



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ**  
**ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II»**

**ΜΑΛΑΜΑΤΗ ΚΑΝΑΤΑ**

ΙΑΤΡΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, *Επιβλέπουσα*

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ, Μέλος

ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΩΑΝΝΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, Μέλος

**ΛΑΡΙΣΑ, 2021**



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE**



**POSTGRADUATE MASTER PROGRAM  
“HUMAN GENETICS – GENETIC COUNSELING”**

**MASTER’S THESIS  
«GLUCOSE METABOLISM-RELATED GENE POLYMORPHISMS AND  
THE RISK OF TYPE 2 DIABETES »**

**MALAMATI KANATA  
MD**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια σύνθετη πολυπαραγοντική μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, εξαιτίας μειωμένης έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης. Διάφοροι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και οι γενετικοί πολυμορφισμοί. Οι μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS), έχουν ταυτοποιήσει μέχρι σήμερα πάνω από 200 γενετικούς τόπους, που συσχετίστηκαν με την προδιάθεση εκδήλωσης ΣΔ2.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η παρουσίαση και ανάλυση των γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και έχουν συσχετιστεί κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2. Παράλληλα, μελετώνται γενετικοί πολυμορφισμοί των ίδιων γονιδίων οι οποίοι είτε συνδέθηκαν με αυξημένη προδιάθεση για την εκδήλωση επιπλοκών της νόσου, είτε βρέθηκε ότι επηρεάζουν την ανταπόκριση στις καθιερωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταβολισμού της γλυκόζης (γλυκόλυση και γλυκονεογένεση), εμφανίζουν συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2, την εμφάνιση επιπλοκών της νόσου και την απόκριση στα καθιερωμένα θεραπευτικά σχήματα. Τα σημαντικότερα από αυτά τα γονίδια είναι τα γονίδια της γλυκοκινάσης (GCK) και της ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης (GCKR) που συμμετέχουν στη γλυκόλυση, καθώς και τ γονίδιο φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, καταλυτική υπομονάδα 2 (G6PC2), το γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα TCF7L2 και του μεταγραφικού παράγοντα PPAR $\gamma$  που εμπλέκονται στη γλυκονεογένεση. Ομοίως, τα γονίδια που σχετίζονται με την ομοιάσταση της γλυκόζης και την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης συνδέονται εξίσου ισχυρά με τη νόσο, ενώ ενδεχομένως επηρεάζουν έμμεσα τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Το σημαντικότερο γονίδιο της κατηγορίας αυτής είναι το KCNJ11. Η γνώση αυτών των γενετικών τόπων είναι σημαντική για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, καθώς και για την ανεύρεση νέων πιθανών μονοπατιών-στόχων για την ανάπτυξη νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

**Λέξεις- Κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, γενετικοί πολυμορφισμοί, μεταβολισμός γλυκόζης, μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS), θεραπευτικοί στόχοι

## **ABSTRACT**

Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) constitutes a complex multifactorial metabolic disease which is characterized by high plasma glucose levels, due to reduced insulin secretion and insulin action. Various environmental and genetic factors are implicated in the pathophysiology of the disease. Genome-wide association studies (GWAS) have identified over 200 genetic loci to date, that were linked to T2D predisposition.

The purpose of this Master's thesis is to examine glucose-metabolism related gene polymorphisms that have been associated with the risk of developing T2D. Also, we examined genetic polymorphisms of those genes, that are linked to T2D complications or that have been found to influence the patient's therapeutic response.

Conclusions: Glucose-metabolism related (glycolysis and gluconeogenesis) gene polymorphisms are associated with the risk of developing T2D and its complications as well as with the efficacy of therapeutic response. The most important of these genes include glucokinase (GCK) and glucokinase regulatory protein (GCKR) that play a major role in glycolysis, as well as Glucose-6-phosphatase Catalytic Subunit 2 (G6PC2) and the transcription factors TCF7L2 and PPAR $\gamma$  that take part in gluconeogenesis. Similarly, the genes that are involved in glucose homeostasis, insulin secretion and insulin action are also associated with T2D risk, while they also influence glucose metabolism. Among these genes KCNJ11 has a key role. The identification of genetic loci in genes related to glucose metabolism could lead to better understanding of the pathophysiology of the disease and provide molecular pathways that could be used as potential drug targets.

**Key words:** T2D, genetic polymorphisms, glucose metabolism, GWAS, drug targets

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>7</b>
1.1 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη, γενικά στοιχεία της νόσου, επιδημιολογικά στοιχεία.....	7
1.2 Υπότυποι του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	8
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 1.....	8
1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτη τύπου 2.....	8
1.2.3 Διαβήτη Κύησης και λοιποί τύποι.....	9
1.3 Παράγοντες Κινδύνου.....	9
1.3.1 Εθνικότητα, Οικογενειακό Ιστορικό και Γενετικό Υπόβαθρο.....	9
1.3.2 Παχυσαρκία.....	9
1.3.3 Μειωμένη Φυσική Δραστηριότητα.....	10
1.3.4 Διατροφή και Κάπνισμα.....	10
1.4 Παθοφυσιολογία.....	10
1.4.1 Έκκριση Ινσουλίνης: Δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος.....	11
1.4.2 Αντίσταση στην Ινσουλίνη.....	13
1.4.2.1 Σκελετικοί Μύες.....	13
1.4.2.2 Λιπώδης Ιστός.....	13
1.4.2.3 Ήπαρ.....	14
1.5 Μεταβολισμός της γλυκόζης.....	15
1.5.1 Γλυκόλυση.....	15
1.5.2 Γλυκονεογένεση.....	17
1.6 Θεραπεία.....	20
<b>2. ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ GWAS ΜΕΛΕΤΕΣ.....</b>	<b>21</b>
<b>3. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΣΔ2.....</b>	<b>28</b>
3.1 Γονίδια που σχετίζονται με γλυκόλυση.....	28
3.1.1 GCK.....	29
3.1.2 GCKR.....	30
3.2 Γονίδια που σχετίζονται με γλυκονεογένεση.....	32
3.2.1 G6PC2.....	32
3.2.2 TCF7L2.....	36
3.2.3 PPAR-γ.....	40
3.2.4 HNF4A.....	42
3.2.5 KLF14.....	43
3.3 Γονίδια που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης, την έκκριση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.....	44
3.3.1 KCNQ1.....	44
3.3.2 KCNJ11.....	45
3.3.3 MTNR1B.....	46

3.3.4	CDKAL1.....	48
3.3.5	CDKN2A/B.....	49
4.	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΠΗΛΟΚΕΣ ΣΔ2.....	49
4.1	Διαβητική Νεφροπάθεια.....	49
4.2	Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια.....	50
4.3	Διαβητική Νευροπάθεια.....	51
4.4	Διαβητική Μακροαγγειοπάθεια.....	52
5.	ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	53
5.1	Επιπτώσεις των πολυμορφισμών στην ανταπόκριση στην αντιδιαβητική αγωγή.....	53
5.2	Drug targets.....	58
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ/ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	61
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Ορισμός Σακχαρώδη Διαβήτη, γενικά στοιχεία της νόσου, επιδημιολογικά στοιχεία

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλείται από διαταραχές στην έκκριση ή/και στη δράση της ινσουλίνης. Ο αριθμός των ασθενών έχει τετραπλασιαστεί μέσα στις τρεις τελευταίες δεκαετίες και πλέον αποτελεί την ένατη αιτία θανάτου παγκοσμίως, γεγονός που τον καθιστά ένα σημαντικό πρόβλημα για την δημόσια υγεία με σημαντικές επιδράσεις στην ποιότητα ζωής των πασχόντων (Zheng, Ley, and Hu 2018). Περίπου 1 στους 11 ενήλικες 20-79 ετών (463 εκατομμύρια άνθρωποι) πάσχουν, με το 90-95% των περιπτώσεων να αφορά τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Μεταξύ των πασχόντων, το 20% αφορά ηλικίες άνω των 65 ετών, ενώ τα 2/3 διαμένουν σε αστικές περιοχές. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι περίπου το 50% των περιπτώσεων ενηλίκων με διαβήτη παραμένουν αδιάγνωστες. Οι αδιάγνωστες περιπτώσεις βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τις επιπλοκές της νόσου, σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία. Μέχρι το 2045 ο αριθμός των πασχόντων αναμένεται να αγγίξει τα 700 εκατομμύρια (IDF Atlas 9th edition and other resources n.d., 2019). Η έναρξη της ασθένειας συχνά τοποθετείται αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και την διάγνωση. Οι επιπλοκές του ΣΔ αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που πάσχουν. Μεταξύ των κυριότερων επιπλοκών συγκαταλέγονται οι μικροαγγειακές επιπλοκές (Διαβητική Νεφροπάθεια, Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια και Διαβητική Νευροπάθεια) και οι μακροαγγειακές επιπλοκές (Στεφανιαία Νόσος και Περιφερική Αγγειακή Νόσος) (Morrish et al. 2001). Οι παράγοντες, που οδήγησαν στην αύξηση της επίπτωσης της ασθένειας τις τελευταίες δεκαετίες είναι αρκετοί και περιλαμβάνουν τις αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας, τον καθιστικό τρόπο ζωής, τη γήρανση του πληθυσμού και την αστικοποίηση (Zheng, Ley, and Hu 2018). Η επίπτωση αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι τόσο σημαντική, ώστε έρευνες έχουν δείξει ότι η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και του τρόπου ζωής ενδεχομένως να είναι πιο αποτελεσματική από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις (Knowler et al. 2002a). Η αρχιτεκτονική του γονιδιώματος επηρεάζει και αυτή με τη σειρά της την εμφάνιση της νόσου, κυρίως μέσα από την αλληλεπίδραση των γενετικών παραγόντων με τους

περιβαλλοντικούς παράγοντες (Dietrich et al. 2019) .

