



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Αν. Καθηγήτρια Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου GLUT1 στη
διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια στον
σακχαρώδη διαβήτη τύπου II**

Υπό

Φωτιάδου Ανατολής

Οφθαλμιάτρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Αν. Καθηγήτρια Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονιδίου GLUT1 στη
διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια στον
σακχαρώδη διαβήτη τύπου II**

Υπό

Φωτιάδου Ανατολής
Οφθαλμιάτρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου (επιβλέπουσα)

Αναπλ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευρο-Οφθαλμολογίας, Τμ. Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ιωάννης Στεφανίδης

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Ηλίας Ζιντζαράς

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής
(1^η ΓΣ/17-1-2018)

Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου (επιβλέπουσα)

Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευρο-οφθαλμολογίας, Τμ. Ιατρικής
Παν/μίου Θεσσαλίας

Στεφανίδης Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμ. Ιατρικής, Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Ηλίας Ζιντζαράς

Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Ασπασία Τσέζου

Καθηγήτρια Γενετικής Ιατρικής, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Σοφία Ανδρούδη

Επικ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, Τμ. Ιατρικής Παν/μίου Θεσσαλίας

Ευθύμιος Δαρδιώτης

Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αλεξάνδρα Μπαργιώτα

Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα»

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202§2)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Χατζούλη Δημήτριο, ο οποίος μου ανέθεσε το θέμα της διδακτορικής διατριβής μου. Ο καθηγητής κ. Χατζούλης μου παρείχε τις επιστημονικές βάσεις για την επαγγελματική και επιστημονική καριέρα μου και με μύησε με θέρμη στη μοριακή οφθαλμολογία και τη σημασία της στην σύγχρονη ιατρική.

Ευχαριστώ επίσης την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθύντρια της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κα Τσιρώνη Ευαγγελή, επιβλέπουσα της διατριβής μου, για την εκπαίδευσή μου καθώς και τη συνεχή καθοδήγηση, επίβλεψη και υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου, χωρίς την οποία η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

Ευχαριστώ επίσης τον κ. Στεφανίδη Ιωάννη Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για τις επιστημονικές του συμβουλές και την ένθερμη παρότρυνσή του σε όλη αυτή τη διαδρομή.

Ευχαριστώ επίσης την Διευθύντρια ΕΣΥ της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κα Κοτούλα Μαρία για την αμέριστη βοήθειά της στη συλλογή του υλικού της διατριβής μου, την εκπαίδευση που μου παρείχε και τις επιστημονικές της συμβουλές.

Εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ζιντζαρά Ηλία για την ουσιαστική του βοήθεια στην στατιστική ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ, τέλος, την κα Σατήρα Κατερίνα, γραμματέα του τμήματος Οφθαλμολογίας, για την ευγενική και ακούραστη υποστήριξή της και την ικανότητά της να κάνει δύσκολα εύκολα και τα αδύνατα δυνατά.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Γεννήθηκα στην Κατερίνη το Νοέμβριο του 1972. Αποφοίτησα το 1997 από την Ιατρική Σχολή. Το 1998-99 υπηρέτησα την τρίμηνη άσκηση στο ΓΝ Κατερίνης και την υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Λόφου Πιερίας. Το 2002-03 υπηρέτησα ως ιατρός θητείας στο Περιφερειακό Ιατρείο Παλιοκκλησίου και ΚΥ Μουζακίου Καρδίτσας.

Πριν την έναρξη της ειδίκευσής μου στην Οφθαλμολογία, από τον Οκτώβριο του 2000 έως τον Μάρτιο του 2004 εργάστηκα ως εκπαιδεύτρια στα ΙΕΚ Κατερίνης και Καρδίτσας και ως ωρομίσθια εκπαιδευτικός στο 3 ΤΕΕ Κατερίνης και στο ΤΕΕ Σοφάδων Καρδίτσας.

Από τον Μάρτιο του 2004 έως τον Δεκέμβριο του 2007 υπηρέτησα ως ειδικεύομενη ιατρός στην Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική του Π.Γ.Ν. Λάρισας. Τον Μάρτιο 2008 απέκτησα τον τίτλο ειδικότητας στην Οφθαλμολογία και έως τώρα εργάζομαι ως ιδιώτης ιατρός-οφθαλμίατρος.

Είμαι έγγαμη και έχω δύο γιους.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Siokas V, Fotiadou A, Dardiotis E, Kotoula MG, Tachmitzi SV, Chatzoulis DZ, Zintzaras E, Stefanidis I, Tsironi EE. SLC2A1 Tag SNPs in Greek Patients with Diabetic Retinopathy and Nephropathy. Ophthalmic Res. 2017 Dec 6.
- Tachmitzi, S. V.; Tsironi, E. E.; Kotoula, M. G.; Dardiotis, E.; Eleftheriadis, T.; Chatzoulis, D. Z.; Xanthopoulou, P.; Tziastoudi, M.; Koutsiaris, A. G.; Fotiadou, A.; Hadjigeorgiou, G. M.; Stefanidis, I.; Zintzaras, E. Association between polymorphisms and haplotypes in AKR1B1 and diabetes type 2 leading to complications. International Journal of Medical and Health Sciences. 2015 Vol.4 No.4 pp.430-436.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- M. G. Papaioannou, E. Tsironi, A. Fotiadou, P. Kollia, and D. Chatzoulis. Molecular Analysis of the Ferritin Light Chain Gene in Greek Patients With Hereditary Hyperferritinemia Cataract Syndrome Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48. (ARVO abstract).
- Katsanos A, Labiris G, Fotiadou A, Fanariotis M, Makris P, Chatzoulis D. STRATUS OCT for anterior chamber imaging: Intra- and interobserver reproducibility. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008,49:E-614. (ARVO abstract).

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Έπαινος για την αναρτημένη ανακοίνωση: Τσιρώνη Ε, Κοτούλα Μ, Ταχμιτζή Σ, Φωτιάδου Α, Καραθάνου Α, Καραμπάτσας Κ, Χατζούλης Δ. Τοξική κερατίτιδα από αλόγιστη χρήση τοπικών αναισθητικών-οι συνέπειες. 38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο. 18-22/5/2005.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Λαμπίρης Γ, Κατσάνος Α, Φωτιάδου Α, Πευκιανάκη Μ, Σπανού Χ, Χατζούλης Δ. Η αξιολόγηση της δραστηριότητας του σταθερού συνδυασμού Τιμολόλης - Βριμονιδίνης σε δείγμα ασθενών με χρόνια απλό ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα. 40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2007, Αθήνα.

- Φωτιάδου Α, Μαρκοπούλου Α, Κοτούλα Μ, Κατσάνος Α, Χατζούλης Δ, Τσιρώνη Ε. Σπάνιες οφθαλμικές και νευρολογικές εκδηλώσεις σαρκοείδωσης σε νεαρής ηλικίας ασθενή. 40ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 2007, Αθήνα
- Μ. Κοτούλα, Αι. Καραθάνου, Α. Τσιλούλης, Α. Φωτιάδου, Ε. Τσιρώνη, Δ. Χατζούλης. «Θεραπεία της χοριοειδικής νεοαγγείωσης με ενδοϋαλοειδική χορήγηση του Avastin». 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υαλοειδούς-Αμφιβληστροειδούς, Αθήνα 12-13/1/2007
- Τοξική κερατίτιδα από αλόγιστη χρήση τοπικών αναισθητικών – οι συνέπειες. Ε. Τσιρώνη, Μ. Κοτούλα, Σ.Ταχμιτζή, Α. Φωτιάδου, Αι. Καραθάνου, Κ.Καραμπάτσας, Δ. Χατζούλης. 38ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο 18-22/5/2005, Μύκονος.

Αφιερώνω τη Διδακτορική Διατριβή μου
στο σύζυγό μου, Αντώνη Σχοινά,
και στους γιους μου, Δημήτρη και Μάριο.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΔΑ: Διαβητική Αμφιβληστροπάθεια

ΔΝ: Διαβητική Νεφροπάθεια

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO)

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΣΔ-2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

ADA: Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association)

AGEs: Τελικά προϊόντα προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης Advanced Glycosilation End Products

BRB: αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός (blood-retinal barrier)

DAG: Διασυλ-γλυκερόλη

DNA microarrays: Μικροσυστοιχίες DNA

FPG: Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose)

GLUT-1: μεταφορέας-γλυκόζης-1

HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

IFG: Διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose)

IGT: Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance)

MAF: συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου

OGGT: Δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης

PCR: Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase chain reaction)

PKC: πρωτεϊνική κινάση C

SNPs: μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Singlenucleotide polymorphisms)

T2DM: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης, κυρίως μέσω ελλιπούς γλυκαιμικού ελέγχου, οδηγεί στην ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) και διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ). Αυτές οι δύο κύριες μικροαγγειακές επιπλοκές παραμένουν μείζον πρόβλημα υγείας, καθώς η ΔΑ σχετίζεται με αυξημένη επιδείνωση των προβλημάτων όρασης στον πληθυσμό κατά την παραγωγική τους ηλικία και η ΔΝ είναι η κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι γενετικές παραλλαγές εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΔΝ και ΔΑ. Ο ρόλος του γονιδίου SLC2A1, γνωστό και ως μεταφορέας γλυκόζης (GLUT1) στην ΔΑ και ΔΝ, παραμένει αμφιλεγόμενος. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εξέταση της επίδρασης των "ετικετών" SNPs (single nucleotide polymorphisms, SNPs) του γονιδίου SLC2A1 στην ανάπτυξη ΔΑ και ΔΝ στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM). Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης, ένα σύνολο αποτελούμενο από 169 ασθενείς με μικροαγγειακές επιπλοκές (ΔΑ ή ΔΝ), 107 ασθενείς με T2DM χωρίς επιπλοκές (χωρίς ΔΑ ή ΔΝ) και 315 υγιείς μάρτυρες συγκεντρώθηκαν και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε ανάλυση γονότυπου για 14 πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs) κατά μήκος του SLC2A1 γονιδίου. Χρησιμοποιώντας αναλύσεις λογιστικής παλινδρόμησης, οι "ετικέτες" των πολυμορφικών νουκλεοτιδίων και οι κατασκευασμένοι απλότυποι τους ελέγχθηκαν ως προς τη συσχέτισή τους με τις μικροαγγειακές επιπλοκές στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο γενικευμένος σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (generalized odds ratio, ORG) υπολογίστηκε για να εκτιμηθεί η επίδραση του φορτίου μεταλλαξιμότητας στην ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε όλους τους συμμετέχοντες. Οι διορθώσεις για πολλαπλές συγκρίσεις έγιναν με τη μέθοδο Bonferroni. Ο γονότυπος rs3768029 TT συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ+ΔΝ, σε σύγκριση με τον τύπο CC ($p=0.0024$). Επιπλέον, οι γονότυποι CT και TT rs841847 συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ+ΔΝ, σε σύγκριση με τον CC γονότυπο ($p=0.0028$). Ένας κοινός απλότυπος (GGCCCGCATCAAT) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ και ΔΑ+ΔΝ φαινοτύπων. Το φορτίο μεταλλαξιμότητας των

πολυμορφισμών rs3768029, rs3729548, rs841853 και rs841847 βρέθηκε να επηρεάζει την ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια του T2DM. Η παρούσα μελέτη παρέχει αποδείξεις ότι οι γενετικές παραλλαγές του γονιδίου SLC2A1 είναι πιθανό να εμπλέκονται στην ανάπτυξη των μικροαγγειακών επιπλοκών του T2DM.

ABSTRACT

Diabetes mellitus, mainly via poor glycemic control, lead to the development of diabetic retinopathy (DR) and diabetic nephropathy (DN). These major microvascular complications remain a major health issue, as DR is related to increased burden of visual impairment in population in their productive ages and DN is the primary cause of end-stage renal failure. The purpose of this study is the examination of the influence of tag SLC2A1 single nucleotide polymorphisms (SNPs) on the development of DR and DN during the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM). A total of 169 patients with micorvascular complications (DR or DN), 107 uncomplicated (without DR or DN) patients with T2DM and 315 healthy controls were recruited during this study and genotyped for 14 tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) across SLC2A1 gene. Using logistic regression analyses tag SNPs and their constructed haplotypes were tested for associations with microvascular diabetes' complications during the T2DM course. The generalized odds ratio (ORG) was calculated to estimate the mutational load effect on T2DM microvascular complications development among all participants. Corrections for multiple comparisons were applied with Bonferroni method. Rs3768029 TT genotype was associated with lower risk of DR+DN, compared to the CC wildtype ($p=0.0024$). Moreover, CT and TT rs841847 genotypes were associated with higher risk of DR+DN compared to the CC genotype ($p=0.0028$). A common haplotype (GGCCCGCATCAAT) was associated with increased risk of DR, DN, DR±DN and DR+DN phenotypes. Mutational load of rs3768029, of the rs3729548, of the rs841853 and of the rs841847 were found to influence the development of microvascular complications during the T2DM course. Present study provides evidence that SLC2A1 gene variants might be implicated in the development of T2DM microvascular complications.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	16
Ορισμός.....	16
Ιστορικά στοιχεία.....	16
Επιδημιολογία.....	17
Παθοφυσιολογία.....	18
Ταξινόμηση.....	20
Διάγνωση.....	22
Θεραπεία – Πρόληψη.....	23
Επιπλοκές.....	25
ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	27
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΑ).....	32
Επιδημιολογία.....	32
Ταξινόμηση.....	32
Παράγοντες κινδύνου.....	39
Κλινική εικόνα.....	40
ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ).....	44
Επιδημιολογία.....	44
Παράγοντες κινδύνου.....	45
Κλινική εικόνα.....	46
ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ.....	48
ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ.....	52
ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ DNA.....	54
GLUT-1.....	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	59
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	59
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ.....	59
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	64
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	66
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	74
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	78

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ορισμός

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια μεταβολική διαταραχή, πολλαπλής αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία λόγω διαταραγμένου μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, κι εκδηλώνεται με απόλυτο ή σχετική ένδεια ινσουλίνης. Ο όρος διαβήτης προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη «διαβαίνειν» και μεταφράζεται ως «να περάσει μέσα», υποδεικνύοντας το πέρασμα μέσω των ούρων. Ο όρος «σακχαρώδης» προστέθηκε αργότερα από τους λατίνους, μέσω της λέξης mellitus η οποία στα λατινικά έχει την έννοια του μελιού, καθορίζοντας την υπερβολική παραγωγή της γλυκιάς γεύση των ούρων, από την παρουσία του σακχάρου [1].

Ιστορικά στοιχεία

Ακολουθώντας τα ιστορικά βήματα που οδηγούν στον εντοπισμό των πρώτων αναφορών για το ΣΔ, σημαίνει επιστροφή στην εποχή των αρχαίων Αιγυπτίων, όπου ήδη από το 500 π.Χ. περιεγράφηκε για πρώτη φορά αυτή η ασθένεια. Από ποικίλα αρχαιολογικά ευρήματα αιγυπτιακής προέλευσης συνάγεται πως επρόκειτο για νόσο, ήδη παρούσα την εποχή εκείνη, που χαρακτηρίζονταν από έντονο αίσθημα δίψας και από παραγωγή μεγάλης ποσότητας ούρων.

Αργότερα, ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος ιατρός που έδωσε μια ακριβή περιγραφή (για εκείνη την εποχή) της νόσου και εντόπισε μια εμπειρική διαγνωστική μέθοδο, η οποία συνίστατο στη δοκιμή της γεύσης των ούρων (ιδιαίτερα γλυκιά σε περίπτωση ΣΔ) [2].

Μόνο στο τέλος του προηγούμενου αιώνα, το 1889 οι Mering και Minkowski προσδιόρισαν την σχέση μεταξύ του ΣΔ και του παγκρέατος [3], ενώ το 1892, ο Paul Langerhans, ένας φοιτητής της Ιατρικής, προσδιόρισε τις ομάδες κυττάρων, διάσπαρτες μέσα στο πάγκρεας, οι οποίες πήραν το όνομα του "Νησίδια του Langerhans» [2].

Πραγματοποιήθηκε, από τους Banting και Best, μία από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις στον τομέα της ιατρικής [4]. Εντοπίστηκε η ινσουλίνη, ορμόνη που παράγεται από ειδικά κύτταρα του παγκρέατος στα νησίδια του Langerhans. Επίσης, άρχισε να αναπτύσσεται μια μεθοδολογία κατάλληλη για να εξαγάγετε η ινσουλίνη από το πάγκρεας των ζώων που προορίζονται για σφαγή. Αυτή η ανακάλυψη τους χάρισε, το 1923, το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής. Η ινσουλίνη, καθώς επίσης και τα βήτα παγκρεατικά κύτταρα, έγιναν γρήγορα τα κύρια αντικείμενα της μελέτης για τον ΣΔ.

Επιπλέον, το έτος 1921, υπήρξε και μία ακόμη μεγάλη ανακάλυψη, από τους Banting και Best [5], εκείνη της γλυκαγόνης (ορμόνη που παράγεται στο πάγκρεας και έχει αντίστροφη δράση από την ινσουλίνη).

Επιδημιολογία

Ο ΣΔ είναι η συνηθέστερη μεταβολική νόσος, στις ανεπτυγμένες χώρες. Κατά τη διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών, η παγκόσμια επιβάρυνση του ΣΔ έχει διογκωθεί από 30 εκατομμύρια, το 1985, σε 382 εκατομμύρια, το 2014, με τις τρέχουσες τάσεις να δείχνουν ότι τα ποσοστά αυτά θα συνεχίσουν να αυξάνονται και μόνο [6].

Οι τελευταίες εκτιμήσεις από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) 592 εκατομμύρια (1 στα 10 άτομα) σε όλο τον κόσμο θα πάσχουν από ΣΔ το 2035 [7]. Το 2012, εκτιμάται ότι, περίπου 1,5 εκατομμύρια θάνατοι προκλήθηκαν άμεσα από το ΣΔ [8].

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο ΣΔ θα είναι η 7η κύρια αιτία θανάτου το 2030 [7].

Παθοφυσιολογία

Ο ΣΔ είναι μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη [9]. Συχνά, στον ίδιο ασθενή, και οι δύο πλευρές είναι παρούσες χωρίς να διακρίνεται καλά ποια από τις δύο είναι η κύρια αιτία της ανάπτυξης της νόσου ή η συνέπεια αυτής [10-11]. Στους ασθενείς με ΣΔ, η χρόνια υπεργλυκαιμία συνδέεται με την πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων και ιδιαίτερα των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων.

Αρκετές παθογενετικές διαδικασίες εμπλέκονται στην φυσική εξέλιξη του ΣΔ, με ποιο σημαντική την καταστροφή των παγκρεατικών βήτα κυττάρων ακολουθούμενη από την έναρξη των φαινομένων του μεταβολικού στρες, της απόπτωσης, και σε ορισμένες περιπτώσεις της αυτοανοσίας (τυπική κατάσταση του ΣΔ τύπου 1). Η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας ή/και της μάζας των βήτα κυττάρων προσδιορίζει την επακόλουθη προοδευτική απώλεια στην παραγωγή ινσουλίνης και κατά συνέπεια την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες προκύπτουν από μειωμένη ανταπόκριση των ιστών "στόχος" σε αυτήν την σημαντική ορμόνη [1].

Η αισθητή αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να γίνει έκδηλη κλινικά με διάφορα συμπτώματα: πολουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, πολυφαγία και θολή όραση. Τυπικά η έναρξη των άλλων συμπτωμάτων, όπως η έντονη ευαισθησία σε λοιμώξεις, μπορεί να σχετίζεται με την κατάσταση της χρόνιας υπεργλυκαιμίας.

Η αποτυχία ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, σε γενικές γραμμές, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ζημιά στο διαβητικό ασθενή. Μακροπρόθεσμα, η

απομείωση των πληγέντων οργάνων μπορεί να καταστεί μη αναστρέψιμη. Μερικές από τις κύριες επιπλοκές περιλαμβάνουν:

- Αμφιβληστροειδοπάθεια, με πιθανή απώλεια όρασης.
- Νεφρική νόσο, που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια.
- Νευροπάθεια, δηλαδή διαταραχή των νεύρων στη μεταφορά εντολών από το νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο προς τις περιφερειακές μονάδες, προκαλώντας, με τη σειράς τους, συμπτώματα στο επίπεδο του γαστρεντερικού σωλήνα, του ουρογεννητικού και καρδιαγγειακού συστήματος.
- Διαβητικό πόδι.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι στους διαβητικούς ασθενείς είναι παρούσα, με υψηλή συχνότητα, η εμφάνιση γενικευμένης αθηροσκλήρωσης των αρτηριών, με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και αγγειακών νοσημάτων του εγκεφάλου [12-13].

Ο έλεγχος του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα είναι, επομένως, ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Η αναγνώριση των ατόμων που κινδυνεύουν να νοσήσουν από ΣΔ, σε όσο πιο πρώιμο στάδιο γίνεται, είναι ένας στόχος της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας. Η συνθήκη «προ-διαβήτης», ως εκ τούτου, μπορεί να διευκολύνει τον έγκαιρο εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ [14].

Σε ασθενή, που δεν έχει διαγνωσθεί ακόμη για ΣΔ, μία αύξηση στην γλυκόζη αίματος νηστείας (γλυκόζη νηστείας διαταραγμένη, IFG) και/ή μειωμένη ανοχής γλυκόζης (διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, IGT), μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [14].

Ταξινόμηση

Ο ΣΔ ταξινομείται σε 4 μεγάλες κατηγορίες:

- Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔ-1). Χαρακτηρίζεται από την καταστροφή του βήτα παγκρεατικού κυττάρου και οδηγεί, συνήθως, στην απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης.
- Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ-2). Χαρακτηρίζεται από προοδευτική ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης, σε έδαφος ινσουλινο-αντίστασης.
- Διαβήτης κύησης. Η διάγνωσή του γίνεται κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης και δεν είναι έκδηλος ΣΔ.
- Άλλοι τύποι ΣΔ. Αφορά σε: α) γενετικές διαταραχές που επηρεάζουν τη λειτουργία του βήτα παγκρεατικού κυττάρου ή την δράση της ινσουλίνης, β) νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, γ) φάρμακα και δ) χημικές ουσίες.

Ο ΣΔ-2, αναφερόμενος στο παρελθόν ως «ινσουλινο-μη εξαρτώμενος» ή «του ενήλικα», είναι ένας τύπος διαβήτη με, γενικά, μεταγενέστερη έναρξη από τον τύπο 1, και χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη λειτουργία των παγκρεατικών κυττάρων. Αυτή η μορφή διαβήτη αφορά την πλειοψηφία των διαβητικών ατόμων. Στην πραγματικότητα είναι παρόν σε 90-95% του γενικού πληθυσμού πασχόντων από ΣΔ [15].

Ο ΣΔ-2 έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία, καθώς προκαλείται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πιθανώς, συμβάλλουν διάφορα γονίδια (πολυγονιακή νόσος) που συμμετέχουν στην παραγωγή της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης [16].

Έτσι, υπάρχουν διάφορες πιθανές αιτίες που οδηγούν στην εμφάνιση αυτού του τύπου διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων περιβαλλοντικών παραγόντων, με πιο σημαντικές την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Η αύξηση της ηλικίας ενθαρρύνει, επίσης, την ανάπτυξη του διαβήτη, δεδομένου ότι συνοδεύεται από μια συνεχή μείωση της ευαισθησίας των περιφερειακών ιστών στην ινσουλίνη.

Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν την ασθένεια μέσω ενός συνδυασμού των δύο κύριων μηχανισμών:

- μεταβολή της έκκρισης ινσουλίνης
- μειωμένη ευαισθησία των ιστών-στόχων (μύες, ήπαρ, λιπώδης ιστός) στη δράση της (αντίσταση στην ινσουλίνη)

Ως εκ τούτου, δεν προκαλείται από την απόλυτη μείωση της ινσουλίνης, αλλά μάλλον από μια μειωμένη δράση της ορμόνης στα «ιστούς στόχους». Η αντίσταση στην ινσουλίνη και, περισσότερο ή λιγότερο, το έντονο έλλειμμα της κυκλοφορούσας ινσουλίνης δεν επιτρέπουν στη διατήρηση μίας φυσιολογικής ισορροπίας της γλυκόζης του αίματος στο σώμα [17].

Επιπλέον, ακόμη και η γλυκαγόνη, που παράγεται από τα άλφα κύτταρα των παγκρεατικών νησίδων, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την πρόοδο αυτής της μορφής διαβήτη [18-25].

Σε αυτόν τον τύπο σακχαρώδη διαβήτη, παρότι η έναρξη της υπεργλυκαιμίας εμφανίζεται σταδιακά στα αρχικά στάδια, συχνά δεν αξιολογείται με ιδιαίτερη προσοχή, παραμένοντας, έτσι, αδιάγνωστος για πολλά χρόνια. Ως εκ τούτου, οι συγκεκριμένοι ασθενείς αναπτύσσουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές. Επίσης, λόγω της καθυστερημένης αναγνώρισης της παθολογικής κατάστασης, κατά τη στιγμή της διάγνωσης η λειτουργία των β-κυττάρων μπορεί να έχει ήδη μειωθεί κατά 50% και κατά τα επόμενα έτη να συνεχίζει να συρρικνώνεται σταδιακά, ανεξάρτητα των καθιερωμένων θεραπευτικών σχημάτων.

Διάγνωση

Σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ[26], η διάγνωση του ΣΔ βασίζεται σε τουλάχιστον ένα από τα εξής κριτήρια:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG, Fasting Plasma Glucose) ≥ 126 mg/dl.
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη λήψη 75g γλυκόζης (δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης, OGGT) ≥ 200 mg/dl

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία (ADA, American Diabetes Association), η διάγνωση του ΣΔ βασίζεται σε τουλάχιστον ένα από τα εξής κριτήρια [27]:

- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη(HbA1c) $\geq 6,5\%$.
- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας(FPG, Fasting Plasma Gliucose) ≥ 126 mg/dl.
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη λήψη 75g γλυκόζης (δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης, OGGT) ≥ 200 mg/dl.
- Γλυκόζη πλάσματος, σε τυχαίο δείγμα ασθενούς ≥ 200 mg/dl.

Η χρήση της HbA1c πλεονεκτεί στο ότι δεν απαιτείται η νηστεία, πριν την εξέταση, είναι ανεξάρτητη από την ημερήσια διακύμανση των τιμών της γλυκόζης αίματος, και δεν επηρεάζεται από στρες ή ασθένεια [28]. Κύρια μειονεκτήματά της είναι το μεγαλύτερο κόστος, και η μη πλήρης συσχέτιση της HbA1c με το μέσο όρο της τιμής της γλυκόζης. Επιπλέον, η τιμή της επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία και την παρουσία αναιμίας [29].

Για την ανεύρεση των ατόμων που, πιθανόν, πάσχουν από διαβήτη ή προδιαβήτη χωρίς συμπτωματολογία, έχουν θεσπιστεί τα εξής κριτήρια [27]:

- Υπέρβαροι ενήλικες, με δείκτη μάζας σώματος ≥ 25 kg/m², που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως:
 - συγγενή Α' βαθμού που πάσχει από ΣΔ
 - έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
 - εθνικότητα/φυλή υψηλού κινδύνου

- γυναίκες που γέννησαν μωρό βαρύτερο από 4kg
- γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης
- γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- υπέρταση
- HDL<35mg/dl
- τριγλυκερίδια>250mg/dl
- ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- HbA1c>5,7%
- Διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG, Impaired Fasting Glucose)
- Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT, Impaired Glucose Tolerance)

Ο έλεγχος πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 45 ετών και, επί φυσιολογικών τιμών, να επαναλαμβάνεται κάθε 3 έτη, τουλάχιστον.

Θεραπεία – Πρόληψη

Οι θεραπευτικοί στόχοι για τον ΣΔ είναι [27]:

1. Εξάλειψη των συμπτωμάτων που σχετίζονται με υπεργλυκαιμία.
2. Για μείωση/εξάλειψη των μικροαγγειακών επιπλοκών.
3. Επαναφορά του ασθενή, όσο το δυνατόν, σε κανονικό τρόπο ζωής.
4. Εξασφάλιση καλής ανάπτυξης, στην περίπτωση των διαβητικών παιδιών.

Η φροντίδα ενός διαβητικού ασθενούς απαιτεί μια διεπιστημονική ομάδα και, για την επιτυχία αυτής της ομάδας εργασίας, είναι σημαντικό η συνεργασία από τον ασθενή, από τα κίνητρά του και από τον ενθουσιασμό του. Τα μέλη της ομάδα της υγειονομικής περίθαλψης περιλαμβάνουν ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας ή ενδοκρινολόγο, και διατροφολόγο.

Όταν ανακλύπουν επιπλοκές οι άλλοι επαγγελματίες που χρειάζονται είναι ο οφθαλμίατρος, ο νευρολόγος, ο νεφρολόγος, ο καρδιολόγος, ο αγγειοχειρουργός και ο οδοντίατρος, όλοι με εμπειρία σε επιπλοκές του διαβήτη.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ προϋποθέτει μια σωστή διατροφή, σωματική δραστηριότητα και σωστή διαχείριση φαρμακευτικής αγωγής. Η διατροφή και η σωματική άσκηση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του ΣΔ.

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση ινσουλίνης και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Μπορούν να διακριθούν σε τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες:

- διεγερτικά ινσουλίνης
- ευαισθητοποιητές ινσουλίνης
- αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης εντερική
- φάρμακα που δρουν στον άξονα των ινκρετινών

Είναι επίσης δυνατή μία χειρουργική θεραπεία του διαβήτη τύπου 1, η οποία προβλέπει στην μεταμόσχευση των νησιδίων του Langerhans [30]

Ρίχνοντας μια γρήγορη ματιά στην παγκόσμια βιβλιογραφία, αρκεί για να συνειδητοποιήσουμε ότι η πρόληψη του ΣΔ είναι ένα από τα σημαντικά θέματα. Η ραγδαία αύξηση των κρουσμάτων της νόσου και η εμφάνισή της σε όλο και μικρότερη ηλικία, την έχει κάνει να αποκτήσει διαστάσεις μίας πραγματικής επιδημιολογικής έκτακτης ανάγκης.

Η πρωτογενής πρόληψη του ΣΔ ταυτίζεται με την πρόληψη του υπερβολικού βάρους. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει την έγκαιρη ανίχνευση και την πρόληψη των επιπλοκών. Η πρώιμη διάγνωση πραγματοποιείται όταν η νόσος είναι ήδη σε εξέλιξη, ακόμη και χωρίς να εκδηλώνεται με συμπτώματα, γι' αυτό συνιστάται ο προσδιορισμός με εργαστηριακές εξετάσεις. Η πρόληψη των επιπλοκών πραγματοποιείται όταν η νόσος έχει ήδη εκδηλωθεί κλινικά και συνίσταται στην εφαρμογή όλων των διαθέσιμων εργαλείων για την πρόληψη ή την επιβράδυνση της εμφάνισης των χρόνιων επιπλοκών της νόσου [26, 28].

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές του διαβήτη μπορούν να ταξινομηθούν σε οξείες και χρόνιες.

ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι οξείες επιπλοκές του ΣΔ είναι πιο συνηθισμένες στον ΣΔ-1, απ' ό,τι στον ΣΔ-2, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη της ινσουλίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει Διαβητική Κετοξέωση, λόγω της υπερβολικής λιπόλυσης και β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Αυτό προκαλεί την παραγωγή κετονικών σωμάτων, τα οποία προκαλούν υπεργλυκαιμία, απώλεια συνείδησης, βαθιά αναπνοή, σοβαρή αφυδάτωση και ελλειμματικό ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό και κοιλιακό πόνο που μπορεί να οδηγήσει σε μια γαστρεντερική νόσο. Η διάγνωση γίνεται εύκολα, αν συνδυαστούν η πολυουρία με τον συνεχή πόνο [31-36].

ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ο ΣΔ μπορεί να δώσει επιπλοκές που επηρεάζουν διάφορα όργανα και ιστούς, όπως οφθαλμοί, νεφροί, καρδιά, αιμοφόρα αγγεία και περιφερικά νεύρα.

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Πρόκειται για βλάβη στα μικρά αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδή, με συνέπεια απώλεια της όρασης. Επιπλέον, τα άτομα με διαβήτη είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν οφθαλμοπάθειες, όπως διαθλαστικές μεταβολές, καταρράκτη, νεοαγγειακό γλαύκωμα, πάρεση των οφθαλμοκινητικών νεύρων, ισχαιμική οπτική νευροπάθεια [37-38].

Διαβητική νεφροπάθεια. Είναι μια συχνή αιτία νεφρικής βλάβης, λόγω της μειωμένης λειτουργίας των νεφρών, και κατέχει τη δεύτερη θέση ως αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και στην ανάγκη μεταμόσχευσης νεφρού [39-42].

Καρδιαγγειακές παθήσεις. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι 2 έως 4 φορές υψηλότερος σε άτομα με ΣΔ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, προκαλώντας πάνω από 50% των θανάτων από ΣΔ στις βιομηχανικές χώρες. Ο ΣΔ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μακροαγγειακές ασθένειες και καταστάσεις όπου συνυπάρχουν η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα [43-45].

Διαβητική νευροπάθεια: Είναι η δεύτερη πιο συχνή χρόνια επιπλοκή και εκδηλώνεται σε διάφορα επίπεδα στο 50% των διαβητικών. Μπορεί να προκαλέσει απώλεια των αισθήσεων, πόνο ποικίλης έντασης, και να βλάψει τα άκρα, με την ανάγκη του ακρωτηριασμού στις σοβαρότερες των περιπτώσεων. Μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της καρδιάς, των οφθαλμών, του στομάχου. Τέλος, θεωρείται από τις πιο σημαντικές αιτίες ανδρικής ανικανότητας [46-50].

Διαβητικό πόδι: οι τροποποιήσεις, λόγω του ΣΔ, της δομής των αιμοφόρων αγγείων και των νεύρων μπορούν να προκαλέσουν έλκη και προβλήματα στα άκρα, ιδιαίτερα του ποδιού, λόγω των φορτίων που φέρει. Αυτό μπορεί να απαιτήσει ακρωτηριασμό των άκρων και στατιστικά είναι η κύρια αιτία του μη τραυματικού ακρωτηριασμού των κάτω άκρων [51-57].

Επιπλοκές στην εγκυμοσύνη: στις έγκυες γυναίκες, ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο, από συγγενείς δυσπλασίες έως περιγεννητική θνησιμότητα [58-60].

ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η μικροκυκλοφορία του αίματος δημιουργείται από πολυάριθμα μικρά αγγεία, με λεπτά τοιχώματα, εν μέρει διαπερατά, που επιτρέπουν τη διέλευση ορισμένων συστατικών του αίματος προς τους ιστούς και το αντίστροφο [61-63].

Αίμα από το αρτηριακό δίκτυο διανέμεται στα τερματικά αρτηρίδια (διάμετρος 30-100 μ) και στα μετα-αρτηρίδια (περίπου 20μ σε διάμετρο) που έχουν μήκος μερικών χιλιοστών και αποτελούν κανάλια επιλεκτικής ροής μεταξύ των τερματικών αρτηριδίων και φλεβιδίων.

Τόσο από τα τερματικά αρτηρίδια όσο και από τα μετα-αρτηρίδια, ακολουθούν πολυάριθμα τριχοειδή αγγεία (10 έως 100). Τα τριχοειδή είναι τα μικρότερα αγγεία του κυκλοφορικού συστήματος. Εμφανίζονται ως λεπτοί σωλήνες μικροσκοπικού μεγέθους, με λεπτά τοιχώματα και διαμέτρους που κυμαίνονται μεταξύ 5 και 10μ.

Το διαμέτρημα των τριχοειδών αγγείων κυμαίνεται από όργανο σε όργανο: την πιο λεπτή διάμετρο (5-7 μ) συναντάμε στον πνεύμονα, στον αμφιβληστροειδή, σε γραμμωτούς μύες, στην φαιά ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ μεγαλύτερη διάμετρο (12- 20 μ) βρίσκονται στους αδένες και το μυελό των οστών.

Τα τριχοειδή επικοινωνούν εκτενώς μεταξύ τους δημιουργώντας ένα πολύπλοκο δίκτυο συνδέσεων, που έχει διαφορετική μορφολογία και πυκνότητα στους διάφορους ιστούς, σε σχέση με το μέγεθος των μεταβολικών ανταλλαγών που λαμβάνουν χώρα εκεί.

Έχει αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη συμμετέχει στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, δρώντας αγγειοδιασταλτικά. Αυτή η επίδραση της ινσουλίνης επί της μικροκυκλοφορίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις υπεργλυκαιμικές καταστάσεις. Πράγματι, κατά τη διάρκεια μιας υπεργλυκαιμικής αιχμής, η περίσσεια γλυκόζης έχει επίδραση επί των ενδοθηλιακών κυττάρων (γλυκοτοξική επίδραση), ενεργοποιώντας την υπερβολική συστολή τους, οπότε έχουμε αγγειοσυστολή των τριχοειδικών αγγείων που συνοδεύεται, συγχρόνως, από μια διεύρυνση των μεταξύ των ενδοθηλιακών κόμβων, με τελικό αποτέλεσμα μια στιγμιαία αλλαγή της αγγειακής διαπερατότητας. Έτσι, η αποκατάσταση των φυσιολογικών συγκεντρώσεων της

γλυκόζης στο αίμα, που προκαλείται από την ινσουλίνη, και χρησιμοποιεί την ίδια την ινσουλίνη, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνει τελικά την συστολή προκαλώντας αγγειοδιαστολή [64].

Η ινσουλίνη, επίσης, ρυθμίζει τη μεταφορά γλυκόζης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, που τροφοδοτούν με αίμα τους ευαίσθητους, στην ορμόνη, ιστούς. Αύξηση της ορμόνης, προκαλεί, αύξηση των μεταφορέων GLUT-4 (μεταφέρουν γλυκόζη από το εσωτερικό του αγγείου στο ενδοθηλιακό κύτταρο) και GLUT-1 (μεταφέρουν γλυκόζη από το ενδοθηλιακό κύτταρο προς τα κύτταρα των ιστών). Ως εκ τούτου, η ινσουλίνη, απελευθερώνει, τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την υπερβολική γλυκόζη, εμποδίζοντας την επιζήμια υπερφόρτωση [65-72].

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δημιουργείται όταν μία ή περισσότερες από τις λειτουργίες που αναφέρονται παραπάνω καθίσταται ακατάλληλες, τόσο από ποσοτικής όσο και από ποιοτικής άποψης, και το ενδοθήλιο δεν είναι πλέον σε θέση να διατηρήσει την αγγειακή ομοιόσταση [73].

Στη γένεση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας, η υπεργλυκαιμία παίζει σημαντικό ρόλο, δρώντας εν μέρει άμεσα (γλυκο-τοξικότητα) και εν μέρει προκαλώντας πολλαπλές βλάβες που καθορίζουν τα τελικά αποτελέσματα της αγγειακής βλάβης. Ωστόσο, ακόμη και αν η υπεργλυκαιμία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, πολλοί ασθενείς, παρά τις περιόδους φτωχού ελέγχου του μεταβολισμού, δεν αναπτύσσουν μικροαγγειοπάθεια ή αναπτύσσουν μόνο περιορισμένη βλάβη, ή ακόμα και στην έκταση και στη σοβαρότητα της βλάβης να διαφοροποιούνται από θέση σε θέση. Συνεπώς, είναι κατανοητό ότι, εκτός από την υπεργλυκαιμία, πιθανώς γενετικοί παράγοντες, είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας [74].

Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια είναι μια αγγειακή νόσος που επηρεάζει τα μικρά αιμοφόρα αγγεία (τα τριχοειδή αγγεία, αρτηρίδια και φλεβίδια), σε όλες τις περιοχές του οργανισμού, αν και σε ορισμένες περιοχές περισσότερο, επειδή η δομή και η λειτουργία των οργάνων που επηρεάζονται, προκαλούν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ασθένειας, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια και η διαβητική νεφροπάθεια.

Η διαβητική μικροαγγειοπάθεια αφορά στο 98% των ενήλικων ασθενών με έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη και είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι υπάρχει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας και της σοβαρότητας των μικροαγγειακών βλαβών, και της διάρκειας του σακχαρώδη διαβήτη [75].

Θεμελιώδη βλάβη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας αποτελεί η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των αγγείων της μικροκυκλοφορίας. Η βασική μεμβράνη είναι μια εξειδικευμένη εξωκυτταρική δομή που ενεργεί ως υποστήριγμα για τα διαφοροποιημένα κύτταρα και ρυθμίζει την επιλεκτική διήθηση [76].

Η πάχυνση, λοιπόν, της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών αγγείων σε διαβητικούς είναι πανταχού παρούσα, αλλά παρ' όλα αυτά δεν πρέπει να λησμονείται ότι η έκταση του προβλήματος ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή και μπορεί να διαφέρει σημαντικά σε γειτονικά τμήματα των ίδιων ιστών και οργάνων [77].

Αυτές οι μορφολογικές μεταβολές εξηγούν τις, συνεχώς, λειτουργικές μεταβολές που εκφράζονται με την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, αρχικά, και στη συνέχεια την σταδιακή μείωση. Η παθογενετική διαδικασία, που οδηγεί στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης, είναι πολύπλοκη και εμπλέκει διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους με σωρευτικές επιδράσεις στην μικροκυκλοφορία [78].

Σίγουρα τα πιο σημαντικά βιοχημικά γεγονότα συμβαίνουν στο διάμεσο επίπεδο, όπου τα μόνιμα κύτταρα (περικύτταρα, μεσαγγειακά κύτταρα) και μη μόνιμα κύτταρα (μακροφάγα) αλληλεπιδρούν μέσω πολλών μηχανισμών με τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και των φυσιοπαθολογικών λειτουργιών τους [79].

Οι κύριοι βιοχημικοί μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία οδηγεί στην ανάπτυξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας είναι πολλαπλοί:

ΑΜΕΣΗ ΓΛΥΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ. Η γλυκόζη ασκεί άμεσα τοξική δράση σε κυτταρικό επίπεδο, που οδηγεί σε μια επιμήκυνση του κυτταρικού κύκλου. Λόγω της γλυκοτοξικότητας τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν την τάση να συρρικνώνονται, διευρύνοντας έτσι τις διασυνδέσεις τους, με αποτέλεσμα μια αλλοιωμένη αγγειακή διαπερατότητα [80-81].

ΜΗ ΕΝΖΥΜΑΤΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ. Η έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα οδηγεί σε προοδευτικό σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ της γλυκόζης και των αμινοτερματικών ομάδων της λυσίνης των πρωτεϊνών, τροποποιώντας έτσι τη δομή και τη λειτουργία τους. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως «μη ενζυμική γλυκοζυλίωση». Η περίσσεια γλυκόζης και φρουκτόζης, δηλαδή, αντιδρά μη ενζυματικά με τις αμινομάδες των διαφόρων πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων, σχηματίζοντας ελεύθερες ρίζες και τελικά προϊόντα αργής γλυκοζυλίωσης ή AGEs (Advanced Glycosilation End Products) [82]. Η δημιουργία AGEs προκαλεί τρία είδη συνεπειών: 1) διασταυρούμενη σύνδεση (cross-linking) των εξωκυτταρικών πρωτεϊνών 2) μεταβολές στην αλληλεπίδραση κυττάρου-βασικής ουσίας 3) τροποποίηση της δομής και της λειτουργίας του DNA [83-85].

ΕΝΖΥΜΙΚΗ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗ. Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί βλάβη των οργάνων είναι η υπερβολική ενεργοποίηση της οδού πολυόλης και, συνεπώς, της υπερβολικής σύνθεσης της σορβιτόλης και φρουκτόζης. Η σορβιτόλη, σε περίσσεια, δεν διαχέεται μέσω της μεμβράνης και συσσωρεύεται στα κύτταρα προκαλώντας ωσμωτική βλάβη. Η συσσώρευση σορβιτόλης λαμβάνει χώρα σε πολλούς ιστούς όπως ο φακός, ο αμφιβληστροειδής και οι νεφροί. Η ιστική βλάβη δεν συνδέεται μόνο με την αλλαγή της ωσμωτικότητας, αλλά επίσης και με το γεγονός ότι η σορβιτόλη και η φρουκτόζη μειώνουν την δραστηριότητα της Na^+/K^+ -ATPάσης, ένζυμο απαραίτητο για κυτταρικές λειτουργίες όλων των ιστών, ιδιαίτερα του κεντρικού νευρικού συστήματος, των νεφρών, και των ίδιων των ενδοθηλιακών κυττάρων [86].

Η ΟΔΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΗ-ΚΙΝΑΣΗΣ C. Η χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση της κυτταρικής δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) ως συνέπεια της αυξημένης, εξ' αρχής, σύνθεσης της διασυλ-γλυκερόλης (DAG) από γλυκόζη. Η PKC εμπλέκεται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες και δραστηριότητες, διεγείρεται από την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, μπορεί να υποστεί βλάβη, και εμπλέκεται στην ρύθμιση μιας ευρείας ποικιλίας αγγειακών λειτουργιών, όπως διαπερατότητα, συσταλτικότητα, πήξη, τη ροή του αίματος των τριχοειδών, την δράση των ορμονών, το μεταβολισμό της βασικής μεμβράνης, τη σύνθεση και τη δράση των αυξητικών παραγόντων. Η αυξημένη παραγωγή της DAG, κατά τη χρόνια υπεργλυκαιμία,

σχετίζεται με βλάβες των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, του νεφρικού σπειράματος, στην στεφανιαία μικροκυκλοφορία και σε μεγάλα αγγεία, αλλά όχι στον εγκέφαλο ή σε περιφερικά νεύρα. Η PKC παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των αγγειακών επιπλοκών από την DM. Επάγει, όχι μόνο την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, αλλά είναι επίσης σε θέση να ενεργοποιήσει την σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας και την παραγωγή κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης, που συμμετέχουν ενεργά σε όλες τους μηχανισμούς ενεργοποίησης της ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [87-89].

Η ΑΥΤΟ-ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ, ΤΟ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ. Η περίσσεια του μετασχηματισμού της γλυκόζης μέσω της ενζυματικής και της μη ενζυματικής οδού δημιουργεί μία αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών. Δρύνει, κυρίως, στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία υπάρχουν σε πληθώρα στην κυτταρική μεμβράνη, στις κυκλοφορούντες λιποπρωτεΐνες και στα πολυπεπίδια. Στο ΣΔ βρέθηκε αυξημένη δράση των ελευθέρων ριζών που μπορούν να συσχετίζονται με την παρουσία και τη σοβαρότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας [90-91].

