247. Draznin B, Lewis D, Houlder N, et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. Endocrinology. 1989; 125:2341–2349. [PubMed:2551647]
248. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, et al. Possible role of cytosolic free calcium concentrations inmediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. J Clin Invest. 1988; 82:1848–1852.[PubMed: 3143744]
249. Draznin B, Sussman KE, Kao M, et al. Relationship between cytosolic free calcium concentration and 2-deoxyglucose uptake in adipocytes isolated from 2- and 12-month-old rats. Endocrinology. 1988; 122:2578–2583. [PubMed: 2453343]
250. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H, et al. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disturbed calcium metabolism. J Hypertens.1993; 11:421–426. [PubMed: 8390510]
251. Segal S, Lloyd S, Sherman N, et al. Postprandial changes in cytosolic free calcium and glucose uptake in adipocytes in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Horm Res. 1990;34:39–44. [PubMed: 2074090]
252. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity,insulin resistance and hypertension. Mol Cell Biochem. 1998; 188:129–136. [PubMed: 9823018]
253. Williams PF, Caterson ID, Cooney GJ, et al. High affinity insulin binding and insulin receptor effector coupling: modulation by Ca2+ Cell Calcium. 1990; 11:547–556. [PubMed: 1702365]
254. Reusch JE, Begum N, Sussman KE, et al. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. Endocrinology. 1991; 129:3269–3273. [PubMed: 1659526]
255. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism. 2000; 49:1501–1505. [PubMed: 11092519]
256. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. Diabetes Care. 2007; 30:1549–1555. [PubMed: 17351276]
257. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, et al. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1595–1601. [PubMed: 20164290]
258. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2004; 27:2813–2818.[PubMed: 15562190]

259. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care. 2013; 36:1422–1428. [PubMed:23613602]
260. Nilas L, Christiansen C. Treatment with vitamin D or its analogues does not change body weight or blood glucose level in postmenopausal women. Int J Obes. 1984; 8:407–411. [PubMed: 6549176]
261. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care. 2008; 31:701–707. [PubMed:18235052]
262. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, et al. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: asubstudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN51647438). Age Ageing. 2009; 38:606–609. [PubMed: 19617604]
263. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. Am J Clin Nutr. 2009; 89:1321–1327. [PubMed: 19321573]
264. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr. 2010; 103:549–555. [PubMed: 19781131]
265. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, et al. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. J Intern Med. 2010; 267:462–472. [PubMed: 20141565]
266. Wood AD, Secombes KR, Thies F, et al. Vitamin D3 Supplementation Has No Effect on Conventional Cardiovascular Risk Factors: A Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled RCT. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3557–3568. [PubMed: 22865902]
267. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the shortterm effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middleaged, centrally obese men. Diabet Med. 2009; 26:19–27. [PubMed: 19125756]
268. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143–3421.
269. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Seasonal variation of HbA1c in intensive treatment of children with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 529–535.
270. Braatvedt GD, Mildenhall L, Patten C, Harris G: Insulin requirements and metabolic control in children with diabetes mellitus attending a summer camp. Diabet Med 1997;14: 258–261.
271. Gikas A, Sotiropoulos A, Pastromas V, Papazafiropoulou A, Apostolou O, Pappas S: Seasonal variation in fasting glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes. Prim Care Diabetes 2009; 3: 111–114.

272. Tseng CL, Brimacombe M, Xie M, Rajan M, Wang H, Kolassa J, Crystal S, Chen TC, Pogach L, Safford M: Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values. Am J Epidemiol 2005; 161: 565–574.
273. Karvonen M, Jantti V, Muntoni S Stabilini M, Stabilini L, Muntoni S, Tuomilehto J:Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. Diabetes Care 2008; 21: 1101–1109.
274. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2010; 33: 2021–2023.
275. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X: Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. Diabetes Care 2009; 32: 1278–1283.
276. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S:1,25-Dihydroxyvitamin D 3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology 1994; 134: 1602–1610.
277. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH: Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 43–48.
278. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, Mc-Gullam JL, Tsai GP, Saad MF: Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. Metabolism 2000; 49: 1501–1505.
279. Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, Nezhad DH, Cummings NK, Zhao Y: Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? Eur J Clin Nutr 2011; 65: 1348–1352.
280. Baldi S, Natali A, Buzzigoli G, Galvan AQ, Sironi AM, Ferrannini E: In vivo effect of insulin on intracellular calcium concentrations:relation to insulin resistance. Metabolism 1996; 45: 1402–1407.
281. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG: Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011; 94: 486–494.
282. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. Adv Pharmacol 23: 1–34, 1992.
283. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 325: 836–842, 1991.
284. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T, Cybulsky M. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. Mol Med 1: 447–456, 1995.
285. Goh SY, Cooper ME: Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1143–1152.
286. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Miladi S, Lajmi S, Aloulou D, et al. 1a,25 dihydroxyvitamin D3: therapeutic and preventive effects against oxidative stress,

