



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ  
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

## ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

**ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΑΣ ΓΕΝΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**

---

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΜΠΑΛΑΤΣΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΚΥΛΙΚΑ ΕΥΜΟΡΦΙΑ-ΜΑΡΙΑ

00132

ΛΑΡΙΣΑ, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION  
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY



**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES  
IN  
BIOENTREPRENEURSHIP**



**MASTER THESIS**

---

**NOVEL BIOMARKERS FOR DIABETES MELLITUS**

---

**SUPERVISOR: ASSOCIATE PROFESSOR, BALATSOS NIKOLAOS**

**KYLIKA EVMORFIA-MARIA**

**00132**

**LARISSA, 2025**



## Περιεχόμενα

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Περίληψη .....                                                        | 5  |
| Abstract.....                                                         | 6  |
| Λέξεις-Κλειδιά:.....                                                  | 6  |
| Σκοπός.....                                                           | 7  |
| 1.Εισαγωγή.....                                                       | 7  |
| 2. Κύριο Μέρος Εργασίας.....                                          | 8  |
| 1.1 Γλυκόλυση και Γλυκονογένεση .....                                 | 8  |
| 1.2 Ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος .....                            | 10 |
| 1.3 Ινσουλίνη .....                                                   | 11 |
| 1.4 Έκκριση Ινσουλίνης .....                                          | 11 |
| 2. Διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη .....                                   | 13 |
| 2.1 Ταξινόμηση – Κλινικές Μορφές .....                                | 15 |
| 3. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου Ι.....                                   | 16 |
| 3.1 Γενετικοί Παράγοντες ΣΔ1.....                                     | 16 |
| 3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες ΣΔ1 .....                              | 20 |
| 3.3 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι .....                      | 21 |
| 3.4 Αυτό-αντισώματα στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι.....               | 23 |
| 4. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου ΙΙ.....                                  | 23 |
| 4.1 Παράγοντες κινδύνου ΣΔ ΙΙ .....                                   | 24 |
| 4.2 Γενετικοί Παράγοντες ΣΔ ΙΙ .....                                  | 24 |
| 4.3 Παχυσαρκία.....                                                   | 25 |
| 4.4 Άλλοι Παράγοντες Κινδύνου .....                                   | 26 |
| 5. Διαβήτης Κύησης.....                                               | 26 |
| 6. Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης.....                            | 27 |
| 7. Άλλες μορφές σακχαρώδη διαβήτη.....                                | 27 |
| 8. Βιοδείκτες .....                                                   | 28 |
| 8.1 Αξιολόγηση Βιοδεικτών.....                                        | 30 |
| 8.2 Κλινικά και Υποκατάστατα τελικά σημεία βιοδεικτών .....           | 31 |
| 8.3 Είδη Βιοδεικτών .....                                             | 33 |
| 8.4 Βιοδείκτες Σακχαρώδη Διαβήτη.....                                 | 36 |
| 9. Μέθοδοι Ανίχνευσης Βιοδεικτών .....                                | 38 |
| 9.1 Βιοδείκτες βασισμένοι σε omics .....                              | 39 |
| 9.1 Πρωτεομική .....                                                  | 42 |
| 9.2 Μεταβολομική και Βιοδείκτες .....                                 | 44 |
| 9.3 Μεταγονιδιωματική και Βιοδείκτες .....                            | 46 |
| 10. Μελλοντικές κατευθύνσεις στην διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη..... | 49 |

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11. Νέες τεχνολογίες και δοκιμασίες παρακολούθησης για την διάγνωση του<br>Σακχαρώδη Διαβήτη ..... | 51 |
| 12. Οικονομικά Στοιχεία .....                                                                      | 60 |
| 3. Συμπεράσματα- Συζήτηση .....                                                                    | 61 |
| Βιβλιογραφία .....                                                                                 | 64 |

## Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης θεωρείται ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με συνεχώς αυξανόμενη εξάπλωση σε παγκόσμιο επίπεδο. Υπολογίζεται ότι εάν τα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη συγκροτούσαν μία χώρα, τότε αυτή θα αποτελούσε την τρίτη μεγαλύτερη χώρα. Ο σακχαρώδης διαβήτης πρόκειται για μία χρόνια μεταβολική νόσο που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, λόγω της ανεπάρκειας ή της δυσλειτουργίας της ινσουλίνης. Διακρίνεται κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, όπου το ανοσοποιητικό σύστημα καταστρέφει τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη, και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, που σχετίζεται με την αντίσταση του οργανισμού στην ινσουλίνη, ενώ, υπάρχουν και άλλες μορφές. Χωρίς σωστή διαχείριση της νόσου, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κρίσιμες επιπλοκές και για το λόγο αυτό η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή διαχείριση είναι ζωτικής σημασίας. Η ανάπτυξη της επιστήμης οδήγησε στον εντοπισμό βιοδεικτών για την ανίχνευση, διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου, όπως η γλυκοζυωμένη αιμοσφαιρίνη απαρτίζει ένα σημαντικό βιολογικό δείκτη για τη ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα. Ο σύγχρονες τεχνολογικές εξελίξεις δημιουργούν νέες δυνατότητες για την ανακάλυψη βιοδεικτών όπως πρωτεομική, η γονιδιωματική και η μεταβολομική. Παράλληλα, η ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης ενισχύει την ταχεία ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων για την εύρεση νέων δεικτών. Ωστόσο, η επιτακτική ανάγκη για διαδικασίες ελέγχου και διασφάλισης της αξιοπιστίας των βιοδεικτών εξακολουθούν να υφίστανται προκλήσεις. Επιπλέον, οι δαπάνες που σχετίζονται με τους βιοδείκτες είναι υψηλές περιλαμβάνοντας διάφορες πτυχές, από την έρευνα και την ανάπτυξη έως τη διάγνωση και τη θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία, καθιστούν τους βιοδείκτες σημαντική επένδυση για τα συστήματα υγείας και τη φαρμακευτική βιομηχανία.

## Abstract

Diabetes mellitus is a serious public health problem with a constantly increasing spread worldwide. It is estimated that if people suffering with diabetes mellitus constituted a country, then it would constitute the third largest country. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood sugar levels, due to insulin deficiency or dysfunction. It is mainly distinguished in type I diabetes mellitus, where the immune system destroys the cells that produce insulin, and in type II diabetes mellitus, which is related to the body's resistance to insulin, while there are other forms. Without proper management of the disease, diabetes mellitus can lead to severe complications making early diagnosis and proper management crucial. Advances in science have led to the identification of biomarkers for the detection, diagnosis, and monitoring of the disease. One key biomarker is glycated hemoglobin, which plays a vital role in assessing blood sugar regulation. Modern technological developments create new possibilities for the discovery of biomarkers such as proteomics, genomics and metabolomics. At the same time, the integration of artificial intelligence enhances the rapid analysis of large volumes of data to find new markers. However, the imperative need for procedures to control and ensure the reliability of biomarkers still faces challenges. In addition, the costs associated with biomarkers are high, encompassing various aspects, from research and development to diagnosis and treatment. It is worth noting that the long-term health benefits make biomarkers an important investment for health systems and the pharmaceutical industry.

## Λέξεις-Κλειδιά:

Diabetes Mellitus, biomarkers, economic evaluation

## Σκοπός

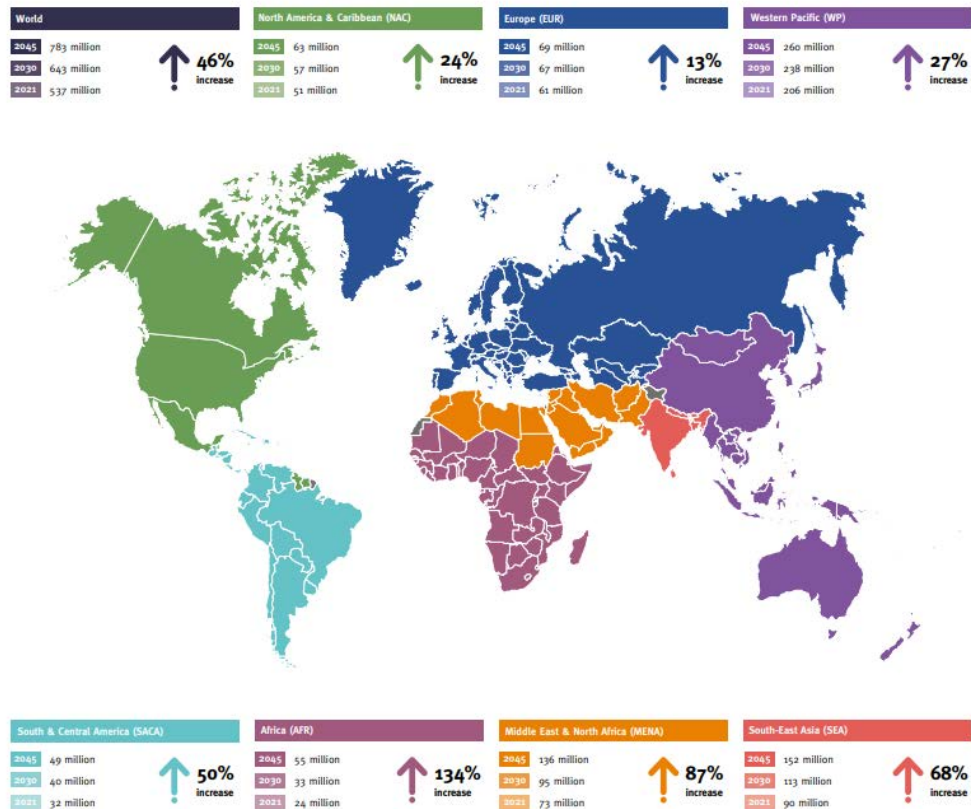
Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να μελετήσει τη χρήση και τη σημασία των βιολογικών δεικτών στη διάγνωση και τη διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη. Παράλληλα, εξετάζονται οι νέες προοπτικές που αναδύονται από την αξιοποίηση των omics τεχνολογιών στη βελτίωση του εντοπισμού, της παρακολούθησης και της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου.

## 1.Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία ομάδα φυσιολογικών δυσλειτουργιών που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία. Η υπεργλυκαιμία αυτή προκύπτει από την αντίσταση ινσουλίνης, την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή την υπερβολική έκκριση της γλυκαγόνης.

Ο ΣΔ αποτελεί τον πιο ταχύτερα αναπτυσσόμενο κίνδυνο παγκοσμίως. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία για τον Διαβήτη ( International Diabetes Federation, IDF) το 2021 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη περίπου 537 εκατομμύρια, και αυτός ο αριθμός αναμένεται να φτάσει τα 643 εκατομμύρια μέχρι το 2030 και τα 783 εκατομμύρια το 2045, όπως αποτυπώνεται και στην Εικόνα 1(Sun et al., 2022).

**Map 1** Number of people with diabetes worldwide and per IDF Region in 2021–2045 (20–79 years)



Εικόνα 1|Χάρτης της νόσου στον κόσμο/ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

## 2. Κύριο Μέρος Εργασίας

### 1.1 Γλυκόλυση και Γλυκονεογένεση

Η γλυκόλυση είναι μία διεργασία μετατροπής ενέργειας για αρκετούς οργανισμούς. Αρχικά, η γλυκόλυση χαρακτηρίζεται από μία αλληλουχία αντιδράσεων, οι οποίες μεταβολίζουν ένα μόριο της γλυκόζης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού, με ταυτόχρονη παράγωγή δύο μορίων τριφωσφορικής αδενοσίνης, ATP. Η διεργασία αυτή, γίνεται στο κυτταρόπλασμα σε δέκα αντιδράσεις και χωρίζεται σε δύο φάσεις. Στο αρχικό στάδιο, η γλυκόζη υφίσταται φωσφορυλίωση, ισομερείωση και ξανά φωσφορυλίωση και μεταβάλλεται σε 1,6 διφωσφορική φρουκτόζη. Η τελευταία διασπάται από το

ένζυμο αλδόση σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεύδη και σε φωσφορική διυδροξυακετόνη. Συνολικά, στις αντιδράσεις καταναλώνονται δύο μόρια ATP.

Στη δεύτερη φάση, η 3-φωσφορική γλυκεραλδεύδη οξειδώνεται και συντίθεται το 1,3-διφωσφογλυκερικό, ένα μόριο που μεταφέρει μία ομάδα στην διφωσφορική αδενοσίνη, ADP, για να σχηματιστεί ATP και 3-φωσφογλυκερικό. Έπειτα, η αφυδάτωση και η μετατόπιση μίας φωσφορικής ομάδας, οδηγούν στον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου με υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας και παράγεται ακόμη ένα μόριο ATP από τη μετατροπή του ενδιάμεσου σε πυροσταφυλικό. Ως αποτέλεσμα, παράγονται δύο μόρια ATP κατά τη μετατροπή της γλυκόζης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού.

Η γλυκόλυση και η γλυκονεογένεση ρυθμίζονται αντίρροπα ώστε να μη γίνονται ταυτόχρονα μέσα στο ίδιο κύτταρο. Πιο συγκεκριμένα, η γλυκονεογένεση ορίζεται ως η σύνθεση της γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πηγές όπως παραδείγματος χάριν η γλυκερόλη, τα αμινοξέα και το γαλακτικό. Κατά τη γλυκονεογένεση λαμβάνουν χώρα αρκετές όμοιες αντιδράσεις με αυτές τις γλυκόλυσης καθώς και τέσσερις καινούργιες. Στις δύο νέες αντιδράσεις το πυροσταφυλικό στα μιτοχόνδρια υφίσταται καρβοξυλίωση σε οξαλοξικό και στη συνέχεια το τελευταίο αποκαρβοξυλιώνεται και φωσφορυλιώνεται στο κυτταρόπλασμα σε φωσφοενολοπυροσταφυλικό.

Ωστόσο, στο ήπαρ η ισορροπία μεταξύ της γλυκόλυσης και της γλυκονεογένεσης προσαρμόζονται ώστε τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα να παραμένουν σταθερά. Ειδικότερα, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά, το σηματοδοτικό μόριο 2,6 διφωσφορική φρουκτόζη χάνει μια φωσφορική ομάδα και σχηματίζεται η 6 φωσφορική φρουκτόζη. Η συγκέντρωση της 2,6 διφωσφορική φρουκτόζης ρυθμίζεται ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα από δύο ένζυμα, τα οποία το ένα φωσφορυλιώνει την 6 φωσφορική φρουκτόζη και το άλλο αποφωσφορυλιώνει τη 2,6 διφωσφορική φρουκτόζη.

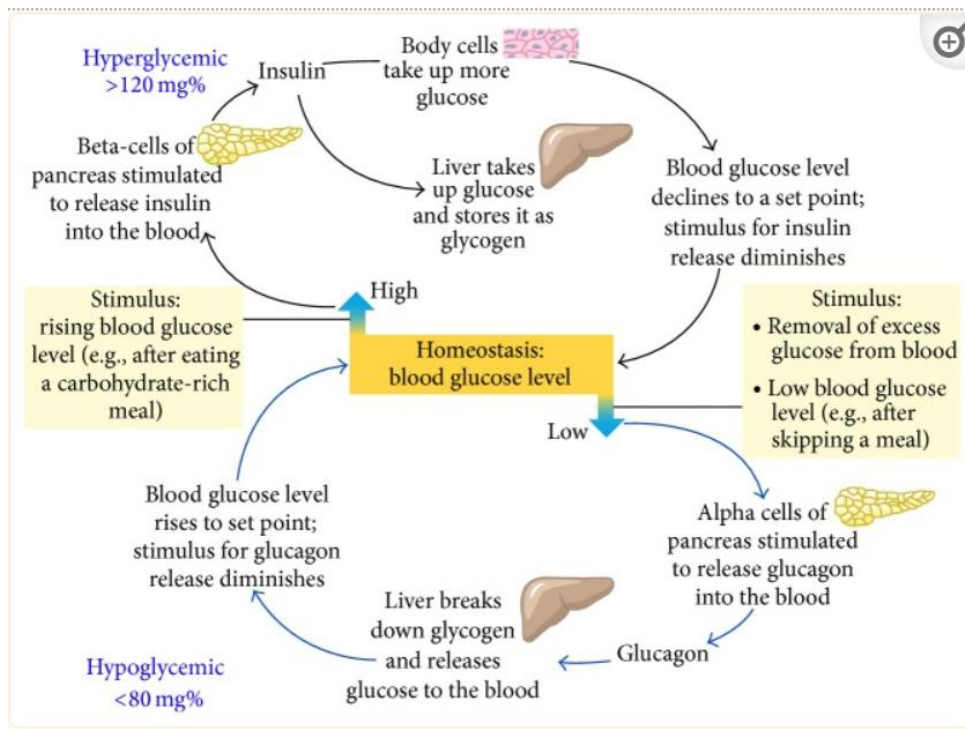
Η 2,6 διφωσφορική φρουκτόζη σχηματίζεται από τη φωσφοφρουκτοκινάση 2 -PFK2. Η 6 φωσφορική φρουκτόζη σχηματίζεται από την υδρόλυση της 2,6 διφωσφορική φρουκτόζη από τη φωσφατάση 2 της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης-FBPάση 2. Μετά, από νυκτερινή νηστεία τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά με αποτέλεσμα να αυξάνεται η γλυκαγόνη και ξεκινά ένας καταρράκτης αντιδράσεων της κυκλικής AMP, cAMP και φωσφορυλιώνεται από την πρωτεϊνική κινάση A. Αντίστροφα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης είναι υψηλή, όπως μετά από ένα γεύμα, εκκρίνεται ινσουλίνη και ενεργοποιείται μία πρωτεϊνική φωσφατάση που

αφαιρεί τη φωσφορική ομάδα από το διλειτουργικό ένζυμο. Για να ενισχυθεί η γλυκόλυση, η ινσουλίνη διεγείρει την έκφραση της φωσφοφρουκτοκινάσης και έτσι ενεργοποιείται η PFK2 και αναστέλλεται η FBPάση. Εν κατακλείδι, αύξηση των επιπέδων της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης επιταχύνουν την γλυκόλυση (Berg et al., 2012)

## 1.2 Ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ελέγχονται από την ινσουλίνη και τη γλυκαγόνη. Συγκεκριμένα, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι υψηλά, τα β-κύτταρα στα νησίδια του Λάνγκερχανς του παγκρέατος, ενεργοποιούνται για να απελευθερώσουν ινσουλίνη. Η ινσουλίνη συνδέεται στον υποδοχέα ινσουλίνης, ειδικότερα σε υποδοχέα κινάσης-τυροσίνης, ο οποίος αποτελείται από δύο α-υπομονάδες, που βρίσκονται εκτός του κυττάρου, καθώς και, από δύο β-υπομονάδες, που βρίσκονται εντός του κυττάρου. Οι α και οι β υπομονάδες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Παράλληλα, η ινσουλίνη δίνει σήμα στο ήπαρ να μετατρέψει την περίσσεια γλυκόζης σε γλυκογόνο και να το αποθηκεύσει. Διεγείρει, επίσης, και άλλα κύτταρα του σώματος ώστε να απορροφήσουν υψηλότερες ποσότητες γλυκόζης.

Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλή, τα κύτταρα α του παγκρέατος διεγείρονται για να απελευθερώσουν γλυκαγόνη. Η γλυκαγόνη δίνει το σήμα στο ήπαρ να μετατρέψει το αποθηκευμένο γλυκογόνο σε γλυκόζη, η οποία απελευθερώνεται στο αίμα για να επιτευχθεί ομοιόσταση (Ahmad, 2012).



Εικόνα 2/ Ομοιόσταση γλυκόζης στο ανθρώπινο σώμα/Riaz S. *Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1*. J Diabetes Res. 2015;2015:150176. doi: 10.1155/2015/150176. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26273663; PMCID: PMC4530253.

### 1.3 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη, η οποία αποτελείται από 51 αμινοξέα και συμμετέχει στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στην ανάπτυξη των κυττάρων και στον μεταβολισμό. Η ινσουλίνη επιτρέπει στη γλυκόζη να εισέρχεται στα κύτταρα για ενέργεια ή αποθήκευση (Sun et al., 2022). Η ανακάλυψη αυτής της ορμόνης έγινε το 1921-1922 από τον Frederick Banting (Rahman et al., 2021). Η ινσουλίνη θεωρούταν πως παράγονταν αποκλειστικά από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ωστόσο, σύμφωνα μία μελέτη της Csajbók και των συνεργατών της έδειξε πως σε μερικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος εντοπίζονται χαμηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης (Csajbók and Tamás, 2016). Βασικές λειτουργίες της ινσουλίνης είναι η ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης.

### 1.4 Έκκριση Ινσουλίνης

Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης αποτελεί η γλυκόζη. Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος ως απόκριση στα υψηλά επίπεδα

γλυκόζης και των θρεπτικών συστατικών στο πλάσμα. Επίσης, η γλυκόζη είναι ο βασικός συντελεστής που ελέγχει τη λειτουργία και την επιβίωση των β-κυττάρων.

Η γλυκόζη εισέρχεται στα β-κύτταρα μέσω των μεταφορέων της γλυκόζης και φωσφορυλιώνεται από τη γλυκοκινάση σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Έπειτα, οξειδώνεται στα μιτοχόνδρια, οδηγώντας στην παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στα β-κύτταρα η αύξηση της συγκέντρωσης ATP/διφωσφορικής αδενοσίνης κλείνει τα κανάλια  $K_{ATP}$  και προκαλεί αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την είσοδο ιόντων ασβεστίου,  $Ca^{2+}$ . Τα αυξημένα αυτά επίπεδα ενδοκυτταρικού  $Ca^{2+}$  προκαλούν εξωκυττάρωση κοκκίων ινσουλίνης/προϊνσουλίνης από β-κύτταρα του παγκρέατος. Ο χρόνος ημιζωής της ινσουλίνης υπολογίζεται ότι είναι 5-8 λεπτά και καθαρίζεται από τη δραστηριότητα της ινσουλινάσης εντός του ήπατος, των νεφρών και ορισμένων άλλων ιστών.

Η έκκριση της ινσουλίνης από την γλυκόζη επάγεται με διφασικό τρόπο. Αρχικά, μια γρήγορη, πρώιμη-1η φάση ακολουθείται από μια δεύτερη πιο αργή και σταδιακά ανερχόμενη 2η φάση. Ειδικότερα, η έκκριση ινσουλίνης πρώτης φάσης διεγείρεται ταχέως από το αυξημένο κυτταροπλασματικό  $Ca^{2+}$ . Αντίθετα, η έκκριση ινσουλίνης δεύτερης φάσης είναι αργή και επάγεται από την παραγωγή  $Ca^{2+}$  από το κυτοσόλιο, από το ATP και από την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη. Ακόμη, η έκκριση της ινσουλίνης από την γλυκόζη μπορεί να ρυθμιστεί από αμινοξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα και μη θρεπτικά εκκριταγωγά, όπως οι ορμόνες ινκρετίνης, οι αυξητικοί παράγοντες και οι νευροδιαβιβαστές.

Ο υποδοχέας ινσουλίνης (IR), μια κινάση τυροσίνης, συντίθεται από α και β αλυσίδες. Ενεργοποιείται από την ινσουλίνη και από τον αυξητικό παράγοντα I και II που μοιάζει με ινσουλίνη. Υπάρχουν δύο ισόμορφες IR του υποδοχέα της ινσουλίνης, η A και η B, αλλά η ισομορφή B είναι η κύρια και πιο ειδική για την ινσουλίνη. Η ισομορφή B εκφράζεται στο ήπαρ, τους μυς και τον λιπώδη ιστό, και έτσι φαίνεται ότι μεσολαβεί στις περισσότερες μεταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης. Η σύνδεση στην α αλυσίδα του υποδοχέα IR προξενεί δομικές αλλαγές στην β αλυσίδα προκαλώντας, έτσι, αυτοφωσφορυλίωση στα υπολείμματα τυροσίνης (Park et al., 2021)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται σε ελαττωμένα επίπεδα υποδοχέων ινσουλίνης και δραστηριότητας τυροσινικής κινάσης στους σκελετικούς μύες, καθώς και σε δυσλειτουργίες στη σηματοδότηση της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3-κινάσης (PI-3 κινάσης). Ο υποδοχέας της ινσουλίνης, μέσω της ενδογενούς δραστηριότητας τυροσινικής κινάσης, αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες των υποστρωμάτων υποδοχέα

ινσουλίνης και κινεί μεταβολικές δράσεις μέσω της οδού της PI-3-κινάσης, οδηγώντας σε αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης(Riaz, 2015).