Επομένως, είναι κατανοητό ότι, η έκθεση των κυττάρων, για παρατεταμένες περιόδους, σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενζυματικής και της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών, με αρνητικές επιπτώσεις.

Αυτό συμβαίνει, ιδιαίτερα, σε εκείνους τους ιστούς στους οποίους η ινσουλίνη δεν είναι απαραίτητη για την ενδοκυτταρική μεταφορά της γλυκόζης. Σε αυτούς τους ιστούς υπάρχει μια ελεύθερη διαπερατότητα σε γλυκόζη και λόγω της υπεργλυκαιμίας προκαλείται μια υψηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλαίσιο τους.

Επίσης, στο ΣΔ υπάρχει αύξηση των αναστολέων της δράσης της πρωτεάσης και αυτό ευνοεί τη συσσώρευση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών. Ιδιαίτερη προσοχή αξίζουν, τέλος, οι αλλαγές του μεταβολισμού των ιστών, οι διαταραχές της παροχής οξυγόνου, οι διαταραχές των λιπιδίων του αίματος, οι ανωμαλίες ορισμένων ενδοκρινών λειτουργιών, οι αιμοδυναμικές μεταβολές και η γενετική προδιάθεση [92-93].

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΑ)

Επιδημιολογία

Η Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι η πιο κοινή επιπλοκή του ΣΔ. Περισσότερο από το 95% των διαβητικών τύπου 1 (ΣΔ-1) δείχνουν σημάδια βλάβης του αμφιβληστροειδούς μετά από 10 χρόνια εμφάνισης της ασθένειας. Η σημασία της ΔΑ έγκειται στο γεγονός ότι σήμερα στις δυτικές χώρες είναι η κύρια αιτία τύφλωσης, ειδικά σε νεαρή ηλικία (μεταξύ 20 και 64 ετών) [94].

Η συχνότητα και η πορεία της ΔΑ, σε ασθενείς με ΣΔ-2, εμφανίζεται διαφορετική ανάλογα με τη λήψη ή μη ινσουλίνης. Από τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς, ΔΑ παρουσιάζει το 23% με διάρκεια διαβήτη κάτω των 5 ετών, το 36% με διάρκεια 5-14 ετών και το 56% με διάρκεια τουλάχιστον 15 ετών. Στην ομάδα των ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 40%, 60% και 85% [94].

Στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς, επιδείνωση της ΔΑ παρουσιάζει το 25% με χρόνο παρακολούθησης 4 ετών και το 53% με χρόνο παρακολούθησης 10 ετών. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα των ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών είναι 34% και 69% [94].

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι από τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς χωρίς ευρήματα ΔΑ, το 34% ανέπτυξε την πάθηση μέσα στην επόμενη τετραετία και το 67% μέσα στα 10 πρώτα χρόνια. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα των ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών είναι 47% και 79% [94].

Ταξινόμηση

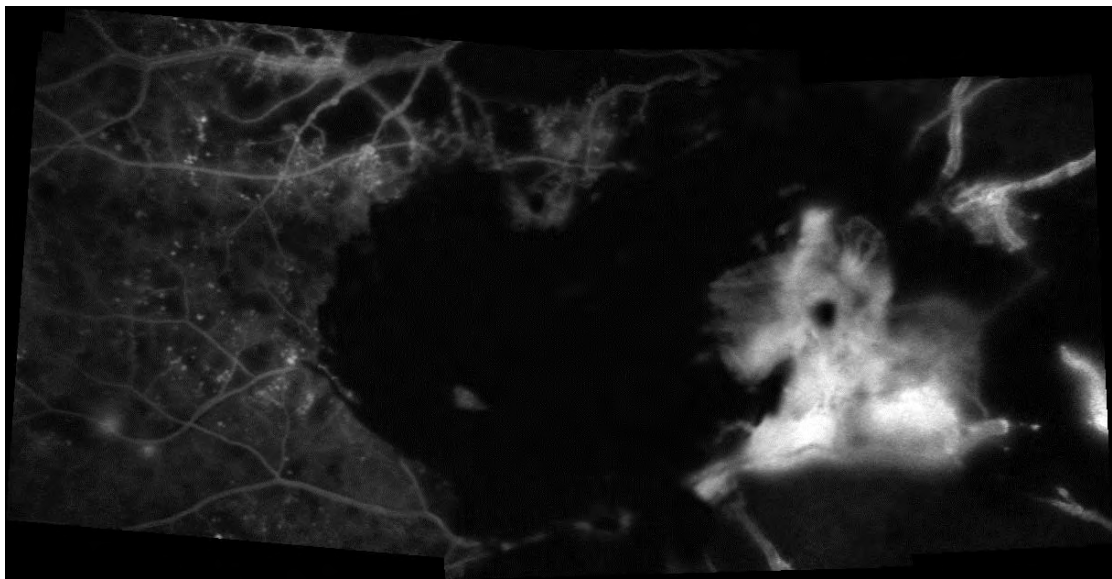
Η ΔΑ ταξινομείται σε μη παραγωγική και παραγωγική, βάσει της παρουσίας αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης, που σηματοδοτεί τη μετάπτωση στο παραγωγικό στάδιο της πάθησης [95].

ΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ. Οι αλλοιώσεις αυτού του σταδίου εντοπίζονται ενδοαμφιβληστροειδικά και οφείλονται είτε στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα (φλογοειδείς και στικτές αιμορραγίες, αμφιβληστροειδικό οίδημα και σκληρά εξιδρώματα) είτε στην απόφραξη των τριχοειδών ή/και αρτηριολίων (μικροανευρυσμάτια, κομβολογιοειδής εμφάνιση των φλεβιδίων, ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες και βαμβακόμορφες αλλοιώσεις). Η μη παραγωγική ΔΑ διακρίνεται περαιτέρω ανάλογα με τη βαρύτητά της στις εξής τέσσερις μορφές:

- Ήπια (mild). Παρατηρούνται μεμονωμένες ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες ή/και μικροανευρυσμάτια σε ένα έως τρία τεταρτημόρια του βυθού χωρίς άλλες συνοδές αλλοιώσεις.
- Μέτρια (moderate). Χαρακτηρίζεται από πολυάριθμα μικροανευρυσμάτια ή/και ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες σε ένα έως τρία τεταρτημόρια του βυθού, που συνοδεύονται από επιπρόσθετες αλλοιώσεις περιορισμένες σε αριθμό, μικρές σε μέγεθος και εντοπισμένες σε ένα τεταρτημόριο του βυθού.
- Βαριά (severe). Απαντά ένα από τα ακόλουθα: α) Μικροανευρυσμάτια ή/και ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και στα 4 τεταρτημόρια του βυθού, β) Κομβολογιοειδής εμφάνιση των φλεβιδίων σε 2 ή περισσότερα τεταρτημόρια, γ) Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (Intraretinal Microvascular Abnormalities), σε τουλάχιστον ένα τεταρτημόριο. Τα σημεία αυτά αποτελούν τον κανόνα «4-2-1».
- Πολύ βαριά (very severe). Συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα στοιχεία της βαριάς μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Το 75% αυτών των ασθενών θα αναπτύξουν παραγωγικές αλλοιώσεις εντός του επόμενου έτους [96, 97].

ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ. Η παρουσία αμφιβληστροειδικής νεοαγγείωσης σηματοδοτεί τη μετάπτωση σε αυτό το στάδιο της πάθησης και προδιαθέτει σε υποτροπιάζουσες προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες. Επίσης, ο ινώδης συνδετικός ιστός που αναπτύσσεται σε αυτό το στάδιο

και περιβάλλει τα νεοαγγεία, καθώς και η βαθμιαία επέκταση των υαλοαμφιβληστροειδικών σχηματισμών στην υαλοειδική κοιλότητα προκαλούν συχνά ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Παρά την πρόοδο στη χειρουργική αντιμετώπιση των επιπλοκών της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, οι μισές περίπου από τις περιπτώσεις αυτές εξελίσσονται σε πλήρη απώλεια της όρασης [96, 97].



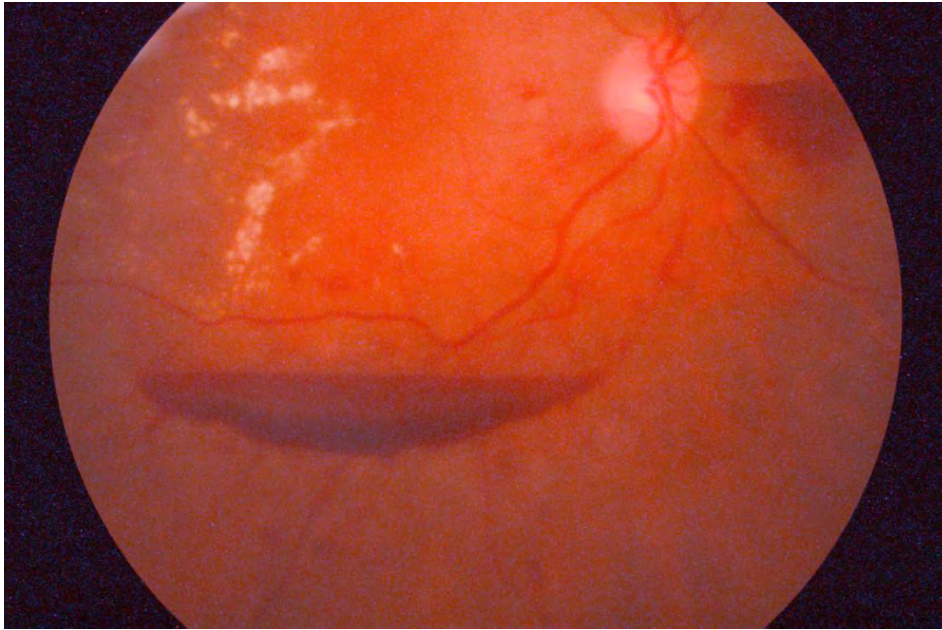
Εικόνα 1. Φλουοροαγγειογραφία: Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



Εικόνα 2: Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



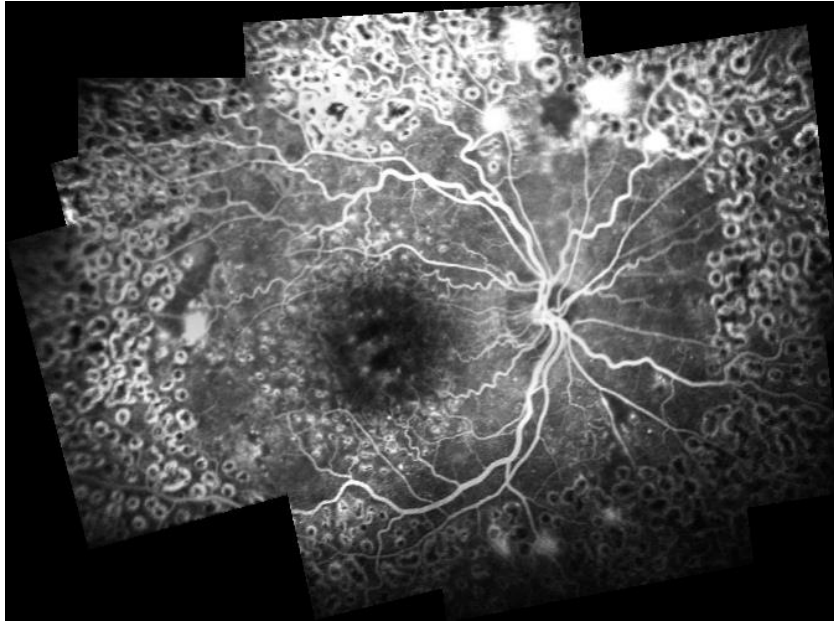
Εικόνα 3. Φλουοροαγγειογραφία: Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



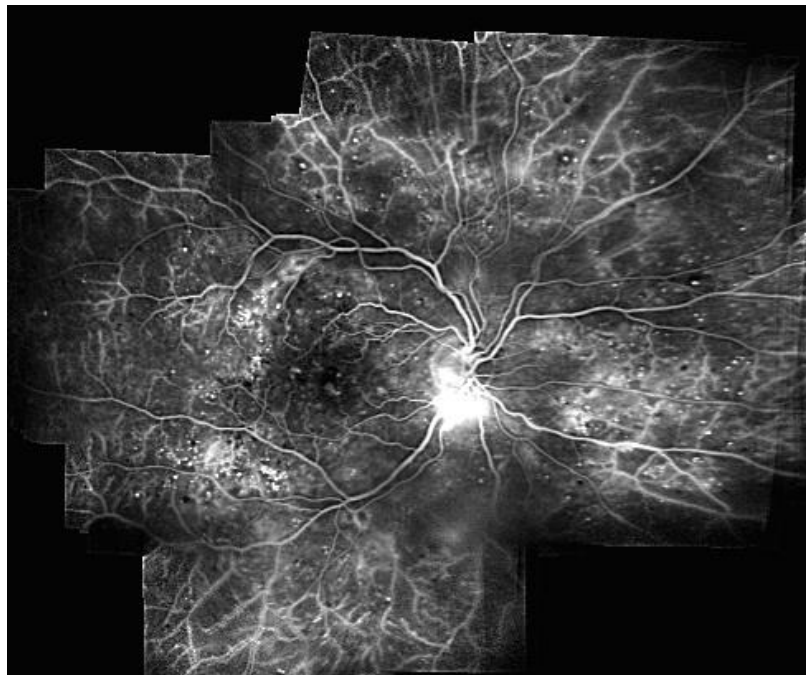
Εικόνα 4. Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



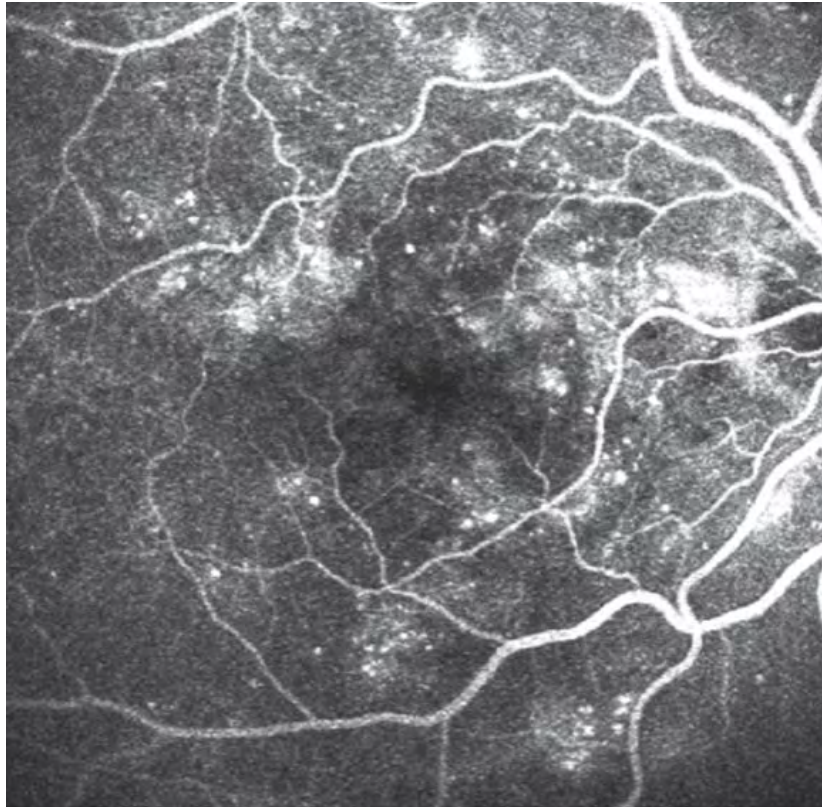
Εικόνα 5. Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



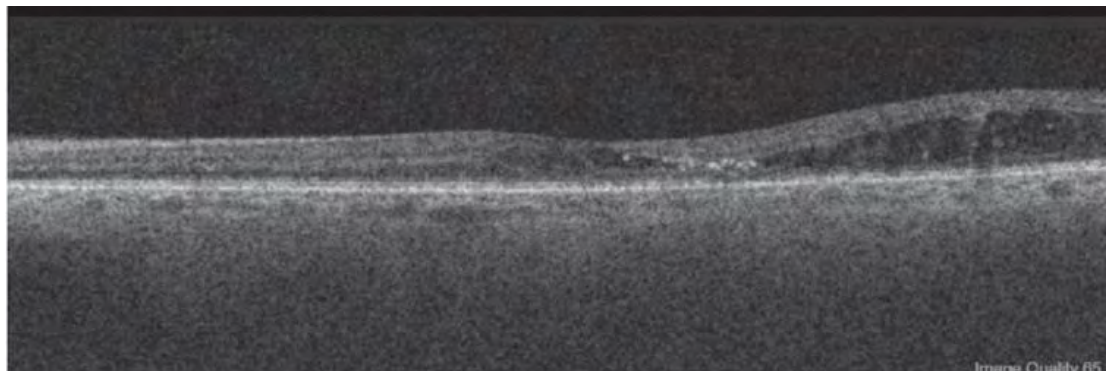
Εικόνα 6. Φλουοροαγγειογραφία: Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



Εικόνα 7. Φλουοροαγγειογραφία: Παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



Εικόνα 8. Φλουοροαγγειογραφική εικόνα διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με διαρροή από τα μικροαγγεία (όψιμη φάση). Από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)



Εικόνα 9. OCT. Διαβητικό οίδημα ωχράς κηλίδας. (Από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)

Παράγοντες κινδύνου

Οι συστηματικοί και οφθαλμικοί παράγοντες κινδύνου, που έχουν προσδιοριστεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη ή επιδείνωση της ΔΑ, είναι[96]:

- **Ηλικία.** Η μικρότερη ηλικία κατά τη διάγνωση της πάθησης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη ΔΑ. Η είσοδος στην εφηβεία επηρεάζει ιδιαίτερα δυσμενώς την ανάπτυξη και εξέλιξη της πάθησης λόγω των σημαντικών ορμονικών μεταβολών που συνοδεύουν την περίοδο αυτή, όπως είναι η αύξηση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα IGF (insulin-like growth factor).
- **Διάρκεια ΣΔ.** Η μεγαλύτερη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη σχετίζεται συνήθως με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ΔΑ.
- Εξάρτηση από την ινσουλίνη
- **Μεταβολικός έλεγχος.** Η μακροχρόνια αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος σε ικανοποιητικά επίπεδα επιβραδύνει την εμφάνιση της ΔΑ και επηρεάζει θετικά μακροπρόθεσμα την εξέλιξή της. Αυτό αφορά όλους τους διαβητικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία τους ή τον τύπο του σακχαρώδους διαβήτη από τον οποίο πάσχουν. Ωστόσο, η εφαρμογή αυστηρού μεταβολικού ελέγχου απότομα, ιδιαίτερα στους νέους ασθενείς, μπορεί να προκαλέσει παροδική επιδείνωση της ΔΑ.
- **Υπέρταση.** Πρόκειται για σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα, ειδικά για τη διαβητική ωχροπάθεια. Υποστηρίζεται ότι στο διαβήτη τύπου Ι η συστολική υπέρταση σχετίζεται με πρόωμη εμφάνιση ΔΑ, ενώ η διαστολική υπέρταση με επιδείνωσή της.
- **Νεφροπάθεια.** Θεωρείται ότι παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας και επηρεάζει δυσμενώς τη φυσική πορεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.
- Κύηση
- Αναιμία

- Κάπνισμα
- Παχυσαρκία
- Χρήση αντιπηκτικών
- **Αποκόλληση υαλοειδούς.** Η παρουσία μερικής οπίσθιας αποκόλλησης του υαλοειδούς πιστεύεται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη παραγωγικής ΔΑ και την επιμονή του οιδήματος στην ωχρά.
- **Επέμβαση καταρράκτη.** Εκτεταμένες σχετικές έρευνες αποκάλυψαν ότι η επέμβαση καταρράκτη προκαλεί επιδείνωση της ΔΑ ακόμη και σε απουσία διεγχειρητικών ή μετεγχειρητικών επιπλοκών.
- **Διαθλαστικές ανωμαλίες.** Θεωρείται ότι η μυωπία ασκεί ανασταλτική επίδραση στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Κλινική εικόνα

Οι κλινικοπαθολογικές αλλοιώσεις της ΔΑ εκδηλώνονται, ανάλογα με τη βαρύτητα των εκάστοτε παθοφυσιολογικών διαταραχών, με τα εξής ευρήματα[97]:

Διάταση αμφιβληστροειδικών αγγείων. Αποτελεί το πρωιμότερο εύρημα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και οφείλεται στην προσπάθεια των αμφιβληστροειδικών αγγείων να αυξήσουν την αιματική παροχή προκειμένου να αντιρροπήσουν την ιστική υποξία.

Διάσπαση έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού. Σε αυτήν οφείλεται η ανάπτυξη του οιδήματος της ωχράς και των σκληρών εξιδρωμάτων. Η διαταραχή αυτή καταγράφεται με τη φλουροαγγειογραφία. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι η φλουροαγγειογραφική διαρροή δεν ισοδυναμεί με αμφιβληστροειδικό οίδημα.

Μικροανευρυσμάτια. Πρόκειται για ένα πρώιμο εύρημα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και αποτελούν τοπικές διατάσεις του τοιχώματος των

αγγείων σε σημεία μηχανικής εξασθένησής του λόγω απώλειας των περικυττάρων. Μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε επίπεδο μεταξύ του επιπολής του εν τω βάθει τριχοειδικού δικτύου ή ακόμη και στη χοριοειδική κυκλοφορία. Η συνηθέστερη εντόπισή τους είναι η έσω κοκκώδης στιβάδα. Έχει παρατηρηθεί ότι εντοπίζονται συχνά στα όρια αιματούμενων και ισχαιμικών περιοχών [98]. Το μέγεθός τους ποικίλλει από 10 έως 100μm, αλλά ορατά κατά την οφθαλμοσκόπηση είναι μόνο αυτά με διαστάσεις μεγαλύτερες από 30μm.

Ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες. Απαντώνται ως επιπολής (φλογοειδείς) όταν εντοπίζονται στο επίπεδο των οπτικών ινών και εν τω βάθει (στικτές) όταν εντοπίζονται στις βαθύτερες αμφιβληστροειδικές στιβάδες [99].

Οίδημα της ωχράς. Το οίδημα οφείλεται στη διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, η οποία οδηγεί στην εξίδρωση λιποπρωτεϊνών και άλλων ορωδών στοιχείων του πλάσματος στον ιδίως αμφιβληστροειδή. Το οίδημα της ωχράς, μέσω της οφθαλμοσκόπησης, εμφανίζεται ως πάχυνση του διαφανούς νευροεπιθηλίου. Αγγειογραφικά στις περιοχές του αμφιβληστροειδικού οιδήματος διαπιστώνεται, κατά κανόνα, υπερφθορισμός λόγω αμφιβληστροειδικής διαρροής της χρωστικής από τα παθολογικά τριχοειδή. Η παράταση του οιδήματος της ωχράς για μεγάλο διάστημα προκαλεί μόνιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις μέσα στην ανάγεια ζώνη του κεντρικού βοθρίου (κυστεοειδής εκφύλιση ωχράς) με αποτέλεσμα τη σοβαρή μη αναστρέψιμη απώλεια λειτουργικότητας του οφθαλμού.

Σκληρά εξιδρώματα. Εμφανίζονται στα πλαίσια διάσπασης του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και του αμφιβληστροειδικού οιδήματος. Εντοπίζονται πάντοτε σε περιοχές οιδήματος και προκύπτουν από τη βαθμιαία καθίζηση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος στις βαθύτερες αμφιβληστροειδικές στιβάδες. Η ιστολογική τους εντόπιση είναι μεταξύ της έσω δικτυωτής και έσω κοκκώδους στιβάδας.