hepatic, pancreatic and renal injury in alloxan-induced diabetes in rats. J Nutr Sci Vitaminol 2009;55:215–22.
287. Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gammaglutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. J Neurochem 1999;73:859–66.
288. Smith PR, Thornalley PJ. Mechanism of the degradation of non-enzymatically glycated proteins under physiological conditions. Studies with the model fructosamine, Ne-(1-deoxy-D-fructos-1-yl)hippuryl-lysine. Eur J Biochem 1992;210:729–39.
289. Ryu OH, Lee S, Yu J, Choi MG, Yoo HJ, Mantero F. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. Endocr J 2014;61;167–176
290. Heshmat R, Tabatabaei-Malazy O, Abbaszadeh-Ahranjani S, et al. Effect of vitamin D on insülin resistance and anthropometric parameters in type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. Daru 2012;20:10
291. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2010;53:2112–2119
292. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2011;93:764–771
293. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. Br J Nutr 2010;103:549–555
294. Amin MN, Mosa AA, El-Shishtawy MM. Clinical study of advanced glycation end products in egyptian diabetic obese and non-obese patients. nt J Biomed Sci. 2011 Sep;7(3):191-200
295. K. Tanaka, Y. Tani, J. Asai, F. Nemoto, Y. Kusano, H. Suzuki, Y. Hayashi, K. Asahi, M. Nakayama, T. Miyata and T. Watanabe. Skin autofluorescence is associated with severity of vascular complications in Japanese patients with Type 2 diabetes. Dıabetıc medicine 2011.P. 492-500
296. Byron P. Olson, Ph.D., Nathaniel I. Matter, Ph.D., Marwood N. Ediger, Ph.D., Edward L. Hull, Ph.D., and John D. Maynard, M.S. Noninvasive Skin Fluorescence Spectroscopy Is Comparable to Hemoglobin A1c and Fasting Plasma Glucose for Detection of Abnormal Glucose Tolerance. J Diabetes Sci Technol. 2013 July; 7(4): 990–1000.
297. Y H M Krul-Poel, R Agca, P Lips, H van Wijland, F Stam, and S Simsek Vitamin D status is associated with skin autofluorescence in patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 89.
298. Krul-Poel YH, Van WH, Stam F, Ten BE, Lips P, Simsek S. Study protocol: a randomised placebo-controlled clinical trial to study the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 Diabetes Mellitus SUNNY trial. BMC Endocr Disord. 2014;14:59. doi: 10.1186/1472-6823-14-59.

299. Sturmer M, Sebekova K, Fazeli G, Bahner U, Stab F, Heidland A. 25-Hydroxyvitamin d and advanced glycation endproducts in healthy and hypertensive subjects: are there interactions? J Ren Nutr. 2015;25:209–216. doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.027.
300. Hofmann B, Adam AC, Jacobs K, Riemer M, Erbs C, Bushnaq H, et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function? Exp Gerontol. 2013;48:38–44.
301. De Vos LC, Noordzij MJ, Mulder DJ, Smit AJ, Lutgers HL, Dullaart RP, et al. Skin autofluorescence as a measure of advanced glycation end products deposition is elevated in peripheral artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:131–138.
302. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Pilz S, Brouwer IA (2013a) Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. J Clin Endocrinol Metab 98:E638–E645.
303. Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, Caston-Balderrama A, Zhang K, Clarke N, Xie M, Reitz RE, Suffin SC, Holick MF(2015) Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. PLoS One. 2015 Mar 4;10(3):e0118108. doi: 10.1371/journal.pone.0118108. eCollection 2015.
304. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT et al (2005) Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 90:3215–3224
305. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF 1998 Redefining vitamin D insufficiency. Lancet351:805–806
306. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ 1996 Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter.
307. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int7:439–443
308.) Bouillon, R., Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. Am J Hypertens, 2009. 22(8): p. 816.
309. Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., Bischoff-Ferrari, H. A., Tworoger, S. S., Willett, W. C., ve Curhan, G. C., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension, 2007. 49(5): p. 1063-1069.
310. Scragg, R., Sowers, M., ve Bell, C., Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Hypertens, 2007. 20(7): p. 713-719.
311. Pittas, A. G., Chung, M., Trikalinos, T., Mitri, J., Brendel, M., Patel, K., Lichtenstein, A. H., Lau, J., ve Balk, E. M., Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med, 2010. 152(5): p. 307-314.
312. Russell JA 1994 Osteomalacic myopathy. Muscle Nerve 17:578–580
313. Ziambaras K , Dagogo-Jack S 1997 Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. West J Med 167:435–439

314. Glerup H , Mikkelsen K , Poulsen L , Hass E , Overbeck S , Andersen H , Charles P , Eriksen EF 2000 Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int 66:419–424
315. Al-Said YA , Al-Rached HS , Al-Qahtani HA , Jan MM 2009 Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. Can J Neurol Sci 36:336–339
316. Visser M , Deeg DJ , Lips P 2003 Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 88:5766–5772
317. Graafmans WC , Ooms ME , Hofstee HM , Bezemer PD , Bouter LM , Lips P 1996 Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. Am J Epidemiol 143:1129–1136