## 2. Διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη

Τα σημαντικότερα κριτήρια για την διάγνωση του ΣΔ1 ανέκαθεν αποτελούσαν οι τιμές σακχάρου στο αίμα όπως , επίσης, και οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, HbA1c. Πρωτίστως, η διάγνωση βασιζόταν στον προσδιορισμό γλυκόζης νηστείας πλάσματος ή στην από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη ύστερα από τη λήψη 75 γραμμαρίων άνυδρης γλυκόζης , με την τελευταία να αποτελεί ιατρική διαγνωστική εξέταση όπου καταναλώνεται από τον ασθενή γλυκόζη και γίνονται τακτικές μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα, ώστε να διαπιστωθεί ο ρυθμός με τον οποίον αυτή μεταβολίζεται από τον οργανισμό. Εάν, συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος είναι  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, το άτομο διαγιγνώσκεται με σακχαρώδη διαβήτη.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι το 1997 η Επιτροπή για τη διάγνωση και τη ταξινόμηση του ΣΔ διερεύνησε την συσχέτιση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας πλάσματος και της αμφιβληστροειδοπάθειας για τον καθορισμό της χαμηλότερης δυνατής τιμής σακχάρου. Συγκεκριμένα, εξέτασε δεδομένα μελετών αμφιβληστροειδοπάθειας και τις τιμές στις οποίες παρατηρούνταν αύξηση της, έχοντας ως δείκτες την γλυκόζη νηστείας, την γλυκόζη δύο ώρες μετά το γεύμα και την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Έτσι, ορίστηκαν ως διαγνωστικά κριτήρια η γλυκόζη νηστείας πλάσματος  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l) μετά από νηστεία 8 ωρών , καθώς και, η τιμή γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l), 2 ώρες μετά από τη λήψη τροφής(American Diabetes Association, 2013).

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HbA1c, πριν από περίπου 50 χρόνια αποτελούσε μια ασυνήθιστη αιμοσφαιρίνη που εντοπιζόνταν στα άτομα με διαβήτη. Ύστερα από μελέτες και κλινικές δοκιμές, εντάχθηκε στην κλινική χρήση τη δεκαετία του 1980. Η HbA1c, συγκεκριμένα, εκφράζει τη μέση γλυκόζη του πλάσματος τις προηγούμενες 8-12 εβδομάδες και η μέτρηση της μπορεί να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας("Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes

mellitus,” 2011). Η HbA1c έχει συσταθεί από τη διεθνή Επιτροπή και από την Αμερικανική Διαβητολογική Ένωση ως μέσο για τη διάγνωση του διαβήτη (American Diabetes Association, 2013). Το κατώφλι για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη με τον έλεγχο της αιμοσφαιρίνης είναι τα 48 mmol/mol (6.5%).

Σύμφωνα με μία αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και της Παγκόσμιας Ομοσπονδίας για το Διαβήτη, η από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη παρόλο που θεωρείται έγκυρος τρόπος διάγνωσης για τον διαβήτη ενέχει περιορισμούς. Αναμφίβολα, η διαγνωστική αυτή εξέταση φαίνεται να είναι χρονοβόρα, κοστοβόρα και με αρκετές αποκλίσεις σε σύγκριση με την διάγνωση της γλυκόζης νηστείας. Οι αναλογίες κινδύνου για τα άτομα που διαγιγνώσκονταν με διαβήτη με την από του στόματος διαδικασία εμφανίζονταν αυξημένες. Εντούτοις, η από του στόματος δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης είναι ο μοναδικός τρόπος για τον εντοπισμό ατόμων με μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη ή την επαλήθευση ανωμαλίας στην ανοχή της γλυκόζης. Τέλος, συστήνεται η δοκιμασία να χρησιμοποιείται όταν ο πιθανός ασθενής έχει τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας 6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) (World Health Organization and International Diabetes Federation, 2006).

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος συνδέεται με την ανάπτυξη και πρόοδο του διαβήτη τύπου 1 και 2, καθώς αυτά τα κύτταρα εκκρίνουν υπερβολική ινσουλίνη για να περιορίσουν τα επίπεδα γλυκόζης, οδηγώντας σε αύξηση των βασικών επιπέδων ινσουλίνης. Στους διαβητικούς ασθενείς, τα β-κύτταρα μειώνονται δραματικά λόγω της ταχείας απόπτωσης, με μειώσεις της τάξης του 40% σε αδύνατα και 65% σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων προκαλεί έκκριση δεικτών όπως η προϊνσουλίνη και αμυλοειδών ινών, οι οποίες είναι τοξικές για τα νησιδιακά κύτταρα και προάγουν την καταστροφή τους (Ankita Pandey, Sheetal Chawla, Prasenjit Guchhait, n.d.).

| Test                                                                                                                                                                          | Diabetes<br>Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met | Impaired Glucose Tolerance (IGT)<br>Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met | Impaired Fasting Glucose (IFG)<br>Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>Fasting plasma glucose                                                                   | <b>≥7.0</b><br>mmol/L<br>(126 mg/dL)                                             | <b>&lt;7.0</b><br>mmol/L<br>(126 mg/dL)                                                           | <b>6.1 – 6.9</b><br>mmol/L<br>(110 – 125 mg/dL)                                                     |
|                                                                                                                                                                               | or                                                                               | and                                                                                               | and if measured                                                                                     |
| <br>Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT)) | <b>≥11.1</b><br>mmol/L<br>(200 mg/dL)                                            | <b>≥7.8 and &lt;11.1</b><br>mmol/L<br>(140–200 mg/dL)                                             | <b>&lt;7.8</b><br>mmol/L<br>(140 mg/dL)                                                             |
|                                                                                                                                                                               | or                                                                               |                                                                                                   |                                                                                                     |
| <br>HbA <sub>1c</sub>                                                                        | <b>≥48</b><br>mmol/mol<br>(equivalent to 6.5%)                                   |                                                                                                   |                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                               | or                                                                               |                                                                                                   |                                                                                                     |
| <br>Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia                      | <b>≥11.1</b><br>mmol/L<br>(200 mg/dL)                                            |                                                                                                   |                                                                                                     |

Εικόνα 3/ Διαγνωστικά κριτήρια για τον διαβήτη/ International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.*

## 2.1 Ταξινόμηση – Κλινικές Μορφές

Το μεταβολικό σύνδρομο ταξινομείται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία ανάλογα την κατάσταση της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας σε:

- Διαβήτη Τύπου Ι ή Νεανικό
- Διαβήτη Τύπου ΙΙ
- Διαβήτη κύησης
- Διαβήτη που οφείλεται σε άλλους τύπους

Ο διαβήτης παρουσιάζεται κυρίως με τις τρεις πρώτες μορφές.

Ο διαβήτης τύπου Ι ή ινσουλινοεξαρτώμενος παρουσιάζεται συνήθως σε παιδιά και εφήβους. Η αιτία του είναι η καταστροφή β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν την ινσουλίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ολική ή σχεδόν ολική έλλειψη ινσουλίνης, γεγονός που καθιστά την εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης αναγκαία για να διατηρηθεί το άτομο στη ζωή.

Ο διαβήτης τύπου ΙΙ ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος παρατηρείται σε άτομα με ηλικία μεγαλύτερη των 35 χρόνων. Η έκκριση της ινσουλίνης μετά τα γεύματα είναι μειωμένη και όχι ολική όπως στο διαβήτη τύπου Ι.

Ο διαβήτης κύησης ορίζεται με την δυσανεξία στην γλυκόζη και του μεταβολισμό των υδατανθράκων σε οποιοδήποτε βαθμό με την έναρξη της εγκυμοσύνης (American Diabetes Association, 2013).

### 3. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου Ι

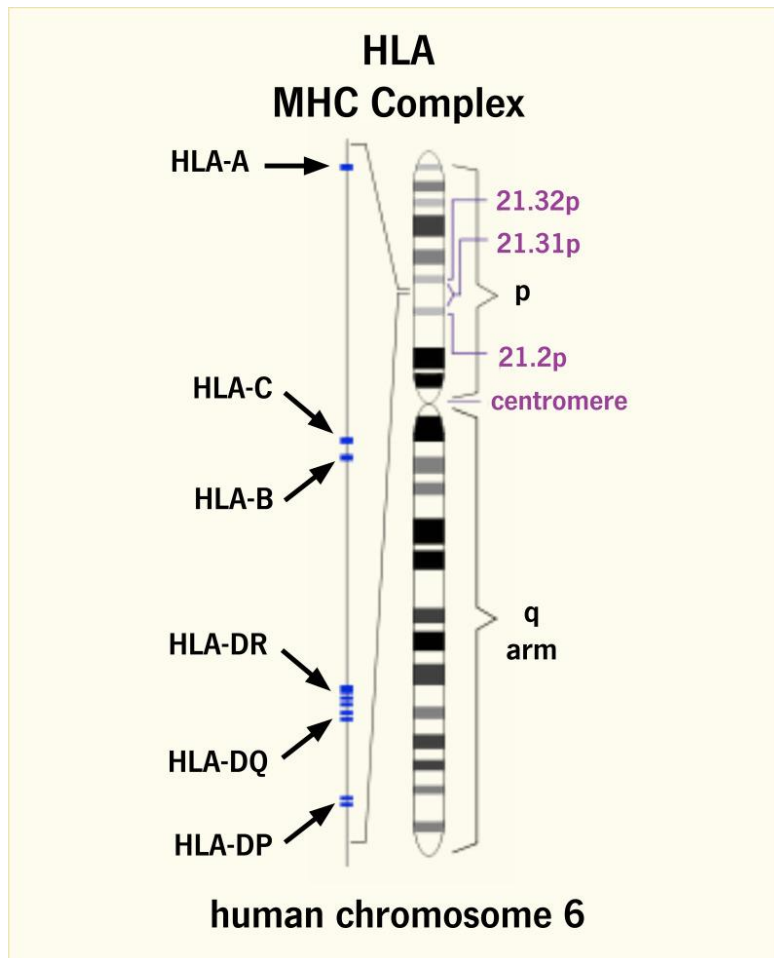
Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), γνωστός και ως αυτοάνοσος διαβήτης, προκύπτει από την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, ωστόσο, η παθογένεση διαφέρει από αυτή του ΣΔ2, στην οποία η αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα δρουν συνεργιστικά (Paschou, 2018). Ο ΣΔ1 εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10%, επί του συνόλου των περιπτώσεων του σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως (Maahs, 2010). Ωστόσο, ο ΣΔ1 σήμερα αποτελεί τον συχνότερο τύπο διαβήτη στα παιδιά και υπολογίζεται ότι περίπου 100.000 παιδιά αναπτύσσουν την νόσο ετησίως (Scholten, 2021). Ο τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράδειγμα μιας πολύπλοκης πάθησης, η οποία εμφανίζεται από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων.

#### 3.1 Γενετικοί Παράγοντες ΣΔ1

Οι εξελίξεις στον τομέα της γενετικής αποκάλυψαν αρκετές γενετικές παραλλαγές που συμβάλλουν στην γονιδιακή βλάβη και μετέπειτα στην εμφάνιση ΣΔ1. Πιο συγκεκριμένα, ο διαβήτης τύπου Ι δεν ακολουθεί ένα απλό πρότυπο μενδελικής επικρατούς κληρονομικότητας ή υπολειπόμενου χαρακτήρα, αλλά οφείλεται πολυγονιδιακό έλεγχο. Τα γονίδια που προδιαθέτουν την εμφάνιση του ΣΔ1 έχουν ταυτοποιηθεί και βρίσκονται στο σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας, (Major Histocompatibility Complex, MHC). Τα αντιγόνα MHC είναι γλυκοπρωτείνες της κυτταρικής μεμβράνης και εντοπίζονται σε διάφορες ομάδες κυττάρων. Συνδέονται με αντιγόνα που προέρχονται είτε από το εσωτερικό των κυττάρων είτε από το περιβάλλον χώρο. Επίσης, για τα αντιγόνα MHC του ανθρώπου έχει υπερτερήσει η ονομασία HLA (Human Leucocyte Antigen). Πρόκειται για ένα σύστημα

κυτταροεπιφανειακών μορίων, γνωστά ως HLA-αντιγόνα ή HLA-μόρια, τα οποία, όπως και τα MHC, εκφράζονται από γονίδια που βρίσκονται χρωμόσωμά 6. Οι πολυμορφισμοί στα αλληλόμορφα του συμπλόκου HLA αντιπροσωπεύουν το 40-50% της εμφάνισης ΣΔ1.

Τα γονίδια HLA οργανώνονται στο χρωμόσωμα 6 σε δύο τάξεις, τάξη I και τάξη II. Τα HLA τάξης I μόρια σχετίζονται με τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων, CD8+, που καταστρέφουν τον αντιγονικό στόχο και εκφράζονται από τα περισσότερα κύτταρα. Τα HLA τάξης II μόρια, αντίστοιχα, ευθύνονται για την αναγνώριση των αντιγόνων από τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα, CD4+. Τα CD4+ εκφράζονται μόνο από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και εκκινούν την ανοσολογική απόκριση και την κυτταρική συνεργασία. Τα άτομα με ΣΔ1 στην πλειοψηφία εμφανίζουν παραλλαγές στα HLA τάξης II μόρια. Ειδικότερα, αντικαταστάσεις σε μία ή δύο κρίσιμες θέσεις μπορούν είτε να αυξήσουν είτε να μειώσουν την ικανότητα δέσμευσης των αυτοαντιγόνων (Paschou et al., 2018).



Εικόνα 4/ Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας, MHC  
 Redondo MJ, Onengut-Gumuscu S, Gaulton KJ. Genetics of Type 1 Diabetes. 2023 Dec 20. In: Lawrence JM, Casagrande SS, Herman WH, et al., editors. Diabetes in America [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK); 2023-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597411/>

Οι κύριες παραλλαγές των HLA τάξης II που σχετίζονται με τον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔ1) περιλαμβάνουν τις HLA-DR3 (DRB103:01) και HLA-DR4 (DRB104:01, DRB104:02, DRB104:05), οι οποίες αποτελούν σημαντικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, οι παραλλαγές HLA-DQ2 (DQA105:01-DQB102:01), που συνδυάζεται συχνά με το HLA-DR3, και HLA-DQ8 (DQA103:01-DQB103:02), που συνδυάζεται συχνά με το HLA-DR4, αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ο συνδυασμός των παραλλαγών DR3-DQ2 και DR4-DQ8 θεωρείται ο πιο επικίνδυνος, καθώς τα άτομα που φέρουν και τις δύο αυτές παραλλαγές έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1. Επίσης, η ομοζυγωτία στις παραλλαγές DR3 ή DR4 επιβαρύνει επιπλέον τον κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά, η παραλλαγή HLA-DQ6 (DQA101:02-DQB106:02) φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΔ1 (Erlich, 1991)

Μία σημαντική μελέτη των Sticht και των συνεργατών του έδειξε τη γενετική συσχέτιση του HLA στο διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένων και πολυαλληλικών και σπάνιων παραλλαγών. Πιο συγκεκριμένα, με την αλληλούχιση όλων των εξωνίων του γονιδιώματος της περιοχής του HLA, εφαρμόστηκαν γονιδιακές δοκιμές για να συσχετισθούν με την εμφάνιση ΣΔ1. Αρχικά, δημιούργησαν ένα αντίγραφο της συσχέτισης του ΣΔ1 και του αλληλομόρφου HLA-DQ. Στη συνέχεια, έγινε συστηματική ανάλυση μεταξύ των γενετικών παραλλαγών και του ΣΔ1, σε επίπεδο μίας παραλλαγής, σε επίπεδο εξωνίου και σε επίπεδο γονιδίου. Προσαρμόζοντας την ανάλυση προς σπάνιες παραλλαγές, βρέθηκε, επιπλέον, η μεθυλ-τρανσφεράση της λυσίνης, EHMT2, ως σχετιζόμενη. Η EHMT2 θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου (Sticht et al., 2021)

Το ενδιαφέρον έχει στραφεί και στους πολυμορφισμούς στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου της ινσουλίνης. Ειδικότερα, οι παραλλαγές αυτές εκτιμάται ότι αποτελούν το 10% της προδιάθεσης για διαβήτη τύπου Ι. Η περιοχή αυτή του υποκινητή εντοπίζεται στον βραχίονα του χρωμοσώματος 11 και βρίσκεται κοντά στο γονίδιο, που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της προ-ινσουλίνης. Παράλληλα, η περιοχή αυτή διαδραματίζει αξιόλογο ρόλο στην έναρξη μεταγραφής για το μόριο της ινσουλίνης.

Το γονίδιο του κυτταροτοξικού Τ λεμφοκυττάρου, CTLA-4 έχει βρεθεί πως ευθύνεται για την ανάπτυξη ΣΔ1. Κύριος ρόλος του γονιδίου είναι η μετάδοση αρνητικού σήματος και η καταστολή των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων. Πολυμορφισμοί στα γονίδια CTLA-4 έχουν συσχετιστεί τόσο με ΣΔ1 όσο και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Αυτοί οι πολυμορφισμοί οδηγούν σε μειωμένη ενδοκυτταρική έκφραση της πρωτεΐνης και στον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων με επακόλουθή την ανεξέλεγκτη εξέλιξη της ανοσοαπόκρισης και της αυτοάνοσης ανισορροπίας (Paschou et al., 2018).

### 3.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες ΣΔ1

Ως προς τους μη γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση του τύπου 1 διαβήτη, έχουν ενοχοποιηθεί και οι περιβαλλοντικές επιδράσεις. Ειδικότερα, η ανοσολογική ανοχή των β-κυττάρων μπορεί να εξασθενίσει από αρκετές περιβαλλοντικές εκθέσεις και να δημιουργηθούν πεπτίδια που δρουν ως νέο-αυτοαντιγόνα.

Έχει διαπιστωθεί πως ο μητρικός θηλασμός μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 1. Επίσης, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους κατά την νεογνική ηλικία, 12-18 μηνών, καθώς και το ψηλό σωματικό βάρος γέννησης είναι δυνατό να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη έχοντας ως αποτέλεσμα την αυτοάνοση καταστροφή των νησιδίων των β-κυττάρων και μετέπειτα την εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1. Η απότομη ανάπτυξη, δηλαδή, αυξάνει τις απαιτήσεις του οργανισμού και τις ανάγκες για ινσουλίνη, αυξάνοντας τα επίπεδα κορτιζόλης προκαλώντας, έτσι, οξειδωτικό στρες στα β-κύτταρα (Rewers and Ludvigsson, 2016).

Ιδιαίτερη προσοχή χρήζει το σύνδρομο συγγενούς ερυθράς, που προκύπτει από την λοίμωξη από τον ιό της ερυθράς, όταν κατά την εγκυμοσύνη, ο ιός περνά από τον πλακούντα στο έμβρυο με απόληξη τη γέννηση πάσχοντος νεογνού ή άλλοτε την αυτόματη αποβολή ή και τον πρόωρο τοκετό (Panagiotopoulos, T and Georgakopoulou, T, n.d.). Έρευνες υποστηρίζουν ότι τα βρέφη που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ερυθράς διατρέχουν κίνδυνο για διαβήτη τύπου Ι. Έτσι, η έκθεση σε περιβάλλοντα με μικρόβια και άλλα παθογόνα από πρώιμη ηλικία πυροδοτεί ανοσολογικές αποκρίσεις που τελικά καταστέλλουν την αυτό-ανοσία (Gillespie, 2006)

### 3.3 Αντιμετώπιση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου Ι

Μέχρι να ανακαλυφθεί η ινσουλίνη, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι ζούσαν κατά μέσο όρο 1-2 χρόνια μετά την εμφάνιση της ασθένειας. Η κύρια θεραπεία του ΣΔΤ1 είναι η ινσουλίνη, ωστόσο, η έρευνα πλέον εστιάζει και στην εξατομικευμένη ιατρική. Αρχικά, η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που συμβάλλει στη μετατροπή της γλυκόζης σε ενέργεια στα κύτταρα του οργανισμού. Η αγωγή με ινσουλίνη έχει ως κύριο σκοπό να αναπληρώνει την έλλειψη της ενδογενούς ινσουλίνης, να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στη φυσική απόκριση της ινσουλίνης ώστε να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα και να προστατεύονται, επίσης, τα όργανα από ενδεχόμενη βλάβη. Η πρόσληψη της ινσουλίνης γίνεται είτε μέσω ένεσης με προγεμισμένες ή επαναχρησιμοποιούμενες πένες είτε μέσω αντλίας ινσουλίνης. Η συνεχής υποδόρια έγχυση με φορητή αντλία γίνεται με ταχείας δράσης ινσουλίνη, η οποία προγραμματίζεται σε σταθερό ρυθμό. Κατά τη χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης ώστε να παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της ημέρας και ιδιαίτερα τη νύχτα. Κατά την λήψη ενός γεύματος οι τιμές της ινσουλίνης αυξάνονται, ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες μετά την απορρόφηση της τροφής. Υπάρχουν τρία είδη ινσουλίνης τα οποία είναι: η ταχείας δράσης, η μέσης δράσης, η μακράς δράσης. Τα σκευάσματα ινσουλίνης μακράς διάρκειας δράσης είναι απαραίτητα για την επίτευξη των βασικών επιπέδων της ινσουλίνης, ενώ, τα σκευάσματα ινσουλίνης ταχείας δράσης χορηγούνται για την έκτακτη αντιμετώπιση υψηλών τιμών γλυκόζης και πριν από τα τρία κύρια γεύματα. Η δόση ινσουλίνης ταχείας δράσης προσαρμόζεται ανάλογα από την τιμή της γλυκόζης πριν από το κύριο γεύμα αλλά, και από τα επίπεδα της γλυκόζης των τριών προηγούμενων ημερών, δύο ώρες μετά το συγκεκριμένο γεύμα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως η ταχεία δράσης ινσουλίνη πρέπει να ρυθμίζεται πριν από το αντίστοιχο γεύμα και με βάση την προβλεπόμενη πρόσληψη υδατανθράκων. Τα σκευάσματα ινσουλίνης μέσης δράσης, παράλληλα, ρυθμίζουν τις τιμές γλυκόζης το πρωί, γλυκόζης νηστείας. Επιπρόσθετα, οι τιμές γλυκόζης το μεσημέρι και το βράδυ εξαρτώνται από την μακρά δράσης ινσουλίνη σε συνδυασμό με αυτά της ταχείας δράσης.

Κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι συγκεκριμένα φάρμακα αν συνδυαστούν με την ινσουλίνη έχουν την δυνατότητα να ελέγχουν τον γλυκαιμικό δείκτη και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, έρευνες σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔ1 με υπογλυκαιμία, στα οποία χορηγήθηκε μετφορμίνη ή και πραμλινίδη είχαν θετική

επίπτωση στον γλυκαιμικό δείκτη, στον έλεγχο των τριγλυκεριδίων και της αιμοσφαιρίνης HbA1c.

Τα ανάλογα της ανθρώπινης ορμόνης GLP-1, επιδρούν στο σύστημα ινκρετινών και έχουν δράση παρόμοια με τις ινκρετίνες του σώματος, δηλαδή, αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης. Τα φάρμακα αυτά αν συνδυαστούν με ινσουλίνη έχουν την δυνατότητα να μειώσουν την ημερήσια δόση της βασικής ινσουλίνης που απαιτείται και να βελτιώσουν τον έλεγχο της γλυκόζης καθώς, και την απώλεια βάρους. Αξιοσημείωτο είναι, παράλληλα, ότι τα φάρμακα DPP4-αναστολείς, αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4, με αποτέλεσμα να επιμηκύνουν την ευεργετική επίδραση της ορμόνης GLP-1 στον ανθρώπινο οργανισμό, άρα βελτιώνουν το μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα DPP4 φάρμακα διαπιστώθηκε πως αν χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματική θεραπεία σε συστήματα κλειστού βρόγχου, δηλαδή, συστήματα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του διαβήτη με μία ηλεκτρονική συσκευή που λειτουργεί αυτόματα και βοηθά στην παροχή ινσουλίνης σύμφωνα με τις απαιτήσεις του οργανισμού, μπορούν να ελαττώνουν τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα, την ημερήσια δόση ινσουλίνης, τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και τις τιμές της αιμοσφαιρίνης HbA1c.

Μία νέα προσέγγιση για τη θεραπεία του ΣΔ1 είναι η γονιδιακή θεραπεία. Αδιαμφισβήτητα, η γονιδιακή θεραπεία αποσκοπεί στην τροποποίηση ελαττωματικών γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου με την εισαγωγή ενός νέου γονιδίου στον οργανισμό, την αντικατάσταση ελαττωματικών γονιδίων με λειτουργικά γονίδια και την απενεργοποίηση των ελαττωματικών γονιδίων που προκαλούν τη νόσο. Δοκιμές γονιδιακής θεραπείας που έλαβαν χώρα σε μη παχύσαρκους διαβητικούς ποντικού είχαν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση εμφάνισης της νόσου, την αποκατάσταση της ανεπάρκειας της ινσουλίνης και την επιβίωση των β-κυττάρων. Παράλληλα, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η διέγερση της 6 φωσφατάσης της γλυκόζης, της αναγεννητικής πρωτεΐνης 3 γάμμα ή άλλων κυττάρων, εκτός των β, μπορεί να έχουν θετική επίπτωση στην διαχείριση της νόσου.

Η έρευνα, πλέον, εστιάζει και στην θεραπεία του ΣΔ1 με βλαστοκύτταρα. Ειδικότερα, τα εμβρυικά βλαστοκύτταρα έχουν την δυνατότητα να αυτό- ανανεώνονται συνεχώς, να διαφοροποιούνται και να εξελίσσονται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Τα βλαστοκύτταρα μελετώνται στον ΣΔ1 για την δυνατότητα τους να αναγεννούν τα β-κύτταρα(Akil et al., 2021).