Αμφιβληστροειδική ισχαιμία. Οφείλεται στην απόφραξη αμφιβληστροειδικών τριχοειδών ή/και αρτηριολίων. Οι ισχαιμικές περιοχές είναι πολύ δύσκολο να αναγνωριστούν οφθαλμοσκοπικά. Δυσμενέστατο προγνωστικό σημείο για τη λειτουργική εξέλιξη της πάθησης αποτελεί η παρουσία ισχαιμίας στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου ανεξάρτητα από την εφαρμογή ή όχι θεραπευτικής αγωγής. Είναι

σημαντικό ότι η αύξηση του μεγέθους της ανάγγειας ζώνης του κεντρικού βοθρίου δεν πρέπει να θεωρείται ταυτόσημη της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας. Η διάμετρος της ανάγγειας ζώνης, όπως αυτή προσδιορίζεται φλουροαγγειογραφικά στα υγιή άτομα, είναι 450 έως 550μm και γενικά παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση. Στους διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται στατιστικά σημαντική αύξηση των μέσων ορίων της ανάγγειας ζώνης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Βαμβακόμορφες αλλοιώσεις (“Cotton-wool spots”). Οφθαλμοσκοπικά εμφανίζονται ως λευκάζουσες αλλοιώσεις με ασαφή όρια και εντοπίζονται στις επιπολής στιβάδες του αμφιβληστροειδούς. Ενώ παλαιότερα αποκαλούνταν «μαλακά εξιδρώματα», σήμερα γνωρίζουμε ότι οι αλλοιώσεις αυτές δε σχετίζονται με εξίδρωση ορωδών στοιχείων από τα αμφιβληστροειδικά αγγεία. Αντίθετα, προκαλούνται από σύστοιχη αμφιβληστροειδική ισχαιμία, που οδηγεί σε διακοπή της αξοπλασμικής ροής και σε επακόλουθη εντοπισμένη εξοίδηση των νευραξόνων των γαγγλιακών κυττάρων. Το ισχαιμικό οίδημα που προκύπτει με αυτόν τον τρόπο οδηγεί σε αδιαφάνεια των οπτικών ινών του αμφιβληστροειδούς, γεγονός που ερμηνεύει τη λευκάζουσα απόχρωση των βαμβακόμορφων αλλοιώσεων.

Κομβολογιοειδείς φλέβες (“Venous beading”). Πρόκειται για εστιακές διατάσεις με συνοδό λέπτυνση του αγγειακού τοιχώματος που παρατηρούνται σε πιο προχωρημένες μορφές της νόσου. Αποτελούν σημείο αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας και συνεπώς, αυξημένου κινδύνου για τη μετάπτωση της πάθησης στο παραγωγικό στάδιο.

Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (Intraretinal Microvascular Abnormalities). Αποτελούν ανώμαλες τηλεαγγειεκτασικές διατάσεις του τριχοειδικού δικτύου, οι οποίες αναπτύσσονται πάντοτε γύρω από περιοχές αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας. Η κλινική τους σημασία έγκειται στο ότι αποτελούν δείκτες ισχαιμίας και κατ’ επέκταση, σημείο κινδύνου για τη μετάπτωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην παραγωγική μορφή.

Αμφιβληστροειδική νεοαγγείωση. Η ανάπτυξή της αποτελεί σημείο μετάπτωσης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στο παραγωγικό στάδιο. Τα νεοαγγεία μπορεί να εντοπίζονται επί της οπτικής θηλής ή σε άλλα σημεία του οπισθίου πόλου. Όταν η νεοαγγείωση δεν αφορά την οπτική θηλή, τα

αμφιβληστροειδικά νεοαγγεία εντοπίζονται συνήθως στα όρια των ισχαιμικών με τις μη ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς.

Αιμορραγία υαλοειδούς. Η μείωση της όρασης στους ασθενείς με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οφείλεται συνήθως σε προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, οι οποίες διαχέονται στην υαλοειδική κοιλότητα. Οι αιμορραγίες αυτές προκύπτουν λόγω της σαθρότητας του τοιχώματος των νεοαγγείων σε συνδυασμό με την τάση των υφιστάμενων υαλοειδοαμφιβληστροειδικών σχηματισμών για ρίκνωση.

Δευτεροπαθής (ελκτική) αποκόλληση αμφιβληστροειδούς. Οφείλεται στην έντονη τάση ρίκνωσης των υφιστάμενων υαλοειδοαμφιβληστροειδικών σχηματισμών και αποτελεί την πιο δυσμενή εξέλιξη της πάθησης.

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ (ΔΝ)

Επιδημιολογία

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές του ΣΔ και αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) τελικού σταδίου [100-101]. Η ΔΝ αποτελεί μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του ΣΔ [102] και είναι το σημαντικότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζει σήμερα η νεφρολογία [103], καθώς αποτελεί τη πιο συχνή αιτία ΧΝΑ τελικού σταδίου, με επιπολασμό που ξεπερνά το 40% του συνόλου [102, 104].

Η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει επιτρέψει την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης των διαβητικών ασθενών, με αποτέλεσμα να ζουν αρκετά και να αυξάνεται, έτσι, και το ποσοστό εμφάνισης ΔΝ [105].

Υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ασθενών ανά έτος που μεταβαίνει από το στάδιο της νορμολευκωματινουρίας σε μικρολευκωματινουρία είναι 2,0%, από μικρολευκωματινουρία σε μακρολευκωματινουρία 2,8%, και από μακρολευκωματινουρίας στην αυξημένη κρεατινίνη του πλάσματος (≥ 175 $\mu\text{mol/L}$) 2,3% ετησίως. Δέκα χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη, ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας, υπολογίζεται σε, 24,9%, της λευκωματουρίας 5,3%, και τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα άγγιζαν 0,8%. Οι ασθενείς με αυξημένη κρεατινίνη εμφανίζουν ετήσιο ποσοστό θανάτου 19,2%. Υπάρχει μια τάση για αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου με την αύξηση του βαθμού νεφροπάθειας, με ετήσιο ρυθμό 0,7% για τα άτομα χωρίς νεφροπάθεια, 2,0% για τα άτομα με μικρολευκωματινουρία, 3,5% για τα άτομα με μακρολευκωματινουρία, και 12,1% με αυξημένη κρεατινίνη. Τα άτομα με λευκωματουρία είναι πιο πιθανό να πεθάνουν σε οποιοδήποτε έτος από το να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια [106].

Παράγοντες κινδύνου

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι οι εξής:

- Γενετική προδιάθεση: έχει παρατηρηθεί ότι ένα ποσοστό ασθενών, με παρατεταμένο πτωχό έλεγχο του μεταβολισμού, δεν εμφανίζουν νεφροπάθεια. Μελέτες έχουν δείξει πως ασθενείς με ΣΔ2 και με συγγενή 1^{ου} βαθμού, πάσχοντα από διαβητική νεφροπάθεια, έχουν σχετικό κίνδυνο 8 φορές μεγαλύτερο να εμφανίσουν ΔΝ σε σχέση με ασθενείς με ΣΔ2, που δεν έχουν συγγενείς με νεφροπάθεια [107-108] Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί γενετικοί παράγοντες είναι:
 - Οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης.
 - Καρδιαγγειακή νόσο.
 - Νεφροπάθεια [109].
 - Πολυμορφισμός του γονιδίου για το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (ACE) [110].
 - Πολυμορφισμός της πρωτεΐνης οξείας δέσμησης τύπου 2 (fabp2) υπεύθυνη για την εντερική απορρόφηση λιπαρών οξέων μακράς αλύσου [111].
- Φυλή: για παράδειγμα αφροαμερικάνοι ή ινδιάνοι Pima [112].
- Φύλο: άνδρες.
- Φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος: σε κάθε αύξηση, κατά μία μονάδα, της HbA1c αντιστοιχεί αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΔΝ κατά 8% [113].
- Διάρκεια ΣΔ: ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΝ αυξάνεται κατά 16% για κάθε 10 έτη διάρκειας ΣΔ [113].
- Αρτηριακή υπέρταση: τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ [114-116].
- Μικρολευκωματινουρία/πρωτεϊνουρία [117].

- Κάπνισμα [118-121].
- Δυσλιπιδαιμία [122-123].
- ΔΑ [124-125].

Κλινική εικόνα

Συνήθως το πρώτο εργαστηριακό εύρημα της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΣΔ είναι η ανεύρεση μικρολευκωματινουρίας, δηλαδή ποσού λευκωματίνης στα ούρα μεταξύ 30 και 300mg/24h ή μεταξύ 30 και 300mg/g κρεατινίνης [126], τουλάχιστον σε δύο από τρεις μετρήσεις, διάρκεια ΣΔ ≥ 10 ετών [127]. Στην πορεία της νόσου, εμφανίζεται μακρολευκωματινουρία ή πρωτεϊνουρία, δηλαδή επίπεδα λευκωματίνης ούρων >300 mg/24h ή 300mg/g κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα, εύρημα χαρακτηριστικό της ύπαρξης κλινικής νεφροπάθειας [103, 128].

Η παραπάνω πορεία είναι χαρακτηριστική της τυπικής ΔΝ και εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και νέους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στους ασθενείς όμως με ΣΔ τύπου 2, όπου η έναρξη του ΣΔ έγινε σε μεγάλη ηλικία, οι νεφροί μπορεί να ήταν επιβαρυσμένοι από άλλους παράγοντες. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΝ φαίνεται να επηρεάζεται από τη σωστή ρύθμιση του σακχάρου, από γενετικούς παράγοντες, ενώ η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, φαίνεται να αποτελεί βασικό παράγοντα τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην εξέλιξη της ΔΝ [127].

Η διαβητική νεφρική νόσος συνοδεύεται από έναν μεγάλο αριθμό αλλαγών στη δομή και λειτουργία των νεφρών. Στα πρώτα στάδια παρατηρείται υπερτροφία των μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος και των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων. Στην πορεία η μεσαγγειακή υπερτροφία μπορεί να πάρει τη μορφή των τυπικών όζων Kimmelstiel- Wilson. Σε βάθος χρόνου η παρατεταμένη βλάβη θα οδηγήσει σε ίνωση και καταστροφή του σπειράματος. Άλλες βλάβες, όπως είναι η προοδευτική σωληναριοδιάμεση ίνωση και η νεφρική αρτηριοσκλήρυνση, συναντώνται και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 [127].

Οι εξωπείραματικές βλάβες είναι περισσότερο συχνές σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Παράλληλα με την τυπική βλάβη του σπειράματος, συχνά σε ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζονται και εξωπείραματικές εκδηλώσεις. Οι βλάβες αυτές στο σύνολό τους παρουσιάζονται παρακάτω [127]:

- Σωληναριακή λευκωματουρία
- Διαταραχές νερού και ηλεκτρολυτών
- Ωσμωτική διούρηση λόγω σακχαρουρίας
- Υποαλδοστερονισμός
- Υπερκαλιαιμική νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV
- Υπερασβεστιουρία
- Αποφρακτική νεφροπάθεια συνέπεια νευρογενούς κύστης
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) από σκιαγραφικές ουσίες
- Νέκρωση νεφρικών θηλών
- Πυελονεφρίτιδα
- Βακτηριακή
- Μυκητησιακή
- Εμφυσηματική
- Ξανθοκοκκιωματώδης

ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ

Το κύτταρο είναι η δομική και λειτουργική μονάδα της ζωής, μια δομή που διαθέτει όλα τα στοιχεία για να χαρακτηριστεί ζωντανή. Σε κάθε κύτταρο υπάρχει ο πυρήνας, με την εξαίρεση κάποιων κυττάρων, όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που δεν έχουν πυρήνα. Μέσα στον πυρήνα υπάρχει το DNA ή δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, ίδιο σε κάθε κύτταρο. Το DNA είναι ένα μακρομόριο που αποτελείται από δομικές μονάδες όπως τα σάκχαρα και οι αζωτούχες βάσεις, οι οποίες ενώνονται σε σειρά η μία με την άλλη. Σε αυτή την αλληλουχία βρίσκεται η πληροφορία για την κατασκευή των πρωτεϊνών του κυττάρου. Η πληροφορία αυτή δεν είναι ενιαία, αλλά «μοιρασμένη» σε πολλά τμήματα του DNA, τα γονίδια.

Το DNA, μέσα στον πυρήνα του κυττάρου, σχηματίζει διακριτές δομές που ονομάζονται χρωμοσώματα. Στον άνθρωπο υπάρχουν 46 χρωμοσώματα σε κάθε κύτταρο που φέρει πυρήνα, τα οποία σχηματίζουν 23 ομόλογα ζεύγη. Είναι δηλαδή ανά δύο όμοια, με την έννοια ότι περιέχουν τα ίδια γονίδια στις ίδιες θέσεις (τα ανά δύο όμοια γονίδια -αλληλόμορφα- μπορεί, ωστόσο, να διαφέρουν ελάχιστα στην πληροφορία που περιέχουν). Ένα από τα ζεύγη χρωμοσωμάτων είναι το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων, του X και του Y χρωμοσώματος. Αυτά είναι τα μόνα των οποίων η κατανομή διαφέρει μεταξύ των φύλων. Τα υπόλοιπα χρωμοσώματα λέγονται αυτοσωμικά και είναι κοινά σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπου. Καθένα από τα χρωμοσώματα περιέχει χιλιάδες γονίδια, τα οποία διακρίνονται ανάλογα σε αυτοσωμικά και φυλετικά (τα γονίδια του ανθρώπου είναι συνολικά 30.000 περίπου).

Ένα γονίδιο περιέχει την πληροφορία για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης. Οι πρωτεΐνες είναι λειτουργικά και δομικά μόρια, δηλαδή κάποιες αποτελούν τους δομικούς λίθους των κυττάρων και κατ' επέκταση του οργανισμού και κάποιες άλλες διεκπεραιώνουν σε κυτταρικό επίπεδο όλες τις λειτουργίες του σώματός μας.

Μετάλλαξη είναι η δομική μεταβολή που υφίσταται το μόριο του DNA από την επίδραση βιολογικών, χημικών και φυσικών παραγόντων. Ένα ζεύγος βάσεων μεταλλάσσεται με ρυθμό 10⁻⁹ - 10⁻¹⁰ ανά γενιά. Ένα γονίδιο 1.000 bp μεταλλάσσεται

με ρυθμό $\sim 10^{-6}$ ανά γενιά. Αυθόρμητες μεταλλάξεις συμβαίνουν σε όλο το γονίδιο, αλλά η συγκέντρωσή τους αυξάνεται στα θερμά σημεία.

Οι μεταλλάξεις προκαλούνται από:

- Λάθη κατά την αντιγραφή του DNA
 - Κατά την διαδικασία της αντιγραφής του DNA οι βάσεις προστίθενται στο μητρικό DNA βάσει της αρχής της συμπληρωματικότητας. Μια σειρά ενζυμικών ενεργοτήτων φροντίζουν για υψηλή πιστότητα μέσω μηχανισμών επιδιόρθωσης. Παρόλα αυτά έχουμε 1 λάθος ανά 10^9 βάσεις κατά την διαδικασία της αντιγραφής.
- Λάθη οφειλόμενα σε φαινόμενα ανασυνδιασμού του DNA
 - Το DNA στα κύτταρα έχει μια εντυπωσιακή κινητικότητα και συχνά επαναδιατάσσεται ή ανασυνδιάζεται. Συνήθως κάποια σφάλματα στο επίπεδο αυτό επισκευάζονται. Αδυναμία επισκευής κομβικών γονιδίων \rightarrow πρωτεϊνών οδηγεί στην απόπτωση (αυτοκτονία) και κυτταρικό θάνατο.
- Χημικά μεταλλαξογόνα
 - Ενσωματώνονται στο DNA, κάποια αναστέλλουν την αντιγραφή ενώ άλλα προάγουν λάθος ζεύξη βάσεων.
- Ακτινοβολία (ιονίζουσα, υπεριώδης, μικροκύματα κλπ)
 - Ιονίζουσα ακτινοβολία: οι X- και γ-ακτίνες προκαλούν εκτεταμένη καταστροφή του DNA. Ανοίγονται πουρινικοί δακτύλιοι και αποπουρινώνεται το DNA, σπάνε φωσφοδιεστερικοί δεσμοί.
 - Υπεριώδης ακτινοβολία: η ακτινοβολία μήκους 200-400nm επάγει διμερισμό γειτονικών πυριμιδινών (T-T)
- Τυχαίες χημικές αλλαγές του DNA

- Είναι αλλαγές που συμβαίνουν τυχαία στη φύση χωρίς να μπορούμε να εντοπίσουμε το ουσιαστικό αίτιο. Πολύ πιθανόν είναι οφείλονται σε πολυεπίπεδη επιβάρυνση του κυττάρου (αθροιστικοί παράγοντες).

Οι μεταλλάξεις μπορεί να είναι σημειακές ή πολλαπλές. Επιπλέον, διακρίνονται ως εξής:

- Μεταλλάξεις αντικατάστασης βάσης
 - Μετάπτωση (πουρίνη σε πουρίνη, πυριμιδίνη σε πυριμιδίνη)
 - Αμφιμετατροπή (πουρίνη σε πυριμιδίνη και vice versa)
 - Συνώνυμη ή σιωπηλή μετάλλαξη (δεν αλλάζει το α.α.)
 - Μη συνώνυμη ή παρανοηματική μετάλλαξη (αλλάζει το α.α.)
 - Μη νοηματική μετάλλαξη (πρόωρη λήξη της μετάφρασης)
- Προσθήκη μίας ή περισσότερων βάσεων
- Απομάκρυνση μίας ή περισσότερων βάσεων

Οι μεταλλάξεις που δεν επηρεάζουν την πρωτεϊνική αλληλουχία ή λειτουργία ονομάζονται σιωπηλές. Οι μεταλλάξεις που καταργούν εντελώς τη λειτουργία της πρωτεΐνης ονομάζονται εκμηδενιστικές. Οι σημειακές μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια λειτουργίας είναι υποτελείς, ενώ αυτές που προκαλούν απόκτηση λειτουργίας είναι επικρατείς. Οι σημειακές μεταλλάξεις και οι προσθήκες μπορεί να αναστραφούν, ενώ τα ελλείμματα δεν αναστρέφονται ποτέ.

Οι επίκτητες μεταλλάξεις δεν μεταβιβάζονται, εκτός από τις περιπτώσεις που εντοπίζονται στο DNA των γαμετικών κυττάρων. Οι γονιδιακές αλλαγές είναι υπεύθυνες για ορισμένες φυσιολογικές διαφορές μεταξύ των ανθρώπων, όπως είναι το χρώμα των ματιών, το χρώμα των μαλλιών και η ομάδα αίματος. Όταν όμως μια μετάλλαξη μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου, τότε μπορεί να διαταράξει τη φυσιολογική ανάπτυξη του ατόμου ή να προκαλέσει μια ασθένεια. Μια τέτοια κατάσταση που οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα γονίδια, ονομάζεται γενετική διαταραχή.

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Singlenucleotide polymorphisms-SNPs) είναι μικρές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA μια βάση υποκαθίσταται από μια άλλη. Τα SNPs είναι συνηθισμένες μεταλλάξεις και υπάρχουν φυσιολογικά στο DNA κάθε ατόμου. Υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια SNPs στο σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς δεν επηρεάζουν άμεσα την υγεία ή την ανάπτυξη ενός οργανισμού, ορισμένοι από αυτούς όμως έχουν αποδειχθεί σημαντικοί για τη διερεύνηση της ανθρώπινης υγείας. Ένας ή περισσότεροι SNPs μπορεί να καθορίζουν μια σειρά από χαρακτηριστικά όπως τον βαθμό απόκρισής μας σε μια φαρμακευτική αγωγή, τις πιθανότητες εκδήλωσης συγκεκριμένων ασθενειών, την ευαισθησία μας απέναντι σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες (όπως είναι οι τοξίνες) και την επιρρέπειά μας σε μολύνσεις. Παράλληλα, διεξάγονται μελέτες σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες, τα αποτελέσματα των οποίων συσχετίζουν τη σύγχρονη παρουσία πολλαπλών SNPs με την εκδήλωση των πολυπαραγοντικών παθήσεων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης και συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου.

Ως κληρονομούμενες παθήσεις ορίζονται οι κλινικές καταστάσεις των οποίων τα αίτια είναι αμιγώς γενετικά. Οι «υπεύθυνες» μεταλλάξεις μεταβιβάζονται από τους γονείς στα παιδιά (1 αντίγραφο του γονιδίου από κάθε γονέα) ακολουθώντας ένα συγκεκριμένο πρότυπο. Υπάρχουν τρία πρότυπα μεταβίβασης όσον αφορά τα μονογονιδιακά νοσήματα:

- αυτοσωμικό υπολειπόμενο
- αυτοσωμικό επικρατές
- φυλοσύνδετο.

Στις δύο πρώτες περιπτώσεις, τα «υπεύθυνα» γονίδια εντοπίζονται στα αυτοσωμικά (μη φυλετικά) χρωμοσώματα ενώ στην τρίτη περίπτωση στα φυλετικά (χρωμοσώματα X και Y).

Μια σειρά από μονογονιδιακά νοσήματα, όπως τα μεταβολικά, μεταβιβάζονται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Αυτό σημαίνει ότι για να εκδηλωθεί η νόσος, θα πρέπει το παιδί να έχει λάβει ένα μεταλλαγμένο αντίγραφο (αλληλόμορφο) από κάθε γονέα. Αν το παιδί έχει κληρονομήσει ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο από τον ένα γονέα και ένα φυσιολογικό από τον άλλο, τότε θεωρείται φορέας της νόσου. Ο φορέας δεν πάσχει ή δεν εκδηλώνει πλήρως τα συμπτώματα της νόσου αλλά μπορεί να «συμβάλλει» στη μεταβίβαση της νόσου στα παιδιά του, τα οποία θα κληρονομήσουν από εκείνον το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Επομένως, ο μόνος τρόπος αναγνώρισης των φορέων είναι ο γονιδιακός έλεγχος, ώστε να αποκαλυφθεί αν κάποιος φέρει ή δεν φέρει παθογόνους μεταλλάξεις που σχετίζονται με την εκδήλωση συγκεκριμένων παθήσεων.

Η πολυγονιδιακή μορφή είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η συμμετοχή των διαφόρων γονιδίων αφορά στο ίδιο ή διαφορετικό μεταβολικό μονοπάτι. Μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί σε αυτά τα γονίδια μπορεί να εμφανίζονται σε μεγάλη συχνότητα σε έναν πληθυσμό και ελάχιστα σε έναν άλλο. Αλληλόμορφα αυτών των πολυμορφισμών ανιχνεύονται τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά άτομα με διαφορετικές συχνότητες.

Προκειμένου να υπάρξει καλύτερη και λεπτομερέστερη διερεύνηση της γενετικής προδιάθεσης, έχουν αναπτυχθεί ειδικές τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης και οι μικροσυστοιχίες των νουκλεϊκών οξέων.

ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase chain reaction, PCR) είναι μια ενζυμική μέθοδος ενίσχυσης συγκεκριμένων τμημάτων γενετικού υλικού *in vitro*. Είναι ίσως η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος της μοριακής βιολογίας, με αναρίθμητες εφαρμογές τόσο σε ερευνητικό όσο και σε διαγνωστικό επίπεδο.