## 1.2 Υπότυποι του Σακχαρώδη Διαβήτη

Το υπάρχον σύστημα ταξινόμησης του Σακχαρώδη Διαβήτη βασίζεται κυρίως στην κλινική φροντίδα των ασθενών και έχει ως στόχο να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας να επιλέξουν την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση, εστιάζοντας πρωταρχικά στην ανάγκη έναρξης θεραπείας με ινσουλίνη αμέσως μετά τη διάγνωση (Classification of diabetes mellitus n.d., 2019).

### 1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Η έναρξη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 ( ΣΔ1, παλαιότερα ονομαζόταν και ινσουλινοεξαρτώμενος) τοποθετείται συνήθως κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Έχουν αναφερθεί ωστόσο και περιπτώσεις έναρξης της νόσου και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Μεταξύ των ενηλίκων με διάγνωση ΣΔ, ο ΣΔ1 αφορά περίπου το 5% των περιπτώσεων. Η μορφή αυτή από άποψη παθοφυσιολογίας, αναπτύσσεται εξαιτίας της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, της ορμόνης που είναι απαραίτητη για την μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος(Christensen and Gannon 2019). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών περιλαμβάνουν τον μειωμένο Δείκτη Μάζας Σώματος ( ΔΜΣ), την ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης μέσα σε διάστημα 12 μηνών από τη διάγνωση και τον αυξημένο κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης (Thomas et al. 2018). Άλλο ένα χαρακτηριστικό των ασθενών με ΣΔ1, που βοηθάει και στη διάκριση του από τις άλλες μορφές ΣΔ, είναι η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων στον ορό (Eisenbarth 2007).

### 1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2, παλαιότερα ονομαζόταν και μη ινσουλινοεξαρτώμενος), εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και ευθύνεται για το 90-95% των περιπτώσεων ΣΔ μεταξύ των ενηλίκων. Η παθοφυσιολογική βάση της νόσου αφορά πρωταρχικά την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, τα μυϊκά κύτταρα, τα κύτταρα του ήπατος και του λιπώδους ιστού δεν χρησιμοποιούν σωστά την ινσουλίνη. Καθώς η ανάγκες για ινσουλίνη αυξάνονται, τα β-κύτταρα χάνουν προοδευτικά την ικανότητα τους να παράγουν ινσουλίνη. Σε αυτό τον τύπο, περιλαμβάνονται οι ασθενείς που εμφανίζουν όλο το φάσμα των διαταραχών, από σχετική έλλειψη ινσουλίνης σε έδαφος σημαντικής αντίστασης στη δράση της έως



κυριαρχούσα αδυναμία έκκρισης ινσουλίνης συνοδευόμενη από αντίσταση στη δράση της (Kahn, Cooper, and Del Prato 2014).

### 1.2.3 Διαβήτης Κύησης και λοιποί τύποι

Πρόκειται για μία μορφή διαταραγμένης ανοχής της γλυκόζης που διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου ή τρίτου τριμήνου της κύησης. Μετά το πέρας της κύησης, το 5-10% των γυναικών με διαβήτη κύησης συνεχίζουν να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος και τίθεται η διάγνωση ΣΔ συνήθως τύπου 2. Άλλες μορφές ΣΔ, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και ο διαβήτης τύπου MODY και ο διαβήτης τύπου LADA ( Latent Autoimmune Diabetes of Adults), μπορεί να προκαλούνται από γενετικά αίτια, νόσους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (κακοήθειες, φλεγμονές), ενδοκρινοπάθειες (μεγαλακρία, υπερκορτιζολαιμία), λοιμώξεις (ιός Cocksackie και κυτταρομεγαλοϊός), φάρμακα και χημικές ουσίες και άλλα γενετικά σύνδρομα ( πχ Down, Klinefelter) (Classification of diabetes mellitus n.d., 2019).

### 1.3 Παράγοντες Κινδύνου ΣΔ2

Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2 συγκαταλέγονται γενετικοί, μεταβολικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους με πολύπλοκους μηχανισμούς, οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση της νόσου (Zheng, Ley, and Hu 2018).

#### 1.3.1 Εθνικότητα, Οικογενειακό Ιστορικό και Γενετικό Υπόβαθρο

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η συχνότητα του ΣΔ2 διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρουσιάζεται στους Ιάπωνες, στους ισπανόφωνους λαούς και στους Ιθαγενείς Αμερικάνους (Galicia-Garcia et al. 2020). Η γενετική προδιάθεση παίζει κι αυτή με τη σειρά της ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Μέσα στην τελευταία δεκαετία, πολλαπλές μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (genome-wide association studies), έχουν αποκαλύψει την πολύπλοκη γενετική βάση της νόσου, αποκαλύπτοντας γενετικούς τόπους που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας (Mahajan, Taliun, et al. 2018a).

#### 1.3.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) αποτελεί τον ισχυρότερο προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου και παράλληλα οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη (F. B. Hu et al. 2001). Επιπλέον, έχει αναφερθεί και συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της ηλικίας εμφάνισης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ο αυξημένος ΔΜΣ έχει συσχετιστεί με διάγνωση της νόσου σε μικρότερη ηλικία (Malone and Hansen 2019).

### 1.3.3 Μειωμένη Φυσική Δραστηριότητα

Ο καθιστικός τρόπος ζωής αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2. Η φυσική δραστηριότητα μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση της νόσου με διάφορους μηχανισμούς (Vetrivel Venkatasamy et al. 2013). Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα συμβάλλει στην μείωση του περικοιλιακού λίπους που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Τέλος, η μέτρια φυσική δραστηριότητα επιδρά θετικά στην πρόσληψη της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ έχουν αναφερθεί επιδράσεις και στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, που αποτελούν κι αυτοί με τη σειρά τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου (Galicia-Garcia et al. 2020).

### 1.3.4 Διατροφή και Κάπνισμα

Μια διατροφή, η οποία περιλαμβάνει υψηλής ποιότητας λιπαρά και υδατάνθρακες (φτωχή σε τρανς λιπαρά οξέα και πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και γλυκαιμικό φορτίο), μπορεί να επιδράσει θετικά στην πρόληψη εμφάνισης ΣΔ2. Επιπλέον ο υποσιτισμός στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της νόσου σε μεταγενέστερο στάδιο της ζωής (Zheng, Ley, and Hu 2018). Αναφορικά με το κάπνισμα, είναι γνωστό ότι αυτό σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ μία μετα-ανάλυση έδειξε μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ, με τους καπνιστές να έχουν 45% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου συγκριτικά με τους μη καπνιστές (Willi et al. 2007).

## 1.4 Παθοφυσιολογία ΣΔ2

Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της νόσου, η δυσλειτουργία των μονοπατιών παλίνδρομης ρύθμισης μεταξύ της δράσης και της έκκρισης ινσουλίνης, οδηγεί σε

αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, γεγονός που περιορίζει την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σε φυσιολογικά επίπεδα τη γλυκόζη του αίματος. Από την άλλη πλευρά, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και μειωμένη πρόσληψή της από τους μύες, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό. Μολονότι και οι δύο αυτές διαδικασίες (η δυσλειτουργία των β-κυττάρων και η αντίσταση στην ινσουλίνη) συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων συνήθως είναι σοβαρότερη (Cerf 2013).