### 3.4 Αυτό-αντισώματα στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I

Τα αυτοαντισώματα είναι πρωτεΐνες που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και στρέφονται κατά των ίδιων των κυττάρων του σώματος, αναγνωρίζοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες ως ξένες ή επιβλαβείς. Αυτό συμβαίνει σε αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1), όπου τα αυτοαντισώματα επιτίθενται στα β-κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Η παρουσία τους μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την πρόγνωση και διάγνωση τέτοιων ασθενειών. Για παράδειγμα, ανιχνεύονται αυτοαντισώματα κατά της ινσουλίνης (IAA), των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD65) και άλλων, τα οποία μπορούν να προβλέψουν την εμφάνιση του ΣΔ1 και να βοηθήσουν στη διαχείριση της νόσου(Δημητρίου, n.d.).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 είναι αυτοάνοσος, γεγονός που σημαίνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Σύμφωνα με τον Wenzlau και τον Hutton η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων βοηθά στη διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, τα Αντισώματα κατά της Αποκαρβοξυλάσης του Γλουταμινικού Οξέος, Anti-GAD εμφανίζονται σε ποσοστό περίπου 70-80% των ατόμων με ΣΔ Τύπου 1. Τα Αντισώματα κατά των Νησιδίων του Παγκρέατος, ICA, ανιχνεύονται σε πρώιμα στάδια της νόσου, ενώ, τα Αντισώματα κατά της Ινσουλίνης, IAA, εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά με ΣΔ1. Τα αντισώματα κατά του Μεταφορέα Ψευδαργύρου, ZnT8 συμβάλλουν στη διάγνωση όταν τα υπόλοιπα αντισώματα είναι αρνητικά(Wenzlau and Hutton, 2013).

## 4. Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και από σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Στις μέρες μας υπάρχουν 366 εκατομμύρια άνθρωποι με σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως, με περισσότερα από 23 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο αριθμός αυτός πιστεύεται πως θα φτάσει τα 552 εκατομμύρια έως το 2030 (Damanik and Yunir, 2021). Ο ΣΔ2 αυξάνεται εκθετικά και παρατηρούνται υψηλά ποσοστά επιπολασμού στις αναπτυσσόμενες χώρες με αποτέλεσμα να αποτελεί πλέον παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας.

#### 4.1 Παράγοντες κινδύνου ΣΔ II

Ο ΣΔ2 είναι μία χρόνια ασθένεια, η οποία προκύπτει από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις κληρονομικότητας και περιβάλλοντος, καθώς και από άλλους παράγοντες κινδύνου. Αρχικά, ο τρόπος ζωής συσχετίζεται με την ανάπτυξη ΣΔ2. Το υψηλό σωματικό βάρος επιδράει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ, σύμφωνα με μελέτες το 90% των διαβητικών ασθενών αναπτύσσει ΣΔ2 που σχετίζεται κυρίως με παχυσαρκία. Επίσης, διατροφή χαμηλή σε φυτικές ίνες και με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Wu et al., 2014). Παράλληλα, έχει βρεθεί πως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνδέεται κυρίως με διατροφή πλούσια σε ενέργεια και καθιστικό τρόπο ζωής, που οδηγούν σε παχυσαρκία ή σε εμφάνιση λίπους στο ήπαρ. Η υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων υδατανθράκων και γλυκαντικών ποτών αυξάνει, επίσης, τον κίνδυνο. Σημαντικοί παράγοντες είναι, επιπλέον, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, οι διαταραχές ύπνου, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους, η κατανάλωση αλκοόλ και καφέ, καθώς και το κάπνισμα και το στρες (Kolb and Martin, 2017).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία, η οποία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και τον διαβήτη τύπου 2. Η ανισορροπία, συγκεκριμένα, στη μικροχλωρίδα σχετίζεται με εντερική φλεγμονή και αντοχή στην ινσουλίνη. Μελέτες σε ποντίκια και ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά, όπως για παράδειγμα το *Lactobacillus bulgaricus*, μπορούν να μειώσουν το σωματικό βάρος. Αντίθετα, τα βακτήρια Firmicutes είναι περισσότερα στους παχύσαρκους ανθρώπους. Αλλαγές, ακόμη, στη μικροχλωρίδα του εντέρου μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό και την παχυσαρκία, με την τελευταία να αυξάνει την εντερική διαπερατότητα και την πληθώρα των βακτηρίων που θα επιδιδινώσουν περαιτέρω τις μεταβολικές διαταραχές (Liu and Lou, 2020).

#### 4.2 Γενετικοί Παράγοντες ΣΔ II

Η ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 έχει ισχυρή γενετική προδιάθεση, με τον γονεϊκό διαβήτη να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Ο διαβήτης στους γονείς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά, ενώ παράγοντες όπως η

ταχεία και έντονη αύξηση βάρους, η κατανάλωση τροφών υψηλών σε θερμίδες, λίπος και υδατάνθρακες, η σωματική αδράνεια και ορισμένα φάρμακα που προκαλούν διαβήτη ενισχύουν αυτήν την γενετική προδιάθεση μέσω της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος. Μελέτες γονιδιωματικής συσχέτισης έχουν εντοπίσει πάνω από 65 γενετικές παραλλαγές που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης T2DM, αν και οι περισσότερες από αυτές έχουν μικρή ατομική επίδραση. Οι γενετικές αυτές παραλλαγές αφορούν γονίδια που επηρεάζουν τη λειτουργία των β-κυττάρων, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανάπτυξη του παγκρέατος, μεταξύ άλλων, και η φαινοτυπική τους έκφραση μπορεί να ενισχυθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες (Valaiyapathi et al., 2020).

Σύμφωνα με την Wittemans και τους συνεργάτες της, η συνολική παχυσαρκία και η κατανομή λίπους στο σώμα επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (T2D). Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, και οι γενετικοί παράγοντες που αυξάνουν τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) συνδέονται άμεσα με τον διαβήτη. Ωστόσο, δεν επηρεάζει μόνο η συνολική ποσότητα λίπους αλλά και η τοποθεσία του, καθώς το κοιλιακό λίπος σχετίζεται περισσότερο με τον διαβήτη από το περιφερικό λίπος. Παράλληλα, οι γενετικοί παράγοντες που περιορίζουν τη συσσώρευση λίπους στην περιφέρεια συνδέονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο για διαβήτη. Η υπόθεση της "επεκτασιμότητας του λιπώδους ιστού" υποστηρίζει ότι η υπερβολική ενέργεια αποθηκεύεται στο σώμα μέχρι να φτάσει σε ένα όριο, μετά το οποίο τα λιπίδια συσσωρεύονται σε κρίσιμους ιστούς όπως το ήπαρ, επιδεινώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον κίνδυνο διαβήτη (Wittemans et al., 2018).

#### 4.3 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία, ως ο πιο κρίσιμος παράγοντας για την εμφάνιση μεταβολικών ασθενειών, εκδηλώνει ενδιαφέρον παγκοσμίως. Αναμφίβολα, ο ενδοκοιλιακός και ο λιπώδης λιπώδης ιστός αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, αλλά η ύπαρξη του σπλαχνικού λίπους συζητείται αν αποτελεί αιτία ή δείκτη της μεταβολικής νόσου, και ως εκ τούτου χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς ανθεκτικοί στην ινσουλίνη ή σε υψηλό κίνδυνο για διαβήτη και καρδιαγγειακές νόσους. Οι λιπώδεις ιστοί είναι πηγή μεταβολικών ορμονών,

κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών, με αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (NEFA) να σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και τύπου 2 διαβήτη. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα NEFA διαταράσσουν τη μεταβολική διαδικασία της γλυκόζης, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης και επακόλουθη αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η αυξημένη παρουσία λιπαρών οξέων μπορεί να ενεργοποιήσει καταρράκτες κινάσεων που μειώνουν την ικανότητα των μορίων να ενεργοποιήσουν την ινσουλίνη, συμβάλλοντας σε μια διαδικασία που επιτείνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και επιδεινώνει τη μεταβολική δυσλειτουργία (Ankita Pandey Sheetal Chawla Prasenjit Guchhait, n.d.).

#### 4.4 Άλλοι Παράγοντες Κινδύνου

Η πανδημία COVID-19 συνδέθηκε με αύξηση των νέων περιστατικών διαβήτη. Αναμφισβήτητα, δεδομένα δείχνουν ότι η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιθανολογείται ότι ο ιός μπορεί να επηρεάζει τα β- κύτταρα του παγκρέατος, επιδεινώνοντας την παραγωγή ινσουλίνης. Αντίθετα, αλλαγές στον τρόπο ζωής κατά την πανδημία, όπως η αύξηση της παχυσαρκίας, μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου. Σε μια μελέτη ατόμων που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 είχε ως απόρροια ένα ποσοστό των ασθενών με νέο διαβήτη να παραμένει διαβητικό, ενώ άλλοι επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες έρευνες για την κατανόηση της μόνιμης φύσης αυτής της κατάστασης (Khunti et al., 2023).

### 5. Διαβήτη Κύησης

Η αναγνώριση της επίδρασης του διαβήτη στην εγκυμοσύνη ξεκίνησε από το 1873. Κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, άρχισε να γίνεται σαφής η διαφορά μεταξύ διαβήτη που διαγιγνώσκεται πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες έδειξαν την αρνητική επιρροή της εγκυμοσύνης στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και τους κινδύνους της υπεργλυκαιμίας για το έμβρυο. Από το 1961, καθιερώθηκαν δοκιμασίες ανοχής στη γλυκόζη για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ).

Διάφοροι οργανισμοί προσπάθησαν να καθιερώσουν πρωτόκολλα διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ). Το 1999, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) πρότεινε μια δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου 75 g φορτίου άνυδρης γλυκόζης, μετά από ολονύκτια νηστεία για 8–14 ώρες, μεταξύ των 24 και 28 εβδομάδων κύησης. Ορισμένοι οργανισμοί, όπως η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη στην Εγκυμοσύνη (IADPSG) και η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), συνιστούν μια μονοφασική διαδικασία με δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη 2 ωρών. Ωστόσο, στις ΗΠΑ, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) προτείνουν μια διφασική προσέγγιση, που ξεκινά με ένα τεστ 50 γραμμαρίων γλυκόζης και, εάν χρειαστεί, ακολουθείται και από μία δοκιμασία ανοχής 3 ωρών με 100 γραμμάρια γλυκόζης. Οι γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για ΣΔΚ υποβάλλονται σε πρώιμο έλεγχο στην πρώτη τους επίσκεψη κατά την κύηση και, αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, επανεξετάζονται μεταξύ 24 και 28 εβδομάδων κύησης (Lende and Rijhsinghani, 2020).

## 6. Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο μονογονιδιακός διαβήτης προκαλείται από τη μετάλλαξη ενός και μόνο γονιδίου, σε αντίθεση με τον τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη, όπου συμμετέχουν πολλαπλά γονίδια και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Είναι αρκετά σπάνιος και αποτελεί περίπου το 1,5-2% των περιπτώσεων διαβήτη, αν και αυτός ο αριθμός μπορεί να είναι υποτιμημένος, καθώς πολλές φορές συγχέεται με τους τύπους 1 και 2. Ο Μονογονιδιακός Σακχαρώδης Διαβήτης, Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), είναι ένας σπάνιος, μονογονιδιακός τύπος διαβήτη που εμφανίζεται συνήθως πριν από την ηλικία των 25 και σχετίζεται με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια, όπως το HNF-1α και HNF-4α. (Ahmad, 2012). Η διάκριση μεταξύ των 14 υποτύπων του MODY έχει σημασία για την κλινική προσέγγιση και την πρόβλεψη των πιθανών επιπλοκών. Πρόσφατες γενετικές έρευνες έχουν εντοπίσει περισσότερες μορφές μονογονιδιακού διαβήτη, γεγονός που δείχνει ότι η συχνότητά τους ίσως να είναι μεγαλύτερη από την εκτιμώμενη και η σωστή διάγνωση του είναι σημαντική για την κατάλληλη θεραπεία (Sun et al., 2022).

## 7. Άλλες μορφές σακχαρώδη διαβήτη

Οι γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσουν σε διαβήτη, με μεταβολικές διαταραχές που κυμαίνονται από υπερινσουλιναιμία και ήπια υπεργλυκαιμία έως σοβαρό διαβήτη. Οι μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης συνδέονται με το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη τύπου A και παιδικά σύνδρομα όπως το Leprechaunism και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall, με ακραία αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτές οι μεταλλάξεις επηρεάζουν τη λειτουργία των υποδοχέων ινσουλίνης, προκαλώντας σοβαρές μεταβολικές διαταραχές. Ακόμα, παθήσεις που επηρεάζουν το εξωκρινές πάγκρεας, όπως η παγκρεατίτιδα και η κυστική ίνωση, μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη, ενώ ενδοκриноπάθειες που προκαλούν υπερβολική έκκριση ορμονών (π.χ. αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη) μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε διαβήτη. Συνήθως η υπεργλυκαιμία υποχωρεί με τη ρύθμιση της ορμονικής υπερβολής ή την αφαίρεση του όγκου.

Ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή ινσουλίνης και να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν τον διαβήτη σε άτομα με προϋπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη. Ειδικότερα, τοξικές ουσίες όπως το Vacor και η ενδοφλέβια πενταμιδίνη μπορούν να καταστρέψουν μόνιμα τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αν και αυτές οι περιπτώσεις είναι σπάνιες. Επίσης, ορισμένα φάρμακα και ορμόνες, όπως η νικοτινική οξύ και τα γλυκοκορτικοειδή, μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης. Οι λοιμώξεις από ιούς, όπως ο κοξάκι, ο κυτταρομεγαλοϊός και η παρωτίτιδα, έχουν συνδεθεί με την καταστροφή των β-κυττάρων και την ανάπτυξη διαβήτη.

Επιπλέον, υπάρχουν σπάνιες μορφές ανοσοποιητικού διαβήτη, όπως το σύνδρομο Stiff-man και οι αυτοάνοσες αντιδράσεις κατά των υποδοχέων ινσουλίνης, που μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη ή άλλες διαταραχές της γλυκόζης. Ορισμένα γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Down, Klinefelter και Turner, καθώς και το σύνδρομο Wolfram, συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα διαβήτη, με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις και μηχανισμούς που επηρεάζουν την παραγωγή ή δράση της ινσουλίνης (American Diabetes Association, 2013).

## 8. Βιοδείκτες

Το Εθνικό Ινστιτούτο Ομάδας Εργασίας Ορισμού των Βιοδεικτών Υγείας, το 1998, όρισε τον βιοδείκτη ως «ένα χαρακτηριστικό που αντικειμενικά μετράται και αξιολογείται ως δείκτης των κανονικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μία θεραπευτική παρέμβαση». Με

βάση τον ορισμό, ένα ευρύ φάσμα δεικτών μπορεί να αποτελεί έναν βιοδείκτη, όπως οι μέθοδοι απεικόνισης (ακτινογραφίες θώρακα ή ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις) ή μετρήσεις που γίνονται στο περιφερικό αίμα (“Biomarkers and surrogate endpoints,” 2001).

Οι βιοδείκτες, αλλιώς βιολογικοί δείκτες, είναι μετρήσιμες ουσίες στο σώμα που μπορούν να υποδείξουν την παρουσία, την πρόοδο μιας ασθένειας ή και την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Μπορεί να περιλαμβάνουν μόρια όπως είναι οι πρωτεΐνες, το DNA, το RNA ή άλλες βιοχημικές ουσίες που ανιχνεύονται στο αίμα, τα ούρα ή άλλους ιστούς του σώματος. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται στην ιατρική για διάγνωση, πρόγνωση και παρακολούθηση της θεραπευτικής απόκρισης, και παίζουν κρίσιμο ρόλο στην εξατομικευμένη ιατρική. Σύμφωνα με τον Califf οι βιοδείκτες είναι καθορισμένοι και μετρώνται ως δείκτες φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή αποκρίσεων σε έκθεση ή παρέμβαση. Ταυτόχρονα, οι βιοδείκτες πρέπει να διαφέρουν από την αξιολόγηση κλινικής έκβασης, καθώς η τελευταία υπολογίζει αποτελέσματα για ασθενείς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την έγκριση θεραπευτικών φαρμάκων. Τέλος, οι βιοδείκτες είναι κρίσιμοι για την ορθολογική ανάπτυξη φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων και για τον λόγο αυτό χρειάζεται να είναι επικυρωμένοι για την ρυθμιστική έγκριση (Califf, 2018).

Για να αναγνωριστούν οι βιοδείκτες ως υποκατάστατοι δείκτες, πρέπει να αξιολογηθεί η συνάφια και η εγκυρότητά τους. Πιο συγκεκριμένα, η αξιολόγηση των βιοδεικτών είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της αξιοπιστίας και της χρησιμότητάς τους στην κλινική πρακτική, προκειμένου να συμβάλλουν στη λήψη αποτελεσματικών ιατρικών αποφάσεων. Η συνάφια ενός δείκτη αναφέρεται στην ικανότητα ενός βιοδείκτη να παρέχει κλινικά σημαντικές πληροφορίες. Με άλλα λόγια, ένας δείκτης ενδείκνυται να σχετίζεται άμεσα με την εξέλιξη μιας ασθένειας, ώστε να είναι χρήσιμος στη διάγνωση, την πρόγνωση ή την αξιολόγηση της θεραπευτικής απόκρισης. Η εγκυρότητα αναφέρεται στην αποτελεσματικότητα του βιοδείκτη ως υποκατάστατο τελικό σημείο, δηλαδή πόσο αξιόπιστα είναι δυνατό να αντικαταστήσει ένα κλινικό αποτέλεσμα. Η αξιολόγηση, ως εναλλακτικός όρος, των βιοδεικτών περιλαμβάνει τη μετρητική εγκυρότητα, δηλαδή εάν οι μετρήσεις ενός δείκτη είναι ακριβείς και αξιόπιστες, την εσωτερική εγκυρότητα, εν ολίγοις, την συσχέτιση του δείκτη με κλινικά αποτελέσματα μέσα σε συγκεκριμένες μελέτες. Επίσης, η αξιολόγηση εμπεριέχει την εξωτερική εγκυρότητα που προβλέπει την ασθένεια ή την έκβαση και σε άλλους πληθυσμούς και τέλος, την ικανότητα γενίκευσης η οποία αφορά την ικανότητα του βιοδείκτη να μπορεί να εφαρμοστεί σε διαφορετικές κλινικές

καταστάσεις(Strimbu and Tavel, 2010). Συνοψίζοντας, οι βιοδείκτες παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη φαρμάκων, τις κλινικές δοκιμές και την αξιολόγηση θεραπευτικών στρατηγικών. Βρίσκουν χρήσεις για την επιλογή υποψηφίων φαρμάκων, την κατανόηση της φαρμακολογίας και τον χαρακτηρισμό ασθενειών για την καταλληλότερη θεραπευτική παρέμβαση. Παρόλο που η ισχυρή σύνδεση ενός βιοδείκτη με ένα κλινικό τελικό σημείο δεν είναι απαραίτητη στα αρχικά στάδια της κλινικής ανάπτυξης, απαιτείται σαφής απόδειξη για την πρόβλεψη του κλινικού οφέλους ή κινδύνου όταν ο βιοδείκτης χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο τελικό σημείο για την έγκριση φαρμάκων("Biomarkers and surrogate endpoints," 2001).

### 8.1 Αξιολόγηση Βιοδεικτών

Η αξιολόγηση ενός βιοδείκτη απαιτεί μια σειρά βημάτων και κριτηρίων για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητά του στην κλινική πρακτική ή την έρευνα. Αναμφίβολα, η εκτίμηση ενός βιοδείκτη απαιτεί μια περιγραφή που περιλαμβάνει την ταυτότητα του βιοδείκτη, την βιολογική του πλαστικότητα και τη μέθοδο μέτρησης. Η ταυτότητα του δείκτη συγκαταλέγει το όνομα, τον μοναδικό ταυτοποιητή, το ακρωνύμιο, την πηγή και τον τύπο του βιοδείκτη. Η βιολογική πλαστικότητα αφορά τη σύνδεση του βιοδείκτη με την ασθένεια ή κατάσταση ενδιαφέροντος, περιγράφοντας το βιολογικό, φυσιολογικό ή παθολογικό μονοπάτι. Η μέθοδος μέτρησης περιλαμβάνει την πλατφόρμα μέτρησης και τις μονάδες ποσοτικοποίησης, βοηθώντας στη σύγκριση αποτελεσμάτων από διαφορετικές πηγές. Οι λεπτομέρειες αυτές είναι απαραίτητες για την κατανόηση και αξιολόγηση των δεδομένων που προέρχονται από πολλαπλές πηγές("BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource," n.d.).

Για την αξιολόγηση του βιοδείκτη ,αρχικά, συνιστάται να υπάρχει βιολογική λογική και κατανόηση του μηχανισμού πίσω από τον βιοδείκτη, με άλλα λόγια να κατανοείται ο τρόπος με τον οποίο ο δείκτης σχετίζεται με τη βιολογία της νόσου. Στη συνέχεια, ακολουθεί η αναλυτική επαλήθευση για να διασφαλιστεί η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των μετρήσεων του βιοδείκτη. Η κλινική επαλήθευση, ακόμη, είναι κρίσιμη για να αποδειχθεί ότι ο βιοδείκτης προβλέπει αξιόπιστα το κλινικό αποτέλεσμα. Η κλινική χρησιμότητα εξετάζει αν ο βιοδείκτης μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα των ασθενών και να επηρεάσει τις ιατρικές αποφάσεις. Εν ολίγοις, ένας βιοδείκτης πρέπει όχι μόνο να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένος, αλλά και χρήσιμος στην κλινική πράξη. Επίσης, η αποδοχή από ρυθμιστικούς φορείς, όπως το FDA, είναι απαραίτητη για τη χρήση του βιοδείκτη στην κλινική πράξη. Ορισμένοι

βιοδείκτες μπορεί να λειτουργούν ως υποκατάστατα τελικά σημεία, απαιτώντας ισχυρές αποδείξεις ότι οι αλλαγές στον βιοδείκτη αντιστοιχούν σε πραγματικά κλινικά οφέλη ή κινδύνους. Τέλος, ο προσδιορισμός του πλαισίου χρήσης, που περιλαμβάνει την κατάσταση της νόσου και τον ρόλο του βιοδείκτη, είναι βασικός (“Biomarker Program FAQs, NIH,” n.d.).

Η κατανόηση και η αξιολόγηση των βιοδεικτών απαιτεί πληροφορίες από έγκυρες και έμπειρες πηγές που προσφέρουν ολοκληρωμένες οδηγίες και πλαίσια για την αξιολόγηση τους. Δύο κύριες πηγές που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι το πρόγραμμα πιστοποίησης βιοδεικτών του FDA και ο πόρος BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools), ο οποίος αναπτύχθηκε από το FDA και το NIH. Ειδικότερα, το Πρόγραμμα Πιστοποίησης Βιοδεικτών του FDA έχει στόχο να επιταχύνει την ανάπτυξη και χρήση βιοδεικτών σε κλινικές δοκιμές και την κλινική πρακτική, παρέχοντας μια δομημένη διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης. Επίσης, προσφέρει οδηγίες και πρωτόκολλα για την ανάπτυξη, αναλυτική επαλήθευση, κλινική επαλήθευση, και αξιολόγηση της κλινικής χρησιμότητας των βιοδεικτών. Αυτό βοηθά στη διασφάλιση ότι οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται είναι ακριβείς, αξιόπιστοι και κλινικά ωφέλιμοι. Από την άλλη, η πηγή BEST αποτελεί μια συνεργασία μεταξύ του FDA και του NIH και παρέχει ολοκληρωμένες οδηγίες και ορισμούς για τους βιοδείκτες και τα τελικά σημεία. Ο στόχος του BEST είναι να εναρμονίσει τους όρους και τις κατευθυντήριες γραμμές, βοηθώντας τους ερευνητές να κατανοήσουν τη χρήση και την αξιολόγηση των βιοδεικτών (“Focus Area: Biomarkers,” 2022).

## **8.2 Κλινικά και Υποκατάστατα τελικά σημεία βιοδεικτών**

Τα κλινικά τελικά σημεία αναφέρονται σε χαρακτηριστικά ή μεταβλητές που αντικατοπτρίζουν την αίσθηση, λειτουργία ή επιβίωση του ασθενούς. Πρόκειται για διακριτές μετρήσεις ή αναλύσεις που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες και δοκιμές, προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση μιας θεραπευτικής παρέμβασης. Αποτελούν τα πιο αξιόπιστα κριτήρια για την αξιολόγηση των οφελών και των απειλών μιας θεραπείας.