Ανακαλύφθηκε το 1983 από τον βιοχημικό Kary Mullis, που εργαζόταν σε μια εταιρεία βιοτεχνολογίας της Καλιφόρνιας. Για την ανακάλυψη αυτή τιμήθηκε 10 χρόνια αργότερα με το βραβείο Νόμπελ.

Κατά τη διάρκεια μιας τυπικής αντίδρασης PCR το επιθυμητό τμήμα γενετικού υλικού πολλαπλασιάζεται μέχρι και ένα τρισεκατομμύριο φορές, γεγονός που είναι απαραίτητο για μετέπειτα χειρισμούς, όπως η ηλεκτροφόρηση, η πέψη με ένζυμα περιορισμού, η ανάγνωση της αλληλουχίας βάσεων κ.ά.

Η αντίδραση PCR πραγματοποιείται σε τρία στάδια, τα οποία επαναλαμβάνονται διαδοχικά:

- 1) Αποδιάταξη: Οι δύο αλυσίδες του DNA διαχωρίζονται (αποδιατάσσονται) με θέρμανση σε θερμοκρασία 94-95° C για περίπου 30 sec έως 1 min.
- 2) Υβριδισμός εκκινητών: Με μείωση της θερμοκρασίας στους 55-65° C για περίπου 30 sec έως 1 min, οι εκκινητές υβριδίζονται στις συμπληρωματικές τους αλληλουχίες στο εκμαγείο DNA.
- 3) Επιμήκυνση: Για τη σύνθεση της νέας αλυσίδας αυξάνουμε τη θερμοκρασία στους 72° C, τη βέλτιστη θερμοκρασία δράσης της Taq πολυμεράσης. Η πολυμεράση επιμηκώνει τους εκκινητές εισάγοντας τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια (Deoxynucleotide triphosphates, dNTPs) χρησιμοποιώντας τη συμπληρωματική αλληλουχία DNA ως εκμαγείο. Η ταχύτητα σύνθεσης της νέας αλυσίδας είναι της τάξης των 1000 bp ανά λεπτό.

Τα παραπάνω στάδια επαναλαμβάνονται από 25 έως 35 φορές. Η PCR εκτελείται στον θερμικό κυκλοποιητή (Thermal cycler), συσκευή που φέρει θερμαινόμενη πλάκα που μπορεί να εναλλάσσει θερμοκρασίες με ταχύτητα και ακρίβεια. Ο θερμικός κυκλοποιητής είναι μια προγραμματιζόμενη συσκευή, στην οποία μπορούμε να ρυθμίσουμε την επιθυμητή θερμοκρασία και τη διάρκεια κάθε σταδίου αλλά και τη διαδοχή τους.

Τα βασικά συστατικά για τη διενέργεια της αντίδρασης PCR είναι:

- DNA πολυμεράση
- Ολιγονουκλεοτιδικοί εκκινητές
- Γενετικό υλικό – αλληλουχία στόχος
- Ρυθμιστικό διάλυμα της αντίδρασης και Mg²⁺
- Νουκλεοτίδια (DNTPs)

ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ DNA

Οι Μικροσυστοιχίες DNA (DNA microarrays) είναι μια τεχνολογία που επιτρέπει την ταυτόχρονη ανάλυση του τρόπου έκφρασης χιλιάδων γονιδίων, ορισμένες φορές όλου του γονιδιώματος ταυτόχρονα, σε διαφορετικά δείγματα ή σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης, τη σύγκριση έκφρασης σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, την ανταπόκριση σε φαρμακευτικές ουσίες ή θεραπείες.

Η βασική ιδέα της μεθόδου στηρίζεται στην αρχή της συμπληρωματικότητας των βάσεων και υπολογίζει το ποσό μορίων mRNA σε ένα «κελί», ανιχνευτικό σημείο της μικροσυστοιχίας. Έτσι για κάθε σημείο επιτρέπεται η μέτρηση των επιπέδων έκφρασης των γονιδίων για δεδομένο mRNA.

Κάθε μικροσυστοιχία είναι συνήθως μια στερεή γυάλινη επιφάνεια, πάνω στην οποία τοποθετούνται αλληλουχίες νουκλεοτιδίων (probes) σε προκαθορισμένες θέσεις (spots). Οι αλληλουχίες αυτές είναι είτε cDNAs προερχόμενα από κλώνους (ESTs) είτε ολιγονουκλεοτίδια, ανάλογα με τη μέθοδο. Κάθε αλληλουχία βρίσκεται σε συγκεκριμένη θέση της μικροσυστοιχίας και είναι συμπληρωματική έναντι ενός ειδικού μετάγραφου του γονιδιώματος. Η αλληλουχία αυτή αποτελεί τον ανιχνευτή του μετάγραφου του προς στόχευση γονιδίου στο υπό εξέταση βιολογικό δείγμα και έτσι προσδιορίζεται ειδικά η έκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου για τη συγκεκριμένη θέση της μικροσυστοιχίας.

Η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της έκφρασης κάθε γονιδίου προϋποθέτει τη σήμανση του mRNA του δείγματος, το οποίο στη συνέχεια υβριδοποιείται στη μικροσυστοιχία. Μετά την υβριδοποίηση, ακολουθεί απομάκρυνση των μη υβριδοποιημένων μορίων RNA και η μικροσυστοιχία διεγείρεται με laser, στο κατάλληλο μήκος κύματος απορρόφησης της φθορίζουσας χρωστικής. Τα σημεία, όπου έχει λάβει χώρα η υβριδοποίηση των σημασμένων μορίων RNA στους ανιχνευτές της μικροσυστοιχίας αποδίδουν φωτεινότητα, η οποία ανιχνεύεται από ένα σαρωτή (scanner). Η ένταση της φωτεινότητας αντιστοιχεί στην ποσότητα του συγκεκριμένου μετάγραφου στο δείγμα και μεταφράζεται σε επίπεδα γονιδιακής έκφρασης. Θεωρητικά, ένα σημείο με υψηλότερα επίπεδα φθορισμού δηλώνει πως περισσότερα μόρια mRNA υβριδοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο σημείο και συνάγεται πως περισσότερα μόρια mRNA του συγκεκριμένου γονιδίου περιέχονταν αρχικά στο δείγμα έναντι άλλων μορίων που υβριδοποιήθηκαν σε άλλες θέσεις και απέδωσαν μικρότερης έντασης φωτεινότητα.

GLUT-1

Τα τριχοειδή αγγεία του αμφιβληστροειδούς αποτελούν εμπόδιο στη διέλευση, μεταξύ του αίματος και του αμφιβληστροειδούς, συστατικών του αίματος και διαλυμένων ουσιών. Στο εσωτερικό του αμφιβληστροειδή, το εμπόδιο αυτό αποτελείται από μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι γνωστό ως «έσω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός» (BRB, blood retinal barrier). Στο εξωτερικό τμήμα του αμφιβληστροειδή βρίσκεται ένα άλλο φράγμα, ο «έξω αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός», που αποτελείται από κύτταρα χρωστικής ουσίας του επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Λόγω της παρουσίας του BRB, η γλυκόζη δεν μπορεί να περάσει ελεύθερα από το αίμα στον αμφιβληστροειδή, παρά μόνο με την διαμεσολάβηση του μεταφορέα-γλυκόζης-1 (GLUT-1) [129].

Οι ιδιότητες της πρωτεΐνης GLUT-1, καθώς και πολλών άλλων πρωτεϊνών μεταφοράς, έχουν μελετηθεί εκτενώς στα ερυθροκύτταρα των θηλαστικών, μιας και πρόκειται για κύτταρο που δεν έχει πυρήνα ούτε εσωτερικές μεμβράνες.

Η πρωτεΐνη GLUT-1 είναι ενσωματωμένη στην εξωτερική μεμβράνη που περιβάλλει τα κύτταρα και η παραγωγή της ρυθμίζεται από το γονίδιο SLC2A1.

Το γονίδιο SLC2A1, εμφανίζεται στη βιβλιογραφία, και με τα εξής ονόματα:

- DYT9
- DYT17
- DYT18
- GLUT
- GLUT1
- GTR1_HUMAN
- MGC141895
- MGC141896
- solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1

Η GLUT-1 εναλλάσσεται μεταξύ δύο διαμορφωτικών καταστάσεων: στη μία, έναν δεσμευτικός υποδοχέας γλυκόζης βρίσκεται στο εξωτερικό της μεμβράνης, και στην άλλη, ένας άλλος υποδοχέας στρέφεται προς το εσωτερικό.

Η ρύθμιση της GLUT-1, στα αμφιβληστροειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα, ως απόκριση σε χρόνια υπεργλυκαιμία δεν είναι σαφής. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην GLUT-1 και της γλυκόζης στην έκφραση της GLUT-1.

Τα τριχοειδή αγγεία στον αμφιβληστροειδή είναι πιο επιρρεπή στην ανάπτυξη μικροαγγειακής βλάβης, ως επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, εν συγκρίσει με τα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου. Σε σύγκριση που έγινε, σε μη διαβητικά ζώα, των επιπέδων της GLUT-1 στον αμφιβληστροειδή και στον εγκέφαλο, βρέθηκε ότι η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη GLUT-1 στον αμφιβληστροειδή ήταν αρκετά μεγαλύτερη από εκείνη του εγκεφάλου. Εν συνεχεία, κατόπιν πρόκλησης σακχαρώδους διαβήτη,

επαγόμενου από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης, η έκφραση της GLUT-1 στον αμφιβληστροειδή βρέθηκε κατά περίπου 50% μειωμένη, αντίθετα από τον εγκέφαλο όπου δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή. Η πυκνότητα, μάλιστα, των τριχοειδών αγγείων στον αμφιβληστροειδή των διαβητικών ζώων δεν μεταβλήθηκε, και έτσι η παρατηρούμενη μείωση στην έκφραση της GLUT-1 στον αμφιβληστροειδή δεν μπορεί να αποδοθεί σε τριχοειδή αγγεία. Η επίδραση του διαβήτη στην έκφραση της GLUT-1, διαφέρει μεταξύ αμφιβληστροειδούς και εγκεφαλικού φλοιού, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μεταφορά της γλυκόζης ρυθμίζεται διαφορετικά σε αυτούς τους εμβρυολογικά παρόμοιους ιστούς [130].

Υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης ρυθμίζουν ανασταλτικά την δράση μεταφοράς γλυκόζης, από την GLUT-1, στα τριχοειδή αγγεία του αμφιβληστροειδούς, αλλά όχι στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτή η επιλεκτική επίδραση, των υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης επί του αμφιβληστροειδούς, θα μπορούσε να σχετίζεται με τις εκλεκτικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας επί αυτών των κυττάρων *in vivo* [131].

Βρέθηκε ότι, οι αυξήσεις των τιμών της γλυκόζης, που προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του αμφιβληστροειδή, δεν οφείλονταν σε αύξηση στην έκφραση της GLUT-1. Οι αυξήσεις, φαίνεται να, εξαρτώνται περισσότερο από την ακεραιότητα των μικροσωληνίσκων, παρά από την μετατόπιση της GLUT-1. Ο μηχανισμός της αύξησης παραμένει άγνωστος [132].

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η GLUT-1 είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του σχηματισμού εξωκυττάριας ουσίας, από τα μεσαγγειακά κύτταρα, χωρίς η παρουσία υψηλών εξωκυτταρικών συγκεντρώσεων της γλυκόζης να απαιτείται απαραίτητα για την διέγερση αυτής της σύνθεσης [133-134].

Στο νεφρό, ο GLUT-1, έχει τον βασικό ρόλο στην μετακίνηση της γλυκόζης μέσα στο κύτταρο. Επιπλέον, στα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος, η έκφραση του GLUT-1 έχει ρόλο ρυθμιστή για την ροή και την χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Έχει φανεί ότι, ο GLUT-1 μπορεί να ενεργεί μαζί με τις κυτοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες, στην ανάπτυξη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης [135].

Σε μία μελέτη, για τον αν η πολυμορφική παραλλαγή του GLUT1 μπορεί να συμβάλει στη γενετική επιδεκτικότητα σε ΣΔ-2 σε ορισμένους πληθυσμούς, και

συγκεκριμένα σε Καυκάσιους της Μεσογείου, παρατηρήθηκε ότι η GLUT-1 δεν συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση ΣΔ-2, σε αυτή την ομάδα, ούτε είναι καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη χρόνιας μικροαγγειοπάθειας, ως επιπλοκή που σχετίζεται με τον ΣΔ-2 [136-137].

Σε προηγούμενες μελέτες, έχει προταθεί ότι η θέση πολυμορφισμού που αναγνωρίζει η περιοριστική ενδονουκλεάση XbaI στο γονίδιο GLUT-1 σχετίζεται με ανάπτυξη της ΔΑ και ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔ Ι και ΙΙ [138-139].

Σε μία μετανάλυση, μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ ΔΝ και του πολυμορφισμού XbaI στο GLUT1. Ο πολυμορφισμός μήκους περιοριστικού τμήματος (RFLP) XbaI βρίσκεται στο 2ο ιντρόνιο του γονιδίου GLUT-1 περίπου 4,5 kbp πριν από το 5'-άκρο του εξονίου 3. Στη θέση XbaI βρίσκεται συνήθως γουανίνη (G) η οποία, όταν αντικαθίσταται από θυμίνη (T), καταργείται η θέση αναγνώρισης από το XbaI και προκύπτουν τα 2 αλληλόμορφα XbaI(-) και XbaI(+). Το αλληλόμορφο XbaI(-) αντιστοιχεί σε ζώνη αμαύρωσης 1,1 kb ενώ το XbaI(+) αλληλόμορφο αντιστοιχεί σε ζεύγος ζωνών 0,9 και 0,2 kb. Αν και υπάρχουν, βάσει της μετανάλυσης, ενδείξεις για σχέση μεταξύ GLUT-1 και ΔΝ, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω και πιο αυστηρές μελέτες συσχέτισης [140].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός μελέτης

Υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι γενετικές παραλλαγές εμπλέκονται στην ανάπτυξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (diabetic retinopathy) και της διαβητικής νεφροπάθειας (diabetic nephropathy). Σχετικά με το ρόλο του γονιδίου SLC2A1, γνωστό και ως μεταφορέας γλυκόζης (GLUT1) στην ΔΑ και ΔΝ, παραμένει αμφιλεγόμενος.

Αρκετοί μεταλλαγμένοι γενετικοί τόποι έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα, κατά μήκος του γονιδίου SLC2A1, συμπεριλαμβανομένων των N34, G91, TM4, R126, R153 και R333, αλλά οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οδηγούν σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές παραμένουν ακόμη μερικώς κατανοητοί.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με στόχο να εξετάσει την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών της SLC2A1 γενετικής περιοχής με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ και ΔΝ όπως επίσης και με τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM).

Υλικό-Μέθοδος

Κατά τη διάρκεια της παρούσας έρευνας συγκεντρώθηκε ένα σύνολο αποτελούμενο από 591 συμμετέχοντες. Η κοόρτη αποτελείτο από 169 ασθενείς (48% γυναίκες) με T2DM και μικροαγγειακές επιπλοκές (39 με ΔΑ αλλά όχι με ΔΝ, 31 με ΔΝ αλλά όχι με ΔΑ και 99 με ΔΑ και ΔΝ), 107 ασθενείς μάρτυρες [T2DM περιστατικά χωρίς μικροαγγειακές επιπλοκές (49% γυναίκες)] και 315 υγιείς μάρτυρες (48% γυναίκες). Αναφορικά με την ηλικία των συμμετεχόντων, η κατανομή ήταν άνω των

60 χρόνων στο 89% των υπό μελέτη περιστατικών, στο 85% των ασθενών μαρτύρων και στο 79% των υγείων μαρτύρων.

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν:

- Άνδρες ή γυναίκες άνω των 50 ετών.
- Άτομο πρόθυμο να υπογράψει οικειοθελώς τα έντυπα συγκατάθεσης και προστασίας δεδομένων πριν την ένταξή του στην κλινική μελέτη.
- Ασθενείς με διαγνωσμένο ΣΔ τύπου II

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

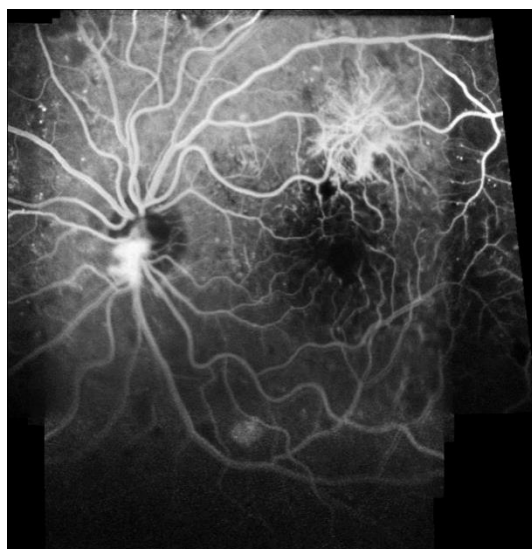
- Οφθαλμικά τραύματα, τα οποία προκάλεσαν μόνιμες αλλοιώσεις στον κερατοειδή ή αντιμετωπίστηκαν με συρραφή και ράμματα.
- Χρόνιες ή οξείες παθήσεις του κερατοειδούς.
- Συστηματικές παθήσεις οι οποίες ενδέχεται να προκαλέσουν νεφροπάθεια, πέραν της διαβητικής νεφροπάθειας.
- Συστηματικές παθήσεις, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν είτε λόγω μηχανισμού είτε λόγω αγωγής βλάβες στον αμφιβληστροειδή, όπως ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος και η λήψη υδροξυχλωροκίνης (Plaquenil). Ωστόσο, δεν αποκλειστήκαν άτομα με Στεφανιαία Νόσο, αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, νοσήματα που συχνά συνοδεύουν το ΣΔ.

Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν στην Οφθαλμολογική και Νεφρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας και υποβλήθηκαν σε μία πανομοιότυπη φυσική εξέταση και σε προσωπική συνέντευξη. Έγινε ακριβής καταγραφή του οικογενειακού και ατομικού ιστορικού των συμμετεχόντων στη μελέτη, και μετρήθηκαν οι σωματομετρικοί δείκτες (BMI = Βάρος σώματος / Ύψος² και WHR = Περίμετρος μέσης / Περίμετρος Ισχύων) και η συστηματική αρτηριακή πίεση. Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό σχετικά με τη διάγνωση, τη θεραπεία και τις επιπλοκές του DM συλλέχθηκε από όλους τους συμμετέχοντες. Η διάγνωση για T2DM επιβεβαιώθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του 2003 της Αμερικανικής Ένωσης Διαβήτη (American Diabetes Association, ADA) [32].

Για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό ύπαρξης ΔΑ, καθώς και για τη σταδιοποίησή της, τόσο οι διαβητικοί ασθενείς όσο και οι υγιείς μάρτυρες υποβλήθηκαν στον εξής οφθαλμολογικό έλεγχο:

- Μέτρηση οπτικής οξύτητας κάθε οφθαλμού κατά Snellen (μακρινή όραση).
- Εξέταση των οφθαλμών στη σχισμοειδή λυχνία.
- Τονομέτρηση (μέτρηση ενδοφθάλμιας πίεσης) κάθε οφθαλμού με τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann.
- Βυθοσκόπηση κάθε οφθαλμού έπειτα από μυδρίαση.
- Φλουροαγγειογραφία έγινε στις περιπτώσεις που υπήρχαν ενδείξεις (προσδιορισμός της βαρύτητας της ΔΑ).

Η ΔΑ διαγνώστηκε από ειδικό οφθαλμίατρο με βυθοσκοπική εξέταση και φλουροαγγειογραφία, καθ' υπόδειξη. Συμπεριλάβαμε συμμετέχοντες που είχαν αγγειακή διαρροή και συμμετέχοντες με παραγωγική ΔΑ.



Εικόνα 10. Φλουροαγγειογραφία στην οποία απεικονίζεται η διαρροή των αιμοφόρων αγγείων του αμφιβληστροειδούς σε ασθενή με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (από το αρχείο της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας)

Η ΔΝ στην περίπτωση του T2DM διαγνώστηκε με βάση την επίμονη αλβουμιουρία, έκκρισης αλβουμίνης μέσω των ούρων > 300 mg/24 h (> 200 µg/min: αντιπροσωπεύει εμφανή πειραματική πρωτεϊνουρία) ασχέτως των υψηλών ή όχι επιπέδων της κρεατινίνης ορού. Η ακτινολογική απεικόνιση εφαρμόστηκε για να αποκλειστεί η μη διαβητική νεφρική νόσος [25]. Μη σχετικά υγιή δείγματα ελέγχου συλλέχθηκαν, κυρίως από τις/τους συζύγους των συμμετεχόντων (όχι απαραίτητα από τις/τους συζύγους των ασθενών με T2DM ή διαβητικές μικροαγγειακές επιπλοκές), από ενήλικες επισκέπτες στο νοσοκομείο ή υπαλλήλους του νοσοκομείου. Το κριτήριο επιλογής για τα δείγματα ελέγχου ήταν η μη ύπαρξη ιστορικού διαβήτη ή διαβητικών επιπλοκών.

Εν επιγνώσει συναίνεση λήφθηκε από όλους τους συμμετέχοντες κατόπιν της εγκρίσεως της μελέτης από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου της Θεσσαλίας και όλα τα δείγματα ανωνυμοποιήθηκαν.

Γενωμικό DNA απομονώθηκε από δείγματα ολικού αίματος χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδους. Σε μία προσπάθεια κάλυψης του μεγαλύτερου μέρους της γενετικής ποικιλομορφίας του γονιδίου SLC2A1 (μία περιοχή 32.98 kbp, αποτελούμενη από 10 εξώνια στο χρωμόσωμα 1: θέσεις 43,164,106 μέχρι 43,197,088), "ετικέτες" SNPs ταυτοποιήθηκαν με βάση τα LD blocks (Ανάλυση ανισορροπίας σύνδεσης, Link-age disequilibrium blocks) σύμφωνα με το πρόγραμμα HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>) χρησιμοποιώντας το γενετικό πρόγραμμα tagger (<http://www.broadinstitute.org/mpg/tagger>). Η επιλογή των "ετικετών" SNPs βασίστηκε στη βάση δεδομένων πληθυσμού HarMap-CEU για τον CEU πληθυσμό (Release 27, Phase II+III, Feb09, on NCBI B36 assembly, dbSNP b126) χρησιμοποιώντας κριτήρια $r^2 \geq 0.8$ και συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου (minor allele frequency, MAF) >0.05. Συνολικά, 14 "ετικέτες" SNPs ταυτοποιήθηκαν σε τρεις διακριτές γενετικές περιοχές:

- Στο εξώνιο 4 (rs11537641).
- Στην περιοχή εσωνίου μεταξύ των εξωνίων 2-3 (rs3820546, rs3820549, rs12071418, rs3768029, rs841855, rs3729548, rs841853, rs841847 και rs12130264).