#### 1.4.1 Έκκριση Ινσουλίνης: Δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος

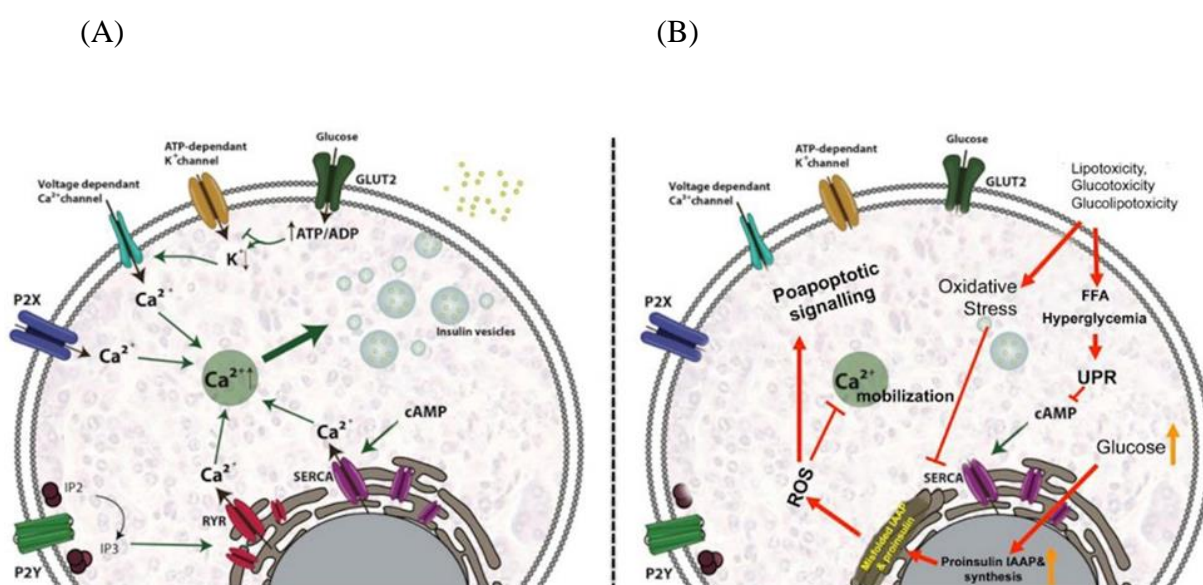
Τα β-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, η οποία συντίθεται στην ανώριμη μορφή της και παραμένει σε κοκκία έως ότου διεγερθεί η έκκρισή της. Η έκκριση της ινσουλίνης διεγείρεται πρωταρχικά σε απόκριση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (Galicia-Garcia et al. 2020). Όταν αυξηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης, αυτή εισέρχεται στα β-κύτταρα μέσω του GLUT2, που δρα όχι μόνο σαν μεταφορέας γλυκόζης αλλά και σαν αισθητήρας για τα β-κύτταρα (Rorsman and Braun 2013). Με την είσοδο της γλυκόζης, ενεργοποιείται ο καταβολισμός της (γλυκόλυση). Ο ενδοκυττάριος λόγος ATP/ADP αυξάνεται, προκαλώντας κλείσιμο των εξαρτώμενων από το ATP διαύλων καλίου στην πλασματική μεμβράνη. Αυτό οδηγεί σε εκπόλωση της μεμβράνης και άνοιγμα των τασεοεξαρτώμενων διαύλων  $Ca^{2+}$ , επιτρέποντας στο  $Ca^{2+}$  να εισέλθει στο κύτταρο. Η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων  $Ca^{2+}$  διεγείρει την σύντηξη των εκκριτικών κοκκίων που περιέχουν ινσουλίνη με την κυτταρική μεμβράνη, οδηγώντας τελικά σε εξωκυττάρωση της ινσουλίνης (Röder et al. 2016). Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων σε απάντηση στην περίσσεια των θρεπτικών συστατικών και το στρες παραδοσιακά έχει συνδεθεί με τον θάνατό τους (Christensen and Gannon 2019). Πράγματι, ο θάνατος των β-κυττάρων αποτελεί ένα αρκετά κοινό τελικό συμβάν στη φυσική ιστορία του ΣΔ2. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν, ότι η κατάσταση είναι στην πραγματικότητα πιο περίπλοκη. Πιο συγκεκριμένα, τα β-κύτταρα μπορούν να δράσουν με διαφορετικούς τρόπους, ώστε να αποφύγουν τη μη αναστρέψιμη καταστροφή τους, γεγονός μάλιστα που μπορεί να επιτρέπει την παρέμβαση μας νωρίτερα στην πορεία της νόσου. Πολλοί παράγοντες στρες μπορεί να επιδρούν στη λειτουργία των β-κυττάρων, στα πλαίσια του αυξημένου μεταβολικού φορτίου και της αντίστασης στην ινσουλίνη που απαντώνται συχνά στο ΣΔ2. Τα β-κύτταρα αρχικά αντιδρούν ενεργοποιώντας αντισταθμιστικούς μηχανισμούς

προκειμένου να βελτιώσουν την έκκριση ινσουλίνης. Τελικά ωστόσο, ενεργοποιούν διάφορες παθολογικές διεργασίες, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν στην καταστροφή τους (Halban et al. 2014).

Το ενδοπλασματικό στρες που παρατηρείται, όταν υπάρχουν αυξημένες ανάγκες σύνθεσης και επεξεργασίας της παραγόμενης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα σε καθεστώς υπεργλυκαιμίας και μπορεί να οδηγήσει στην unfolded protein response (UPR) στα β-κύτταρα. Η παρατεταμένη UPR προκαλεί προοδευτικά δυσλειτουργία των β-κυττάρων και αύξηση των επιπέδων της CHOP, μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στην απόπτωση (Christensen and Gannon 2019).

Η χρόνια υπεργλυκαιμία και ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης οδηγούν σε γλυκοτοξικότητα. Η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα είναι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του ΣΔ2 (Poitout et al. 2010).

Επιπλέον, σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας/υπερλιπιδαιμίας, αυξάνει η σύνθεση του πρόδρομου του πολυπεπτιδίου αμυλοειδούς των νησιδίων (pro-islet amyloid polypeptide, proIAPP) παράλληλα με την αύξηση σύνθεσης προινσουλίνης, επιτρέποντας τον σχηματισμό προαποπτωτικών IAPP ολιγομερών. Τα ολιγομερή με τη σειρά τους επάγουν την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης 1β και τη συσσώρευση μακροφάγων, προκαλώντας την ανάπτυξη τοπικής φλεγμονής (Masters et al. 2010).



Εικόνα 1: Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης σε φυσιολογικές (A) και παθολογικές συνθήκες (B) (Galicia-Garcia et al. 2020).

Η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα οδηγούν σε οξειδωτικό στρες το οποίο προκαλεί την παραγωγή ROS, παρεμποδίζοντας έτσι την μετακίνηση  $Ca^{2+}$  και ενεργοποιώντας προαπτωτικά σήματα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) και η υπεργλυκαιμία προκαλούν παρατεταμένη unfolded protein response (UPR) και οδηγούν σε ενδοπλασματικό στρες. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε σύνθεση του προινσουλίνης και IAAP που παράγουν ROS.

#### 1.4.2 Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η μειωμένη μεταβολική απόκριση των κυττάρων που είναι ευαίσθητα σε αυτή ή στο επίπεδο ολόκληρου του οργανισμού, η διαταραγμένη επίδραση της κυκλοφορούσας ινσουλίνης στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος (Czech 2017). Τρία έξω-παγκρεατικά όργανα είναι ευαίσθητα στην ινσουλίνη: οι σκελετικοί μύες, ο λιπώδης ιστός και το ήπαρ. Η διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης σε αυτούς τους τρεις ιστούς συχνά προηγείται της ανάπτυξης συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη, οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση ΣΔ2.

##### 1.4.2.1 Σκελετικοί Μύες

Η αντίσταση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη θεωρείται ο πιο σημαντικός έξω-παγκρεατικός παράγοντας που οδηγεί στην εμφάνιση ΣΔ2. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου στους μύες μέσω της αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης από το πλάσμα. Μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης ή στον μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4, καθώς και σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του σηματοδοτικού μονοπατιού, μπορεί να παρεμποδίσει αυτή τη φυσιολογική λειτουργία του μυός, οδηγώντας τελικά σε υπεργλυκαιμική κατάσταση (Czech 2017). Εκτός όμως από γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να επιδράσουν στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες. Πιο συγκεκριμένα, η φυσική δραστηριότητα (Galicia-Garcia et al. 2020) η παχυσαρκία και η αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού στον ενδομυοκυτταρικό και περιμυϊκό λιπώδη ιστό (Wu and Ballantyne 2017) συγκαταλέγονται σε αυτούς.