Τα υποκατάστατα τελικά σημεία Στόχος τους είναι να προβλέπουν το κλινικό όφελος ή την πιθανότητα βλάβης, βάσει επιδημιολογικών, θεραπευτικών και παθοφυσιολογικών δεδομένων. Παρόλο που όλοι οι υποκατάστατοι τελικοί δείκτες

είναι βιοδείκτες, μόνο λίγοι βιοδείκτες πληρούν τα κριτήρια για να θεωρηθούν υποκατάστατα τελικά σημεία. Για τη χρήση τους απαιτείται ο σαφής καθορισμός των κλινικών τελικών σημείων που αντικαθιστούν, της θεραπευτικής κατηγορίας στην οποία εφαρμόζονται, καθώς και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού και της νόσου για την οποία προορίζονται. Η χρήση υποκατάστατων τελικών σημείων στις κλινικές δοκιμές είναι πλέον καθιερωμένη και ρυθμίζεται από κανονισμούς. Μάλιστα, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) τα χρησιμοποιεί για να παρέχει επιταχυμένη έγκριση σε ορισμένες θεραπευτικές αγωγές ("Biomarkers and surrogate endpoints," 2001).

Η χρήση Βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων σε κλινικές δοκιμές προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, είναι συχνά πιο πρακτικοί και ηθικοί, ιδίως όταν οι βασικοί κλινικοί δείκτες, όπως η επιβίωση, εμφανίζονται τόσο σπάνια που η αξιολόγησή τους σε κλινικές δοκιμές είναι αδύνατη ή ανήθικη. Δεύτερον, παρέχουν ενδιάμεσα στοιχεία για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των θεραπειών ενώ συλλέγονται τα καθοριστικά κλινικά δεδομένα. Τρίτον, επιτρέπουν την έγκαιρη διακοπή επιβλαβών παρεμβάσεων, μειώνοντας τους σχετικούς κινδύνους. Επιπλέον, επιτρέπουν τον σχεδιασμό μικρότερων και αποτελεσματικότερων μελετών, επιταχύνοντας την έγκριση νέων φαρμάκων και επιτρέποντας στις αποτελεσματικές θεραπείες να φτάσουν γρηγορότερα στους ασθενείς (Strimbu and Tavel, 2010).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) υποστηρίζει τη χρήση των βιοδεικτών στην έρευνα, τόσο στην βασική όσο και στην κλινική, παρά τους πιθανούς κινδύνους που εμφανίζουν όταν συγχέονται με κλινικά τελικά σημεία.

Η αυξανόμενη προσοχή στην πιθανή αιτιότητα των βιοδεικτών για τον διαβήτη τύπου 2 (T2D) εστιάζει στην κατανόηση νέων οδών της νόσου και στον εντοπισμό στόχων για παρέμβαση. Παρά την προτεινόμενη συσχέτιση 160 βιοδεικτών με τον T2D, οι γενετικές προσεγγίσεις δεν έχουν βρει αιτιώδη σχέση για τους περισσότερους. Εντούτοις, κάποιες ενδείξεις αιτιότητας έχουν βρεθεί για συγκεκριμένους βιοδείκτες, όπως η σεξουαλική ορμόνη-δεσμευτική σφαιρίνη, τα νατριουρητικά πεπτιδία και η χολερυθρίνη. Οι τεχνολογίες "omics" ενισχύουν την κατανόηση των μοριακών οδών που εμπλέκονται στον T2D (Wittebans et al., 2018).

Η έγκαιρη ανίχνευση των ασθενειών, όπως ο καρκίνος, μπορεί να οδηγήσει σε πιο δραστική θεραπεία. Ωστόσο, η ανάπτυξη και επικύρωση βιοδεικτών για την πρόληψη

διάγνωση έχει αποδειχθεί δύσκολη λόγω ακατάλληλων μεθοδολογιών. Για να βελτιωθεί η έρευνα, έτσι, προτείνεται η χρήση δειγμάτων ορού από αναδρομικές μελέτες παρά από δείγματα ασθενών κατά τη διάγνωση. Η αναγνώριση βιοδεικτών που είναι αρκετά συγκεκριμένοι για χρήση σε προληπτικό έλεγχο είναι δύσκολη, καθώς απαιτούνται υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και εξειδίκευσης για τον εντοπισμό απειλητικών για τη ζωή μορφών της νόσου. Επιπλέον, η επίτευξη της ιατρικής χρησιμότητας των βιοδεικτών απαιτεί μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένες μελέτες, κάτι που καθιστά τη διαδικασία χρονοβόρα και δαπανηρή (Simon, 2011).

### 8.3 Είδη Βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες χωρίζονται σε διάφορους τύπους ανάλογα με τη χρήση τους, όπως για παράδειγμα οι διαγνωστικοί βιοδείκτες, οι οποίοι επιβεβαιώνουν την παρουσία μιας ασθένειας. Στις μέρες μας, ειδικότερα, αυτοί οι βιοδείκτες εξελίσσονται διαρκώς, διευκολύνοντας τη μοριακή και απεικονιστική ταξινόμηση ασθενειών. Ωστόσο, η αξιολόγηση της αξιοπιστίας και ακρίβειας αυτών των βιοδεικτών είναι περίπλοκη και απαιτεί διασφάλιση της ακριβούς και επαναλαμβανόμενης μέτρησης τους σε χαμηλό κόστος. Οι χαρακτηριστικές καμπύλες, καμπύλες ROC, βοηθούν στην αξιολόγηση, αλλά οι κατώφλιες τιμές και η κλινική χρησιμότητα παραμένουν κρίσιμα θέματα.

Οι βιοδείκτες παρακολούθησης, αναμπίβολα, μετρούνται διαδοχικά για να αξιολογήσουν την κατάσταση μιας ασθένειας ή την επίδραση ενός ιατρικού προϊόντος ή κάποιου παράγοντα. Παράδειγμα αποτελούν οι βιοδείκτες που παρακολουθούνται κατά τη θεραπεία της πίεσης του αίματος, της LDL χοληστερόλης και της λοίμωξης HIV. Οι βιοδείκτες παρακολούθησης χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας, αλλά και για την έγκαιρη ανίχνευση επιπλοκών. Συχνά, η ακριβής αλλαγή στους βιοδείκτες που υποδεικνύει αλλαγή στην κλινική πορεία είναι ασαφής και απαιτεί κλινική κρίση. Ενδεικτικά, η χρήση των βιοδεικτών στη φαρμακευτική ανάπτυξη βοηθά στον προσδιορισμό της δέσμευσης στόχου της θεραπείας, ενώ τα όρια ασφάλειας για την ηπατική τοξικότητα ή τα καρδιαγγειακά γεγονότα παρακολουθούνται μέσω βιοδεικτών. Ένα κλασικό παράδειγμα είναι η χρήση του INR για την προσαρμογή της δόσης της αντιπηκτικής θεραπείας με βαρφαρίνη. Ωστόσο, η πραγματική τιμή ενός βιοδείκτη είναι συχνά πιο κρίσιμη για την πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων από την αλλαγή της τιμής του.

Οι βιοδείκτες φαρμακοδυναμικής ή απόκρισης μετρούνται για να αξιολογηθεί η αντίδραση του οργανισμού σε ένα ιατρικό προϊόν ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Είναι χρήσιμοι τόσο στην κλινική πρακτική όσο και στην πρώιμη ανάπτυξη θεραπειών. Αυτοί οι βιοδείκτες καθορίζουν αν μια θεραπεία είναι αποτελεσματική, όπως στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ή της γλυκόζης. Για παράδειγμα, αν ένα φάρμακο δεν μειώνει την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με υπέρταση, θα ήταν λογικό να διακοπεί η χρήση του και να δοκιμαστεί άλλη θεραπεία. Στην ανάπτυξη φαρμάκων, οι βιοδείκτες αυτοί βοηθούν στον καθορισμό της δοσολογίας κατά τη διάρκεια των φάσεων των κλινικών δοκιμών. Ιδιαίτερα στις δοκιμές φάσης 1, η αλλαγή στους βιοδείκτες παρέχει ενδείξεις για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε άτομα με την επιθυμητή ασθένεια. Ωστόσο, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν είναι πάντα απλή και εξασφαλίζεται η ακρίβεια και η αποτελεσματικότητα στη θεραπευτική χρήση.

Οι «προβλεπτικοί» βιοδείκτες, (predictive biomarkers) είναι βιολογικοί δείκτες που προβλέπουν την πιθανότητα ενός ατόμου να έχει ευνοϊκή ή δυσμενή αντίδραση σε ιατρικό προϊόν ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Απαιτούν αυστηρές κλινικές μελέτες για να αποδειχθεί η αξία τους, κατά τις οποίες οι ασθενείς χωρίζονται τυχαία σε θεραπείες και οι διαφορές στα αποτελέσματα σχετίζονται με την παρουσία ή την απουσία του βιοδείκτη. Είναι κρίσιμοι για την επιλογή θεραπειών και την αναγνώριση πληθυσμών που χρειάζονται επιπλέον παρεμβάσεις.

Αντίθετα, οι προγνωστικοί βιοδείκτες (prognostic biomarkers) βοηθούν στην πρόβλεψη της πιθανότητας κλινικών γεγονότων, υποτροπής ή εξέλιξης νόσων σε ασθενείς με συγκεκριμένες ιατρικές καταστάσεις. Χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για τον καθορισμό κριτηρίων εισόδου και αποκλεισμού, αυξάνοντας την ισχύ της μελέτης μέσω της αναγνώρισης πληθυσμών υψηλού κινδύνου. Επίσης, διευκολύνουν τη διαχείριση πόρων στην υγειονομική περίθαλψη, επιτρέποντας την παροχή πιο εντατικής φροντίδας σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο, ενώ αποφεύγονται οι περιττές διαγνωστικές εξετάσεις ή ιατρικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, οι προγνωστικοί και οι προβλεπτικοί βιοδείκτες διαφέρουν σημαντικά. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες σχετίζονται με την πρόβλεψη της έκβασης μιας ασθένειας, ενώ οι προβλεπτικοί βιοδείκτες διακρίνουν ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν ή όχι σε μια θεραπεία. Για παράδειγμα, η απόκλιση του ST-διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι προγνωστικός βιοδείκτης, ενώ η κατεύθυνση της αλλαγής του ST-διαστήματος είναι προβλεπτικός βιοδείκτης (Califf, 2018)

Ένας διαγνωστικός βιοδείκτης (diagnostic) είναι ένα βιολογικό χαρακτηριστικό που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ή την επιβεβαίωση της παρουσίας μιας ασθένειας ή κατάστασης ή για την ταυτοποίηση υποτύπων μιας ασθένειας. Επιπλέον, εμφανίζει χρήσεις στην κλινική πρακτική και στις κλινικές δοκιμές για να καθορίσει εάν ένας ασθενής έχει μια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση για την οποία μπορεί να ενδείκνυται θεραπεία ή για να καθορίσει αν ένα άτομο ενδείκνυται να συμμετάσχει σε μια κλινική δοκιμή. Παραδείγματα διαγνωστικών βιοδεικτών περιλαμβάνουν το χλωριούχο στον ιδρώτα για την κυστική ίνωση και τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα για τον διαβήτη τύπου 2. Τέλος, η αποτελεσματικότητα των διαγνωστικών βιοδεικτών αξιολογείται βάσει της ευαισθησίας και της ειδικότητάς τους, ενώ η ακρίβειά τους είναι κρίσιμη για την αποφυγή ψευδών θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων (“BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource,” n.d.).

Οι δείκτες ασφάλειας (safety biomarkers) αποτελούν βιοδείκτες που μετρούνται πριν ή μετά από έκθεση σε ένα ιατρικό προϊόν ή έναν περιβαλλοντικό παράγοντα για να υποδείξουν την πιθανότητα ή την παρουσία τοξικότητας ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Παραδείγματα δεικτών ασφαλείας περιλαμβάνουν οι αμινοτρανσφεράσες και η χολερυθρίνη για την αξιολόγηση της ηπατοτοξικότητας, η κρεατινίνη ορού για την παρακολούθηση της νεφροτοξικότητας, το κάλιο ορού για την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά, οι ACE αναστολείς ή ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Αυτοί οι δείκτες επιτρέπουν την προσαρμογή της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας πριν η τοξικότητα γίνει σοβαρή, ενώ μπορούν, επίσης, να εντοπίσουν άτομα που δεν πρέπει να λάβουν καθορισμένες θεραπείες λόγω ύπαρξης σοβαρών κινδύνων ασφαλείας. Επιπλέον, οι δείκτες ασφαλείας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση ατόμων που έχουν εκτεθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι υψηλές συγκεντρώσεις μολύβδου στο αίμα, οδηγώντας σε δημόσια υγειονομικά μέτρα (“BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource,” n.d.).

Οι δείκτες ευαισθησίας ή αλλιώς κινδύνου (Susceptibility/Risk Biomarker) είναι βιοδείκτες που υποδηλώνουν την πιθανότητα ανάπτυξης μιας ασθένειας ή ιατρικής κατάστασης σε ένα άτομο που δεν παρουσιάζει κλινικά εμφανή συμπτώματα για κάποια ασθένεια ή κατάσταση. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τις μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2 που υποδεικνύουν προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, τη μετάλλαξη Factor V Leiden που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης βαθιάς φλεβικής θρόμβωσης, και τις παραλλαγές του γονιδίου APOE που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Αλτσχάιμερ. Αυτοί οι βιοδείκτες μπορούν να

ανιχνευθούν νωρίτερα από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων και χρησιμοποιούνται κυρίως για να υποδείξουν στρατηγικές πρόληψης και παρακολούθησης, όπως πιο συχνές εξετάσεις ή προληπτικές παρεμβάσεις. Επιπλέον, είναι χρήσιμοι στην ανάπτυξη ιατρικών προϊόντων για τον εμπλουτισμό κλινικών δοκιμών, ιδίως για την αξιολόγηση θεραπειών χημειοπροφύλαξης ή εμβολίων σε πληθυσμούς με αυξημένο κίνδυνο("BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource," n.d.) .

#### 8.4 Βιοδείκτες Σακχαρώδη Διαβήτη

Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη διαπιστώθηκε πως αποτελεί σπουδαίο βιοδείκτη της διάγνωσης του ΣΔ. Αναμφίβολα, η HbA1c εμφανίζει αποδεδειγμένη αξιοπιστία παρά τις γνωστές της περιοριστικές ιδιότητες. Ακόμη, έχει αναγνωριστεί ως κρίσιμο εργαλείο για τη διαχείριση του διαβήτη, λόγω της δυνατότητας της να βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και να μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών. Η διατήρηση της διεθνούς τυποποίησης και των υψηλών προτύπων ποιότητας είναι κρίσιμη για την ακριβή διάγνωση και παρακολούθηση του διαβήτη. Παράλληλα, η ποιότητα των μετρήσεων της HbA1c έχει βελτιωθεί σημαντικά, με τις αναλύσεις να πληρούν πλέον τα απαιτούμενα πρότυπα και να εξαλείφουν τις περισσότερες παρεμβολές. Ωστόσο, ιδιαίτερα σε καταστάσεις που επηρεάζουν την ερμηνεία των τιμών HbA1c, όπως η αναιμία και η νεφρική ανεπάρκεια, απαιτούνται εναλλακτικές προσεγγίσεις στη διάγνωση και παρακολούθηση(Gillery, 2023). Η HbA1c, απέχει πολύ από το να είναι ένας τέλειος βιοδείκτης όπως παραδείγματος χάριν, τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης και οι οξείες διακυμάνσεις της γλυκόζης μπορεί να είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες για καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με τα επίπεδα της HbA1c(Caveney and Cohen, 2011).

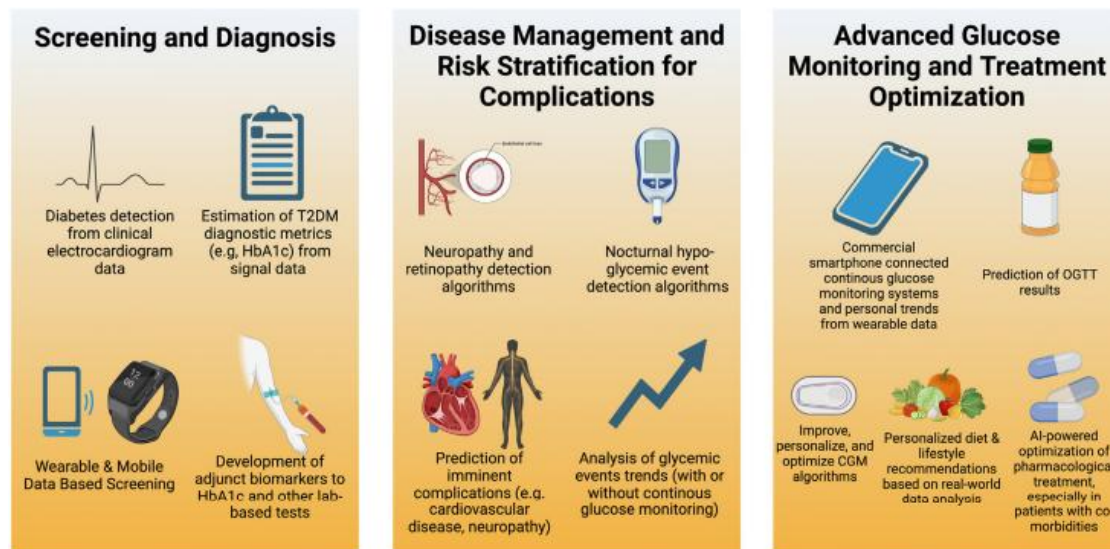
Η χρήση του HbA1c σε κλινικές μονάδες ή ιατρεία μέσω συστημάτων άμεσης ανάλυσης (POCT) παρέχει άμεση ενημέρωση στους κλινικούς γιατρούς, αναβαθμίζοντας τη φροντίδα των ασθενών με διαβήτη κατά τη διάρκεια της επίσκεψης. Παρότι οι συσκευές POCT έχουν σημειώσει συνολική πρόοδο, υπάρχει σημαντική ποικιλία στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων, με ορισμένες συσκευές να εμφανίζουν αποκλίσεις, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τη λήψη κλινικών αποφάσεων. Επιπλέον, η δειγματοληψία αίματος εκτός εργαστηρίου, όπως με τη μέθοδο μικροδειγματοληψίας, δείχνει καλύτερη απόδοση σε εργαστηριακές συνθήκες

παρά στο σπίτι, προϋποθέτοντας έτσι την εκπαίδευση των ασθενών για τη βελτίωση της ποιότητας των αποτελεσμάτων.

Παρά το γεγονός ότι το HbA1c είναι το πιο διαδεδομένο προϊόν γλυκοζυλίωσης που χρησιμοποιείται κλινικά για τη διαχείριση του διαβήτη, άλλοι δείκτες όπως η φρουκτοζαμίνη και η γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη έχουν επίσης προταθεί για τη διαχείριση του διαβήτη, αν και η χρήση τους παραμένει περιορισμένη. Η φρουκτοζαμίνη και η γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη παρέχουν συμπληρωματική πληροφορία σε σχέση με το HbA1c, ιδίως όταν υπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία του HbA1c, όπως οι παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, προχωρημένα προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs) και μη επεμβατικές μέθοδοι για την αξιολόγησή τους στο δέρμα προσφέρουν νέες προοπτικές για την εκτίμηση των επιπλοκών του διαβήτη και άλλων χρόνιων νοσημάτων.

Εν κατακλείδι, η HbA1c πρέπει να ενσωματωθεί και να συνυπάρχει με άλλους βιοδείκτες και καινοτόμες διαγνωστικές μεθόδους, εμπλουτίζοντας το φάσμα των εξετάσεων για τον έλεγχο της γλυκαιμίας και των επιπλοκών του διαβήτη (Gillery, 2023).

Στα πλαίσια του ΣΔ2 για τη διάγνωση του βρίσκουν εφαρμογές οι ψηφιακοί βιοδείκτες, όπου πρόκειται για καινοτόμες τεχνολογίες που παρέχουν ακριβείς πληροφορίες και μετρήσεις, οι οποίες συλλέγονται μέσω ψηφιακών συσκευών και τεχνολογιών. Αναλυτικότερα, στους ψηφιακούς βιοδείκτες περιλαμβάνονται οι μετρητές συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης για την καταγραφή των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Επιπρόσθετα, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και η φωτοπληθυσμογραφία είναι υπεύθυνοι για την παρακολούθηση της καρδιαγγειακής υγείας εντοπίζοντας πιθανές επιπλοκές του διαβήτη. Φορητές συσκευές, όπως για παράδειγμα τα έξυπνα ρολόγια, ελέγχουν την φυσική δραστηριότητα, τον ύπνο, τον καρδιακό ρυθμό και άλλα δεδομένα που σχετίζονται με την διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη. Τέλος, η τεχνητή νοημοσύνη με την ανάλυση δεδομένων από ιατρικές εικόνες είναι δυνατόν να ανιχνεύσει διαβητικές επιπλοκές όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια (Jabara et al., 2024).



Εικόνα 5 Εφαρμογές ψηφιακών βιοδεικτών στο Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II/ Jabara, M., Kose, O., Perlman, G., Corcos, S., Pelletier, M.-A., Possik, E., Tsoukas, M., Sharma, A., 2024. Artificial Intelligence-Based Digital Biomarkers for Type 2 Diabetes: A Review. *Can*

## 9. Μέθοδοι Ανίχνευσης Βιοδεικτών

Η πρωτεομική επικεντρώνεται στη μελέτη των πρωτεϊνών, της δομής, των λειτουργιών και των αλληλεπιδράσεών τους. Συγκεκριμένα, οι πρωτεΐνες αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες, καθώς αντανakλούν άμεσα τις φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις ενός οργανισμού. Οι κύριες μέθοδοι ανίχνευσης στην πρωτεομική περιλαμβάνουν τον διαχωρισμό πρωτεϊνών με δύο διαστάσεις (2D-PAGE), τη φασματομετρία μαζών (MS) με κύριες μορφές τις MALDI-TOF και ESI-MS, το Western Blot για την ανίχνευση συγκεκριμένων πρωτεϊνών μέσω αντισωμάτων, την τεχνική ELISA για ποσοτική μέτρηση πρωτεϊνών με υψηλή ευαισθησία, καθώς και τη μέθοδο LC-MS/MS που συνδυάζει υγρή χρωματογραφία και φασματομετρία μαζών για υψηλή ακρίβεια.

Η μεταβολομική ασχολείται με τη μελέτη των μικρών μορίων, μεταβολιτών που συμμετέχουν σε βιοχημικές διεργασίες. Οι μεταβολίτες είναι άμεσοι δείκτες της κυτταρικής δραστηριότητας και μπορούν να αποκαλύψουν διαταραχές στον μεταβολισμό. Οι κύριες μέθοδοι ανίχνευσης στη μεταβολομική περιλαμβάνουν τη φασματομετρία μαζών (MS), που συχνά συνδυάζεται με χρωματογραφία (LC-MS, GC-MS), τον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR) για ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση μεταβολιτών χωρίς καταστροφή του δείγματος, την αέρια χρωματογραφία (GC) για ανάλυση πτητικών και θερμικά σταθερών μεταβολιτών, την υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) για μη πτητικούς και θερμικά

ευαίσθητους μεταβολίτες, καθώς και την ηλεκτροφόρηση σε τριχοειδή (CE-MS) για ανάλυση ιονισμένων μικρών μορίων (MacMullan et al., 2019).

### 9.1 Βιοδείκτες βασισμένοι σε omics

Η αναζήτηση νέων βιοδεικτών οι οποίοι έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύσουν το οξειδωτικό στρες των νησιδίων προτού προκύψουν μη αναστρέψιμες βλάβες είναι κρίσιμη για την έγκαιρη παρέμβαση. Για το σκοπό αυτό, κυκλοφορούντα DNA, προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και άλλοι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί, αλλά αντιμετωπίζουν προκλήσεις ως προς την ειδικότητα και ευαισθησία τους, καθιστώντας την ανάπτυξη νέων, μη επεμβατικών βιοδεικτών απαραίτητη.

Τα μη κωδικοποιητικά RNA (ncRNA) αποδεικνύονται κρίσιμα για πολλές βιολογικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένων των ρυθμίσεων της επιγενετικής, της αποδόμησης και της μετάφρασης του mRNA, και της δέσμευσης μεταγραφικών παραγόντων. Αυτά τα RNA περιλαμβάνουν miRNAs, siRNAs, piRNAs, snoRNAs, snRNAs, exRNAs, scaRNAs, μακρά ncRNAs και κυκλικά RNAs, και συνδέονται στενά με την παθογένεση και πρόγνωση του διαβήτη τύπου 2 (T2D). Λόγω της ικανότητάς τους να προσαρμόζουν βιολογικές δράσεις και της βελτιωμένης ανιχνευσιμότητας που προσφέρουν οι σύγχρονες τεχνολογίες, τα ncRNA αναδεικνύονται ως υποσχόμενοι βιοδείκτες για τη διάγνωση και παρακολούθηση του T2D, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με παραδοσιακές μεθόδους (Chi et al., 2021).