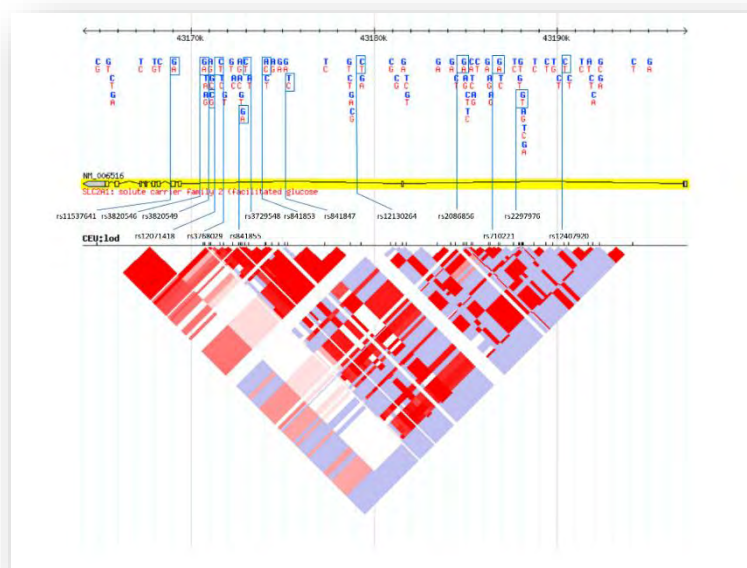
- Στο εσώνιο 1-2 (rs2086856, rs710221, rs2297976 και rs12407920).

Η πλειοψηφία των καταγεγραμμένων "ετικετών" SNPs κατανεμήθηκε σε τέσσερα ειδικά, μη ισορροπημένα στοιχεία σύνδεσης (linkage disequilibrium, LD) blocks: rs11537641 στο block 1, rs3820546 και rs3820549 στο block 2, rs841855, rs3729548, rs841853 rs841847 και rs12130264 στο block 3 και rs2086856, rs710221, rs2297976 και rs12407920 στο block 4.

Οι θέσεις των "ετικετών" SNPs κατά μήκος του γονιδίου SLC2A1 φαίνονται στην παρακάτω εικόνα.



Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις "ετικέτες" SNPs του γονιδίου SLC2A1 παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.



Genotyped SLC2A1 tag SNPs characteristics (NM_006516)					
rs number	Chromosome position	Gene position	Function	MAF (CEU)	MAF (TSI)
1.rs11537641	43169001	Exon 4	Coding Synonymus	A (0.230)	A (0.170)
2.rs3820546	43170672	Intron 2-3	No-coding	G (0.465)	G (0.477)
3.rs3820549	43171063	Intron 2-3	No-coding	G (0.364)	NA
4.rs12071418	43171064	Intron 2-3	No-coding	G (0.204)	NA
5.rs3768029	43171574	Intron 2-3	No-coding	T (0.496)	T (0.460)
6.rs841855	43172763	Intron 2-3	No-coding	A (0.263)	NA
7.rs3729548	43172939	Intron 2-3	No-coding	T (0.429)	T (0.415)
9.rs841853	43174025	Intron 2-3	No-coding	A (0.279)	A (0.381)
8.rs841847	43175295	Intron 2-3	No-coding	T (0.242)	NA
10.rs12130264	43179287	Intron 2-3	No-coding	A (0.058)	A (0.028)
11.rs2086856	43184846	Intron 1-2	No-coding	G (0.409)	NA
12.rs710221	43186787	Intron 1-2	No-coding	A (0.363)	A (0.409)
13.rs2297976	43188052	Intron 1-2	No-coding	T (0.092)	NA
14.rs12407920	43190368	Intron 1-2	No-coding	T (0.119)	T (0.108)

SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; SNP, single nucleotide polymorphism; MAF, minor allele frequency; CEU, Utah residents with ancestry from northern and western Europe population; TSI, Tuscan in Italy;

Εργαστηριακό προσωπικό με άγνοια της κλινικής κατάστασης των δειγμάτων εφάρμοσε τις δοκιμές ειδικού προσδιορισμού αλληλομόρφων TaqMan, με σκοπό να γίνει ανάλυση γονοτύπου στις "ετικέτες" SNPs στο σύστημα ανίχνευσης ABI PRISM 7900 Sequence Detection System, και τις ανέλυσε με το λογισμικό SDS software (Applied Biosystems, Foster City, California, USA) [141]. Ο συντελεστής ανάλυσης γονοτύπου ήταν $\geq 95.6\%$. Ένα τυχαίο 10% των δειγμάτων αναλύθηκε εκ νέου ώστε να επαληθευτεί η αναπαραγωγικότητα της ανάλυσης γονοτύπου, χωρίς να αποκαλύπτεται οποιαδήποτε αναντιστοιχία.

Στατιστική μεθοδολογία

Η ισορροπία Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ίδιο τεστ. Οι κατά ζεύγη D' και r^2 τιμές μεταξύ των SNPs όπως και τα LD blocks, κατασκευάστηκαν από τον αλγόριθμο προεπιλογής των διαστημάτων εμπιστοσύνης χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα Haploview, εκδοχή 4.2 (<https://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>) [142, 143].

Διαδική λογιστική παλινδρόμηση, χωρίς επεξεργασία και προσαρμοσμένη κατά ηλικία και φύλο εφαρμόστηκε για να αξιολογηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ μεμονωμένων "ετικετών" SNPs ή απλοτύπων και του κινδύνου για ΔΑ και ΔΝ στα πλαίσια του T2DM. Πιο συγκεκριμένα, συγκρίναμε υγιείς μάρτυρες (healthy controls, HC) με τα περιστατικά μετά τη διαστρωμάτωση στα τέσσερα ακόλουθα ποιοτικά χαρακτηριστικά:

- α) ασθενείς με ΔΑ (ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι ΔΝ),
- β) ασθενείς με ΔΝ (ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι ΔΑ),
- γ) ασθενείς με ΔΑ και/ή ΔΝ (ΔΑ±ΔΝ) και
- δ) ασθενείς με ΔΑ και ΔΝ (ΔΑ+ΔΝ).

Το μέγεθος των συσχετίσεων εκφράστηκε σε όρους σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratios, ORs) και 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (confidence intervals, CIs) και υπολογίστηκε με τη χρήση του λογισμικού SNPStats software (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats/>) [144], υποθέτοντας τον τύπο κληρονομικότητας με συνεπικράτεια [γονοτυπική ανάλυση με 2 βαθμούς ελευθερίας, (2 degrees of freedom, 2d.f.)], μία γενίκευση που καλύπτει τον επικρατή, υπολειπόμενο και προσθετικό τύπο κληρονομικότητας, χωρίς την ανάγκη διόρθωσης για πολλαπλή εξέταση και των τριών γενετικών τύπων κληρονομικότητας. [145] Η κατασκευή και η ανάλυση απλοτύπων έγιναν με το λογισμικό SNPStats [144]. Μόνο οι συχνοί (συχνότητα>0.05) απλότυποι αναλύθηκαν.

Για να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια του T2DM, υπολογίσαμε το γενικευμένο σχετικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων (generalized odds ratio, ORG) χρησιμοποιώντας το λογισμικό ORGGASMA genetic free approach (www.biomath.uth.gr) [146, 147], σε τρεις φαινοτυπικές ομάδες:

- 1) HC (healthy controls, υγιείς μάρτυρες)
- 2) χωρίς επιπλοκές περιστατικά T2DM (χωρίς ΔΑ ούτε ΔΝ)
- 3) καθένα από τα προηγουμένως περιγραφόμενα τέσσερα ποιοτικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ ή ΔΑ+ΔΝ).

Ένας ασθενής με μικροαγγειακές διαβητικές επιπλοκές θεωρήθηκε ότι έχει υψηλότερο φορτίο μεταλλαξιμότητας από έναν ασθενή με διαβήτη άνευ επιπλοκών, ο οποίος θεωρήθηκε ότι έχει υψηλότερο φορτίο μεταλλαξιμότητας από έναν υγιή μάρτυρα. Συμμετέχοντες με ομοζυγωτία για το αλληλόμορφο που προσδίδει τον κίνδυνο θεωρήθηκε ότι έχουν το υψηλότερο φορτίο μεταλλαξιμότητας, εκείνοι με ομοζυγωτία για το αλληλόμορφο αναφοράς ότι έχουν το χαμηλότερο και εκείνοι με ετεροζυγωτία ότι έχουν ένα ενδιάμεσο φορτίο.

Οι τιμές p διορθώθηκαν για πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bonferroni [148]: Η τιμή κατωφλίου ρυθμίστηκε στο 0.05 διαιρούμενη με τον αριθμό των υπό εξέταση SNPs ($p=0.05/13=0.0028$) ή των απλοτύπων ($p=0.05/4=0.0125$). Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με το πρόγραμμα SPSS εκδοχή 17.0 για Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Αποτελέσματα

Η ανάλυση για την απόκλιση από την ισορροπία HW έδειξε ότι οι πολυμορφισμοί rs841855 και rs2086856 απέκλιναν από την HW σε περιστατικά ($p=0.036$ και $p=0.046$ αντίστοιχα) αλλά όχι σε υγιείς μάρτυρες ($p=0.39$ και $p=0.14$ αντίστοιχα) και συνεπώς περιλαμβάνονται σε περαιτέρω ανάλυση. Αντιθέτως, ο πολυμορφισμός rs12407920 απέκλινε από την HW σε δείγματα ελέγχου ($p=0.0037$) και κατά συνέπεια αποκλείστηκε από περαιτέρω αναλύσεις. Κανένας άλλος SNP δεν απέκλινε από την HWE ($p>0.05$). Οι συχνότητες των αλληλομόρφων και των γονοτύπων σε περιπτώσεις μόνο με ΔΑ, σε περιπτώσεις μόνο με ΔΝ, σε περιπτώσεις ΔΑ±ΔΝ, σε περιπτώσεις ΔΑ+ΔΝ, σε περιπτώσεις με T2DM χωρίς ΔΑ ή ΔΝ και σε υγιείς μάρτυρες παρουσιάζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Allelic and genotype frequencies for SCL2A1 tag SNPs in healthy controls, in T2DM cases without DR or DN, in DR cases, in DN cases and in cases with DR and DN.

SNPs	Genotypes/ Alleles	Healthy Controls n=315	T2DM Cases without DR or DN n=107	DR only Cases n=39	DN only Cases n=31	DR+DN Cases n=99
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
rs11537641						
Genotype	A/A	11 (0.04)	4 (0.04)	1 (0.03)	0 (0)	5 (0.05)
	G/A	94 (0.31)	29 (0.28)	8 (0.21)	5 (0.17)	29 (0.3)
	G/G	203 (0.66)	71 (0.68)	29 (0.76)	25 (0.83)	64 (0.65)
Allele	G	500 (0.81)	171 (0.82)	66 (0.87)	55 (0.92)	157 (0.8)
	A	116 (0.19)	37 (0.18)	10 (0.13)	5 (0.08)	39 (0.2)
rs3820546						
Genotype	A/A	73 (0.24)	24 (0.23)	8 (0.22)	9 (0.3)	13 (0.14)
	G/A	152 (0.49)	51 (0.49)	18 (0.5)	13 (0.43)	56 (0.58)
	G/G	84 (0.27)	30 (0.29)	10 (0.28)	8 (0.27)	27 (0.28)
Allele	G	320 (0.52)	111 (0.53)	38 (0.53)	29 (0.48)	110 (0.57)
	A	298 (0.48)	99 (0.47)	34 (0.47)	31 (0.52)	82 (0.43)
rs3820549						
Genotype	C/C	158 (0.51)	59 (0.56)	21 (0.55)	19 (0.63)	49 (0.51)
	C/G	131 (0.42)	37 (0.35)	13 (0.34)	8 (0.27)	36 (0.37)
	G/G	23 (0.07)	9 (0.09)	4 (0.11)	3 (0.1)	12 (0.12)
Allele	C	447 (0.72)	155 (0.74)	55 (0.72)	46 (0.77)	134 (0.69)
	G	177 (0.28)	55 (0.26)	21 (0.28)	14 (0.23)	60 (0.31)
rs12071418						
Genotype	C/C	293 (0.96)	105 (0.98)	36 (0.92)	29 (1)	96 (0.98)
	C/G	12 (0.04)	2 (0.02)	3 (0.08)	0 (0)	2 (0.02)
	G/G					
Allele	C	598 (0.98)	212 (0.99)	75 (0.96)	58 (1)	194 (0.99)
	G	12 (0.02)	2 (0.01)	3 (0.04)	0 (0)	2 (0.01)
rs3768029						
Genotype	C/C	81 (0.26)	22 (0.22)	11 (0.29)	6 (0.2)	31 (0.33)
	T/C	146 (0.47)	60 (0.59)	17 (0.45)	13 (0.43)	54 (0.57)
	T/T	83 (0.27)	20 (0.2)	10 (0.26)	11 (0.37)	10 (0.11)
Allele	C	308 (0.5)	104 (0.51)	39 (0.51)	25 (0.42)	116 (0.61)
	T	312 (0.5)	100 (0.49)	37 (0.49)	35 (0.58)	74 (0.39)
rs841855						
Genotype	A/A	5 (0.02)	3 (0.03)	2 (0.06)	0 (0)	6 (0.06)
	G/A	85 (0.28)	28 (0.27)	4 (0.11)	4 (0.14)	28 (0.29)
	G/G	217 (0.71)	72 (0.7)	30 (0.83)	25 (0.86)	63 (0.65)
Allele	G	519 (0.85)	172 (0.83)	64 (0.89)	54 (0.93)	154 (0.79)
	A	95 (0.15)	34 (0.17)	8 (0.11)	4 (0.07)	40 (0.21)
rs3729548						
Genotype	C/C	95 (0.31)	32 (0.31)	14 (0.38)	10 (0.33)	37 (0.39)

	C/T	143 (0.47)	54 (0.52)	17 (0.46)	11 (0.37)	48 (0.51)
	T/T	69 (0.22)	18 (0.17)	6 (0.16)	9 (0.3)	9 (0.1)
Allele	C	333 (0.54)	118 (0.57)	45 (0.61)	31 (0.52)	122 (0.65)
	T	281 (0.46)	90 (0.43)	29 (0.39)	29 (0.48)	66 (0.35)
rs841853						
Genotype	A/A	29 (0.09)	13 (0.12)	5 (0.14)	6 (0.21)	12 (0.12)
	C/A	129 (0.42)	47 (0.45)	16 (0.44)	9 (0.31)	55 (0.56)
	C/C	149 (0.49)	45 (0.43)	15 (0.42)	14 (0.48)	31 (0.32)
Allele	C	427 (0.7)	137 (0.65)	46 (0.64)	37 (0.64)	117 (0.6)
	A	187 (0.3)	73 (0.35)	26 (0.36)	21 (0.36)	79 (0.4)
rs841847						
Genotype	C/C	176 (0.56)	50 (0.48)	19 (0.5)	19 (0.63)	37 (0.38)
	C/T	110 (0.35)	47 (0.45)	14 (0.37)	6 (0.2)	49 (0.51)
	T/T	26 (0.08)	8 (0.08)	5 (0.13)	5 (0.17)	11 (0.11)
Allele	C	462 (0.74)	147 (0.7)	52 (0.68)	44 (0.73)	123 (0.63)
	T	162 (0.26)	63 (0.3)	24 (0.32)	16 (0.27)	71 (0.37)
rs12130264						
Genotype	C/C	274 (0.89)	97 (0.92)	34 (0.89)	27 (0.9)	81 (0.83)
	C/T	33 (0.11)	9 (0.08)	4 (0.11)	2 (0.07)	15 (0.15)
	T/T	0 (0)	0 (0)		1 (0.03)	2 (0.02)
Allele	C	581 (0.95)	203 (0.96)	72 (0.95)	56 (0.93)	177 (0.9)
	T	33 (0.05)	9 (0.04)	4 (0.05)	4 (0.07)	19 (0.1)
rs2086856						
Genotype	A/A	141 (0.46)	50 (0.47)	19 (0.5)	17 (0.57)	45 (0.48)
	A/G	141 (0.46)	45 (0.42)	14 (0.37)	10 (0.33)	35 (0.37)
	G/G	23 (0.08)	11 (0.1)	5 (0.13)	3 (0.1)	14 (0.15)
Allele	A	423 (0.69)	145 (0.68)	52 (0.68)	44 (0.73)	125 (0.66)
	G	187 (0.31)	67 (0.32)	24 (0.32)	16 (0.27)	63 (0.34)
rs710221						
Genotype	A/A	52 (0.17)	13 (0.13)	4 (0.11)	6 (0.2)	24 (0.25)
	G/A	150 (0.5)	52 (0.51)	23 (0.64)	15 (0.5)	36 (0.38)
	G/G	99 (0.33)	37 (0.36)	9 (0.25)	9 (0.3)	36 (0.38)
Allele	G	348 (0.58)	126 (0.62)	41 (0.57)	33 (0.55)	108 (0.56)
	A	254 (0.42)	78 (0.38)	31 (0.43)	27 (0.45)	84 (0.44)
rs2297976						
Genotype	G/G	188 (0.61)	70 (0.67)	24 (0.63)	18 (0.6)	63 (0.67)
	G/T	113 (0.37)	34 (0.32)	13(0.34)	9 (0.3)	24 (0.26)
	T/T	8 (0.03)	1 (0.01)	1 (0.03)	3 (0.1)	7 (0.07)
Allele	G	489 (0.79)	174 (0.83)	61 (0.8)	45 (0.75)	150 (0.8)
	T	129 (0.21)	36 (0.17)	15 (0.2)	15 (0.25)	38 (0.2)
rs12407920						
Genotype	C/C	264 (0.85)	90 (0.84)	32 (0.84)	26 (0.87)	76 (0.78)
	C/T	40 (0.13)	16 (0.15)	6 (0.16)	4 (0.13)	22 (0.22)
	T/T	5 (0.02)	1 (0.01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allele	C	568 (0.92)	196 (0.92)	70 (0.92)	56 (0.93)	174 (0.89)
	T	50 (0.08)	18 (0.08)	6 (0.08)	4 (0.07)	22 (0.11)
SNP, single nucleotide polymorphism; DR, Diabetic retinopathy; DN, Diabetic nephropathy; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; DR±DN, cases with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy; DR+DN, cases with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; ΔA, diabetic retinopathy.						

Στον πληθυσμό μας, οι "ετικέτες" SNPs δημιούργησαν τρία διακριτά LD blocks με ισχυρό LD ($D' \approx 1$), τα rs11537641, rs3820546 και rs3820549 στο block 1, τα rs841855, rs3729548, rs841853 και rs841847 στο block 2 και τα rs710221, rs2297976 και rs12407920 στο τρίτο block.

Οι συσχετίσεις δύο πολυμορφισμών οριακά επιβιώνουν από τις διορθώσεις πολλαπλών εξετάσεων. Μία σημαντική επίδραση του γονοτύπου rs3768029 TT στον κίνδυνο για ΔΑ+ΔΝ βρέθηκε στον τύπο κληρονομικότητας με συνεπικράτεια [Odds Ratio, OR (95% confidence interval, C.I.): 0.27 (0.12-0.63), $p=0.0024$]. Συγκεκριμένα, ο γονότυπος rs3768029 TT υπο-αντιπροσωπεύτηκε σε άτομα με ΔΑ και ΔΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, οι γονότυποι CT και TT rs841847 βρέθηκε να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ΔΑ+ΔΝ φαινότυπο σε σύγκριση με το γονότυπο CC rs841847 με $p=0.0028$ και [(OR, 95%C.I.: 2.21 (1.30-3.77)] και [(OR, 95%C.I.: 3.19 (1.30-7.80)] αντίστοιχα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση "ετικετών" SNPs μεμονωμένου γενετικού τόπου του γονιδίου SLC2A1 για πιθανή επίδραση στον κίνδυνο για ΔΑ, ΔΝ ή ΔΑ±ΔΝ φαινοτύπους απέτυχε να διατηρηθεί μετά τη διόρθωση με τη μέθοδο Bonferroni. Τα χωρίς επεξεργασία και προσαρμοσμένα ORs, και τα 95%C.I.s καθεμιάς από τις "ετικέτες" SNPs, παρουσιάζονται στους επόμενους πίνακες, αντίστοιχα.

Univariate single locus analysis for association with microvascular complication of T2DM, for the SLC2A1 tag SNPs, in co-dominant model of inheritance.

SNP	GENOTYPE	DR VS HC		DN VS HC		DR±DN VS HC		DR+DN VS HC	
		OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
rs11537641	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/A	0.86 (0.55-1.35)	0.74	0.83 (0.52-1.31)	0.71	0.77 (0.50-1.18)	0.48	0.98 (0.59-1.62)	0.8
rs3820546	A/A	1.19 (0.43-3.32)		1.04 (0.35-3.07)		0.94 (0.34-2.60)		1.44 (0.48-4.30)	
	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs3820549	G/A	1.11 (0.69-1.78)	0.17	1.09 (0.67-1.77)	0.34	1.07 (0.68-1.67)	0.42	1.15 (0.67-1.95)	0.08
	A/A	0.65 (0.35-1.21)		0.72 (0.39-1.34)		0.77 (0.44-1.34)		0.55 (0.27-1.15)	
rs12071418	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/C	0.92 (0.32-2.68)	0.88	0.39 (0.09-1.77)	0.18	0.76 (0.26-2.19)	0.6	0.51 (0.11-2.31)	0.35
rs3768029	G/G	NA		NA		NA		NA	
	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs841855	T/C	0.94 (0.59-1.50)	0.021	1.00 (0.62-1.63)	0.077	0.97 (0.62-1.52)	0.16	0.97 (0.58-1.62)	0.0021
	T/T	0.46 (0.25-0.86)		0.55 (0.30-1.03)		0.63 (0.37-1.09)		0.31 (0.14-0.68)	
rs3729548	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/A	0.88 (0.55-1.41)	0.052	0.93 (0.58-1.49)	0.19	0.78 (0.50-1.22)	0.072	1.13 (0.68-1.89)	0.078
rs841853	A/A	3.73 (1.19-11.71)		2.96 (0.88-9.95)		2.94 (0.94-9.20)		4.13 (1.22-13.99)	
	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs841847	T/C	0.85 (0.54-1.33)	0.016	0.83 (0.53-1.32)	0.12	0.83 (0.54-1.27)	0.095	0.86 (0.52-1.42)	0.011
	T/T	0.40 (0.21-0.78)		0.53 (0.28-0.99)		0.54 (0.31-0.95)		0.33 (0.15-0.74)	
rs12130264	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	T/C	1.37 (0.75-2.51)	0.056	1.31 (0.70-2.44)	0.018	1.23 (0.69-2.20)	0.034	1.54 (0.80-2.97)	0.026
rs2086856	T/T	NA		NA		NA		NA (0.00-NA)	
	A/A	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs710221	G/A	0.77 (0.49-1.19)	0.047	0.73 (0.46-1.14)	0.058	0.73 (0.48-1.10)	0.037	0.78 (0.47-1.28)	0.076
	G/G	1.82 (0.93-3.58)		1.68 (0.84-3.37)		1.67 (0.87-3.17)		1.91 (0.91-4.01)	
rs2297976	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/A	0.87 (0.54-1.38)	0.52	0.75 (0.47-1.20)	0.15	0.90 (0.59-1.39)	0.56	0.66 (0.39-1.12)	0.08
	A/A	1.18 (0.66-2.11)		1.27 (0.72-2.25)		1.20 (0.70-2.07)		1.27 (0.69-2.35)	
	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	T/G	0.71 (0.45-1.11)	0.073	0.68 (0.42-1.08)	0.013	0.73 (0.48-1.11)	0.034	0.63 (0.37-1.07)	0.029
	T/T	2.16 (0.79-5.95)		2.90 (1.10-7.62)		2.46 (0.96-6.31)		2.61 (0.91-7.49)	

SNP, single nucleotide polymorphism; DR, diabetic retinopathy; DN, diabetic nephropathy; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; DR±DN, cases with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy; DR+DN, cases with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; HC, healthy controls; SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; CI, confidence interval; OR, odds ratio;