##### 1.4.2.2 Λιπώδης Ιστός

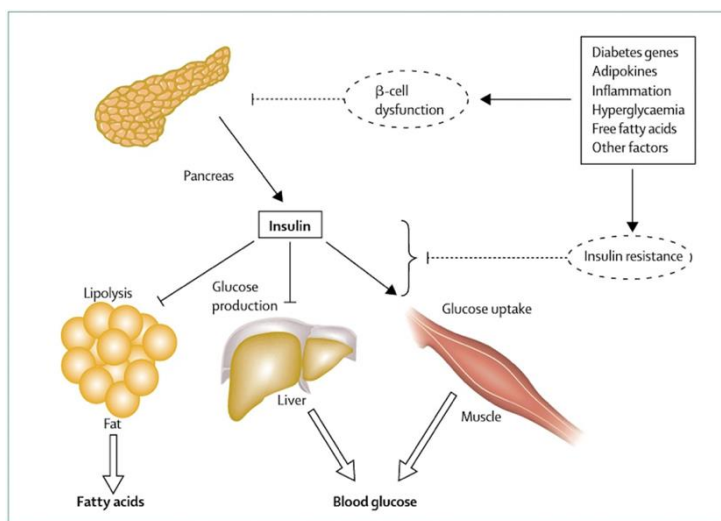
Ο λιπώδης ιστός συμμετέχει σε μια σειρά βιολογικών διεργασιών μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η ινσουλίνη επιδρά στον λιπώδη ιστό με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς: (1) διεγείρει την πρόσληψη

γλυκόζης και την σύνθεση τριγλυκεριδίων και (2) καταστέλλει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και διεγείρει την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης από την κυκλοφορία (Gastaldelli, Gaggini, and DeFronzo 2017). Στην κορεσμένη κατάσταση, ο μεταφορέας της γλυκόζης GLUT4 επιτρέπει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα λιποκύτταρα ενεργοποιώντας στην γλυκόλυση, προϊόν της οποίας αποτελεί η 3-φωσφορική γλυκερόλη (glycerol-3-P), η οποία ενσωματώνεται σε λιπογενετικά μονοπάτια. Η αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη οδηγεί σε διαταραγμένη πρόσληψη γλυκόζης, αδυναμία καταστολής της λιπόλυσης και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, παρά την παρουσία υψηλών επιπέδων ινσουλίνης (Czech 2020). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται στο πλάσμα συσσωρεύονται σε άλλους ιστούς όπως είναι οι μύες ή το ήπαρ. Στην περίπτωση του ήπατος, η συσσώρευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε διαταραχή της διαμεσολαβούμενης από γλυκόζη δράση της ινσουλίνης, σε διαταραχή της επαγόμενης από ινσουλίνη σηματοδότησης και σε ηπατική γλυκονεογένεση , επάγοντας τελικά την εμφάνιση ΣΔ2 (Galicia-Garcia et al. 2020). Η επίδραση της γλυκόζης είναι διαφορετική στον φυσιολογικό λιπώδη ιστό συγκριτικά με τον υπερτροφικό λιπώδη ιστό. Στην περίπτωση του υπερτροφικού λιπώδους ιστού έχουμε αυξημένη ενεργοποίηση των μακροφάγων, αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών, μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης και μειωμένη σύνθεση τριγλυκεριδίων. Η τοπική δράση των κυτοκινών θεωρείται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στην εμφάνιση ΣΔ2 (Maki et al. 2011).

#### 1.4.2.3 Ήπαρ

Στο ήπαρ, η ινσουλίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της παραγωγής και της χρήσης γλυκόζης και επιπλέον επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων. Όταν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γλυκόζης αυξηθούν, τα β-κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν ινσουλίνη. Η ρύθμιση της ποσότητας της γλυκόζης που θα παραχθεί στο ήπαρ είναι αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης. Η γλυκαγόνη διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, ενώ αντίθετα η ινσουλίνη δρα ως αναστολέας της γλυκονεογένεσης όταν τα επίπεδα της στο αίμα είναι αυξημένα. Ως ανταγωνιστής της γλυκαγόνης, η ινσουλίνη διεγείρει τη γλυκόλυση, μέσω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου της ηπατικής γλυκοκινάσης, ένα ένζυμο κλειδί που μετατρέπει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη (G-6-P) (H. S. Han et al. 2016). Επιπλέον, στις δράσεις της ινσουλίνης στο ήπαρ συμπεριλαμβάνεται και η διέγερση

της σύνθεσης γλυκογόνου. Όμοια με τους υπόλοιπους ινσουλινοευσθητους ιστούς, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει σαν αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική απόκριση στις δράσεις της από τα ηπατοκύτταρα. Στο ήπαρ, η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε αποτυχία καταστολής της γλυκονεογένεσης, διαταραχή της σύνθεσης γλυκογόνου, αυξημένη λιπογένεση και σύνθεση πρωτεϊνών όπως η προφλεγμονώδης CRP (Leclercq et al. 2007).



Εικόνα 2 (Stumvoll, Goldstein, and Van Haeften 2005)

### Παθοφυσιολογία του ΣΔ2.

Η έκκριση ινσουλίνης από το ήπαρ φυσιολογικά μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη της από τους σκελετικούς μύες και καταστέλλει την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό. Διάφοροι παράγοντες (όπως είναι η υπεργλυκαιμία, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η φλεγμονή, γενετικοί παράγοντες και οι αντιποκίνες) προκαλούν δυσλειτουργία των β-κυττάρων και αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η μειωμένη δράση της ινσουλίνης στον οργανισμό οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων στο αίμα που επιδεινώνουν με τη σειρά τους την έκκριση ινσουλίνης και την αντίσταση στη δράση της.

## 1.5 Μεταβολισμός της γλυκόζης

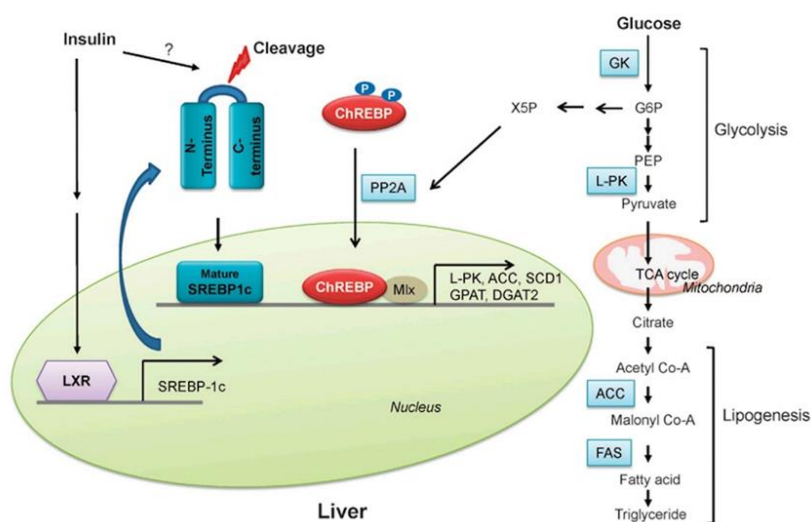
### 1.5.1 Γλυκόλυση

Η γλυκόλυση είναι πολύ σημαντική στους περισσότερους ιστούς για τον καταβολισμό

της γλυκόζης, με σκοπό την παραγωγή ενέργειας. Στο ήπαρ, σε κατάσταση σίτισης, η αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τα ηπατοκύτταρα οδηγεί σε γλυκόλυση και λιπογένεση με σκοπό την παραγωγή τριγλυκεριδίων σαν μορφή αποθήκευσης ενέργειας. Στα ένζυμα κλειδιά του μεταβολικού αυτού μονοπατιού συμπεριλαμβάνονται η γλυκοκινάση (GCK, glucokinase, που ονομάζεται επίσης και εξοκινάση IV), η οποία μετατρέπει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK-1, phosphofructokinase-1), η οποία μετατρέπει την 6-φωσφορική φρουκτόζη σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη και η ηπατικού τύπου πυρουβική κινάση (L-PK, liver-type pyruvate kinase), η οποία μετατρέπει το φωσφοενολπυροσταφυλικό (PEP, phosphoenolpyruvate) σε πυροσταφυλικό στο ήπαρ. (H. S. Han et al. 2016) Η ινσουλίνη διεγείρει τη γλυκόλυση μέσω της αύξησης της έκφρασης της GCK (Röder et al. 2016). Η GCK είναι παρούσα στο ήπαρ και τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όπου και δρα σαν αισθητήρας της γλυκόζης σε καθένα από τους δύο ιστούς. Η δράση της ρυθμίζεται μέσα από την αλληλεπίδραση με την ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης (GCKR, glucokinase regulator). Η GCKR είναι μια πρωτεΐνη που εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και παρεμποδίζει την γλυκόλυση, την αποθήκευση του γλυκογόνου και την de novo λιπογένεση, μέσω της πρόσδεσης στην GCK και της αναστολής της δράσης της. Σε κατάσταση νηστείας με χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης, η πρόσδεση της GCKR στην GCK ενισχύεται από την 6-φωσφορική φρουκτόζη, γεγονός που οδηγεί σε πυρηνική μεταφορά του πρωτεϊνικού συμπλόκου. Η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης μεταγενετικά, ανταγωνίζεται την 6-φωσφορική φρουκτόζη για πρόσδεση στο σύμπλοκο GCK-GCKR. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μεταφορά του συμπλόκου στο κυτταρόπλασμα, την αποδέσμευση της GCK από την GCKR και την αυξημένη παραγωγή 6-φωσφορικής γλυκόζης (Brouwers et al. 2015a). Η ρύθμιση της γλυκόλυσης από μεταγραφικούς παράγοντες μεταγενετικά παίζει επίσης σπουδαίο ρόλο. Δύο κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες, ο SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c) και ο ChREBP (carbohydrate response element binding protein), είναι υπεύθυνοι όχι μόνο για την ενεργοποίηση των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα που συμμετέχουν στη γλυκόλυση αλλά και για την ενεργοποίηση ενζύμων που συμμετέχουν στην παραγωγή λιπαρών οξέων, (Dentin, Girard, and Postic 2005) όπως η συνθετάση των λιπαρών οξέων (fatty acid synthase, FAS), η acetyl-CoA καρβοξυλάση (acetyl-CoA carboxylase, ACC) και η δεσατουράση 1 του στεαροϋλ-CoA (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) και την παραγωγή τριακυλογλυκερόλης όπως



η ακυλοτρανσφεράση της 3-φωσφορικής γλυκερόλης (glycerol 3-phosphate acyltransferase, GPAT) και η ακυλοτρανσφεράση της διαγλυκερόλης (diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2). Σε επίπεδο μεταγραφής ο SREBP-1c ρυθμίζεται κυρίως από την ινσουλίνη, ενώ εμπλέκεται και ο μεταγραφικός παράγοντας LXR (oxysterol-sensing transcription factor liver X receptor). Ο ChREBP υπόκειται σε ρύθμιση από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, που οδηγούν σε μετακίνηση του στον πυρήνα και μέσω αποφωσφορλίωσης από την φωσφατάση PP2A (protein phosphatase 2A) (H. S. Han et al. 2016).