Τα προφίλ των κυκλοφορούντων miRNA σε διάφορα στάδια της παθοφυσιολογίας του διαβήτη τύπου 1 περιλαμβάνουν μεταβολές στην αυτοανοσία, το θάνατο των β-κυττάρων, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και την αντιστάθμιση των νησιδίων, τα οποία παρουσιάζονται ως γραφικές παραστάσεις κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του. Τα προφίλ των κυκλοφορούντων miRNA που είναι σε τουλάχιστον δύο μελέτες παρέχονται για T1D σε διάστημα μικρότερο και μεγαλύτερο του ενός έτους. Όλα τα miRNA που ταυτοποιήθηκαν σε παιδιά πριν από την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 περιλαμβάνονται. Τα miRNA που παρουσιάζουν αύξηση στην

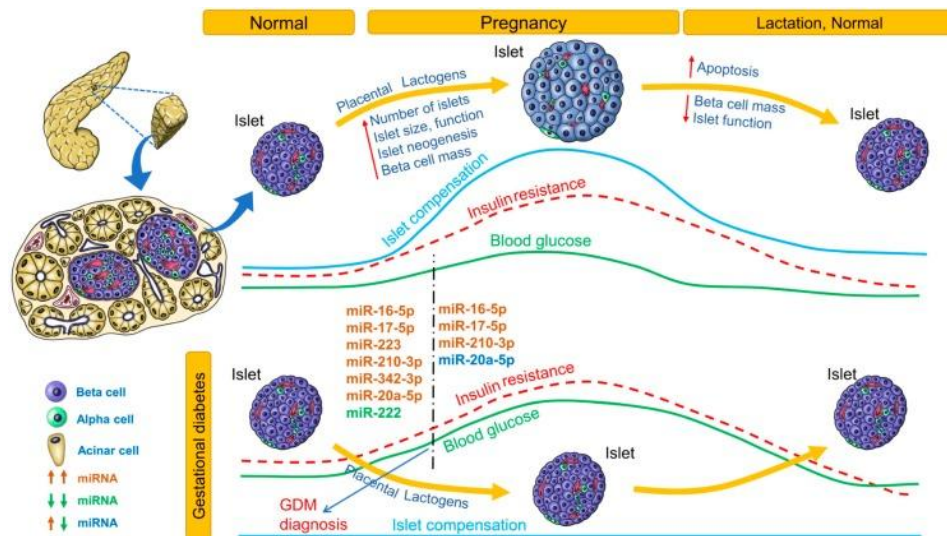
εικόνα 5 απεικονίζονται με καφέ χρώμα, αυτά που παρουσιάζουν μείωση με πράσινο, ενώ τα miRNA που μπορεί να είναι είτε αυξημένα είτε μειωμένα με μπλε.

Σύμφωνα με τον Vasu και τους συνεργάτες του οι τεχνολογίες ανίχνευσης microRNAs που κυκλοφορούν στο αίμα προβάλλουν ως μέθοδοι που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις τρέχουσες διαγνωστικές πρακτικές για τον διαβήτη, παρέχοντας ενδείξεις για την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, μεμονωμένα microRNAs δεν φαίνεται να επαρκούν για ακριβή διάγνωση προδιαβητικών καταστάσεων. Οι συνδυασμοί microRNAs που σχετίζονται με φλεγμονώδη και μεταβολικό στρες μπορεί, έτσι, να αποδειχθούν χρήσιμοι στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Τα miRNAs είναι αξιόπιστοι βιοδείκτες λόγω της ανθεκτικότητάς τους στην αποδόμηση και της εμπλουτισμένης παρουσίας τους σε συγκεκριμένους ιστούς, γεγονός που αποκαλύπτει την προέλευσή τους. Αυτά τα miRNAs είναι σημαντικοί μεσολαβητές στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και συντονίζουν βιολογικές λειτουργίες, όπως η αγγειογένεση και η ανοσολογική απόκριση.

Τα μικρά RNA ,μη κωδικοποιητικά, έχουν συνδεθεί με την πιθανότητα εμφάνισης προδιαβήτη ή ΣΔΤ2 πριν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα. Σε μελέτη που έλαβε χώρα σε υγιή παιδιά 7 ετών, τα επίπεδα των miR-221, miR-28-3p, miR-142-3p, miR-486-3p και miR-486-5p βρέθηκε ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του κινδύνου για εμφάνιση διαβήτη και την ταξινόμηση της παχυσαρκίας. Επίσης, παρατηρήθηκε πως η μείωση των επιπέδων του miR-126 προέβλεψε την μελλοντική ανάπτυξη ΣΔΤ2, ενώ σε διάφορους πληθυσμούς έχει φανεί ότι τα επίπεδα miR-126, miR-15a, miR-320a, miR-223, και miR-28-3p σχετίζονται με την εξέλιξη από το προδιαβήτη στον T2D.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, νωρίτερα της 20<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης, ταυτοποιήθηκαν 6 miRNA υποψήφια για εμφάνιση διαβήτη. Ακόμη, στις εγκύους οι αυξημένες εκφράσεις των miR-155-5p και miR-21-3p συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη κύησης.



Εικόνα 6 Κυκλοφορούντα miRNA σε διάφορα στάδια του διαβήτη τύπου 1, με αλλαγές στην αυτοανοσία, τα β-κύτταρα και τη γλυκόζη Vasu S, Kumano K, Darden CM, Rahman I, Lawrence MC, Naziruddin B. *MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States*. *Cells*. 2019 Nov 28;8(12):1533. doi: 10.3390/cells8121533. PMID: 31795194; PMCID: PMC6953078.

Το **miR-148a-3p** ανιχνεύθηκε σε όλα τα στάδια του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 1, υποδηλώνοντας τον πιθανό του ρόλο ως πρώιμος βιοδείκτης ειδικός για την παθογένεια του. Επίσης, τα **miR-29a-3p**, **miR-342-3p** και **miR-93-3p** ήταν κοινά μεταξύ των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο για ΣΔΤ1 και αυτών με πρόσφατη διάγνωση ΣΔΤ1, υποδεικνύοντας πιθανή εμπλοκή στα πρώιμα στάδια της νόσου. Το **miR-25** ήταν κοινό στους ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση και σε εκείνους με μακροχρόνιο ΣΔΤ1, υποδηλώνοντας έναν συνεχιζόμενο ρόλο στην εξέλιξη της νόσου.

Τα **miR-142**, **miR-126** και **miR-21** ήταν κοινά στον προ διαβήτη και στον ΣΔΤ2, τονίζοντας τη σημασία τους στις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με αυτά τα στάδια. Το **miR-375** εντοπίστηκε σε άτομα με προδιαβήτη και ΣΔΤ2, γεγονός που υποδεικνύει ότι μπορεί να παίζει ρόλο στην πρώιμη παθογένεια του ΣΔΤ2.

Το **miR-342-3p** ήταν κοινό σε άτομα με Διαβήτη Κύησης, σε όσους διατρέχουν κίνδυνο για ΣΔΤ1 και σε ασθενείς με ΣΔΤ1, κάτι που δείχνει πιθανή σύνδεση μεταξύ αυτών των καταστάσεων. Το **miR-210** βρέθηκε σε άτομα με Διαβήτη Κύησης και σε όσους έχουν μακροχρόνιο ΣΔΤ1, υποδηλώνοντας έναν πιθανό κοινό ρόλο και στις δύο καταστάσεις (Vasu et al., 2019).

Η έγκαιρη ανίχνευση του σακχαρώδη διαβήτη είναι κρίσιμη για την πρόληψη και την επιβράδυνση της εξέλιξής του. Αν και παραδοσιακά οι βιοδείκτες βασίζονται σε πρωτεΐνες, τα μη κωδικοποιητικά RNAs έχουν αναδειχθεί ως νέοι ευαίσθητοι και μη επεμβατικοί βιοδείκτες, λόγω της υψηλής σταθερότητάς τους στα σωματικά υγρά και

των νέων τεχνικών ανίχνευσης. Τα miRNAs είναι ιδιαίτερα σταθερά και ανθεκτικά σε διάφορες συνθήκες, καθιστώντας τα ιδανικούς βιοδείκτες (Chi et al., 2021).

### 9.1 Πρωτεομική

Οι τεχνολογίες που βασίζονται σε omics, όπως για παράδειγμα η γονιδιωματική, η πρωτεϊνωματική και η μεταβολομική, προσφέρουν μια ολιστική και λεπτομερή κατανόηση των βιολογικών συστημάτων. Συγκεκριμένα, οι τεχνολογίες αυτές επιτρέπουν την ταυτόχρονη μελέτη μεγάλων ποσοτήτων δεδομένων που σχετίζονται με γονίδια, πρωτεΐνες, μεταβολίτες και άλλους βιολογικούς δείκτες. Αυτό προσφέρει μια σφαιρική εικόνα των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται σε ασθένειες, κατανοώντας, έτσι, τις βιολογικές διαδικασίες. Ταυτόχρονα, βοηθούν στον εντοπισμό νέων βιοδεικτών για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενειών, καθώς και στην ανάπτυξη εξατομικευμένης ιατρικής. Επιπλέον, επιταχύνει την ανακάλυψη θεραπευτικών στόχων και διευκολύνει την παρακολούθηση της επίδρασης των θεραπειών σε μοριακό επίπεδο.

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα κατά των αυτοαντιγόνων που σχετίζονται με τον ΣΔΤ1 επηρεάζεται από παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο και η φυλή. Από τη δεκαετία του 1970, έχουν ανακαλυφθεί περισσότερα από 20 αυτοαντισώματα που εμπλέκονται στον Τ1D, με τα ICA, GADA, IA-2A και IAA να είναι τα πιο σημαντικά. Παρά την αξία τους, τα αυτοαντισώματα εμφανίζουν περιορισμούς, όπως η ανικανότητά τους να ανιχνεύσουν την ασθένεια σε πρώιμο στάδιο ή να προβλέψουν την εξέλιξη της νόσου (Jin and She, 2012). Τα πιο κοινά αυτοαντισώματα ως βιοδείκτες για τη διάγνωση του ΣΔΤ1 είναι τα νησιδιακά αυτοαντισώματα (IA-2A, GADA και ZnT8A). Νέες πρωτεομικές μελέτες ανακάλυψαν έξι νέα αυτοαντισώματα που συνδέονται με τον ΣΔΤ1, τα οποία βελτιώνουν τη διάγνωση όταν συνδυάζονται. Τα αυτοαντισώματα, αυτά, βρέθηκαν με την χρήση προγραμματισμένης σειράς πρωτεϊνών με νουκλειικό οξύ. Αποτελούν αυτοαντισώματα έναντι της πρωτεϊνικής φωσφατάσης της τυροσίνης, ενώ, η ευαισθησία τους κυμαίνεται από 16 έως 27% και η ειδικότητα τους αγγίζει το 95%. Επιπλέον, έχουν μελετηθεί πρωτεΐνες που σχετίζονται με την παχυσαρκία στον ορό των ασθενών, αν και η εγκυρότητά τους ως βιοδείκτες για τον ΣΔΤ1 δεν έχει ακόμη αποδειχθεί πλήρως.

Sensitivity and specificity of the three most common autoantibodies in diabetes.

| Autoantibodies | Sensitivity, % | Specificity, % |
|----------------|----------------|----------------|
| ZnT8A          | 54             | 99             |
| GADA           | 67             | 98.9           |
| IA-2A          | 77             | 100            |

ZnT8A, Zinc transporter 8 autoantibody; GADA, glutamic acid decarboxylase autoantibody; IA-2A, insulinoma-2-associated

*Εικόνα 7 Ευαισθησία και ειδικότητα αυτοαντισωμάτων στον διαβήτη/ Ramachandran, V., Lim, C. and Koh, R. (2020) Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 31 (Issue 2), pp. 20190120. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0120>*

Παρά το γεγονός ότι τα ZnT8A, IA-2A, GADA και το αυτοαντίσωμα της ινσουλίνης (IAA) ανιχνεύονται σε ασθενείς τόσο με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) όσο και με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2), οι ασθενείς με ΣΔΤ2 σπάνια αναπτύσσουν αυτοαντισώματα. Ως εκ τούτου, αυτά τα αυτοαντισώματα δεν αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες για τη διάγνωση του ΣΔΤ2. Πρόσφατες μελέτες ανακάλυψαν νέους πρωτεϊνικούς βιοδείκτες για το ΣΔΤ2 μέσω της χρήσης πρωτεομικών εργαλείων, όπως τα θραύσματα του συμπληρώματος C3f και της πρόδρομης μορφής κινινογόνου 1, που συνδέονται με την ασθένεια με υψηλή ακρίβεια με ποσοστό 82% και ειδικότητα 77,8%. Επιπλέον, πρωτεΐνες όπως η λεπτίνη, η βετατροφίνη και η πρωτεΐνη 4 που είναι υπεύθυνη για την δέσμευση της ρετινόλης συνδέονται με τον ΣΔΤ2 και μπορούν να μελετηθούν ως δυνητικά διαγνωστικοί βιοδείκτες. Τέλος, πρωτεΐνες σάλιου, όπως η α2-μακροσφαιρίνη και η α-αμυλάση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μη επεμβατικοί βιοδείκτες για τη διάγνωση του ΣΔΤ2 (Gan et al., 2020).

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη χρήση της HbA1c στη διάγνωση του GDM δείχνουν σημαντικούς περιορισμούς. Αν και τα επίπεδα του HbA1c είναι αυξημένα σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η ευαισθησία και η ειδικότητα του τεστ ποικίλουν ανάλογα με την επιλεγμένη τιμή ορίου. Κατά το τρίτο τρίμηνο, η ακρίβεια του HbA1c είναι χαμηλή. Για τον λόγο αυτό, συνεχίζεται η αναζήτηση εναλλακτικών βιοδεικτών. Με τη χρήση πρωτεομικών εργαλείων, βρέθηκαν πρωτεϊνικοί βιοδείκτες όπως ο ανταγωνιστής του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1, IL1RA, και ο CD59 που αυξάνουν την ακρίβεια της διάγνωσης του διαβήτη κατά την κύηση. Ο υποψήφιος βιοδείκτης IL1RA παρουσίασε αύξηση στα ούρα των γυναικών κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης και απόφερε μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με τον δείκτη CD9. Ακόμη, ο συνδυασμός αυτών των δύο αύξησε την πρόβλεψη για τον σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση. Επιπλέον, άλλα πρωτεϊνικοί βιοδείκτες, όπως η κυκλοφιρίνη A, το TNF-α, και η γλυκοζυλιωμένη

φιμπρονεκτίνη, δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα στη διάγνωση του GDM, ειδικά όταν συνδυάζονται για μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα (Gan et al., 2020).

## 9.2 Μεταβολομική και Βιοδείκτες

Η Μεταβολομική είναι η μελέτη των μεταβολιτών που υπάρχουν σε ένα σύστημα, όπως κύτταρο, ιστό ή οργανισμό, για την ανίχνευση αλλαγών στα επίπεδα αυτών των μικρών μορίων. Τα τελευταία χρόνια, η μεταβολομική προσέγγιση έχει εφαρμοστεί στον διαβήτη σε αρκετές πληθυσμιακές μελέτες. Αρχικά, το προφίλ των μεταβολιτών πραγματοποιούνταν σε μικρά υποσύνολα μεγάλων πληθυσμών και ο αριθμός των μετρήσεων ήταν περιορισμένος. Η μεταβολομική αναδεικνύεται ως ελκυστικό εργαλείο για την ανακάλυψη βιοδεικτών για τον διαβήτη και τις επιπλοκές του, καθώς οι μεταβολίτες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για τις μοριακές οδούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου (Jin and Ma, 2021). Οι νέοι βιοδείκτες που εντοπίζονται μέσω της μεταβολομικής για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1) και Τύπου 2 (ΣΔΤ2) προσφέρουν μη επεμβατικές και πιο αξιόπιστες λύσεις για την ανίχνευση και παρακολούθηση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ο αυτοφθορισμός του δέρματος (sAF) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGE), που σχετίζονται με μακροχρόνιο γλυκαιμικό έλεγχο και επιπλοκές του ΣΔΤ1, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια και η αλβουμινουρία. Η μέτρηση των AGE μέσω sAF μπορεί να λειτουργήσει ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για τη διάγνωση και παρακολούθηση του ΣΔΤ1, επιτρέποντας την πρόβλεψη των επιπλοκών μέσω της μελέτης της συσσώρευσης αυτών των μορίων. Επίσης, Τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα AGE (sRAGE) είναι υψηλότερα στα παιδιά με ΣΔΤ1 και στα μη-λευκά άτομα με ΣΔΤ1, κάτι που υποδηλώνει τη σχέση του με τις επιπλοκές του διαβήτη, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νεφροπάθεια.

Στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2), η μεταβολομική συμβάλλει στην αναγνώριση βιοδεικτών όπως το 1,5-ανυδρογλυκικόλη (1,5-AG) στον ορό. Το 1,5-AG είναι ένας νέος βιοδείκτης στο αίμα που σχετίζεται με τη γλυκαιμία. Τα επίπεδά του μειώνονται γρήγορα στους ασθενείς με ΣΔΤ2 και παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Παρέχει βραχυπρόθεσμες πληροφορίες για την κατάσταση της γλυκόζης και δείχνει υψηλότερη ευαισθησία σε ποσοστό 92.6% και ειδικότητα σε ποσοστό 82.3, σε αντίθεση με άλλους δείκτες, καθιστώντας τον κατάλληλο για τη διάγνωση του ΣΔΤ2. Οι μεταβολίτες στο σάλιο και τα ούρα έχουν

αναγνωριστεί ως δυνητικοί βιοδείκτες για τη διάγνωση του ΣΔΤ2. Η 1,5-AG που ανιχνεύεται στο σάλιο συσχετίζεται με την 1,5-AG του αίματος , και ταυτόχρονα εμφανίζει υψηλή ευαισθησία σε ποσοστό 90.3% και ειδικότητα 78.4%. Στα ούρα, το 5'-MTA, 5- μεθυλθειοαδενοσίνη, εμφανίζει την μεγαλύτερη μεταβολή στα άτομα με ΣΔΤ2, καθιστώντας το υποψήφιο βιοδείκτη για την ανίχνευση της νόσου. Ωστόσο, η μέθοδος για τον προσδιορισμό της γλυκόζης στο σάλιο παρόλο που είναι μία μη επεμβατική μέθοδος για τη διάγνωση και την εξέλιξη της πορείας της νόσου, δεν έχει επικυρωθεί κλινικά(Ortiz-Martínez et al., 2022).

Η λεπτίνη, μία ορμόνη που παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα έχει συσχετισθεί, επίσης, με τον ΣΔΤ2. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε πως η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό μπορεί να αποτελέσει πιθανό διαγνωστικό δείκτη. Ωστόσο, σύμφωνα με μία μελέτη που έλαβε χώρα στη Αίγυπτο για την πιθανή αυτή συσχέτιση, διαπιστώθηκε πως η λεπτίνη είναι δυνατό να προβλέψει μικροαγγειακές επιπλοκές(Aaty et al., 2020).

Παράλληλα, μέσω της μεταβολομικής για τον ΣΔΤ2 εντοπίζονται οι πτητικές οργανικές ενώσεις (VOCs) στην αναπνοή, όπως η ακετόνη, και ανιχνεύονται μέσω της χρωματογραφίας αερίων. Η ακετόνη αποτελεί προϊόν της κέτωσης στους ασθενείς με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2, και η ανίχνευσή της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο με υψηλή ευαισθησία σε ποσοστό 100% και ειδικότητα 97.7%.

Μία εναλλακτική εξέταση είναι η μέτρηση της φρουκτοζαμίνης, όπου πρόκειται για την μέτρηση των μέσων επιπέδων σακχάρου στο αίμα 2-3 εβδομάδων. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για έναν βιοδείκτη που τείνει να αυξάνονται οι συγκεντρώσεις του στα άτομα με ΣΔΙΙ. Για το λόγο αυτό, σε μία μελέτη που έλαβε χώρα μεταξύ υγιή ατόμων και άτομα με ΣΔ παρατηρήθηκε πως η φρουκτοζαμίνη έχει τη δυνατότητα ως δείκτης να αξιολογεί την εμφάνιση επιπλοκών σε άτομα που πάσχουν(Ortiz-Martínez et al., 2022).

Η μεταβολομική παρέχει νέες προοπτικές και για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Ειδικότερα, τα λιπαρά οξέα και τα αμινοξέα στο αίμα συνδέονται με τον ΣΔΚ. Διαπιστώθηκε πως κατά την κύηση με αυξημένα κορεσμένα λιπαρά οξέα με ζυγούς αριθμούς ατόμων άνθρακα αυξάνεται ο κίνδυνος για διαβήτη. Επιπλέον, αυξημένα επίπεδα αμινοξέων και συγκεκριμένα της βαλίνης, η οποία αυξάνεται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, καθώς και μετά την κύηση, πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2(Gan et al., 2020). Στα ούρα, μεταβολές όπως η

αύξηση του εθυλμαλονικού οξέος, του πυροσταφυλικού οξέος και οι αλλαγές στους μεταβολίτες της σεροτονίνης μπορεί να χρησιμεύσουν ως πρώιμοι δείκτες (Qiu et al., 2014). Στον σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ακόμη, διάφοροι μεταβολικές πορείες, ιδίως αυτές των αμινοξέων, των λιπιδίων και των πουρινών, διαταράσσονται. Η μεταβολομική χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για την ταυτοποίηση πιθανών βιοδεικτών για τον ΣΔΚ, ιδιαίτερα μεταβολιτών αμινοξέων όπως τα αρωματικά αμινοξέα (AAAs) και τα διακλαδισμένα αμινοξέα (BCAAs). Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αυτών των αμινοξέων στο αίμα και της εμφάνισης του ΣΔΚ.

Η τρυπτοφάνη, ένα απαραίτητο αμινοξύ, μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, επηρεάζοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ομοιόσταση του μεταβολισμού. Έχει παρατηρηθεί ανώμαλος μεταβολισμός της τρυπτοφάνης και της σεροτονίνης σε ασθενείς με ΣΔΚ, κάτι που υποδηλώνει πιθανό ρόλο στην παθογένεση της ασθένειας. Αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης, για παράδειγμα, μπορεί να λειτουργούν αντισταθμιστικά σε διαταραγμένες μεταβολικές καταστάσεις, διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Αυτά τα ευρήματα αναδεικνύουν την πιθανότητα της μεταβολομικής να βελτιώσει την κατανόηση και τη διαχείριση του ΣΔΚ, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερα δείγματα για την επιβεβαίωση αυτών των δεδομένων (Yu et al., 2024). Τα μαλλιά, ως σταθερό δείγμα, δείχνουν επίσης δυναμική για την ανίχνευση μεταβολιτών σχετικών με το GDM, όπως το αδιπτικό οξύ και η τρυπτοφάνη. Παρά τις δυνατότητες αυτές, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επικύρωση των αποτελεσμάτων και την κλινική εφαρμογή.

### 9.3 Μεταγονιδιωματική και Βιοδείκτες

Η μεταγονιδιωματική είναι μια μελέτη σε γονιδιακό επίπεδο που ερευνά μικροοργανισμούς από περιβαλλοντικά δείγματα, επιτρέποντας την ανάλυση του γονιδιώματος μικροβιακών κοινοτήτων και τη συσχέτισή τους με συγκεκριμένες λειτουργίες, όπως στο ανθρώπινο σώμα.

Στον διαβήτη τύπου 1 (T1D), οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου συνδέονται με δυσλειτουργίες στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, την ανοσία και άλλες λειτουργίες. Με τη χρήση της 16S rRNA αλληλούχισης, παρατηρήθηκαν αυξημένα

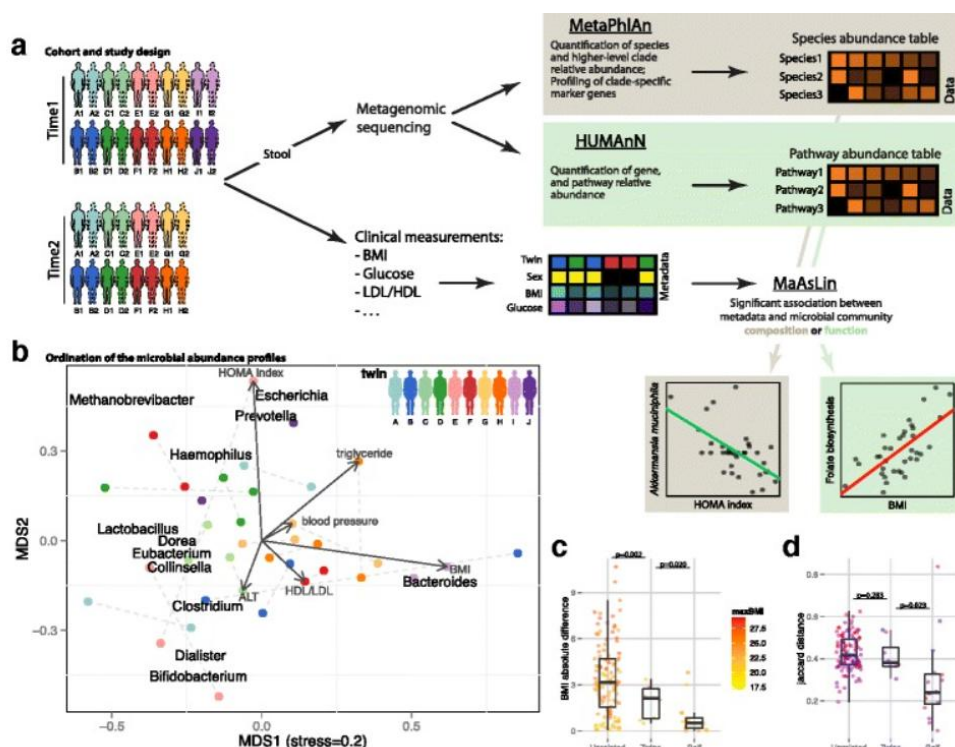
επίπεδα γονιδίων μικροβίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπαρών οξέων στους ασθενείς με T1D, ενώ σε υγιή άτομα, παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό πρωτεϊνών και αερόβια αναπνοή.