Multivariate (adjusted for gender and age) single locus analysis for association with microvascular complication of T2DM, for the SLC2A1 tag SNPs, in co-dominant model of inheritance.									
SNP	GENOTYPE	DR VS HC		DN VS HC		DR±DN VS HC		DR+DN VS HC	
		OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
rs11537641	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/A	0.81 (0.49-1.32)	0.62	0.79 (0.48-1.31)	0.64	0.73 (0.46-1.17)	0.42	0.93 (0.54-1.59)	0.77
rs3820546	A/A	1.26 (0.40-3.99)		1.06 (0.32-3.55)		0.99 (0.31-3.10)		1.48 (0.44-5.03)	
	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs3820549	G/A	0.86 (0.51-1.45)	0.069	0.85 (0.50-1.46)	0.18	0.82 (0.50-1.35)	0.21	0.91 (0.51-1.62)	0.028
	A/A	0.47 (0.24-0.93)		0.54 (0.28-1.06)		0.58 (0.32-1.07)		0.39 (0.17-0.86)	
rs12071418	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/C	0.78 (0.48-1.25)	0.21	0.75 (0.46-1.22)	0.21	0.72 (0.46-1.13)	0.13	0.84 (0.50-1.43)	0.33
rs3768029	G/G	1.53 (0.71-3.28)		1.47 (0.68-3.19)		1.44 (0.70-2.98)		1.62 (0.70-3.74)	
	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs841855	G/C	0.53 (0.17-1.64)	0.26	0.20 (0.04-0.98)	0.021	0.45 (0.15-1.37)	0.14	0.25 (0.05-1.23)	0.053
	G/G	NA		NA		NA		NA	
rs841853	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	T/C	0.81 (0.48-1.35)	0.03	0.93 (0.55-1.59)	0.13	0.87 (0.53-1.43)	0.27	0.87 (0.49-1.53)	0.0024
rs3729548	T/T	0.42 (0.21-0.82)		0.54 (0.28-1.06)		0.62 (0.34-1.13)		0.27 (0.12-0.63)	
	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs841847	G/A	0.75 (0.45-1.25)	0.016	0.83 (0.49-1.38)	0.093	0.67 (0.41-1.10)	0.018	1.00 (0.58-1.73)	0.054
	A/A	6.22 (1.27-30.56)		4.64 (0.89-24.21)		4.87 (1.00-23.80)		6.52 (1.24-34.26)	
rs12130264	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	T/C	0.82 (0.50-1.34)	0.052	0.81 (0.49-1.34)	0.22	0.82 (0.52-1.31)	0.26	0.81 (0.47-1.39)	0.019
rs2086856	T/T	0.43 (0.21-0.87)		0.55 (0.28-1.09)		0.60 (0.32-1.11)		0.32 (0.14-0.75)	
	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs710221	A/C	1.70 (1.05-2.75)	0.021	1.54 (0.95-2.49)	0.039	1.43 (0.92-2.24)	0.044	1.99 (1.16-3.41)	0.013
	A/A	2.53 (1.17-5.48)		2.49 (1.16-5.36)		2.35 (1.15-4.81)		2.78 (1.17-6.60)	
rs2297976	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
	C/T	1.81 (1.13-2.91)	0.006	1.52 (0.95-2.45)	0.035	1.41 (0.91-2.19)	0.034	2.21 (1.30-3.77)	0.0028
rs710221	T/T	2.93 (1.31-6.52)		2.58 (1.16-5.74)		2.50 (1.18-5.29)		3.19 (1.30-7.80)	
	C/C	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs2297976	T/C	1.08 (0.56-2.06)	0.11	0.99 (0.51-1.93)	0.04	0.97 (0.52-1.80)	0.061	1.16 (0.57-2.34)	0.068
	T/T	NA		NA		NA		NA (0.00-NA)	
rs710221	A/A	1.00		1.00		1.00		1.00	
	G/A	0.55 (0.34-0.89)	0.013	0.55 (0.34-0.90)	0.014	0.55 (0.35-0.86)	0.0082	0.56 (0.32-0.96)	0.022
rs710221	G/G	1.37 (0.64-2.95)		1.43 (0.66-3.09)		1.32 (0.64-2.75)		1.54 (0.68-3.51)	
	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
rs2297976	G/A	0.79 (0.47-1.31)	0.29	0.67 (0.40-1.12)	0.071	0.81 (0.50-1.31)	0.35	0.60 (0.34-1.06)	0.03
	A/A	1.26 (0.66-2.38)		1.30 (0.69-2.43)		1.21 (0.66-2.22)		1.37 (0.70-2.71)	
rs2297976	G/G	1.00		1.00		1.00		1.00	
	T/G	0.78 (0.48-1.28)	0.07	0.71 (0.43-1.18)	0.022	0.78 (0.49-1.22)	0.053	0.70 (0.40-1.22)	0.028
rs2297976	T/T	3.04 (0.96-9.68)		3.36 (1.09-10.34)		2.92 (0.97-8.79)		3.64 (1.10-12.02)	

SNP, single nucleotide polymorphism; DR, diabetic retinopathy; DN, diabetic nephropathy; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; DR±DN, cases with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy; DR+DN, cases with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; HC, healthy controls; SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; CI, confidence interval; OR, odds ratio;

Η ανάλυση απλοτύπων πολλαπλών γενετικών τόπων των 13 “ετικετών” SNPs αποκάλυψε την παρουσία πέντε κοινών απλοτύπων (GACCTGTCCCAGG, AGGCCACCCCGAG, GACCCGCATCAAT, GCGCCGCATCAAT και GGCCCGCATCGGG) με μία συχνότητα μεγαλύτερη του 5%. Ο GACCTGTCCCAGG ήταν ο πιο συχνός απλότυπος (28.58% σε μάρτυρες, 26.03% σε περιστατικά ΔΑ, 24.82% σε περιστατικά ΔΝ, 24.95% σε ΔΑ±ΔΝ ασθενείς και 25.07% σε ΔΑ+ΔΝ ασθενείς). Ένας κοινός

απλότυπος (GGCCCGCATCAAT) συσχετίστηκε με έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ και ΔΑ+ΔΝ φαινοτύπους [(OR, 95%CI.: 2.77 (1.33-5.76), $p=0.0067$], [(OR, 95%CI.: 2.93 (1.45-5.90), $p=0.0029$], [(OR, 95%CI.: 2.68 (1.37-5.25), $p=0.0042$] και [(OR, 95%CI.: 3.21 (1.45-7.11), $p=0.0043$] αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον πιο συχνό απλότυπο. Οι συχνότητες των απλοτύπων στα περιστατικά ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ και ΔΑ+ΔΝ και στα HC (Healthy Controls) εκτίθενται στον πίνακα που ακολουθεί:

Adjusted for gender and age multi-locus analysis for association with ΔΑ or ΔΝ and ΔΑ and ΔΝ, for the SLC2A1 tag SNPs.													
Haplotypes	Healthy Controls (%)	DR (%)	DN (%)	DR±DN (%)	DR+DN (%)	DR VS HC		DN VS HC		DR±DN VS HC		DR+DN VS HC	
						OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
1.GACCTGT CCCAGG	0.2858	0.2603	0.2482	0.2495	0.2507	1.00	---	1.00	---	1.00	---	1.00	---
2.AGGCCA CCCCGAG	0.1202	0.1377	0.1401	0.1247	0.1628	1.43 (0.83 - 2.46)	0.2	1.47 (0.84 - 2.57)	0.18	1.28 (0.76 - 2.14)	0.36	1.79 (0.98 - 3.26)	0.059
3.GACCCGC ATCAAT	0.075	0.0681	0.0813	0.0796	0.0727	1.21 (0.61 - 2.37)	0.59	1.15 (0.58 - 2.25)	0.69	1.14 (0.62 - 2.12)	0.67	1.20 (0.56 - 2.57)	0.65
4.GGCCCG CATCAAT	0.0649	0.0834	0.0983	0.092	0.0888	2.77 (1.33 - 5.76)	0.0067	2.93 (1.45 - 5.90)	0.0029	2.68 (1.37 - 5.25)	0.0042	3.21 (1.45 - 7.11)	0.0043
5.GGCCCG CATCGGG	0.0507	0.0638	0.0535	0.0551	0.068	1.85 (0.89 - 3.86)	0.1	1.60 (0.74 - 3.44)	0.23	1.44 (0.70 - 2.96)	0.32	2.27 (1.02 - 5.06)	0.045

DR, diabetic retinopathy; DN, diabetic nephropathy; DR±DN, cases with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy; DR+DN, cases with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; HC, healthy controls; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; haplotypes derived from polymorphisms rs1153764 G/A, rs3820546 G/A, rs3820549 C/G, rs12071418 C/G, rs3768029 C/T, rs841855 C/A, rs3729548 C/T, rs841853C/A, rs841847 C/T, rs12130264 C/T, rs2086856 A/G, rs710221 G/A and rs2297976 G/T of the solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1 gene.

Τελικώς, η ανάλυση της επίδρασης του φορτίου μεταλλαξιμότητας των "ετικετών" SNPs του γονιδίου SLC2A1 στον κίνδυνο για T2DM που οδηγεί σε διαβητικές επιπλοκές χρησιμοποιώντας τον ORG αποκάλυψε ότι υψηλότερο φορτίο του "T" αλληλομόρφου του rs3768029 σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα το άτομο να αναπτύξει ΔΑ ή ΔΑ+ΔΝ στα πλαίσια του T2DM (ORG0.76 95%CI 0.58-0.98) και (ORG0.72 95%CI 0.55-0.94) αντίστοιχα και ότι υψηλότερο φορτίο του "T" αλληλομόρφου του rs3729548 σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα το άτομο να αναπτύξει ΔΑ, ΔΑ±ΔΝ ή ΔΑ+ΔΝ στα πλαίσια του T2DM (ORG0.74 95%CI 0.57-0.98), (ORG0.78 95%CI 0.61-0.99) και (ORG0.73 95%CI 0.56-0.96) αντίστοιχα. Επίσης, υψηλότερο φορτίο του "A" αλληλομόρφου του rs841853 και του "T" αλληλομόρφου του rs841847 σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα το άτομο να αναπτύξει ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ ή ΔΑ+ΔΝ στα πλαίσια του T2DM (ORG1.43 95%CI 1.10-1.85), (ORG1.42 95%CI

1.09-1.84), (ORG1.39 95%CI 1.08-1.79), (ORG1.47 95%CI 1.12-1.93), (ORG1.48 95%CI 1.14-1.94), (ORG1.41 95%CI 1.08-1.85), (ORG1.39 95%CI 1.07-1.79) και (ORG1.54 95%CI 1.16-2.05), αντίστοιχα. Οι ORGs και τα αντίστοιχα 95%CI παρουσιάζονται στον επόμενο πίνακα.

Generalized odds ratio (OR_G) for testing the association between genotype distribution of each variant of SLC2A1 gene and the risk of T2DM leading to microvascular diabetes' complications.				
	DR	DN	DR±DN	DR+DN
SNPs	OR_G (95%CI)	OR_G (95%CI)	OR_G (95%CI)	OR_G (95%CI)
rs11537641	0.93 (0.68-1.26)	0.89 (0.66-1.22)	0.85 (0.63-1.14)	0.99 (0.72-1.38)
rs3820546	0.92 (0.72-1.19)	0.90 (0.70-1.20)	0.91 (0.71-1.15)	0.85 (0.66-1.11)
rs3820549	0.99 (0.76-1.30)	0.95 (0.72-1.26)	0.95 (0.73-1.23)	0.99 (0.75-1.34)
rs12071418	0.89 (0.39-2.04)	0.55 (0.21-1.44)	0.79 (0.34-1.80)	0.63 (0.24-1.68)
rs3768029	0.76 (0.58-0.98)	0.80 (0.62-1.04)	0.83 (0.64-1.06)	0.72 (0.55-0.94)
rs841855	1.07 (0.78-1.47)	1.06 (0.77-1.46)	0.97 (0.72-1.32)	1.21 (0.87-1.69)
rs3729548	0.74 (0.57-0.98)	0.78 (0.61-1.01)	0.78 (0.61-0.99)	0.73 (0.56-0.96)
rs841853	1.43 (1.10-1.85)	1.42 (1.09-1.84)	1.39 (1.08-1.79)	1.47 (1.12-1.93)
rs841847	1.48 (1.14-1.94)	1.41 (1.08-1.85)	1.39 (1.07-1.79)	1.54 (1.16-2.05)
rs12130264	1.28 (0.80-2.03)	1.28 (0.80-2.05)	1.24 (0.79-1.95)	1.33 (0.82-2.18)
rs2086856	1.04 (0.80-1.36)	1.00 (0.76-1.32)	0.99 (0.77-1.29)	1.05 (0.79-1.41)
rs710221	0.99 (0.77-1.29)	1.00 (0.77-1.30)	1.02 (0.79-1.31)	0.97 (0.73-1.28)
rs2297976	0.86 (0.63-1.17)	0.89 (0.65-1.21)	0.90 (0.67-1.21)	0.84 (0.60-1.16)

SNP, single nucleotide polymorphism; DR, diabetic retinopathy; DN, diabetic nephropathy; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; DR±DN, cases with diabetic retinopathy or diabetic nephropathy; DR+DN, cases with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy; SLC2A1, solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 1; CI, confidence interval; OR_G, generalized odds ratio.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διευκρίνιση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των γενετικών παραλλαγών του γονιδίου SLC2A1 και της πολυπαραγοντικής ανάπτυξης των επιπλοκών του διαβήτη. Η ανάλυσή μας αποκάλυψε συσχέτιση μεταξύ των "ετικετών" SNPs rs3768029 και rs841847 του γονιδίου SLC1A1 και του κινδύνου για ΔΑ+ΔΝ φαινότυπο. Επιπλέον, ο απλότυπος GGCCCGCATCAAT βρέθηκε να σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ και ΔΑ+ΔΝ φαινοτύπους. Επιπροσθέτως, το φορτίο μεταλλαξιμότητας των τριών πολυμορφισμών βρέθηκε να επηρεάζει την ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια του T2DM. Πιο συγκεκριμένα, το φορτίο μεταλλαξιμότητας του rs3768029 πιθανώς επηρεάζει την ανάπτυξη ΔΑ ή ΔΑ+ΔΝ στα πλαίσια του T2DM, του rs3729548 την ανάπτυξη ΔΑ, ΔΑ±ΔΝ ή ΔΑ+ΔΝ και του rs841853 την ανάπτυξη ΔΑ, ΔΝ, ΔΑ±ΔΝ ή ΔΑ+ΔΝ. Τόσο οι γενετικές παραλλαγές όσο και οι απλότυποι που αναδείχθηκαν στη μελέτη μας μπορεί να έχουν κάποιες λειτουργικές συνέπειες. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αυτές οι συσχετίσεις εμφανίζουν αιτιώδη συνάφεια χωρίς την ύπαρξη υποστηρικτικών λειτουργικών αναλύσεων. Με βάση τα όσα γνωρίζουμε, μέχρι στιγμής δεν υπήρξαν άλλες έρευνες που να έχουν εξετάσει την επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου SLC2A1 στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ και ΔΝ χρησιμοποιώντας προσέγγιση επιλογής "ετικετών" SNPs και καλύπτοντας όλη τη γενετική ποικιλομορφία του γονιδίου SLC2A1.

Η λειτουργία του γονιδίου SLC2A1 δεν είναι ακόμη πλήρως διασαφηνισμένη. Το γονίδιο SLC2A1, η πρώτη ταυτοποιημένη ισομορφή της οικογένειας των πρωτεϊνών με λειτουργία μεταφορέα γλυκόζης εκφράζεται κυρίως στο ενδοθήλιο των ιστών φραγμού, συμπεριλαμβανομένων του φραγμού μεταξύ αίματος και αμφιβληστροειδή και των σπειραματικών και σωληνοειδών περιοχών των νεφρών [149-151]. Σε συνθήκες χαμηλής ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης γλυκόζης, το μόριο SLC2A1, μέσω διευκολυνόμενης διάχυσης εισάγει γλυκόζη μέσα στο κύτταρο [151]. Υπερέκφραση του SLC2A1 έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΔΑ και ΔΝ [152, 153]. Οι γενετικές παραλλαγές κατά μήκος του γονιδίου SLC2A1 μπορεί να επηρεάζουν αυτές τις μοριακές διαδικασίες. Οποιαδήποτε αδιαμφισβήτητα πιθανή συσχέτιση μεταξύ SLC2A1 και μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη θα μπορούσε να έχει φαρμα-

κογενετικές επιπτώσεις, επειδή το γονίδιο SLC2A1 θα μπορούσε να θεωρηθεί ως πιθανός θεραπευτικός στόχος. Η περαιτέρω ανάπτυξη των αναστολέων του SLC2A1 [154] θα ήταν μία εφικτή προσέγγιση για πιο αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών με μικροαγγειακές επιπλοκές προκαλούμενες από σακχαρώδη διαβήτη, καθώς θα εμπλεκόταν στη μεταφορά της γλυκόζης και στη συγκέντρωσή της στον αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό και στο νεφρικό σπείραμα και σωληνάριο.

Ο πολυμορφισμός rs841847 (Eh2-1) που βρέθηκε να σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑ+ΔΝ βρίσκεται στο ίδιο block με άλλους τρεις SNPs [rs841855, rs3729548 και rs841853 (XbaI)] με υψηλό LD ($D'=1$), στην περιοχή εσωνίου μεταξύ των εξωνίων 2 και 3. Συνεπώς, αυτή η θετική ένδειξη θα μπορούσε να αποδοθεί σε οποιοδήποτε από τους τέσσερις SNPs που συνιστούν αυτό το LD block. Επιπλέον, το φορτίο μεταλλαξιμότητας των τριών εκ των τεσσάρων (rs3729548, rs841853 και rs841847) "ετικετών" SNPs σε αυτό το LD block βρέθηκε να επηρεάζει την ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών στα πλαίσια του T2DM.

Μία προηγούμενη μελέτη σε τυνησιακό πληθυσμό έδειξε ότι ένας απλότυπος αποτελούμενος από τα αλληλόμορφα γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο, τα HaeIII, Eh2-1 και Eh2-2 παρείχε τον υψηλότερο κίνδυνο για ΔΝ [155]. Ο απλότυπος, ο οποίος εμείς βρήκαμε ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικών μικροαγγειακών επιπλοκών, συνδυάζει τα αλληλόμορφα γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο, το rs3820546 (G) που καλύπτει το HaeIII, το rs3768029 (C) το οποίο επίσης βρέθηκε να παρέχει κίνδυνο για εκδήλωση ΔΑ+ΔΝ και το φορτίο μεταλλαξιμότητάς του να επηρεάζει την ανάπτυξη ΔΑ και ΔΑ+ΔΝ, όπως επίσης και το rs841847 (T) από το LD block που περιγράφηκε προηγουμένως (GGCCCGCATCAAT). Αυτή η περιοχή του γονιδίου SLC2A1 μεταξύ του εσωνίου και του εξωνίου 2, που καταλαμβάνει 9.9 kb ανάμεσα στα δύο άκρα (rs3768029 και rs1385129) με $D'=0.858$, φαίνεται να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό τμήμα του γονιδίου SLC2A1 που επηρεάζει την έκφρασή του. Είναι πιθανό ότι κάθε SNP προσφέρει έναν μικρό επιπρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών.

Δύο επιπρόσθετοι γενετικοί τόποι του γονιδίου SLC2A1 έχουν επίσης κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον, το εξώνιο 4 και η 5' γειτονική περιοχή της αντίθετης κατεύθυνσης του γονιδίου, αλλά και οι δύο απέτυχαν να φτάσουν το στατιστικό

κατώφλι στη μελέτη μας. Το εξώνιο 4 περιέχει την TM4 (την πιο συχνή μεταλλαγή του SLC2A1 και καλύφθηκε στη μελέτη μας από την συνώνυμη γενετική παραλλαγή rs11537641). Έχει συσχετισθεί με το σύνδρομο έλλειψης του GLUT1 και με την παροξυσμική δυσκινησία που προκαλείται από την άσκηση. Η 5' γειτονική περιοχή της αντίθετης κατεύθυνσης του γονιδίου SLC2A1 [156], η οποία περιέχει τους rs3820589, rs710218 (HryCH4V), Enh1 και Enh3 και καλύπτεται από τον rs2297976, απέτυχε να αποκαλύψει κάποια σημαντική συσχέτιση στη μελέτη μας. Αυτό το εύρημα βρίσκεται σε συμφωνία με την πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση σε περιπτώσεις ΔN, στην οποία προτείνεται ότι οι XbaI, Enh2 και HaeIII, αλλά όχι ο HryCH4V μπορεί να παρέχουν αυξημένες πιθανότητες εκδήλωσης ΔN [153]. Ίσως ήταν απαραίτητες μεγαλύτερη ποσότητα δείγματος και ποικιλία εθνοτήτων ώστε να ανιχνευθεί μία συσχέτιση του HryCH4V.

Ένα από τα δυνατά σημεία στην έρευνά μας είναι η βιολογικά εφικτή και λογική επιλογή του υποψήφιου γενετικού τόπου. Επιπροσθέτως, η ομοιογένεια των δειγμάτων επίσης αντιπροσωπεύει ένα ακόμη δυνατό σημείο, καθώς όλοι οι συμμετέχοντες προήλθαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας. Επιπλέον, η χαμηλή ισχύς εξαιτίας του σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος είναι ένα συχνό φαινόμενο σε τέτοιου είδους μελέτες, καθώς το αποτελεσματικό μέγεθος πληθυσμού των μελετών CGASs θα πρέπει ιδανικά να είναι πολύ μεγάλο (~10000 άτομα) ώστε μία μέτρια γενετική επίδραση να μπορέσει να ταυτοποιηθεί.

Δυστυχώς, η μελέτη μας εμφανίζει κάποιους περιορισμούς που χρειάζεται να αναγνωρισθούν. Αρχικά, μία επιπρόσθετη κόρτη με διαβήτη τύπου 1 και μία με διαβητική νευροπάθεια θα προσέδιδαν πρόσθετη ισχύ στα ευρήματά μας. Επιπροσθέτως, μία ανάλυση υγιών ασθενών οι οποίοι στη συνέχεια εκδήλωσαν διαβήτη ή ασθενών χωρίς επιπλοκές οι οποίοι στη συνέχεια εκδήλωσαν επιπλοκές θα μπορούσε να ρίξει λίγο φως στην παθοφυσιολογία της ανάπτυξης του διαβήτη. Ακόμη, πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι ο αριθμός των υγιών δειγμάτων ελέγχου είναι σχεδόν διπλάσιος από την κόρτη του T2DM με μικροαγγειακές επιπλοκές όπως και από την κόρτη του T2DM χωρίς επιπλοκές, συνεπώς μία προδιάθεση για "υπεραντιστοιχισή" δε μπορεί να αποκλειστεί. Τέλος, η παρουσία μίας πανομοιότυπης κόρτης για επαλήθευση των ευρημάτων και η προσαρμογή για

επιπρόσθετους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης θα παρείχαν μεγαλύτερη ισχύ στη μελέτη μας και θα μας επέτρεπαν να εξάγουμε πιο ακριβή συμπεράσματα.