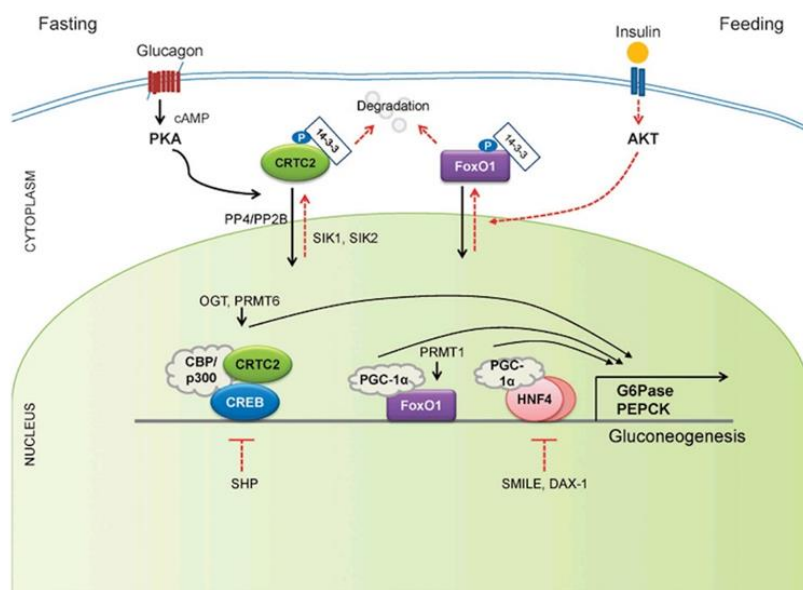
Εικόνα 3 Ρύθμιση της ηπατικής γλυκόλυσης (H. S. Han et al. 2016)

### 1.5.2 Γλυκονεογένεση

Κατά τις περιόδους νηστείας ή λιμού είναι αναγκαία η *de novo* σύνθεση γλυκόζης από μη υδατανθρακικές πρόδρομες ενώσεις μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ηπατική γλυκονεογένεση. Δεν πρόκειται για αντίδραση που είναι αντίστροφη της γλυκόλυσης. Η διαδικασία ξεκινά με την μετατροπή του πυροσταφυλικού σε οξαλοξικό από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού (PC, pyruvate carboxylase) στα μιτοχόνδρια και τελικά καταλήγει στην παραγωγή γλυκόζης μέσω διαφόρων ενζυματικών διαδικασιών στο κυττόςόλιο (Pilkis and Claus 1991). Μεταξύ των υποστρωμάτων για τη γλυκονεογένεση συγκαταλέγονται αμινοξέα, το γαλακτικό και η γλυκερόλη. Τα ένζυμα κλειδιά αυτού του μονοπατιού είναι η φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6Pase, 6-phosphatase), η φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής

φρουκτόζης (Fbpase1, fructose 1,6-bisphosphatase), καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού και η καρβοξυκινάση του φωσφο-ενολπυροσταφυλικού (PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase). Η χαμηλή συγκέντρωση ινσουλίνης σε συνθήκες νηστείας και η αυξημένη συγκέντρωση των ορμονών ανταγωνιστών της ινσουλίνης όπως η γλυκαγόνη ευνοούν την έναρξη της γλυκονεογένεσης (H. S. Han et al. 2016). Στο ήπαρ, η ινσουλίνη καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολπυροσταφυλικού και της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Στην πρώτη περίπτωση αυτό επιτυγχάνεται μέσω της διαταραχής της αλληλεπίδρασης του CREB (cAMP response element-binding protein) και της RNA πολυμεράσης II με τον υποκινητή του γονιδίου της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολπυροσταφυλικού. Στη δεύτερη περίπτωση, η καταστολή της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα FOXO1 (forkhead transcription factor) (Röder et al. 2016). Κάτω από συνθήκες νηστείας η γλυκαγόνη αυξάνει τα επίπεδα του cAMP στο ήπαρ οδηγώντας σε ενεργοποίηση της PKA και σε επακόλουθη επαγωγή του CREB μέσω φωσφορυλίωσης. Ο CRT2 (CREB regulated transcription coactivator 2) αποτελεί συν-ενεργοποιητή του CREB, ο οποίος υπόκειται σε ακετυλίωση μέσω του CBP/p300, με σκοπό την επίτευξη μεγαλύτερης συνάφειας των CREB/ CRT2 με τον υποκινητή. Η ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα FoxO1 γίνεται με φωσφορυλίωση μέσω του μονοπατιού ινσουλίνης/AKT, οδηγώντας σε μεταφορά του στο κυτοσόλιο και αποικοδόμηση μέσω του μονοπατιού ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγραφική δραστηριότητα του. Ο συν-ενεργοποιητής PGC-1<sup>α</sup> (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha), αποτελεί έναν σπουδαίο συν-ενεργοποιητή για τον μεταγραφικό παράγοντα FOXO1 στην ηπατική γλυκονεογένεση. Στο ήπαρ, ο PGC-1<sup>α</sup> κάτω από συνθήκες νηστείας υπόκειται σε θετική ρύθμιση από ένα μονοπάτι εξαρτώμενο από τον μεταγραφικό παράγοντα CREB και τον συν-ενεργοποιητή CRT2 (CRT2-CREB-dependent). Ο ρόλος του έγκειται στην διατήρηση παρατεταμένης γλυκονεογένεσης κάτω από συνθήκες λιμού μέσω της αύξησης της μεταγραφικής δραστηριότητας του FoxO1 (Yoon et al. 2001). Ιδιαίτερα σημαντική είναι η αλληλεπίδραση του PGC-1α με τον πυρηνικό υποδοχέα PPAR-γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) όπου και δρα σαν συν-ενεργοποιητής του. Ο PPAR-γ παίζει ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Το γονίδιο HNF4A αποτελεί μέλος της υπεροικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Ο μεταγραφικός

παράγοντας HNF4A εκφράζεται στους νεφρούς, στο ήπαρ, στο πάγκρεας (συμπεριλαμβανομένων των β-κυττάρων) και στο λεπτό έντερο. Στα β-κύτταρα του παγκρέατος, ο HNF4A είναι απαραίτητος για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης ενώ στο ήπαρ συμμετέχει στην ηπατική γλυκονεογένεση (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Μαζί με τον συν-ενεργοποιητή PGC-1<sup>α</sup>, ο HNF4A επάγει τη μεταγραφή της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολπυροσταφυλικού, που καταλύει τη μετατροπή του οξαλοξικού σε φωσφο-ενολπυροσταφυλικό (Röder et al. 2016). Τρεις πυρηνικοί υποδοχείς, οι SHP, SMILE και DAX-1 εμπλέκονται στη μεταγραφική καταστολή της γλυκονεογένεσης. Ο μεταγραφικός παράγοντας TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) παίζει κι αυτός με τη σειρά του ρόλο στην ηπατική γλυκονεογένεση. Συμμετέχει στο Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι, που μεταξύ άλλων παίζει ρόλο στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των β-κυττάρων του παγκρέατος. Έχει αποδειχθεί, ότι η μειωμένη δράση του TCF7L2 σχετίζεται με αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων και κατά συνέπεια μειωμένη έκκριση ινσουλίνης (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Επιπλέον, το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης συμμετέχει και στην ηπατική γλυκονεογένεση. Πιο συγκεκριμένα, η β-κατενίνη φαίνεται πως αλληλεπιδρά με τον μεταγραφικό παράγοντα FOXO1, οδηγώντας σε μεταγραφική ενεργοποίηση των γονιδίων της φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης και της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολπυροσταφυλικού (H. Liu et al. 2011).



Εικόνα 4: Ρύθμιση της ηπατικής γλυκονεογένεσης

## 1.6 Θεραπεία

Δεδομένου ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου και ιδιαίτερα στην εμφάνιση των μακροαγγειακών επιπλοκών της, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει πρωτίστως να στοχεύουν στην βελτίωση της απάντησης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η μεταβολή του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της μέτριας άσκησης, της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών και της απώλειας βάρους, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της μετάπτωσης της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης σε εμφάνιση ΣΔ2 και μακροαγγειακών επιπλοκών (WC et al. 2002b).