Ο Yassur και οι συνεργάτες του σε μία μελέτη που σχεδίασαν, ανέλυσαν το μικροβίωμα του εντέρου σε σχέση με την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2. Πιο συγκεκριμένα, συλλέξαν δείγματα κοπράνων και αίματος από 10 ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων σε μία ή δύο χρονικές στιγμές. Από τα δείγματα κοπράνων αυτά, εξήχθη DNA και πραγματοποιήθηκε ανάλυση με μεταγονιδιωματική αλληλούχιση για την αναγνώριση της σύστασης και των λειτουργιών των μικροοργανισμών. Κλινικοί βιοδείκτες όπως το σάκχαρο νηστείας, η ινσουλίνη και οι φλεγμονώδεις δείκτες μετρήθηκαν από τα δείγματα αίματος. Αναλύθηκαν, έτσι, οι συσχετίσεις μεταξύ των κλινικών βιοδεικτών και των μικροβιακών ταξονομικών και λειτουργικών προφίλ χρησιμοποιώντας το εργαλείο για την συσχέτισή πολλών μεταβλητών, MaAsLin, με σκοπό να εξεταστεί η σχέση μικροβιώματος και μεταβολικών νοσημάτων. Η μελέτη εντόπισε αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου, περιλαμβάνοντας μείωση του είδους *Akkermansia muciniphila*, γεγονός που υποδηλώνει ρόλο πριν την εκδήλωση της νόσου (Yassour et al., 2016).

Στον διαβήτη τύπου 2 (T2D), τα βακτήρια που συνδέονται με μεταβολισμό σακχάρων και αμινοξέων όπως οι *Bacteroides* και οι *Desulfovibrio* αυξάνονται, ενώ οι παραγωγοί βουτυρικού οξέος όπως οι *Faecalibacterium* και *Akkermansia* μειώνονται. Οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου συνδέονται επίσης με την παχυσαρκία, με ορισμένα βακτήρια όπως η *Akkermansia muciniphila* να συνδέονται με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Συνοψίζοντας, η μεταγονιδιωματική προσφέρει βαθύτερη κατανόηση του ρόλου των μικροβίων στον διαβήτη και μπορεί να συμβάλλει στον εντοπισμό και την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1 και 2, μέσω της ανάλυσης των μικροβιακών κοινοτήτων και των γονιδιακών τους λειτουργιών.

Η μικροβιακή χλωρίδα του στόματος, κόλπου και εντέρου υφίσταται σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια του διαβήτη κύησης. Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης έχουν περισσότερες μικροβιακές μονάδες σε τουλάχιστον δύο σημεία του σώματος, με τις μεγαλύτερες αλλαγές να παρατηρούνται στη στοματική κοιλότητα, με το έντερο να παραμένει το κύριο σημείο ανισορροπίας.

Οι ασθενείς με ΣΔΚ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα συγκεκριμένων βακτηρίων, όπως *Parabacteroides distasonis* και *Prevotella spp.*, ενώ οι υγιείς έγκυες έχουν υψηλότερα επίπεδα άλλων βακτηρίων, όπως *Roseburia spp.*. Λειτουργικά, η μικροβιακή ανισορροπία σχετίζεται με τον μεταβολισμό ενέργειας και τη μεταφορά μεμβρανών (Gan et al., 2020).



Εικόνα 8 Μελέτη για ανάλυση μικροβιώματος του εντέρου στην παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2/ Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM, Lee K, Franzosa EA, Morgan XC, Gevers D, Lander ES, Xavier RJ, Birren BW, Ko G, Huttenhower C. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med.* 2016 Feb 17;8(1):17. doi: 10.1186/s13073-016-0271-6. PMID: 26884067; PMCID: PMC4756455.

| Omics           | Types of diabetes | Biomarkers                                                                                 |
|-----------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genomics        | T1D               | HLA-DRβ1-HLA-DQα1-HLA-DQβ1 region                                                          |
|                 | T2D               | CDKAL1 region                                                                              |
|                 | GDM               | CDKAL1 region                                                                              |
| Transcriptomics | T1D               | MIR-103                                                                                    |
|                 | T2D               | MIR-126                                                                                    |
|                 | GDM               | MIR-20a-5p                                                                                 |
| Proteomics      | T1D               | Mitochondrial translational initiation factor 3                                            |
|                 | T2D               | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma                                           |
|                 | GDM               | Adiponectin/TNF-α ratio                                                                    |
| Metabolomics    | T1D               | soluble receptor AGE                                                                       |
|                 | T2D               | 1,5-Anhydroglucitol                                                                        |
|                 | GDM               | Valine                                                                                     |
| Metagenomics    | T1D               |                                                                                            |
|                 | T2D               | Butyrate-producing bacteria, short chain fatty acid bacteria, and mucin degrading bacteria |
|                 | GDM               |                                                                                            |

T1D, Type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; GDM, gestational diabetes mellitus; CDKAL1, cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1-like 1; TNF-α, tumour necrosis factor-α.

Εικόνα 9 Υποψήφιοι βιοδείκτες για την διάγνωση του διαβήτη/ Ramachandran, V., Lim, C. and Koh, R. (2020) Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, Vol. 31 (Issue 2), pp. 20190120. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0120>

## 10. Μελλοντικές κατευθύνσεις στην διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

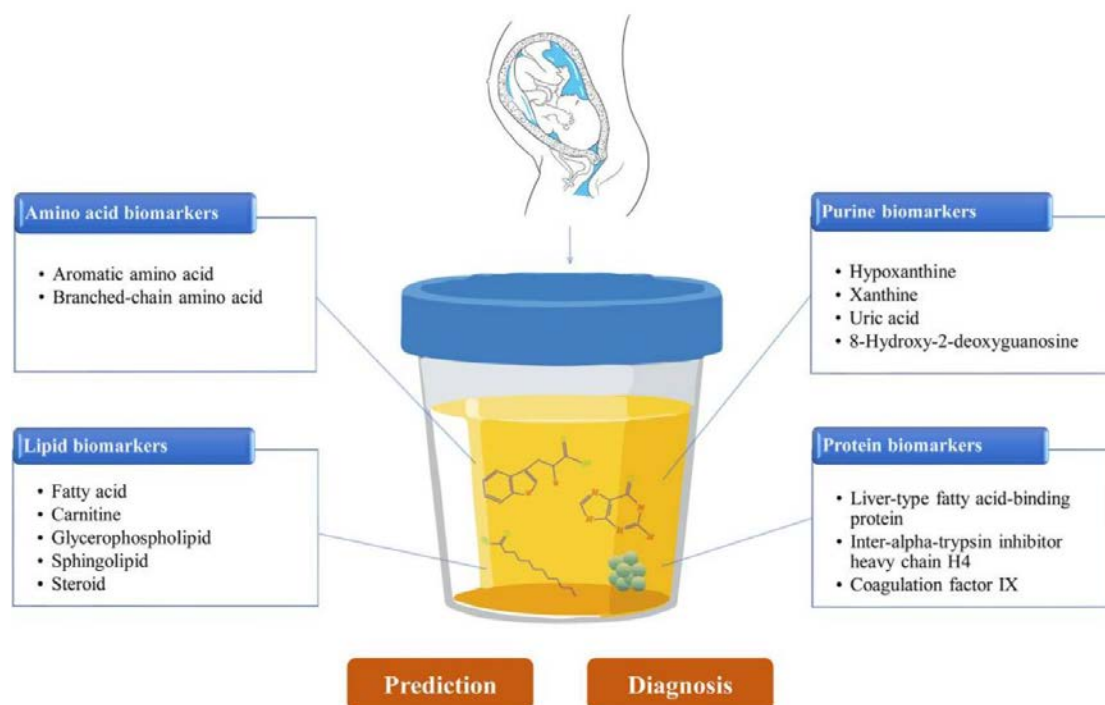
Η μεταβολομική αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για τον εντοπισμό βιοδεικτών ενάντια στο σακχαρώδη διαβήτη. Ένας μηχανισμός που προτείνεται ως πιθανός μελλοντικός στόχος για την διάγνωση του ΣΔΚ είναι ότι τα αυξημένα επίπεδα διακλαδισμένων αμινοξέων, BCAAs ενεργοποιούν το σύμπλεγμα mTORC1, συμβάλλοντας στην αντίσταση της ινσουλίνης. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι η συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών των BCAAs προκαλεί οξειδωτικό στρες και δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, οδηγώντας σε επιδείνωση της λειτουργίας της ινσουλίνης.

Οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου ενδέχεται να διαδραματίζουν επίσης ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔΚ, καθώς οι αλλαγές στη σύνθεση των μικροβίων σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές. Συνολικά, η ενσωμάτωση δεδομένων μεταβολομικής και μεταγονιδιωματικής προσφέρει νέες προοπτικές για την κατανόηση της παθογένεσης του ΣΔΚ, προτείνοντας ότι η διαταραχή του μικροβιώματος του εντέρου είναι δυνατό να προκαλεί την ανάπτυξη του ΣΔΚ μέσω διαταραχών στον μεταβολισμό των αμινοξέων και των υδατανθράκων.

Η καρνιτίνη, που συμμετέχει στη μεταφορά λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια για β-οξείδωση, παρουσιάζει μειωμένα επίπεδα στα ούρα των γυναικών με GDM. Αυτή η μείωση σχετίζεται με ανώμαλο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η καρνιτίνη μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό στόχο για τη διάγνωση και τη θεραπεία του GDM.

Τα γλυκεροφωσfolιπίδια, που είναι σημαντικά για τον σχηματισμό των βιομεμβρανών και τη σηματοδότηση των κυττάρων, έχουν επίσης συνδεθεί με τον GDM. Μεταβολίτες, όπως η αιθανολαμίνη, έχουν δείξει υψηλή προγνωστική αξία για τη διάκριση του GDM σε πρώιμα στάδια της κύησης. Επιπρόσθετα, τα σφινγολιπίδια που συμμετέχουν στη διαμόρφωση των κυτταρικών μεμβρανών και τη ρύθμιση των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, έχουν βρεθεί αυξημένα στα ούρα των γυναικών με GDM κατά το τρίτο τρίμηνο. Η δυσλειτουργία του μεταβολισμού των σφινγολιπιδίων μπορεί να αποτελεί πρώιμο δείκτη για την εξέλιξη του ΣΔΚ σε διαβήτη τύπου 2.

Τέλος, οι στεροειδείς ορμόνες, που ρυθμίζουν τη λειτουργία του παγκρέατος και προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, έχουν επίσης βρεθεί αυξημένες στον GDM, υποδεικνύοντας ότι οι μεταβολίτες των στεροειδών ορμονών μπορεί να βελτιώσουν τη διάγνωση του ΣΔΚ και να αποτελέσουν στόχους για μελλοντικές έρευνες (Yu et al., 2024).



Εικόνα 10 Πιθανοί βιοδείκτες ούρων για την πρόβλεψη και τη διάγνωση του ΣΔΚ με τη χρήση μεταβολομικών και πρωτεομικών/Yu J, Ren J, Ren Y, Wu Y, Zeng Y, Zhang Q, Xiao X. Using metabolomics and proteomics to identify the potential urine biomarkers for prediction and diagnosis of gestational diabetes. *EBioMedicine*. 2024 Mar;101:105008. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105008. Epub 2024 Feb 17. PMID: 38368766; PMCID: PMC10882130.

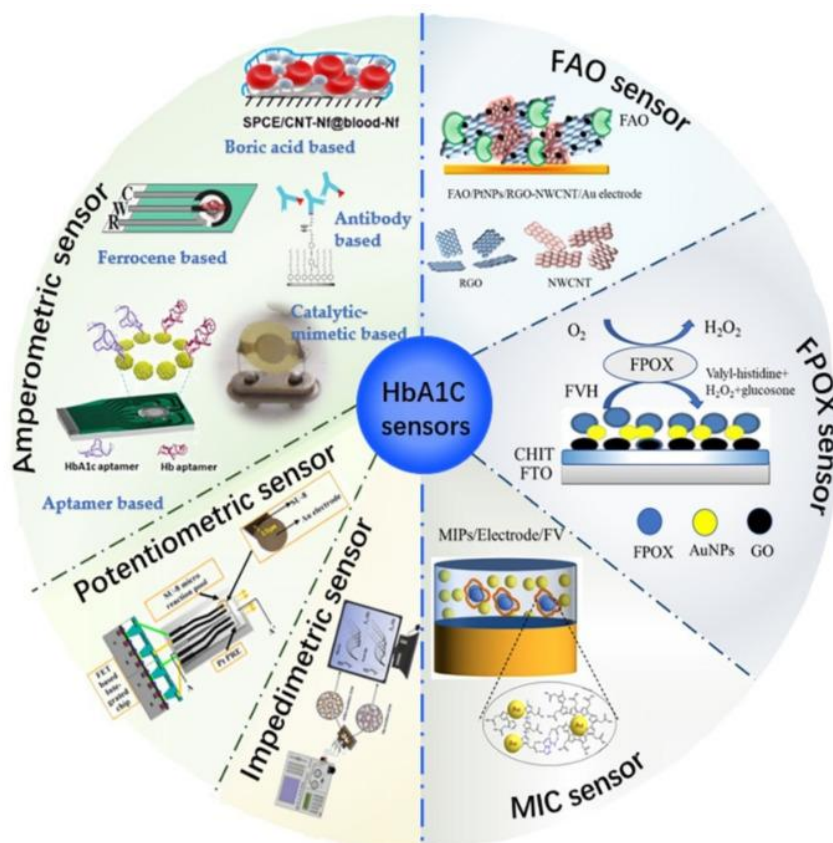
Πρέπει να διεξαχθούν επιπλέον έρευνες για να εξεταστεί αν οι πρόσφατα προτεινόμενοι βιοδείκτες μπορούν να ενσωματωθούν σε πολυπαραγοντικά πάνελ, με στόχο την αύξηση της ακρίβειας των υφιστάμενων μοντέλων, και αν είναι εφικτό να αναπτυχθούν πιο στοχευμένες μέθοδοι που να υποστηρίζουν τους στόχους της εξατομικευμένης ιατρικής(Ortiz-Martínez et al., 2022).

Στις κλινικές μελέτες, συχνά υπάρχει αμφιβολία σχετικά με το πόση βαρύτητα πρέπει να δοθεί στα αποτελέσματα των βιοδεικτών σε σύγκριση με τα κλινικά αποτελέσματα. Η συνετή χρήση των βιοδεικτών στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων μπορεί να φέρει αυτούς τους στόχους σε ευθυγράμμιση. Η πιο αποδοτική ανακάλυψη και χρήση βιοδεικτών στην ανάπτυξη αντιδιαβητικών φαρμάκων θα εξαρτηθεί από την

προώθηση της κατανόησής μας για την παθογένεια του διαβήτη, και ιδιαίτερα των μακροαγγειακών επιπλοκών του.

## 11. Νέες τεχνολογίες και δοκιμασίες παρακολούθησης για την διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη

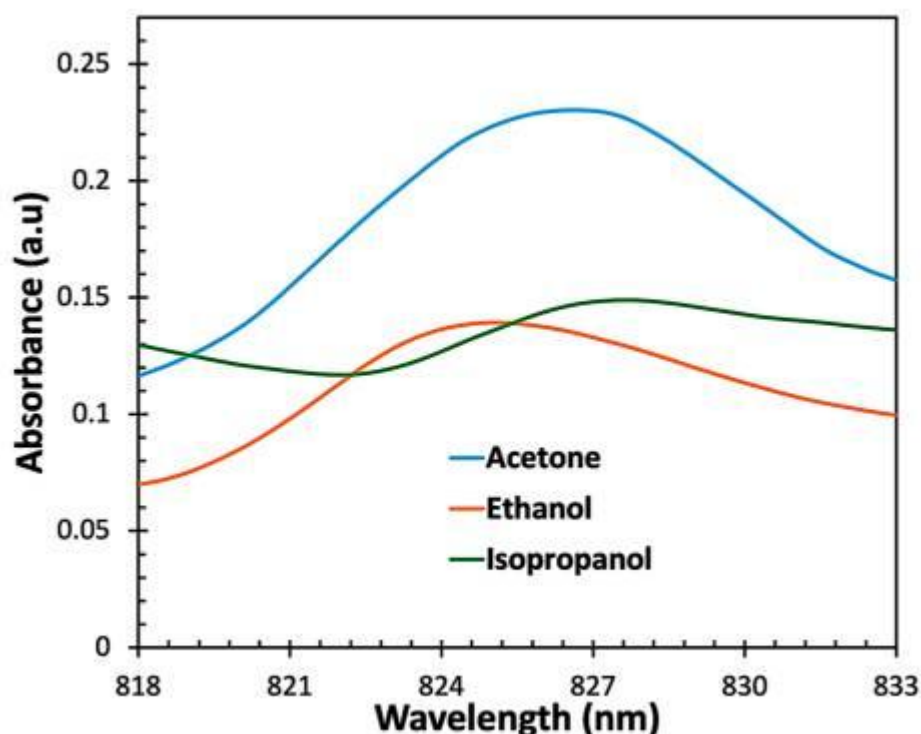
Στις μέρες μας, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχει τη δυνατότητα να προσδιοριστεί με τη χρήση ηλεκτροχημικών αισθητήρων. Η ανίχνευση της HbA1c μπορεί να γίνει με άμεσους και με έμμεσους ηλεκτροχημικούς αισθητήρες, οι οποίοι απεικονίζονται στην εικόνα 7. Οι άμεσοι αισθητήρες χωρίζονται σε αμπερομετρικούς, ποτενσιομετρικούς και εμπεδομετρικούς. Οι αμπερομετρικοί αισθητήρες, ανιχνεύουν τη HbA1c μέσω αλλαγών στο ηλεκτρικό ρεύμα. Επίσης, οι αισθητήρες που βασίζονται σε απταμερές, δηλαδή αλληλουχίες DNA ή RNA, προσφέρουν πλεονεκτήματα όπως σταθερότητα, δυνατότητα χημικών τροποποιήσεων και μεγάλη διάρκεια ζωής, καθιστώντας τους μια υποσχόμενη εναλλακτική λύση για την ανίχνευση βιομορίων. Οι ποτενσιομετρικοί βιοαισθητήρες περιλαμβάνουν κυρίως ανοσοαισθητήρες βασισμένους σε ενσωματωμένα τσιπ ή επεκτεινόμενες πύλες ηλεκτροδίων, που λειτουργούν ως ευαίσθητα στοιχεία. Οι αισθητήρες εμπέδησης ανιχνεύουν τον μηχανισμό αντίδρασης της τροποποιημένης διεπιφάνειας του ηλεκτροδίου έχοντας, έτσι, μία γρήγορη μέθοδο ανίχνευσης. Ο μηχανισμός ανίχνευσης των αισθητήρων HbA1c εμπέδησης βασίζεται στη συσσώρευση της HbA1c στην επιφάνεια του βιοαισθητήρα, που αλλάζει τα χαρακτηριστικά αντίστασης της διεπιφάνειας του ηλεκτροδίου. Αντίθετα, οι έμμεσοι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες για την ανίχνευση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης λειτουργούν μέσω της μέτρησης του υδrolυμένου προϊόντος της HbA1c. Ανάλογα με τα ένζυμα που χρησιμοποιούνται, οι έμμεσοι αισθητήρες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, οι οποίες είναι οι τύπου FAO, τύπου FPOX και τύπου MIC. Οι αισθητήρες αυτοί προσφέρουν ακρίβεια στην παρακολούθηση των επιπέδων HbA1c, όμως απαιτούν προεπεξεργασία των δειγμάτων του αίματος, και η βελτίωση της επαναληψιμότητας και της σταθερότητας αποτελεί πρόκληση για την κλινική χρήση τους. Η πρόοδος στην ηλεκτροχημεία και η χρήση τεχνητής νοημοσύνης (AI) μπορεί να βελτιώσει την απόδοση των αισθητήρων και να συμβάλει στην πρόληψη του διαβήτη και στη διαχείριση της υγείας των ασθενών (Zhan et al., 2022).



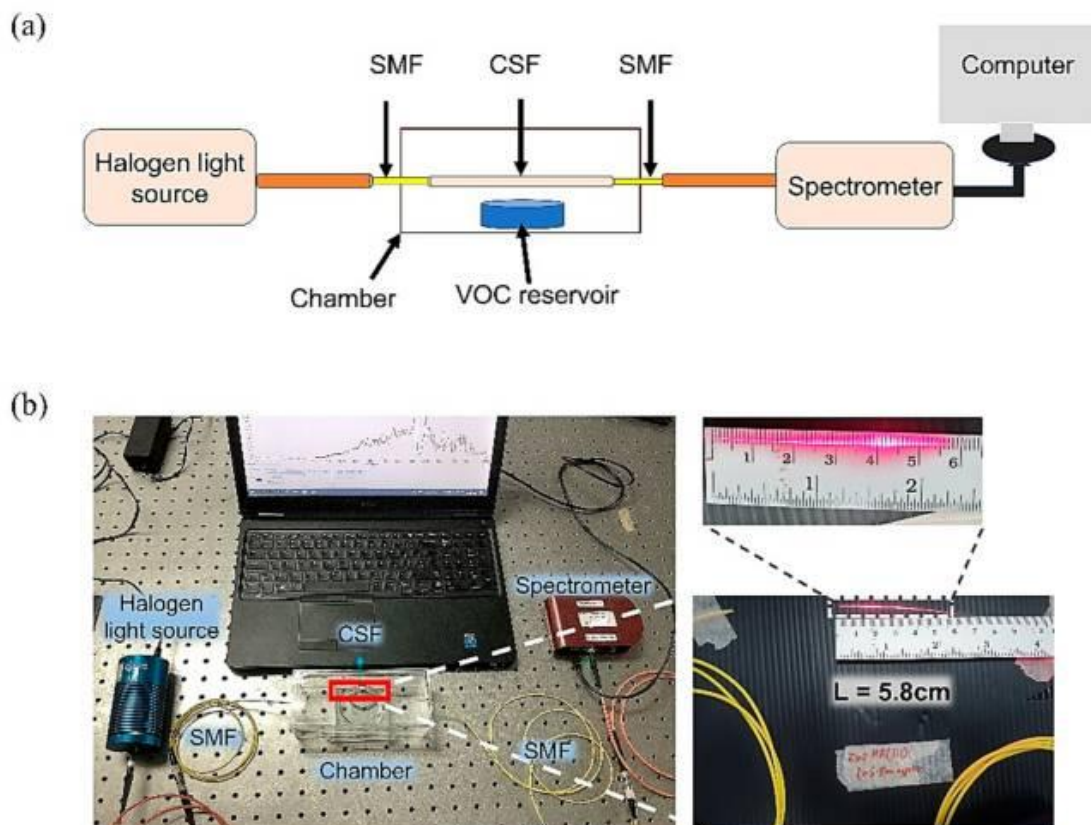
Εικόνα 11 Ηλεκτροχημικοί αισθητήρες για τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης/ Zhan Z, Li Y, Zhao Y, Zhang H, Wang Z, Fu B, Li WJ. A Review of Electrochemical Sensors for the Detection of Glycated Hemoglobin. Biosensors (Basel). 2022 Apr 8;12(4):221. doi: 10.3390/bios12040221. PMID: 35448281; PMCID: PMC9024622.