Εν κατακλείδι, η μελέτη μας παρέχει ισχυρές αποδείξεις αναφορικά με τη συνεισφορά των "ετικετών" SNPs του γονιδίου SLC2A1 στον κίνδυνο ανάπτυξης μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Ενώ η υποκείμενη παθοφυσιολογία και το γενετικό υπόβαθρο που οδηγούν σε αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια είναι μερικώς κατανοητά και παραμένουν ανεξιχνίαστα, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου SLC2A1 μπορεί να είναι ένας βασικός παράγοντας που εμπλέκεται σημαντικά. Μελέτες αντιγραφής σε άλλα μεγαλύτερα πολυεθνικά δείγματα και ειδικά σε πειραματικά μοντέλα απαιτούνται ώστε να επιβεβαιώσουμε τα αποτελέσματά μας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ "About diabetes". World Health Organization. Retrieved 4 April 2014
- ² Peumery JJ. Histoire illustrée du diabète. De l'Antiquité à nos jours. Paris: Les Éditions Roger Dacosta, 1987
- ³ Mehring J von MO: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Arch Exp Path Pharmako 1889, I (26):371-387.
- ⁴ Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA: Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. Canadian Medical Association journal 1922, 12(3):141-146.
- ⁵ Gromada J, Franklin I, Wollheim CB: Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. Endocrine reviews 2007, 28(1):84-116.
- ⁶ Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053 [PMID: 15111519 DOI 10.2337/diacare.27.5.1047]
- ⁷ Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
- ⁸ World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014.
- ⁹ American Diabetes Association, Diabetes Care 2009; 32 [Suppl 1], S62-S67
- ¹⁰ American Diabetes A: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 2012, 35 Suppl 1:S64-71.
- ¹¹ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care* 2009, 32(Suppl 1):13-61.
- ¹² Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002, 287(19):2570-2581.

- 13 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2003, 348(5):383-393.
- 14 Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JJ, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population *Int J Med Sci*. 2016 Jan 1;13(1):25-38. doi: 10.7150/ijms.13800. eCollection 2016.
- 15 Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F: An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment. *Regulatory peptides* 2008, 146(1-3):4-11.
- 16 Hamaguchi T, Fukushima H, Uehara M, Wada S, Shirotani T, Kishikawa H, Ichinose K, Yamaguchi K, Shichiri M: Abnormal glucagon response to arginine and its normalization in obese hyperinsulinaemic patients with glucose intolerance: importance of insulin action on pancreatic alpha cells. *Diabetologia* 1991, 34(11):801-806.
- 17 Marchetti P: La β -cellula nel diabete mellito di tipo 2. Grandangolo in *Diabetologia La secrezione insulinica* 2002, 2
- 18 Lund A., Knop F. K., Vilsbøll T. Emerging GLP-1 receptor agonists. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2011;16(4):607–618.
- 19 Aucker D. J., Nauck M. A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet*. 2006;368(9548):1696–1705.
- 20 Doyle M. E., Egan J. M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007;113(3):546–593.
- 21 Holst J. J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1409–1439.
- 22 Lastya A., Saraswati M. R., Suastika K. The low level of glucagon-like peptide-1 (glp-1) is a risk factor of type 2 diabetes mellitus. *BMC Research Notes*. 2014;7, article 849

- ²³ Vilsbøll T., Agersø H., Krarup T., Holst J. J. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(1):220–224.
- ²⁴ Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G. L. Glucagon-like peptide-1 secreting cell function as well as production of inflammatory reactive oxygen species is differently regulated by glycated serum and high levels of glucose. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:8.
- ²⁵ Wang X, Liu H, Chen J, Li Y, Qu S. Multiple Factors Related to the Secretion of Glucagon-Like Peptide-1. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:651757. doi: 10.1155/2015/651757. Epub 2015 Aug 20
- ²⁶ WHO: Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en>
- ²⁷ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016 Jan;34(1):3-21
- ²⁸ Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet*, 2015 May 23;385(9982):2096-106
- ²⁹ Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014 Dec;42(12):698-702
- ³⁰ Kidambi S. Diabetes Mellitus. Consideration for Dentistry. *J Am Dental Ass*, 2008, 138 (suppl n.5), pp. 8S-18S.
- ³¹ Misra S, Oliver NS. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ*. 2015 Oct 28;351:h5660
- ³² Palmiere C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications. *Croat Med J*. 2015 Jun;56(3):181-93.
- ³³ Ali Z, Levine B, Ripple M, Fowler ΔA. Diabetic ketoacidosis: a silent death. *Am J Forensic Med Pathol*.2012;33:189–93.
- ³⁴ De Vries L, Oren L, Lebenthal Y, Shalitin S, Lazar L, Phillip M. Decrease in frequency of ketoacidosis at diabetes onset over the past two decades - perspectives of a paediatric tertiary care centre. *Diabet Med*.2012;29:e170–5.

- ³⁵ Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):548-59.
- ³⁶ Konstantinov NK, Rohrscheib M, Agaba EI, Dorin RI, Murata GH, Tzamaloukas AH. Respiratory failure in diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1009-23.
- ³⁷ Misra SL, Braatvedt GD, Patel DV. Impact of diabetes mellitus on the ocular surface: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015 Dec 12.
- ³⁸ Poh S, Mohamed Abdul RB, Lamoureux EL, Wong TY, Sabanayagam C. Metabolic syndrome and eye diseases. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan 15.
- ³⁹ Shi S, Koya D, Kanasaki K. Dipeptidyl peptidase-4 and kidney fibrosis in diabetes. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2016 Feb 13;9:1.
- ⁴⁰ Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy - where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jan 7.
- ⁴¹ Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. *Caspian J Intern Med*. 2015 Summer;6(3):120-7.
- ⁴² Rahimi Z. The Role of Renin Angiotensin Aldosterone System Genes in Diabetic Nephropathy. *Can J Diabetes*. 2015 Nov 24. pii: S1499-2671(15)00627-9.
- ⁴³ Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdog-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes*. 2016 Feb 10;7(3):45-9.
- ⁴⁴ Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F, Hu R, Tong N. Effects on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2016 Jan 7.
- ⁴⁵ Son JW, Kim S. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Tale of Three Studies. *Diabetes Metab J*. 2015 Oct;39(5):373-83.
- ⁴⁶ Aewes AM, Søfteland E, Dimcevski G, Farmer AD, Brock C, Frøkjær JB, Krogh K, Aewes AM. Brain changes in diabetes mellitus patients with gastrointestinal symptoms. *World J Diabetes*. 2016 Jan 25;7(2):14-26.

- 47 Kwak SH, Park KS. Genetic Studies on Diabetic Microvascular Complications: Focusing on Genome-Wide Association Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Jun;30(2):147-58.
- 48 Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Aug;109(2):215-25.
- 49 Tran C, Philippe J, Ochsner F, Kuntzer T, Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss Med Wkly*. 2015 May 5;145:w14131.
- 50 Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015 Jun;15(6):609.
- 51 Internal Clinical Guidelines team. *Diabetic Foot Problems: Prevention and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Aug.
- 52 Chantelau EA. Nociception at the diabetic foot, an uncharted territory. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):391-402.
- 53 Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot synΔAome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *J Diabetes Res*. 2015;2015:268390.
- 54 Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. 2014 Dec;31(4):378-88.
- 55 Huang DY, Wilkins CJ, Evans ΔA, Ammar T, Deane C, Vas PR, Rashid H, Sidhu PS, Edmonds ME. The diabetic foot: the importance of coordinated care. *Semin Intervent Radiol*. 2014 Dec;31(4):307-12.
- 56 Malhotra R, Chan CS, Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2014 Jul 30;5.
- 57 Dixit S, Maiya A. Diabetic peripheral neuropathy and its evaluation in a clinical scenario: a review. *J Postgrad Med*. 2014 Jan-Mar;60(1):33-40.

- ⁵⁸ Gilinsky AS, Kirk AF, Hughes AR, Lindsay RS. Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Prev Med Rep.* 2015 May 24;2:448-61.
- ⁵⁹ Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015 Oct 1;7(10):8366-75.
- ⁶⁰ Baz B, Riveline JP, Gautier JF. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2015 Feb;174(2):R43-51.
- ⁶¹ Peter L. Williams. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery* 38th (thirty-eighth) Edition.
- ⁶² Holmang A, Bjorntorp P, Rippe B: Tissue uptake of insulin in red and white skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol* 263, H1170-1176,1992.
- ⁶³ Vanloutte PM, Shimokawa H: Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 80, 1-9, 1989.
- ⁶⁴ Dejana E: "Endothelial adherent junctions: implication in the control of vascular permeability and angiogenesis". *J Clin Invest* 98: 1949-1953,1996.
- ⁶⁵ Gerritsen ME1, Burke TM, Allen LA. Glucose starvation is required for insulin stimulation of glucose uptake and metabolism in cultured microvascular endothelial cells. *Microvasc Res.* 1988 Mar;35(2):153-66.
- ⁶⁶ Jialal I, King G.L., Buchwald S., Kahan C.R., Crettaz M.: "Processing of insulin by bovine endothelial cells in culture : Internalization without degradation." *Diabetes* 33, 794-800, 1984.
- ⁶⁷ Viarç S, Palacin M, Pilch PF, Testar X, Zorzano A: "Expression of insuline regulatable glucose carrier in muscle and fat endothelial cells. *Nature* 342, 798-800, 1989.

- ⁶⁸ Pederson O, Balk JF, Andersen PH, Lund S., Moller DE, Flier JS, Kahn BB: Evidence against altered expression of GLUT-1 and GLUT-4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 39, 865-870, 1990.
- ⁶⁹ Kaiser N, Vlodavsky I, Tut-Sinai A, Cerasi E: Binding, internalization, and degradation of insulin in vascular endothelial cells. *Diabetes* 31, 1077-1083, 1983.
- ⁷⁰ Villarò S, Palacin M, Pilch PF, Testar X, Zorzano A: Expression of an insulin regulatable glucose carrier in muscle and fat endothelial cells. *NATURE* 342,798-800, 1999.
- ⁷¹ Rizzoni D, Porteri E, Boari GE et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003;108:2230–2235.
- ⁷² Sala R, Bussolati O, Astorri A, Dall’Asta V, Gazzola G.C. - Characterization of amino acid transport in human endothelial cells - *Am J Physiol.* 1993 Oct;265(4 Pt 1):C1006-14.
- ⁷³ Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th eΔN. Philadelphia: Elsevier, 2009.
- ⁷⁴ Tang ZH, Fang Z, Zhou L. Human genetics of diabetic vascular complications. *J Genet.* 2013 Dec;92(3):677-94.
- ⁷⁵ Xu J, Zou MH. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* 2009; 120: 1266–1286.
- ⁷⁶ Pauline de Zeeuw, Brian W. Wong, Peter Carmeliet. Metabolic Adaptations in Diabetic Endothelial Cells. *Circulation Journal.* Vol. 79 (2015) No. 5 p. 934-941.
- ⁷⁷ Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 472–482.
- ⁷⁸ Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabo C, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003; 112: 1049–1057.

- ⁷⁹ Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 71–95.
- ⁸⁰ Plane F, Kerr P, Bruckdorfer KR, Jacobs M: Inhibition of endothelium-dependent relaxation by oxidized low-density lipoproteins. *Biochem Soc Trans* 18, 1177-1178, 1990.
- ⁸¹ Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: Effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *Int J Vasc Med* 2012; 2012.
- ⁸² Schalkwijk CG, Liew-A-FA, Van Hinsbergh VW, Stehouwer CD: “Pathophysiological role of Amadori-glycated proteins in diabetic microangiopathy”, in *Semin Vasc Med*. 2002 May; 2 (2): 191-7.
- ⁸³ Yamagishi Si S, Inagaki Y, Okamoto T et al: Advanced Glycation end product-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in human cultured mesangial cells. *J Biol Chem* 277:20309-20315, 2002.
- ⁸⁴ Harashima A , Yamamoto Y, Yamamoto H. AGE-RAGE system in diabetic microangiopathy, *Nippon Rinsho*. 2005 Jun; 63 Suppl 6:62-6.
- ⁸⁵ Reiniger N, Lau K, McCalla D, Eby B, Cheng B, Lu Y, Qu W, QuaAi N, Ananthakrishnan R, Furmansky M, Rosario R, Song F, Rai V, Weinberg A, Friedman R, Ramasamy R, D’Agati V, Schmidt AM: Deletion of the receptor for advanced glycation end products reduces glomerulosclerosis and preserves renal function in the diabetic OVE26 mouse. *Diabetes*. 2010 Aug;59(8):2043-54. Epub 2010 Jul 13.
- ⁸⁶ Rangasamy Sampathkumar, Muthuswamy Balasubramanyam, Mohan Rema and Viswanathan Mohan: “Association of hyperglutathionemia with reduced Na⁺/K⁺ ATPase activity in type 2 diabetes and microangiopathy”. *Molecular and Cellular Biochemistry* VOLUME 282, Numbers 1-2 pages 169-176, January 2006.

- ⁸⁷ Nishizuka Y.: Intracellular signaling by iΔAolisis of phosfolipids and activation of protein kinase C. *Science* 258: 607-614, 1992.
- ⁸⁸ WayK J, Katai N and King G. L.: "Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications". *Diabetic Med.* 18, 945-959- 2001.
- ⁸⁹ King GGGGL., Koya D- Diabetic vascular dysfunction:a model of excessive activation of protein kinase C – in *KiΔNey Int* 52(Suppl 60):S77-87-1997.
- ⁹⁰ Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS: "Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy", in *Curr Med Chem.* 2010 Oct 13.
- ⁹¹ Cicco G. Cicco S.: The influence of oxigen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 662:33-9.
- ⁹² Navalesi R, Pilo A, Vigneri R: Growth hormone kinetics in diabetic patients. *Diabetes* 24: 317,1975.
- ⁹³ Wilman B: Plasminogen activator inhibitor-1 in plasma: its role in thrombotic disease. *Tromb Haemost* 74: 71-76, 1995.
- ⁹⁴ Klein R, Knudtson M, Lee K, Gangnon R, Klein B. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII. The twenty-five year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116: 497-503.
- ⁹⁵ Cukiernik M , Hileeto D, Evans T, Mukherjee S, Downey D, Chakrabarti S: "Vascular endothelial growth factor in diabetes induced early retinal abnormalities" in *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Sep;65(3):197-208.
- ⁹⁶ Oyster C. *The human eye: Structure and Function.* Sunderland, Mass. 1999. Sinauer Associates.
- ⁹⁷ Λαδάς Ι. *Αγγειακές παθήσεις του αμφιβληστροειδούς.* Αθήνα. 2005. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- ⁹⁸ Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Foveal cystoid spaces are associated with enlarged foveal avascular zone and microaneurysms in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 359–367.

- ⁹⁹ Steele C, Steel D, Waine C. Diabetes and the eye. China. 2008. Elsevier.
- ¹⁰⁰ Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2157-2169.
- ¹⁰¹ Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-285.
- ¹⁰² Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ et al. Nephropathy in diabetes . *Diabetes Care* 2004 ; Suppl 1: S79-S83.
- ¹⁰³ Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropathy and antihypertensive treatment : what are the lessons from clinical trials? *Am J Hypertens* 2003; 16:689-697.
- ¹⁰⁴ U.S. Renal Data System : *USRDS 2003 Annual Data Report : Atlas of End – Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, MD : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2003.
- ¹⁰⁵ Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795-808.
- ¹⁰⁶ Gaede P, Lund–Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358 (6): 580-91.
- ¹⁰⁷ Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, Parving HH: Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 41 : 719 –722, 1992.
- ¹⁰⁸ Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ: Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 25 : 710 –713, 1995.
- ¹⁰⁹ Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320 : 1161 –1165, 1989.

- ¹¹⁰ Ng DP, Placha G, Choo S, Chia KS, Warram JH, Krolewski AS: A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus *Diabetes*. 55(9):2660-3, 2006.
- ¹¹¹ Canani lh, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, Santos K, Crispim D, Rioseberg I, Krolewski AS, Gross IL: The fatty acid binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 54(11):3326-30, 2005.
- ¹¹² Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC, Mather HM: Microalbuminuria in non-insulindependent diabetes: Its prevalence in Indian compared with European patients. *BMJ (Clin Res Ed)* 296 : 462 –464, 1988.
- ¹¹³ Adler AI, Stevens RJ, Menley SE, Bilous RW, Cull CA, Hollmann RR, UKPDSn GROUP: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Lancet* 352:837-853, 1998.
- ¹¹⁴ Rossing P: Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 15:900–919, 1998.
- ¹¹⁵ Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *KiΔNey Int*, 60: 277–283, 2001.
- ¹¹⁶ Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *KiΔNey Int*, 66:1596–1605, 2004.
- ¹¹⁷ Ritz E, Nephropathy in type 2 diabetes, *J intern med* 245(2):111.26, 1999.
- ¹¹⁸ Mehler PS, Jeffers BW, Biggerstaff SL, Schrier RW, Smoking as a risk factor for nephropathy in non insulin dependent diabetics, *J Gen Med* 13(12):842-5, 1998.
- ¹¹⁹ Orth SR, Ogata H, Ritz E. Smoking and the kiΔNey. *NephrolDial Transplant* ,15: 1509–1511, 2000.

- ¹²⁰ Baggio B, Budakovic A, Della Vestra M, et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*, 13: 2730–2736, 2002.
- ¹²¹ Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis*, 39: 376–382, 2002.
- ¹²² Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 64: 817–828, 2003.
- ¹²³ Trevisan R, Dodesini RA., Lepore G: Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 145-147, 2006.
- ¹²⁴ Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA: Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am*. 88(4):1001-36, xi, 2004.
- ¹²⁵ Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, Del Prato S: Concomitance of Diabetic Retinopathy Accelerates the Rate of Decline of Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* vol 25, num 11:2026-2031, 2002.
- ¹²⁶ Bakris GL. Clinical importance of microalbuminuria in diabetes and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004 ;6:352-356.
- ¹²⁷ Πάνος Ν. Ζηρογιάννης, Άλκης Μ. Περίδης, Αθανάσιος Α. Διαμαντόπουλος, Κλινική Νεφρολογία, Τόμος ΙΙΙ, Ιατρικές εκδόσεις τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005, 19.1:1871-1885.
- ¹²⁸ Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann. Intern. Med* 2004; 141: 95-101.
- ¹²⁹ Kumagai AK, Glasgow BJ, Partridge WM. GLUT1 glucose transporter expression in the diabetic and nondiabetic human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2887-94.

- ¹³⁰ BaΔA GA, Tang J, Ismail-Beigi F, Kern TS. Diabetes downregulates GLUT1 expression in the retina and its microvessels but not in the cerebral cortex or its microvessels. *Diabetes* 2000; 49:1016-21.
- ¹³¹ Mandarino LJ, Finlayson J, Hassell JR. High glucose downregulates glucose transport activity in retinal capillary pericytes but not endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:964-72.
- ¹³² Busik JV, Olson LK, Grant MB, Henry ΔN. Glucose-induced activation of glucose uptake in cells from the inner and outer bloodΔAetinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2356-63.
- ¹³³ Kumagai AK, Viores SA, ParΔAidge WM. Pathological upregulation of inner blood-retinal barrier Glut1 glucose transporter expression in diabetes mellitus. *Brain Res* 1996; 706:313-7.
- ¹³⁴ Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P: Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96:1802–1814.
- ¹³⁵ Charles W. Heilig, Dilip K. Deb, Afu Abdul, Hasan Riaz, Leighton R. James, Jamal Salameh, N. Stanley Nahman Jr. GLUT1 Regulation of the Pro Sclerotic Mediators of Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 2013;38:39–49.
- ¹³⁶ Cutierrez C, VenΔAell J, Pastor R, et al. GLUT1 gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus: genetic susceptibility relationship with cardiovascular risk factors and microangiopathic complications in a Mediterranean population. *Diabetes Research and clinical Practice* 1998; 41: 113 – 120.
- ¹³⁷ Tarnow L, Grarup N, Hansen T, et al. Diabetic microvascular complications are not associated with two polymorphisms in the GLUT1 and PC-1 genes regulating glucose metabolism in Caucasian type 1 diabetic patients: *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1653 – 1656.

- ¹³⁸ Hodgkinson A., Millward B, Demaine A. Polymorphisms of the glucose transporter (GLUT1) gene are associated with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001; 59: 985 – 989.
- ¹³⁹ Ng DPK, Canani L, Araki SI, et al. Minor effect of GLUT1 polymorphisms on susceptibility to diabetic nephropathy in type I diabetes. *Diabetes* 2002;51:2264-2269.
- ¹⁴⁰ Zintzaras E, Stefanidis I. Association between the GLUT1 gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2005; 50: 84-91.
- ¹⁴¹ Hodgkinson AD, Millward BA, Demaine AG. Polymorphisms of the glucose transporter (GLUT1) gene are associated with diabetic nephropathy. *Kidney international* 2001; 59(3):985-9.
- ¹⁴² Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics (Oxford, England)* 2005; 21(2):263-5.
- ¹⁴³ Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, Higgins J, DeFelice M, Lochner A, Faggart M, Liu-Cordero SN, Rotimi C, Adeyemo A, Cooper R, Ward R, Lander ES, Daly MJ, Altshuler D. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science (New York, NY)* 2002; 296(5576):2225-9.
- ¹⁴⁴ Sole X, Guino E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics (Oxford, England)* 2006; 22(15):1928-9.
- ¹⁴⁵ Lettre G, Lange C, Hirschhorn JN. Genetic model testing and statistical power in population-based association studies of quantitative traits. *Genetic epidemiology* 2007; 31(4):358-62.
- ¹⁴⁶ Zintzaras E. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Statistical applications in genetics and molecular biology* 2010; 9: Article21.

- ¹⁴⁷ Zintzaras E. The power of generalized odds ratio in assessing association in genetic studies with known mode of inheritance. *Journal of Applied Statistics* 2012; 39(12):2569-81.
- ¹⁴⁸ Rice TK, Schork NJ, Rao DC. Methods for handling multiple testing. *Advances in genetics* 2008; 60:293-308.
- ¹⁴⁹ Roy MS, Hallman DM, Fu YP, Machado M, Hanis CL. Assessment of 193 candidate genes for retinopathy in African Americans with type 1 diabetes. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2009; 127(5):605-12.
- ¹⁵⁰ Heilig C, Zaloga C, Lee M, Zhao X, Riser B, Brosius F, Cortes P. Immunogold localization of high-affinity glucose transporter isoforms in normal rat kidney. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1995; 73(5):674-84.
- ¹⁵¹ Olson AL, Pessin JE. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. *Annual review of nutrition* 1996; 16:235-56.
- ¹⁵² Takagi H, King GL, Aiello LP. Hypoxia upregulates glucose transport activity through an adenosine-mediated increase of GLUT1 expression in retinal capillary endothelial cells. *Diabetes* 1998; 47(9):1480-8.
- ¹⁵³ Cui W, Du B, Zhou W, Jia Y, Sun G, Sun J, Zhang D, Yuan H, Xu F, Lu X, Luo P, Miao L. Relationship between five GLUT1 gene single nucleotide polymorphisms and diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Molecular biology reports* 2012; 39(8):8551-8.
- ¹⁵⁴ Ooi AT, Gomperts BN. Molecular Pathways: Targeting Cellular Energy Metabolism in Cancer via Inhibition of SLC2A1 and LDHA. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2015; 21(11):2440-4.
- ¹⁵⁵ Makni K, Jarraya F, Rebai M, Mnif F, Boudawara M, Hamza N, Rekik N, Abid M, Hachicha J, Granier C, Rebai A, Ayadi H. Risk genotypes and haplotypes of the

GLUT1 gene for type 2 diabetic nephropathy in the Tunisian population. *Annals of human biology* 2008; 35(5):490-8.

- ¹⁵⁶ Hodgkinson AD, Page T, Millward BA, Demaine AG. A novel polymorphism in the 5' flanking region of the glucose transporter (GLUT1) gene is strongly associated with diabetic nephropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications* 2005; 19(2):65-9.