Τα φάρμακα που βελτιώνουν την παρατηρούμενη στον ΣΔ2 ινσουλινοαντίσταση είναι αυτά της τάξης των θειαζολιδινεδιονών. Επιπλέον μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και έχει φανεί ότι έχουν θετική επίδραση στην επίπτωση κάποιων καρδιαγγειακών συμβάντων (Yki-Järvinen 2004). Τα φάρμακα της τάξης αυτής ενεργοποιούν τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR- $\gamma$  στο λιπώδη ιστό και μεταβάλλουν τον μεταβολισμό και την κατανομή των λιπιδίων (Stumvoll, Goldstein, and Van Haefden 2005).

Ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας είναι η μετφορμίνη. Μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και όμοια με τις θειαζολιδινεδιόνες επιδρά θετικά στην επίπτωση των σχετιζόμενων με τον ΣΔ2 καρδιαγγειακών συμβάντων. Έχει μικρότερη επίδραση στην αντιμετώπιση της ινσουλινοαντίστασης, ωστόσο η ουδέτερη επίδραση της στο σωματικό βάρος, της προσδίδει ιδιαίτερη θεραπευτική αξία (Bailey and Turner 1996).

Δεδομένου ότι η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα  $\beta$ -κύτταρα αποτελεί τη βάση για την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη, τα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα παίζουν σπουδαίο ρόλο στον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Οι σουλφονουλουργίες δρουν κλείνοντας τους διαύλους καλίου στα κύτταρα του παγκρέατος, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Επιπλέον, έχει φανεί ότι μειώνουν την εμφάνιση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργειά τους είναι η εμφάνιση υπογλυκαιμίας (Rendell 2004).

Η αποκατάσταση των κυκλοφορούντων επιπέδων ινσουλίνης είναι αναγκαία για την

υποστήριξη της δράσης της μετφορμίνης και των θειαζολιδινεδιονών, οι οποίες είναι αναποτελεσματικές χωρίς επάρκεια ινσουλίνης. Είναι επομένως σαφές, πως είναι απαραίτητο να αρχίσει η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης όταν αυτή είναι απαραίτητη για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων, πιθανώς σε συνδυασμό με από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή (Stumvoll, Goldstein, and Van Haeften 2005).

Μία άλλη φαρμακευτική επιλογή αποτελούν τα ινκρετινομιμητικά. Στην κατηγορία των ινκρετινομιμητικών ανήκουν δύο ομάδες αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 (εξενατίδη, λισεξενατίδη, λιραγλουτίδη) και οι DPP-4 (διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4) αναστολείς (όπως η σιταγλιπτίνη και η βιλδαγλιπτίνη). Ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής βασίζεται στο «φαινόμενο της ινκρετίνης». Οι κυριότερες ινκρετίνες είναι το GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) και το GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1). Πρόκειται για ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα και δρουν ενισχύοντας την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Cahn and Raz 2013).

Τέλος, περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές αποτελούν οι SGLT-2 αναστολείς που αποτελούν μία νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Δρουν μέσω αναστολής των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μειώνοντας έτσι την επαναρρόφηση γλυκόζης και προκαλώντας γλυκοζουρία. Στα κύρια πλεονεκτήματα τους συγκαταλέγονται η ευεργετική επίδραση τους στο καρδιαγγειακό και τη νεφρική λειτουργία και η μείωση του σωματικού βάρους. (Seufert and Laubner 2019) και οι αναστολείς γλυκοσιδασών με κύριο εκπρόσωπο την ακαρβόζη (Stumvoll, Goldstein, and Van Haeften 2005).

## **2. Μελέτες Σάρωσης του Γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS) στο σακχαρώδη διαβήτη**

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία σύνθετη πολυπαραγοντική κληρονομήσιμη ασθένεια με κληρονομικότητα που υπολογίζεται στο 30-70% (Almgren et al. 2011). Οι μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS) έχουν επιφέρει σημαντική πρόοδο στην γενετική των πολυπαραγοντικών ασθενειών, μέσω της ανακάλυψης γενετικών τόπων (risk loci) που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τους. Οι μελέτες αυτές, χρησιμοποιούν υψηλής ισχύος τεχνολογία

γονοτύπησης του DNA, για την ανίχνευση εκατοντάδων χιλιάδων έως και εκατομμυρίων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) σε όλη την έκταση του γονιδιώματος, με σκοπό την ανίχνευση συσχετίσεων γονότυπου-φαινότυπου. Η πρώτη GWAS μελέτη δημοσιεύτηκε το 2005 και έκτοτε έχουν βρεθεί περίπου 50.000 συσχετίσεις με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) μεταξύ γενετικών παραλλαγών και κοινών ασθενειών (V. Tam et al. 2019). Πριν την εμφάνιση και ευρεία πραγματοποίηση των GWAS μελετών, η γενετική χαρτογράφηση των σύνθετων νοσημάτων πραγματοποιούνταν μέσω των μικρότερης κλίμακας μελετών γενετικής συσχέτισης (linkage studies) και των μελετών υποψήφιων γονιδίων (candidate gene studies) (Flannick and Florez 2016). Αυτές οι μικρής κλίμακας μελέτες κατάφεραν να εντοπίσουν αρκετά γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας όπως τα *PPARG6* (rs1801282) (Altshuler et al. 2000a), *KCNJ11* (rs5219) (Anna L. Gloyn et al. 2003) και *TCF7L2* (rs7903146) (Grant et al. 2006) (Πίνακας 1). Οι μελέτες αυτές είχαν ωστόσο αρκετά μειονεκτήματα. Το κυριότερο μειονέκτημά τους ήταν το μικρό μέγεθος και η μικρή ισχύς τους. Από την άλλη πλευρά, οι GWAS μελέτες κατάφεραν να εντοπίσουν έναν σημαντικό αριθμό γενετικών τόπων που σχετίζονται με την προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ2, υποδεικνύοντας παράλληλα με αυτό τον τρόπο άγνωστα έως τότε πιθανά βιολογικά μονοπάτια που οδηγούν στην εμφάνιση της ασθένειας (Flannick and Florez 2016). Μέσω των GWAS μελετών έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περίπου 240 γενετικοί τόποι, που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 (Mahajan, Taliun, et al. 2018b). Οι πρώτες μελέτες τέτοιου είδους, πραγματοποιήθηκαν το 2007 σε δείγματα μερικών χιλιάδων συμμετεχόντων και ανακάλυψαν νέους γενετικούς τόπους, κάποιιοι από τους οποίους εμφάνιζαν αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των διαφόρων μελετών. Πιο συγκεκριμένα, οι 4 συνολικά GWAS μελέτες που δημοσιεύτηκαν έως τον Ιούνιο του 2007, οδήγησαν στην ανακάλυψη συνολικά 9 γενετικών τόπων που σχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας, προσθέτοντας συνολικά 6 γενετικούς τόπους στους 3 ήδη γνωστούς. Μεταξύ αυτών των γενετικών τόπων συγκαταλέγονταν τα γονίδια *HHEX/IDE*, *SLC30A8*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2* και *FTO*. (Saxena et al. 2007) (Sladek et al. 2007) (L. J. Scott et al. 2007) (Zeggini et al. 2007) (Πίνακας 1). Τα γονίδια *CDKN2A/B* ρυθμίζουν λειτουργίες των β κυττάρων, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η επιβίωση. Το γονίδιο *IGF2BP2* (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2) εκφράζεται στο πάγκρεας και τον λιπώδη ιστό και δρα μειώνοντας την έκφραση του IGF2, που αποτελεί έναν αυξητικό παράγοντα με

σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του παγκρέατος και την λιπογένεση. Το γονίδιο *CDKAL1* εμπλέκεται και αυτό με τη σειρά του στη λειτουργία των β κυττάρων επηρεάζοντας την έκκριση ινσουλίνης, ενώ το γονίδιο *SLC30A8*, κωδικοποιεί ένα μεταφορέα ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητο στοιχείο για την έκκριση και την αποθήκευση ινσουλίνης. Το γονίδιο *FTO* (fat-mass and obesity associated) παίζει ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων ενώ τέλος το *HHEX* (homeobox, hematopoietically expressed) γονίδιο κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στην αναστολή της ωρίμανσης των νησιδιακών δ κυττάρων σε β κύτταρα (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Παράλληλα οι πρώτες αυτές GWAS επιβεβαίωσαν τις ήδη καλά εδραιωμένες συσχετίσεις της νόσου με τα γονίδια *TCF7L2*, *PPARG6* και *KCNJ11*. Μία μετα-ανάλυση GWAS μελετών το 2009 οδήγησε στην ταυτοποίηση μίας παραλλαγής κοντά στο γονίδιο *MTNR1B* (rs1387153) που κωδικοποιεί τον υποδοχέα μελατονίνης 2, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 (Bouatia-Naji et al. 2009) (Πίνακας 1). Το 2010, μία μετα-ανάλυση του Glucose and Insulin-related traits Consortium (MAGIC), οδήγησε στην ταυτοποίηση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) στα γονίδια *GCK* (rs4607517) και *GCKR* (rs780094), οι οποίοι συσχετίστηκαν με διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2. Τα προϊόντα των γονιδίων *GCK* και *GCKR* παίζουν σπουδαίο ρόλο στη γλυκόλυση. Στην ίδια μελέτη ο πολυμορφισμός rs560887 στο γονίδιο *G6PC2* συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Dupuis et al. 2010) (Πίνακας 1). Την ίδια χρονιά, μετα-ανάλυση 8 GWAS μελετών του DIAbetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, στην οποία μελετήθηκαν 8.130 ασθενείς με ΣΔ2 και 38.987 υγιείς μάρτυρες Ευρωπαϊκής καταγωγής οδήγησε στην ανακάλυψη 14 γενετικών τόπων με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $P < 5 \times 10^{-8}$  (genome-wide significance), ανεβάζοντας τον αριθμό των γενετικών τόπων που συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου σε συνολικά 38. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης ταυτοποιήθηκε ένα ο πολυμορφισμός rs231362 στο γονίδιο *KCNQ1* καθώς και σήματα κοντά στα γονίδια *HNF1A* και *KLF14*. Συγκεκριμένα, το γονίδιο *HNF1A* κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης των μεταφορέων GLUT1 και GLUT2 στα β κύτταρα ενώ το γονίδιο *KLF14* εμπλέκεται στην παραγωγή γλυκόζης από τα ηπατοκύτταρα (Voight et al. 2010) (Πίνακας 1). Το *KCNQ1* είχε ανιχνευτεί πρώτα σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (Yasuda et al. 2008). Ενδιαφέρον αποτελεί το

γεγονός ότι επτά από τους δώδεκα γενετικούς τόπους που ανιχνεύτηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη έχουν συσχετιστεί με την προδιάθεση για εμφάνιση και άλλων νοσημάτων εκτός του ΣΔ2. Στον γενετικό τόπο του γονιδίου *KLF14* υπάρχουν ξεχωριστά σήματα, που σχετίζονται με την εμφάνιση τόσο ΣΔ2 αλλά και βασικοκυτταρικού καρκινώματος αντίστοιχα. Στον γενετικό τόπο του γονιδίου *HNF1A*, έχουν εντοπιστεί SNPs που συσχετίστηκαν με τα κυκλοφορούντα επίπεδα LDL χοληστερόλης (low-density lipoprotein cholesterol) και C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) (Voight et al. 2010). Την ίδια χρονιά, GWAS μελέτη σε πληθυσμούς της Νότιας Ασίας (5.561 άτομα με ΣΔ2 και 14.458 υγιείς μάρτυρες), οδήγησε στην ταυτοποίηση 4 SNPs στο γονίδιο *HNF4A* που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση της νόσου. Το προϊόν του γονιδίου αυτού είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εκφράζεται στο ήπαρ και ελέγχει την έκφραση διαφόρων γονιδίων μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται και το *HNF1A*. Μεταλλάξεις στο *HNF4A* είναι γνωστό ότι προκαλούν διαβήτη MODY τύπου 1 (maturity-onset diabetes of the young)(Kooner et al. 2011) (Πίνακας 1). Το 2017, πραγματοποιήθηκε μία μετα-ανάλυση GWAS δύο σταδίων. Το πρώτο στάδιο αφορούσε σε 26.676 ασθενείς με ΣΔ2 και 132.532 υγιείς μάρτυρες (The DIAGRAM stage 1 meta-analyses) και το δεύτερο στάδιο 14.545 ασθενείς και 38.994 υγιείς μάρτυρες (The Metabochip stage 2 follow-up). (Scott et al, 2017 ). Προηγούμενες GWAS είχαν εντοπίσει κοινές μεταλλάξεις (minor allele frequency, MAF >5%) που συσχετίστηκαν με μέτρια αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 (5-20%). Απευθείας αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος ή των εξονίων, θα μπορούσε να αποκαλύψει μεταλλάξεις χαμηλής συχνότητας ( $0,5\% < \text{MAF} < 5\%$ ), σπάνιες ( $0,5\% < \text{MAF}$ ) ή και προστατευτικές μεταλλάξεις με μεγαλύτερη επίδραση στον φαινότυπο. Ωστόσο, όλες οι έρευνες που είχαν γίνει έως τότε και αφορούσαν απευθείας αλληλούχηση είχαν μικρό μέγεθος δείγματος. Ταυτοποιήθηκαν 13 νέοι γενετικοί τόποι, ωστόσο δεν έγινε ανίχνευση μεταλλάξεων χαμηλής συχνότητας, δείχνοντας έτσι πως η αύξηση του μεγέθους δείγματος και μόνο δεν αρκεί για την ανίχνευση τέτοιων μεταλλάξεων. Πολλαπλά σήματα ανιχνεύτηκαν στα γονίδια *CDKN2A/B* (3 σήματα), *KCNQ1* (6 σήματα) και *HNF4A* (3 σήματα). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συσχέτιση των συσχετιζόμενων μεταλλάξεων με ρυθμιστικά στοιχεία. Για το σκοπό αυτό τα γονίδια διακρίθηκαν σε 3 ομάδες. (Scott et al, 2017). Η πρώτη ομάδα (γονίδια *GIPR*, *C2CDC4A*, *CDKALI*, *GCK*, *TCF7L2*, *GLIS3*, *THADA*, *IGF2BP2* και *DGKB*) περιλάμβανε γενετικούς τόπους που επιδρούν κυρίως στην έκκριση και την επεξεργασία της ινσουλίνης. Η δεύτερη



ομάδα (γονίδια *PPARG*, *KLF14* και *IRSI*) αφορούσε γονίδια που διαταράσσουν τη δράση της ινσουλίνης και η τρίτη ομάδα αφορούσε γονίδια που συσχετίστηκαν με τον ΔΜΣ και τον μεταβολισμό των λιπιδίων αλλά δεν περιλάμβανε το *FTO* που θεωρήθηκε ξεχωριστή κατηγορία. Η ανάλυση των ρυθμιστικών στοιχείων έδειξε έντονα ιστοειδικά πρότυπα συσχέτισης που συνάδουν με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά που είναι αποτέλεσμα της δράσης των γονιδίων της εκάστοτε συστάδας. Τα γονίδια της πρώτης ομάδας παρουσίασαν συσχέτιση με τα ρυθμιστικά στοιχεία των νησιδίων του παγκρέατος, ενώ τα γονίδια που εμπλέκονται στη δράση της ινσουλίνης συσχετίστηκαν με ρυθμιστικές αλληλουχίες στα λιποκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Τα γονίδια της τρίτης ομάδας συσχετίστηκαν με ρυθμιστικές αλληλουχίες στο ήπαρ ( Scott et al. 2017). Όσον αφορά τις πιο πρόσφατες μελέτες, μία μετα-ανάλυση GWAS μελετών η οποία πραγματοποιήθηκε το 2018, διερεύνησε μεταλλάξεις σε κωδικοποιητικές αλληλουχίες, οι οποίες θα μπορούσαν να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔ2. Μέχρι τότε, οι περισσότερες έρευνες είχαν εντοπίσει κυρίως μεταλλάξεις σε μη κωδικοποιητικές περιοχές του γονιδιώματος, γεγονός που δυσχέραινε την ταυτοποίηση ακριβούς επίπτωσής τους στο μεταγράφομα καθώς και τον εντοπισμό των βιολογικών διεργασιών μέσω των οποίων προδιαθέτουν ενδεχομένως στην εμφάνιση της νόσου. Σήματα που εντοπίζονται σε μη κωδικοποιητικές αλληλουχίες έχουν αυξημένες πιθανότητες να συνδέονται αιτιολογικά με την εμφάνιση της νόσου συγκριτικά με σήματα που εντοπίζονται σε μη κωδικοποιητικές αλληλουχίες. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι όλες οι μεταλλαγές σε κωδικοποιούσες περιοχές είναι απαραίτητα αιτιολογικές. Στη μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση των περιοχών των εξονίων (exome array genotyping) 81.412 ασθενών με ΣΔ2 και 370.832 υγιών μαρτύρων Ευρωπαϊκής και μη καταγωγής. Επιπλέον, για την κατανόηση του βαθμού στον οποίο οι κωδικοποιητικές μεταλλάξεις μπορούν να αποτελέσουν οδηγό για την ανίχνευση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών, πραγματοποιήθηκε χαρτογράφηση (fine-mapping) (Schaid, Chen, and Larson 2018) των ταυτοποιηθέντων σημάτων στις κωδικοποιητικές περιοχές χρησιμοποιώντας δεδομένα από 24 GWAS (μετα- ανάλυση 50.160 ασθενών με ΣΔ2 και 465.272 υγιών μαρτύρων ευρωπαϊκής καταγωγής. Ανιχνεύθηκαν 69 μεταλλαγές σε κωδικοποιούσες περιοχές που παρουσίασαν συσχέτιση με τη νόσο, οι οποίες χαρτογραφήθηκαν σε 38 γενετικούς τόπους (40 σήματα συνολικά, δύο διακριτά σήματα σε καθένα από τα γονίδια *HNF1A* και *RREB1*). Από τα 40 σήματα, τα 16 εντοπίστηκαν σε περιοχές που δεν είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με τη νόσο, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και