Η «ερμηνεία» της αναπνοής για τη διάγνωση ασθενειών έχει διεγείρει το ενδιαφέρον των ερευνητών, καθώς η ανίχνευση διαφόρων οσμών μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένες υγειονομικές καταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι πτητικές οργανικές ενώσεις (VOCs) που εκκρίνονται με την αναπνοή, όπως η ακετόνη, έχουν αναγνωριστεί ως βιοδείκτες ασθενειών. Στους διαβητικούς ασθενείς, η ακετόνη αποτελεί έναν βιοδείκτη, και η συγκέντρωσή της στην εκπνοή μπορεί να συσχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Σε υγιή άτομα, η συγκέντρωση ακετόνης στην αναπνοή είναι χαμηλή (0,8 ppm), ενώ σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να υπερβεί το 1,76 ppm. Ταυτόχρονα, η μέτρηση της ακετόνης γίνεται με τη χρήση τεχνικών φασματομετρίας που είναι αξιόπιστες, ωστόσο, είναι μέθοδοι χρονοβόροι και δαπανηρές. Για τον λόγο αυτό, έχουν αναπτυχθεί νέοι αισθητήρες που είναι προσιτοί και αποδοτικοί, με τη δυνατότητα ανίχνευσης σε διάφορα επίπεδα υγρασίας. Οι αισθητήρες αυτοί, βασίζονται σε ίνες και έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμοι λόγω της αντοχής, της ευαισθησίας, και της ικανότητάς τους να ανιχνεύουν. Ο Swargiary και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν πως οι αισθητήρες με επικάλυψη από νανοσωματίδια ZnO δείχνουν υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα, καθώς και γρήγορη απόκριση και ανάκτηση, γεγονός που τους καθιστά κατάλληλους για την

ανάλυση της αναπνοής. Έτσι ανέπτυξαν έναν αισθητήρα με νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου ZnO επενδεδυμένα σε ίνες πυριτίου χωρίς πυρήνα για την ανίχνευση βιοδεικτών διαβήτη. Ο αισθητήρας κατασκευάστηκε με τη χρήση μιας απλής και οικονομικής μεθόδου επίστρωσης με σπρέι νανοσωματιδίων ZnO σε μία οπτική ίνα με μήκος 5,8 cm, που ενσωματώνεται μεταξύ δύο οπτικών ινών μονής λειτουργίας( Εικόνα 8). Η ανίχνευση βασίζεται στην τεχνική μετατόπισης του μήκους κύματος, όπου παρατηρείται μετατόπιση στο φάσμα απορρόφησης όταν μεταβάλλεται ο δείκτης διάθλασης του περιβάλλοντος. Ο αισθητήρας έδειξε υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα, ιδιαίτερα για την ακετόνη, η οποία είναι ο πιο κοινός βιοδείκτης για τον διαβήτη. Η ομοιόμορφη κατανομή του ZnO παρέχει μεγάλη επιφάνεια αλληλεπίδρασης με τα VOCs και συνεπώς, εξασφαλίζει σταθερότητα και ακρίβεια στον αισθητήρα (Εικόνα 7). Ο προτεινόμενος αισθητήρας προσφέρει μια απλή και οικονομική μέθοδο κατασκευής, ιδανική για ενσωμάτωση σε έξυπνα συστήματα υγειονομικής φροντίδας(Swargiary et al., 2023).



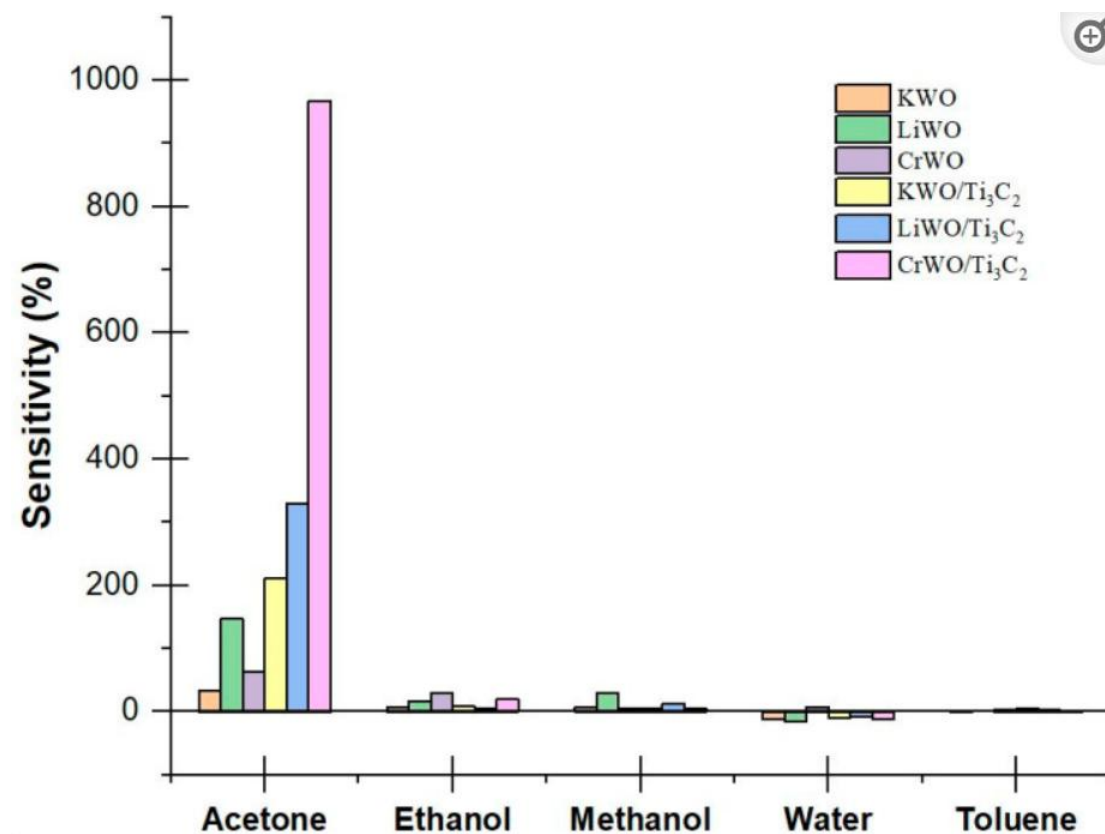
Εικόνα 12 Απορρόφηση του αισθητήρα στις πτητικές ενώσεις/ Swargiary K, Jitpratak P, Pathak AK, Viphavakit C. Low-Cost ZnO Spray-Coated Optical Fiber Sensor for Detecting VOC Biomarkers of Diabetes. *Sensors (Basel)*. 2023 Sep 15;23(18):7916. doi: 10.3390/s23187916. PMID: 37765971; PMCID: PMC10536205.



Εικόνα 13 Απεικόνιση εγκατάστασης του αισθητήρα/ Swargiary K, Jitpratak P, Pathak AK, Viphavakit C. Low-Cost ZnO Spray-Coated Optical Fiber Sensor for Detecting VOC Biomarkers of Diabetes. *Sensors (Basel)*. 2023 Sep 15;23(18):7916. doi: 10.3390/s23187916. PMID: 37765971; PMCID: PMC10536205.

Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να είναι φορητές και εύκολες στην χρήση τους. Με την πρόοδο στη νανοτεχνολογία, οι αισθητήρες αερίων με νανοδομές έχουν αναπτυχθεί ευρέως, προσφέροντας ελπιδοφόρες εφαρμογές στην ανάλυση αναπνοής λόγω της απλής κατασκευής τους, της υψηλής ευαισθησίας και της ευκολίας λειτουργίας. Αυτοί οι αισθητήρες λειτουργούν με μηχανισμό χημικής αντίστασης, όπου μετράται η αλλαγή στην αντίσταση του αισθητήρα όταν εισάγεται συγκεκριμένο μόριο αερίου. Παρόλα αυτά, ένα βασικό πρόβλημα αυτών των αισθητήρων είναι η υψηλή θερμοκρασία λειτουργίας, η οποία μειώνει την ευαισθησία και τη σταθερότητά τους και αυξάνει το κόστος και την πολυπλοκότητα του συστήματος. Επίσης, έχουν χαμηλή ανοχή στην υγρασία, κάτι που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την απόδοσή τους. Σε μία μελέτη της Rudie και των συνεργατών της εξέτασαν νανοσύνθετα υλικά για την ανίχνευση ακετόνης σε θερμοκρασία δωματίου. Εισήγαγαν σε αισθητήρες προηγούμενων μελετών τους άλλα μέταλλα. Διαπίστωσαν πως η παρουσία χρωμίου προσθέτει ενεργές θέσεις και ενισχύει τις σιδηροηλεκτρικές ιδιότητες. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι τα υλικά με μικρότερο ενεργειακό χάσμα εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση ακετόνης. Το νανοσύνθετο CrWO/Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub> εμφάνισε την υψηλότερη

ευαισθησία σε συγκέντρωση 2.86 ppm ακετόνης σε θερμοκρασία δωματίου, με όριο ανίχνευσης τα 0.1 ppm. Η ευαισθησία του ήταν σχεδόν εννέα φορές μεγαλύτερη από άλλες συνθέσεις( Εικόνα 9). Αυτή η απόδοση αποδίδεται στην ισχυρή σιδηροηλεκτρική ιδιότητα του Cr, την εξαιρετική αγωγιμότητα των νανοσυνθέτων και την πλούσια επιφάνεια τους. Συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το CrWO/Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub> έχει προοπτικές για χρήση σε διαγνωστικές συσκευές για τον διαβήτη μέσω ανάλυσης αναπνοής(Rudie et al., 2022).



Εικόνα 14 Επιλεκτικότητα υλικών σε σχέση με τις πτητικές ενώσεις/ Rudie A, Schornack AM, Wu Q, Zhang Q, Wang D. Two-Dimensional Ti<sub>3</sub>C<sub>2</sub> MXene-Based Novel Nanocomposites for Breath Sensors for Early Detection of Diabetes Mellitus. *Biosensors (Basel)*. 2022 May 13;12(5):332. doi: 10.3390/bios12050332. PMID: 35624633; PMCID: PMC9139044.

Έχουν αναπτυχθεί, επιπλέον, υλικά ανίχνευσης βασισμένα σε οξείδιο του βολφραμίου (WO<sub>3</sub>), οξείδιο του κασσιτέρου (SnO<sub>2</sub>), άργυρο (Ag) και πολυμεθυλομεθακρυλικό (PMMA) για την ανίχνευση ακετόνης στην αναπνοή. Ο Chang και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της επεξεργασίας UV ακτινοβολίας στα υλικά ανίχνευσης για τη βελτίωση της ευαισθησίας σε πτητικές οργανικές ενώσεις. Με την παρακολούθηση των φασμάτων απόσβεσης των υλικών, ανιχνεύθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις ακετόνης. Η αυξημένη ευαισθησία και ακρίβεια αυτών των υλικών ανίχνευσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση διαβήτη. Για την ανίχνευση της ακετόνης, επιλέχθηκαν τρία νανოსωματίδια (Ag,

SnO<sub>2</sub>, WO<sub>3</sub>) ως υλικά ανίχνευσης. Τα υλικά αυτά συνδυάστηκαν σε μία υβριδική λύση WO<sub>3</sub>/SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA, και οι ίνες τους παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο της ηλεκτροστατικής κλωστοποίησης. Οι εικόνες TEM έδειξαν ομοιόμορφα κατανεμημένα σφαιρικά νανοσωματίδια με μέσο μέγεθος 10 nm για το Ag, 17 nm για το SnO<sub>2</sub> και 18 nm για το WO<sub>3</sub>. Τα νανοσωματίδια Ag, λόγω του φαινομένου της πλάσμονικής αντήχησης επιφάνειας, απορροφούν φως έντονα σε συγκεκριμένο μήκος κύματος (400-450 nm), βελτιώνοντας την ευαισθησία του αισθητήρα.

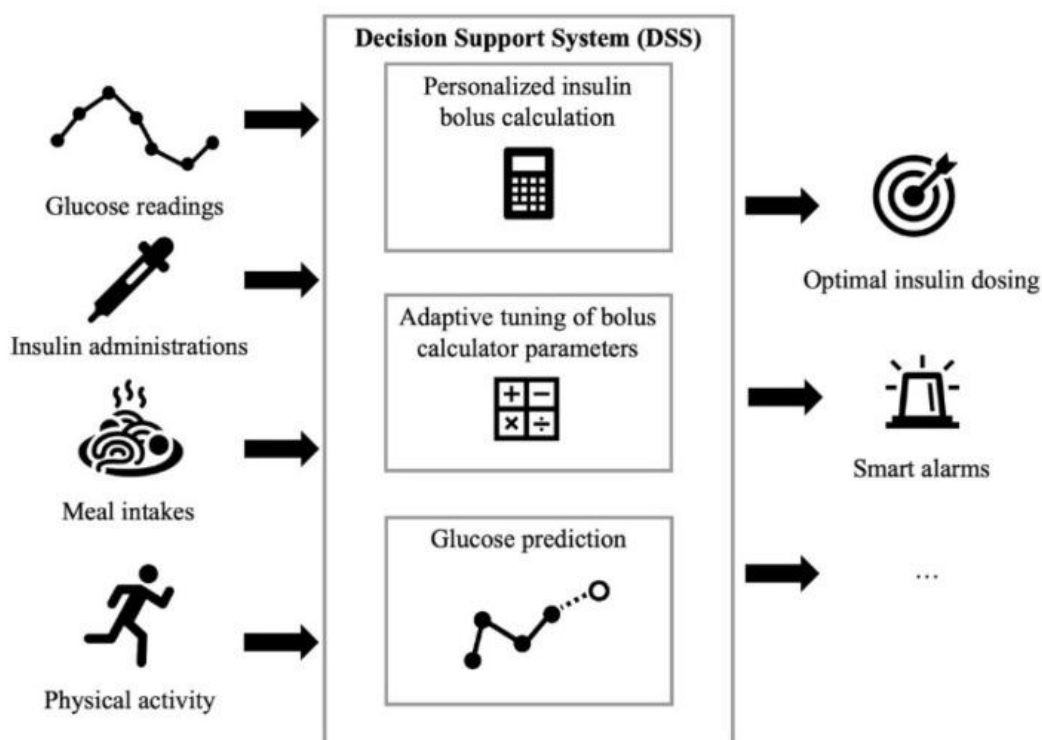
Οι ίνες SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA, WO<sub>3</sub>/Ag/PMMA και WO<sub>3</sub>/SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA εναποτέθηκαν σε γυάλινες επιφάνειες με διάφορες εφαρμοζόμενες τάσεις (10, 15 και 20 kV) για να μελετηθούν οι επιδράσεις στη μορφολογία και τις οπτικές τους ιδιότητες. Διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της τάσης μείωσε τη διάμετρο των ινών, αυξάνοντας έτσι την ειδική επιφάνεια και την ικανότητα απορρόφησης πτητικών οργανικών ενώσεων. Ωστόσο, οι μεγαλύτερες τάσεις παρήγαγαν ίνες με ακανόνιστες διαμέτρους, γεγονός που επηρέασε την αναπαραγωγιμότητα του αισθητήρα. Συνεπώς, επιλέχθηκαν τάσεις 10 kV για το SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA και 15 kV για το WO<sub>3</sub>/Ag/PMMA και το WO<sub>3</sub>/SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA για την παραγωγή ομοιόμορφων ινών, που είναι κατάλληλες για τη δημιουργία υλικών ανίχνευσης. Συγκριτικά με άλλους αισθητήρες, το WO<sub>3</sub>/SnO<sub>2</sub>/Ag/PMMA παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία, χαμηλό κόστος και λειτουργεί σε θερμοκρασία δωματίου, χωρίς την ανάγκη υψηλής θερμοκρασίας, όπως οι περισσότεροι αισθητήρες. Το συγκεκριμένο υλικό μπορεί να ανιχνεύσει 20 ppm ατμών ακετόνης μέσα σε 10 λεπτά, σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτό το υλικό μπορεί να έχει σημαντική συμβολή στην ανάπτυξη αισθητήρων για λιγότερο επεμβατικές εξετάσεις για διαβητικούς ασθενείς. Μελετήθηκε επίσης ο μηχανισμός ανίχνευσης του υλικού. Ο μηχανισμός ανίχνευσης βασίζεται σε τρία στάδια: αρχικά το υδρόφιλο υλικό απορροφά τις VOCs, προκαλώντας διόγκωση των ινών, και στη συνέχεια η υπερβολική διόγκωση οδηγεί σε κατάρρευση της 3D δομής τους, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση του αισθητήρα (Chang et al., 2023).

Στη διαχείριση του διαβήτη τύπου 1 (T1D), η αυξανόμενη χρήση συνδεδεμένων και διαλειτουργικών αισθητήρων επιτρέπει τη δημιουργία εκτενών βάσεων δεδομένων που συνδυάζουν μετρήσεις γλυκόζης από διάφορες πηγές, όπως αισθητήρες, συσκευές, αντλίες ινσουλίνης και εφαρμογές κινητών. Επιπρόσθετα, οι βάσεις δεδομένων για τον διαβήτη, ενσωματώνουν μεγάλο όγκο πηγών δεδομένων και απαιτούν ολοένα και περισσότερο τη χρήση τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης (AI) για την ανάπτυξη εξατομικευμένης θεραπείας και πρόληψης επιπλοκών. Οι τεχνικές AI είναι δυνατό να διαχειρίζονται πολλά δεδομένα και έχουν τη δυνατότητα μέσω των συστημάτων υποστήριξης αποφάσεων να μειώσουν το βάρος των ασθενών στη

διαχείριση του διαβήτη και να βελτιώσουν τον έλεγχο της γλυκόζης. Τα Συστήματα Υποστήριξης Αποφάσεων (ΣΥΑ), συγκεκριμένα, για τη διαχείριση του διαβήτη έχουν σχεδιαστεί για να βοηθούν τους επαγγελματίες υγείας στην ανάλυση των δεδομένων των ασθενών και στην προσαρμογή της θεραπείας( Εικόνα 10). Με την εμφάνιση φορητών συσκευών, όπως οι αισθητήρες συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM), αναπτύχθηκαν ΣΥΑ που απευθύνονται απευθείας στους ασθενείς, παρέχοντας θεραπευτικές συστάσεις σε πραγματικό χρόνο. Τα ΣΥΑ λαμβάνουν υπόψη δεδομένα όπως γλυκόζη, διατροφή και σωματική δραστηριότητα, και εκτελούν λειτουργίες όπως τον υπολογισμό δόσης ινσουλίνης και την πρόβλεψη γλυκόζης. Σύμφωνα με την έρευνα της Vettoretti και των συνεργατών της στοχεύουν στη βελτίωση του υπολογισμού της δόσης ινσουλίνης για γεύματα, διορθώνοντας την τιμή της, η οποία εξαρτάται τόσο από τις προ-γεύματος συνθήκες όσο και από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Αρχικά, αναπτύχθηκε από τον Noaro μια νέα φόρμουλα για τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης χρησιμοποιώντας πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε με δεδομένα από 100 εικονικούς ασθενείς και 162.000 συνδυασμούς συνθηκών γευμάτων, λαμβάνοντας υπόψη χαρακτηριστικά του ασθενούς και προ-γεύματος συνθήκες. Η νέα φόρμουλα, η οποία περιλαμβάνει 14 χαρακτηριστικά, βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο συγκριτικά με την παραδοσιακή φόρμουλα. Παρά τα θετικά αποτελέσματα, απαιτούνται κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της πριν από την ευρεία χρήση στη διαχείριση του διαβήτη.

Μία ακόμη προσέγγιση τεχνητής νοημοσύνης στοχεύει στη βελτίωση του υπολογισμού της δόσης ινσουλίνης για τα γεύματα, διορθώνοντας την τιμή της γλυκόζης που χρησιμοποιείται μέσω μιας ποσότητας που εξαρτάται από τις προ-γεύματος συνθήκες και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Το κύκλωμα διασυνδεδεμένων νευρώνων έχει βασιστεί στην εκπαίδευση με προσομοιωμένα δεδομένα από τον προσομοιωτή και έχει επιλεγεί για την πρόβλεψη της βέλτιστης δόσης διόρθωσης. Η απόδοση του κυκλώματος νευρώνων αξιολογήθηκε με τον δείκτη κινδύνου γλυκόζης, δείχνοντας καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με την παραδοσιακή φόρμουλα. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η κλινική επικύρωση για την απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτών των τεχνικών, προκειμένου να υποστηριχθεί η υιοθέτηση εφαρμογών DSS βασισμένων στην ΑΙ στη διαχείριση του T1D.

(Vettoretti et al., 2020)



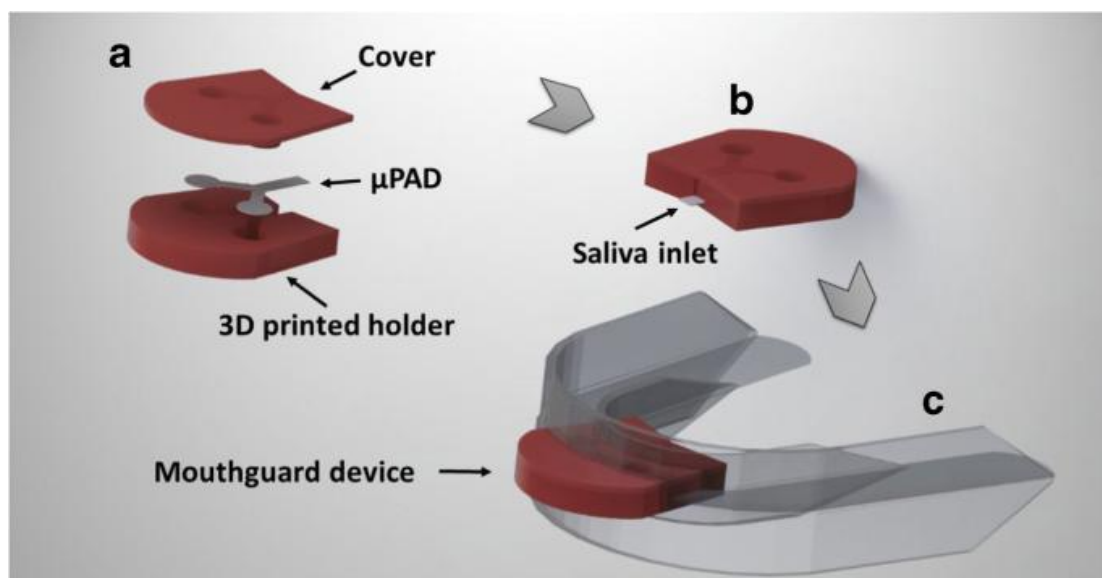
Εικόνα 15 Δομή συστήματος Αποφάσεων/ Vettoretti M, Cappon G, Facchinetti A, Sparacino G. *Advanced Diabetes Management Using Artificial Intelligence and Continuous Glucose Monitoring Sensors*. *Sensors (Basel)*. 2020 Jul 10;20(14):3870. doi: 10.3390/s20143870. PMID: 32664432; PMCID: PMC7412387.

Η τεχνητή νοημοσύνη και οι ψηφιακοί βιοδείκτες είναι δυνατό να προσφέρουν καινοτόμες λύσεις για τη βελτίωση της παρακολούθησης και της πρόβλεψης του διαβήτη τύπου II. Αναντίρρητα, σύμφωνα με τον Jabara και τους συνεργάτες του, μέσω της μηχανικής μάθησης που απαρτίζει ένα υποσύνολο της τεχνητής νοημοσύνης, δύναται η δυνατότητα να ανιχνεύονται μοτίβα για την ανάπτυξη νέων ψηφιακών βιοδεικτών. Η κλινική εφαρμογή εργαλείων τεχνητής νοημοσύνης για την ανίχνευση και τον έλεγχο του διαβήτη περιορίζεται από παράγοντες όπως το κόστος, οι κανονιστικές απαιτήσεις και τα ζητήματα κυβερνοασφάλειας. Η τελευταία αποτελεί σημαντική πρόκληση λόγω του μεγάλου όγκου δεδομένων που συλλέγονται για την εκπαίδευση των μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης, δημιουργώντας ανησυχίες για την προστασία των προσωπικών δεδομένων (Jabara et al., 2024).

Το υποσύνολο της τεχνητής νοημοσύνης, η μηχανική μάθηση, με τη χρήση της πρωτευματικής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη νέων βιολογικών δεικτών. Ειδικότερά, είναι δυνατή η πρόβλεψη των χαρακτηριστικών των πεπτιδίων μέσω της φασματομετρίας μάζας με αποτέλεσμα να υπάρχει ακρίβεια στην μέτρηση των πρωτεϊνών. Η μηχανική μάθηση έχει τη δυνατότητα να συλλέγει και να αξιοποιεί

τα κλινικά δεδομένα και να τα αναλύει με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής, συλλέγοντας, έτσι, περισσότερα δεδομένα με μεγαλύτερη ακρίβεια. Τα τελευταία εκμεταλλεύονται από την τεχνητή νοημοσύνη και εντοπίζονται πρότυπα που δεν προσφέρονται από τις συμβατικές μεθόδους, οδηγώντας σε πιο αξιόπιστους βιοδείκτες. Τέλος, η μέθοδος της μηχανικής μάθησης έχει επιτύχει προς το παρόν σε περιπτώσεις εντοπισμού βιοδεικτών για τη διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας και της νόσου Αλτσχάιμερ(Mann et al., 2021).

Το 2019 ο de Castro και οι συνεργάτες του είχαν ως ιδέα μία φορητή συσκευή γλυκόζης, η οποία να βασίζεται στο χαρτί και να ενσωματώνεται στο στόμα με ένα προστατευτικό σιλικόνης. Οι μικροσυσκευές αυτές προσφέρουν τη δυνατότητα να γίνεται η διάγνωση μέσω του σάλιου με χαμηλό κόστος(De Castro et al., 2019).



Εικόνα 16 Αναπαράσταση μικροσυσκευής γλυκόζης με χαρτί/ De Castro, L.F., De Freitas, S.V., Duarte, L.C., De Souza, J.A.C., Paixão, T.R.L.C., Coltro, W.K.T., 2019. Salivary diagnostics on paper microfluidic devices and their use as wearable sensors for glucose monitoring. *Anal. Bioanal. Chem.* 411, 4919–4928. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01788-0>

## 12. Οικονομικά Στοιχεία

Τα κόστη στα συστήματα υγείας αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια γεγονός επιζήμιο για τα οικονομικά συστήματα των κυβερνήσεων αλλά και των συστημάτων υγείας τους. Οι προσπάθειες των ερευνητών για εξατομικευμένη θεραπεία και για μείωση του κόστους νοσηλείας εντείνουν τις προσπάθειες τους για την εύρεση νέων βιοδεικτών. Όμως, αρκετοί βιολογικοί δείκτες αποτυγχάνουν στην εφαρμογή τους κατά την κλινική πρακτική έχοντας ως συνέπεια την δαπάνη αρκετών πόρων.

Σύμφωνα με τους ειδικούς το 2018 οι εκτιμήσεις για το κόστος ανάπτυξης για μία νέα διαγνωστική μέθοδο που στηρίζεται στην χρήση των βιοδεικτών, είναι δυνατό να υπερβεί τα 100 εκατομμύρια δολάρια. Συνεπώς, είναι κρίσιμο να εντοπίζονται εκείνοι οι βιοδείκτες που εμφανίζουν τις περισσότερες πιθανότητες να είναι αποτελεσματικοί στις θεραπευτικές προσεγγίσεις. (De Graaf et al., 2018).

Τις τελευταίες δεκαετίες η αξία των βιοδεικτών έχει εστιάσει την προσοχή των ερευνητών. Ειδικότερα, ως γνωστό οι βιοδείκτες συγκροτούν μία μεγάλη ομάδα τεχνολογιών που εφαρμόζονται σε διάφορα στάδια του διαβήτη και άλλων παθήσεων. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να αξιολογούνται η κλινική χρησιμότητα τους καθώς και το κόστος τους επειδή αρκετοί δεν καταφέρνουν τελικά να χρησιμοποιηθούν στο κλινικό περιβάλλον. Σε μία μελέτη που έλαβε χώρα για την αξιολόγηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας των διαγνωστικών βιοδεικτών διαπιστώθηκε πως με τη χρήση των διαγνωστικών βιοδεικτών μπορούν να εξοικονομηθούν στο σύστημα υγείας έως και 35 χιλιάδες ευρώ ανά έτος ζωής. Παράλληλα, για την αξιολόγηση ενός διαγνωστικού βιοδείκτη και του οικονομικού του αντικτύπου είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η ακρίβεια των διαγνωστικών δοκιμασιών, οι επακόλουθες θεραπευτικές αποφάσεις και η αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών(Oosterhoff et al., 2016).

Ο Goodsmith και οι συνεργάτες του δοκίμασαν σε μοντέλα προσομοίωσης διάφορων μορφών διαβήτη την σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας των ατόμων με διαβήτη τύπου MODY. Οι ερευνητές παρουσίασαν τα πιθανά οφέλη της εξατομικευμένης ιατρικής με τον έλεγχο των βιοδεικτών και του γενετικού ελέγχου. Η μελέτη έδειξε πως με την χρήση των βιοδεικτών αυξήθηκε το προσδόκιμο ζωής και μείωσε το κόστος στο σύστημα υγείας(GoodSmith et al., 2019).

Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση τόσο των φαρμάκων όσο και των βιοδεικτών, επηρεάζοντας τις αποφάσεις πληρωμών από τα εθνικά συστήματα υγείας. Πιο συγκεκριμένα, το πιο συνηθισμένο μέτρο αξιολόγησης σε αυτές τις μελέτες είναι το προσαρμοσμένο ως προς την ποιότητα ενός έτους ζωής, αλλιώς QALY. Γενικά, μια παρέμβαση θεωρείται οικονομικά αποδοτική όταν το κόστος της δεν υπερβαίνει τα 50.000 δολάρια ανά QALY που αποκτάται. Επίσης, για την εκτίμηση των βιολογικών δεικτών αξιολογείται η ανάλυση ελαχιστοποίησης κόστους, όπου συγκρίνει εναλλακτικές λύσεις με το ίδιο αποτέλεσμα για να βρει τη λιγότερο δαπανηρή (Scott, 2010).

Η αξιοποίηση προβλεπτικών βιοδεικτών δύναται να συμβάλει στην ορθολογισμένη κατανομή των πόρων του συστήματος υγείας μέσω της εξατομίκευσης των θεραπειών και της αποφυγής δαπανηρών και αναποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Παρά τα σημαντικά οφέλη, ένας βιοδείκτης εάν δεν επιτυγχάνει διαγνωστική ακρίβεια και εφαρμογή στην κλινική πράξη, τότε δεν μπορεί να αξιολογηθεί για την οικονομική του μελέτη και αξία.

### 3. Συμπεράσματα- Συζήτηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία σημαντική δυσκολία για τη δημόσια υγεία, με τον επιπολασμό του να αυξάνεται διαρκώς και να επηρεάζει περίπου το 9.4% του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σε περίπτωση που συνεχιστούν οι τρέχουσες καταστάσεις, εκτιμάται πως έως το 2050 ένας στους τρεις ενήλικες ενδέχεται να πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη (Mangan, 2023). Η συνεχής έρευνα σχετικά με την πιθανή σχέση των βιοδεικτών με τον σακχαρώδη διαβήτη επικεντρώνεται στην κατανόηση νέων μοριακών μηχανισμών και στην αναγνώριση θεραπευτικών στόχων. Οι υψηλού επιπέδου τεχνολογίες που αξιοποιούνται για την ολιστική ανάλυση των μορίων που συνθέτουν τα κύτταρα των ζωντανών οργανισμών, ενισχύουν την διερεύνηση των μηχανισμών, προσφέροντας νέες προοπτικές για την κατανόηση και

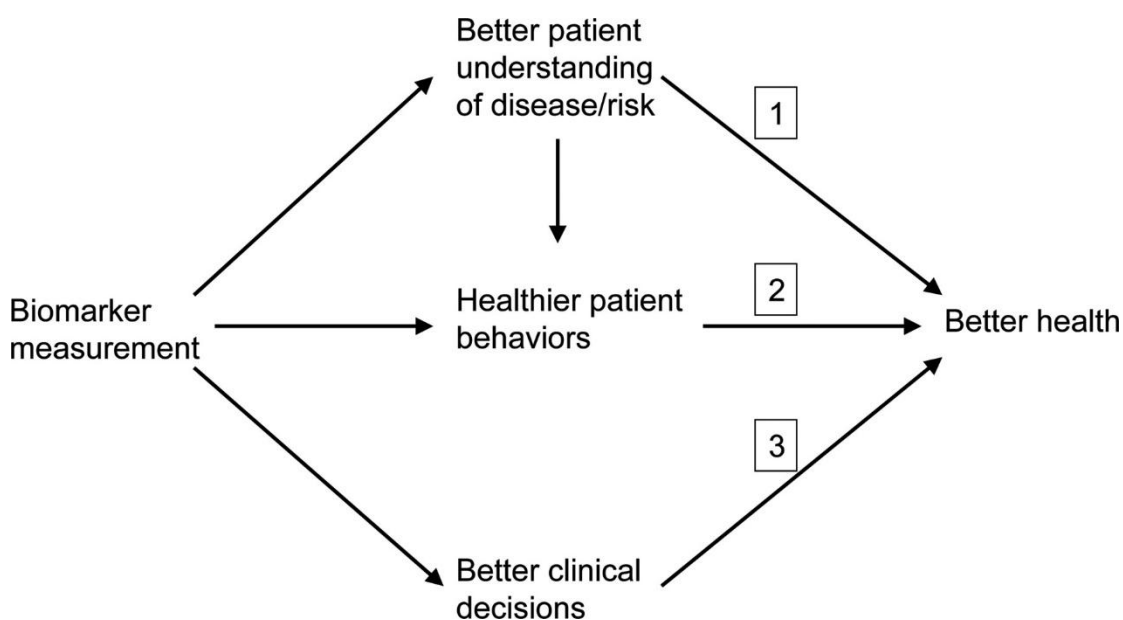
την αντιμετώπιση της νόσου(Wittemans et al., 2018).

Πράγματι, η γλυκοζυωμένη αιμοσφαιρίνη πρόκειται για έναν από τους σημαντικότερους βιοδείκτες για την διάγνωση και διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη παρά τις ορισμένες ιδιότητες της, είναι απαραίτητη(Gillery, 2023). Η πρόοδος στις ψηφιακές τεχνολογίες στις μέρες μας εισάγει καινοτόμους βιοδείκτες για τον χειρισμό της ασθένειας. Παρόλο που έχουν αναλυθεί δείκτες όπως για παράδειγμα, τα κυκλοφορούντα μόρια DNA και προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, η απουσία ευαισθησίας και ειδικότητας τους, αναδεικνύει την ανάγκη για εξέλιξη νέων, μη επεμβατικών μεθόδων. Η σταθερότητα των μη κωδικοποιητικών RNA, όπως τα miRNAs και τα κυκλικά RNAs και η στοχευμένη παρουσία τους στους ιστούς, τα καθιστούν αξιόπιστα εργαλεία. Όπως αναφέρθηκε, τα miRNAs δείχνουν αλλαγές και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και τύπου II, ωστόσο, για τη διάγνωση δεν αρκεί ένα μεμονωμένο αλλά συνδυασμοί τους(Vasu et al., 2019). Ακολουθως, τα αυτοαντισώματα εντοπίζονται και στους δύο τύπους διαβήτη, εντούτοις, δεν επαρκούν για την έγκαιρη ανίχνευση(Gan et al., 2020). Νέα πρωτεϊνικά μόρια όπως τα θραύσματα της πρόδρομης μορφής του κινινογόνου 1 και του συμπληρώματος C3f φαίνεται να αποτελούν καλούς βιοδείκτες για τον διαβήτη, καθώς παρουσιάζουν μεγάλη ακρίβεια και ειδικότητα. Παράλληλα, οι πρωτεΐνες λεπτίνη και βετατροφίνη παρουσιάζουν διαγνωστικό ενδιαφέρον. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε, ακόμη, να διερευνήσει περαιτέρω τον ρόλο της τρυπτοφάνης, καθώς και να αξιολογήσει τη χρήση των μαλλιών ως δείγμα για την ανίχνευση σχετικών μεταβολιτών, με στόχο την κλινική εφαρμογή. Επομένως, οι βιοδείκτες που στηρίζονται στις τεχνολογίες Omics είναι δυνατό να παρέχουν υψηλότερη ακρίβεια και ευαισθησία στη διάγνωση, αλλά και να επιτρέπουν την αρχή για την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Είναι αξιοσημείωτο πως μία ελπιδοφόρος προοπτική είναι η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων ανάλυσης λόγου χάρη, η πρωτεϊνική ανάλυση των ούρων ή ανίχνευση βιοδεικτών στην αναπνοή. Για την ακρίβεια ο έλεγχος των ούρων προσφέρει τη δυνατότητα να αποκαλύπτει αλλαγές στους ρυθμούς αποβολής ορισμένων πρωτεϊνών που μπορούν να έχουν προγνωστική αξία. Οι πληροφορίες αυτές ενδέχεται να είναι χρήσιμες για την πρώιμη διάγνωση της νόσου, την ταξινόμηση της, την εκτίμηση της πρόγνωσης και τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ, πρόκειται για μία λιγότερο επώδυνη διαδικασία για τους ασθενείς.

Απαιτείται σταδιακή προσέγγιση για την αξιολόγηση ενός νέου βιοδείκτη για τον έλεγχο της κλινικής χρησιμότητας του. Για τον λόγο αυτό ένας νέος βιοδείκτης είναι απαραίτητο να επιφέρει θετική αντήχηση στην υγεία μέσω των εξής καταγραφών:

- Κατανόηση της νόσου και των κινδύνων της
- Αλλαγές τρόπου ζωής, όπως η άσκηση και η διατροφή
- Λήψη αποφάσεων από τον θεράποντα ιατρό (Pletcher and Pignone, 2011)



Εικόνα 17 Μηχανισμοί βιοδεικτών για την βελτίωση της υγείας/ Pletcher, M.J., Pignone, M., 2011. Evaluating the Clinical Utility of a Biomarker: A Review of Methods for Estimating Health Impact. *Circulation* 123, 1116–1124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943860>

Οι βιοδείκτες που προέρχονται από επιστημονικές προσεγγίσεις όπως η γονιδιωματική, η πρωτεομική και η μεταβολομική, προσφέρουν μια σφαιρική εικόνα των μοριακών μηχανισμών, επιτρέποντας την ανίχνευση αλλαγών που εμφανίζονται πριν από την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων. Η συνεχής έρευνα και οι μελέτες επικύρωσης σε ευρύτερες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για την πλήρη ένταξη στην ιατρική πρακτική. Επιπλέον, η συμβολή της τεχνικής νοημοσύνης και των αλγορίθμων της μηχανικής μάθησης έχει τη δυνατότητα να επιταχύνει την επεξεργασία των δεδομένων και την αναγνώριση νέων κρίσιμων δεικτών. Μέσω της αξιοποίησης των βιοδεικτών η έγκαιρη διάγνωση και η πρόληψη δύναται η ευκαιρία να μειωθεί το κόστος θεραπείας. Εντούτοις, συνεχίζουν να υπάρχουν προκλήσεις που πρέπει να ξεπεραστούν. Αρκετοί δείκτες δεν έχουν επιβεβαιωθεί κλινικά και για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα για την πλήρη ενσωμάτωση

τους στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Παρόλες τις δυσκολίες, οι βιοδείκτες παραμένουν ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση της διάγνωσης και τη βελτίωση των θεραπειών, με τη δυναμική για ακόμη μεγαλύτερες εξελίξεις στο μέλλον.

Εν κατακλείδι, οι βιοδείκτες νέας γενιάς αναδεικνύονται ως ένα πολύτιμο εργαλείο ενάντια στον σακχαρώδη διαβήτη. Η διαρκής έρευνα και η πρόοδος στις τεχνολογίες προσφέρουν την ελπίδα να αλλάξουν τη σύγχρονη ιατρική πρακτική και να οδηγήσουν σε μία περισσότερο εξατομικευμένη, προληπτική και οικονομικά αποδοτική προσέγγιση για την διαχείριση της νόσου.

## Βιβλιογραφία

- Ahmad, S. I., 2012. *Diabetes, An old disease, a New Insight*. 1 επιμ. New York: s.n.
- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Sep;39(3):481-97. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011. PMID: 20723815; PMCID: PMC2925303.
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., and Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections* 7, 1, R38-R46, available from: <<https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>> [Accessed 28 April 2024]
- von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021 May;64(5):1037-1048. doi: 10.1007/s00125-021-05398-3. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595677; PMCID: PMC8012324.
- Aaty, T.A.A., Rezk, M.M., Megallaa, M.H., Yousseif, M.E., Kassab, H.S., 2020. Serum leptin level and microvascular complications in type 2 diabetes. *Clin. Diabetol*. 9, 239–244. <https://doi.org/10.5603/DK.2020.0025>
- Ahmad, S.I. (Ed.), 2012. *Diabetes: an old disease, a new insight*, Advances in experimental medicine and biology. Springer Science+Business Media; Landes Bioscience, New York : Austin, Tex.

Akil, A.A.-S., Yassin, E., Al-Maraghi, A., Aliyev, E., Al-Malki, K., Fakhro, K.A., 2021. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J. Transl. Med.* 19, 137. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>

American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36, S67–S74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>

Ankita PandeySheetal ChawlaPrasenjit Guchhait, n.d. IUBMB Life - 2015 - Pandey - Type-2 diabetes Current understanding and future perspectives.pdf. *Int. Union Biochem. Mol. Biol.* 67, 506–513.

Berg, Stryer, Tymoczko, 2012. Βιοχημεία, J.L. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource, n.d.

Biomarker Program FAQs, NIH, n.d.

Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework, 2001. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

Califf, R.M., 2018. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* 243, 213–221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>

Caveney, E.J., Cohen, O.J., 2011. Diabetes and Biomarkers. *J. Diabetes Sci. Technol.* 5, 192–197. <https://doi.org/10.1177/193229681100500127>

Chang, Y.-H., Hsieh, T.-H., Hsiao, K.-C., Lin, T.-H., Hsu, K.-H., Wu, M.-C., 2023. Electrospun Fibrous Nanocomposite Sensing Materials for Monitoring Biomarkers in Exhaled Breath. *Polymers* 15, 1833. <https://doi.org/10.3390/polym15081833>

Chi, T., Lin, J., Wang, M., Zhao, Y., Liao, Z., Wei, P., 2021. Non-Coding RNA as Biomarkers for Type 2 Diabetes Development and Clinical Management. *Front. Endocrinol.* 12, 630032. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.630032>

Csajbók, É.A., Tamás, G., 2016. Cerebral cortex: a target and source of insulin? *Diabetologia* 59, 1609–1615. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3996-2>

Damanik, J., Yunir, E., 2021. Type 2 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairment. *Acta Med Indones* 53.

De Castro, L.F., De Freitas, S.V., Duarte, L.C., De Souza, J.A.C., Paixão, T.R.L.C., Coltro, W.K.T., 2019. Salivary diagnostics on paper microfluidic devices and their use as wearable sensors for glucose monitoring. *Anal. Bioanal. Chem.* 411, 4919–4928. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-01788-0>

De Graaf, G., Postmus, D., Westerink, J., Buskens, E., 2018. The early economic evaluation of novel biomarkers to accelerate their translation into clinical applications. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 16, 23. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0105-z>

Erlich, G., 1991. Shared epitopes among HLA class II alleles: gene conversion, common ancestry and balancing selection. 1991 12, 411–414.

Focus Area: Biomarkers, 2022.

Gan, W.Z., Ramachandran, V., Lim, C.S.Y., Koh, R.Y., 2020. Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 31, 20190120. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0120>

Gillery, P., 2023. HbA<sub>1c</sub> and biomarkers of diabetes mellitus in *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*: ten years after. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* 61, 861–872. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0894>

Gillespie, K.M., 2006. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Can. Med. Assoc. J.* 175, 165–170. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060244>

GoodSmith, M.S., Skandari, M.R., Huang, E.S., Naylor, R.N., 2019. The Impact of Biomarker Screening and Cascade Genetic Testing on the Cost-Effectiveness of MODY Genetic Testing. *Diabetes Care* 42, 2247–2255. <https://doi.org/10.2337/dc19-0486>

Jabara, M., Kose, O., Perlman, G., Corcos, S., Pelletier, M.-A., Possik, E., Tsoukas, M., Sharma, A., 2024. Artificial Intelligence-Based Digital Biomarkers for Type 2 Diabetes: A Review. *Can. J. Cardiol.* 40, 1922–1933. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.07.028>

Jin, Q., Ma, R.C.W., 2021. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells* 10, 2832. <https://doi.org/10.3390/cells10112832>

Jin, Y., She, J.-X., 2012. Novel Biomarkers in Type 1 Diabetes. *Rev. Diabet. Stud.* 9, 224–235. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.224>

Khunti, K., Valabhji, J., Misra, S., 2023. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia* 66, 255–266. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05833-z>

Kolb, H., Martin, S., 2017. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 15, 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>

Lende, M., Rijhsinghani, A., 2020. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 17, 9573. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249573>

Liu, Y., Lou, X., 2020. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges. *Clinics* 75, e1277. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1277>

MacMullan, M.A., Dunn, Z.S., Graham, N., Yang, L., Wang, P., 2019. Quantitative Proteomics and Metabolomics Reveal Biomarkers of Disease as Potential Immunotherapy Targets and Indicators of Therapeutic Efficacy. *Theranostics* 9, 7872–7888. <https://doi.org/10.7150/thno.37373>

Mangan, D.M.L., 2023. EVALUATING THE INFLUENCE OF A PILOT BASELINE DIABETES KNOWLEDGE ASSESSMENT ON CLINICAL BIOMARKERS IN DIABETES EDUCATION 11.

Mann, M., Kumar, C., Zeng, W.-F., Strauss, M.T., 2021. Artificial intelligence for proteomics and biomarker discovery. *Cell Syst.* 12, 759–770. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.06.006>

Oosterhoff, M., Van Der Maas, M.E., Steuten, L.M.G., 2016. A Systematic Review of Health Economic Evaluations of Diagnostic Biomarkers. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 14, 51–65. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0198-x>

Ortiz-Martínez, M., González-González, M., Martagón, A.J., Hlavinka, V., Willson, R.C., Rito-Palomares, M., 2022. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 22, 95–115. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01453-4>

Panagiotopoulos, T, Georgakopoulou, T, n.d. Epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Greece, 1994-2003. 2004 9, 15-16%P 461.

Park, S.Y., Gautier, J.-F., Chon, S., 2021. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab. J.* 45, 641–654. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220>

Paschou, S.A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G.P., Kanaka-Gantenbein, C., 2018. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 7, R38–R46. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>

Pletcher, M.J., Pignone, M., 2011. Evaluating the Clinical Utility of a Biomarker: A Review of Methods for Estimating Health Impact. *Circulation* 123, 1116–1124. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943860>

Qiu, C., Enquobahrie, D.A., Frederick, I.O., Sorensen, T.K., Fernandez, M.A.L., David, R.M., Bralley, J.A., Williams, M.A., 2014. Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 104, 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.001>

Rahman, M.S., Hossain, K.S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E.O., Rahman, Md.A., Hannan, Md.A., Uddin, M.J., Pang, M.-G., 2021. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 6403. <https://doi.org/10.3390/ijms22126403>

Rewers, M., Ludvigsson, J., 2016. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet* 387, 2340–2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)

Riaz, S., 2015. Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1. *J. Diabetes Res.* 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/150176>

Rudie, A., Schornack, A.M., Wu, Q., Zhang, Q., Wang, D., 2022. Two-Dimensional Ti3C2 MXene-Based Novel Nanocomposites for Breath Sensors for Early Detection of Diabetes Mellitus. *Biosensors* 12, 332. <https://doi.org/10.3390/bios12050332>

Scott, M.G., 2010. When do new biomarkers make economic sense? *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 70, 90–95. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.493411>

Simon, R., 2011. Genomic biomarkers in predictive medicine. An interim analysis. *EMBO Mol. Med.* 3, 429–435. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100153>

Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Konigorski, S., 2021. Type 1 Diabetes and the HLA Region: Genetic Association Besides Classical HLA Class II Genes. *Front. Genet.* 12, 683946. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.683946>

Strimbu, K., Tavel, J.A., 2010. What are biomarkers?: *Curr. Opin. HIV AIDS* 5, 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>

Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E.J., Magliano, D.J., 2022. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

Swargiary, K., Jitpratak, P., Pathak, A.K., Viphavakit, C., 2023. Low-Cost ZnO Spray-Coated Optical Fiber Sensor for Detecting VOC Biomarkers of Diabetes. *Sensors* 23, 7916. <https://doi.org/10.3390/s23187916>

Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus, 2011. . *Diabetes Res. Clin. Pract.* 93, 299–309. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.012>

Valaiyapathi, B., Gower, B., Ashraf, A.P., 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr. Diabetes Rev.* 16, 220–229. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180608074510>

Vasu, S., Kumano, K., Darden, C.M., Rahman, I., Lawrence, M.C., Naziruddin, B., 2019. MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States. *Cells* 8, 1533. <https://doi.org/10.3390/cells8121533>

Vettoretti, M., Cappon, G., Facchinetti, A., Sparacino, G., 2020. Advanced Diabetes Management Using Artificial Intelligence and Continuous Glucose Monitoring Sensors. *Sensors* 20, 3870. <https://doi.org/10.3390/s20143870>

Wenzlau, J.M., Hutton, J.C., 2013. Novel Diabetes Autoantibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 13, 608–615. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0405-9>

- Wittemans, L.B.L., Lotta, L.A., Langenberg, C., 2018. Prioritising Risk Factors for Type 2 Diabetes: Causal Inference through Genetic Approaches. *Curr. Diab. Rep.* 18, 40. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1009-1>
- World Health Organization, International Diabetes Federation, 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., Zhang, W., 2014. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int. J. Med. Sci.* 11, 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- Yassour, M., Lim, M.Y., Yun, H.S., Tickle, T.L., Sung, J., Song, Y.-M., Lee, K., Franzosa, E.A., Morgan, X.C., Gevers, D., Lander, E.S., Xavier, R.J., Birren, B.W., Ko, G., Huttenhower, C., 2016. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med.* 8, 17. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0271-6>
- Yu, J., Ren, J., Ren, Y., Wu, Y., Zeng, Y., Zhang, Q., Xiao, X., 2024. Using metabolomics and proteomics to identify the potential urine biomarkers for prediction and diagnosis of gestational diabetes. *eBioMedicine* 101, 105008. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105008>
- Zhan, Z., Li, Y., Zhao, Y., Zhang, H., Wang, Z., Fu, B., Li, W.J., 2022. A Review of Electrochemical Sensors for the Detection of Glycated Hemoglobin. *Biosensors* 12, 221. <https://doi.org/10.3390/bios12040221>
- Δημητρίου, n.d. Αυτοαντισώματα στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. URL <https://www.ede.gr/%CE%B1%CF%85%CF%84%CE%BF%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CF%83%CF%8E%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1-%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BD-%CF%83%CE%B1%CE%BA%CF%87%CE%B1%CF%81%CF%8E%CE%B4%CE%B7-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE/>