παρνοηματικές (missense) μεταλλάξεις στα γονίδια *POC5*, *PNPLA3* και *ZZEF1*. Συνολικά τα 35 από τα 40 σήματα που ανιχνεύτηκαν αφορούσαν κοινές κωδικοποιητικές μεταλλαγές με μέτρια επίδραση (  $MAF > 5\%$  ,  $OR$  1,02-1,36). Από τα 5 σήματα που αφορούσαν μεταλλάξεις μικρότερης συχνότητας, τα 2 είναι νέα και δρουν προστατευτικά στην εμφάνιση της νόσου. Πρόκειται για τα γονίδια *FAM63A* p.Tyr95Asn (rs140386498,  $MAF=1.2\%$ ,  $OR=0.82$  και *ANKH* p.Arg187Gln (rs146886108,  $MAF=0.4\%$ ,  $OR=0.78$ ). Αναφορικά με τα αποτελέσματα της χαρτογράφησης που πραγματοποιήθηκε στη μελέτη αυτή, τα νέα σήματα που ανιχνεύτηκαν χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με τον βαθμό αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των κωδικοποιουσών μεταλλάξεων και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Η πρώτη κατηγορία, αφορούσε σήματα συσχέτισης τα οποία οφειλόταν κυρίως σε μεταλλάξεις σε κωδικοποιούσες περιοχές. Μεταξύ των γονιδίων της κατηγορίας αυτής συγκαταλέχθηκαν τα (*GCKR*, *SLC30A8*, *KCNJ11-ABCC8*, *HNF4A* και *HNF1A* (posterior probability of association,  $PPA > 80\%$ ). Η δεύτερη κατηγορία αφορούσε σήματα συσχέτισης που μπορούσαν εν μέρη να αποδοθούν σε κωδικοποιούσες μεταλλάξεις. Εδώ συγκαταλέχθηκε το γονίδιο *PPARG*. Η τρίτη κατηγορία αφορούσε σήματα συσχέτισης που δεν αποδόθηκαν τελικά σε μεταλλάξεις σε κωδικοποιητικές περιοχές ( $PPA < 20\%$ ). Τα σήματα αυτά πιθανόν να οφείλονται σε μη κωδικοποιητικές μεταλλάξεις η επίδραση των οποίων μετριάστηκε μέσω επιδιορθωτικών μηχανισμών. (Mahajan, Wessel, et al. 2018). Άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση 32 δημοσιευμένων GWAS μελετών, οδήγησε στην ταυτοποίηση 243 γενετικών τόπων, οι 135 από τους οποίους χαρτογραφήθηκαν εκτός των περιοχών που είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με τον ΣΔ2. Μελετήθηκαν 74.124 ασθενείς με ΣΔ2 και 824.006 μάρτυρες Ευρωπαϊκής καταγωγής, σε μία έρευνα που προσπάθησε να ξεπεράσει τους περιορισμούς προηγουμένων GWAS μετα-αναλύσεων. Για πρώτη φορά, αποδείχθηκε η ύπαρξη πολλαπλών σημάτων στο *TCF7L2* και η σχέση του με τον ΣΔ2 . Εκτός του SNP rs7903146 στο *TCF7L2*, που αποτελεί την πιο κοινή παραλλαγή με την μεγαλύτερη επίπτωση στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ανιχνεύτηκαν επιπλέον 7 δευτερογενή σήματα. Στα τελευταία περίπου 1 Mb της τελομερικής περιοχής του χρωμοσώματος 11 ανιχνεύτηκαν επίσης πολλαπλά σήματα. Πρόκειται για έναν γενετικό τόπο που περιλαμβάνει γονίδια που έχουν συνδεθεί ισχυρά με την εμφάνιση της νόσου όπως για παράδειγμα το *KCNQ1*(potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1), που εμπλέκεται στον σχηματισμό διαύλων  $K^+$  στα β κύτταρα, υποδεικνύοντας έτσι μία πολυπλοκότητα στη γενετική αρχιτεκτονική του ΣΔ2, που δεν είχε έως τότε

αναγνωριστεί. Η μελέτη αυτή, ανέδειξε επιπλέον και την επίδραση του σωματικού βάρους και του φύλου στην συσχέτιση γενετικών τόπων με τη νόσο. Ένα από τα πρώτα γονίδια που συσχετίστηκαν με τον ΣΔ2, το *FTO* εμφάνισε θετική συσχέτιση ανάμεσα στον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και στον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου, ενώ η επίδραση του γονιδίου *KLF14* (rs1562396) στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 διέφερε μεταξύ των δύο φύλων. Επιπλέον, μελετήθηκαν γενετικοί τόποι, στους οποίους υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις πως μία και μοναδική αιτιολογική μεταλλαγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Εντοπίστηκαν παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στις κωδικοποιούσες περιοχές των γονιδίων *HNF4A* (p.Thr139Ile), *HNF1A* (p.Ala146Val), *GCKR* (p.Pro446Leu) και *CDKN1B* (p.Val109Gly) υποδεικνύοντας άμεση συσχέτιση των γονιδίων αυτών με την εμφάνιση της νόσου. (Mahajan, Taliun, et al. 2018b). Επιπρόσθετα, το 2018 δημοσιεύτηκε μία GWAS μετα-ανάλυση, στην οποία μελετήθηκαν περίπου 16 εκατομμύρια γενετικές παραλλαγές σε 62.892 ασθενείς με ΣΔ και 596.424 υγιείς μάρτυρες Ευρωπαϊκής καταγωγής (3 σύνολα GWAS s δεδομένων: DIAbetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM), Genetic Epidemiology Research on Aging (GERA), the UK Biobank (UKB)). Η μελέτη αυτή ανέδειξε κοινές μεταλλάξεις (MAF > 5%) σε 39 προηγουμένως άγνωστους γενετικούς τόπους. Για κάποιους από τους καινούργιους γενετικούς τόπους, η λειτουργική συσχέτιση με τη νόσο επιβεβαιώθηκε μέσω ήδη υπάρχουσών γνώσεων των βιολογικών και μοριακών μηχανισμών έκκρισης ινσουλίνης και μεταβολισμού της γλυκόζης. Η μελέτη αυτή εστίασε στην ανάδειξη των μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων οι σχετιζόμενοι γενετικοί τόποι συνεισφέρουν στον αναπτυσσόμενο φαινότυπο, δεδομένου ότι τα προϊόντα των γονιδίων αυτών θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχους για νέα φάρμακα. Από τους 139 γενετικούς τόπους που ταυτοποιήθηκαν συνολικά, οι 16 εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης και οι 25 στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Μόνο ένας από τους γενετικούς τόπους φάνηκε να παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έκκριση ινσουλίνης όσο και στην ινσουλινοευαισθησία. Στη συγκεκριμένη έρευνα έγινε προσπάθεια ανίχνευσης και σπανίων μεταλλάξεων ( $0,0001 \leq \text{MAF} < 0,01$ ), δεδομένου ότι συγκριτικά με τις κοινές, μόνο ένας μικρός αριθμός σπανίων μεταλλάξεων που σχετίζονται με τη νόσο έχει γίνει γνωστός. Ανιχνεύτηκαν συνολικά 11 σπάνιες μεταλλάξεις, με τις 3 από αυτές να εντοπίζονται σε γενετικούς τόπους που έχουν ταυτοποιηθεί ήδη κοινές μεταλλάξεις. Αυτή η προσπάθεια ανίχνευσης σπανίων μεταλλάξεων βασίζεται στο γεγονός, ότι οι μέχρι τώρα ανευρεθείσες μεταλλάξεις εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό (~10%), της κληρονομικότητας του ΣΔ (missing

heritability problem). Στις περισσότερες έως τότε μελέτες γινόταν αναφορά στο γονίδιο που βρισκόταν πιο κοντά σε φυσική απόσταση με το ταυτοποιηθέν SNP. Ωστόσο, η γονιδιακή ρύθμιση μπορεί να επηρεαστεί από γενετικές μεταλλάξεις που βρίσκονται σε μακρινή απόσταση από ένα γονίδιο (Xue et al. 2018).

Γονίδιο	SNP	Χρωμόσωμα	Παραπομπή
<i>PPARG6</i>	rs1801282	3	(Altshuler et al. 2000a)
<i>KCNJ11</i>	rs5219	11	(Anna L. Gloyn et al. 2003)
<i>TCF7L2</i>	rs7903146	10	(Grant et al. 2006)
<i>CDKAL1</i>	rs7754840	6	(Saxena et al. 2007)
<i>CDKN2A/B</i>	rs10811661	9	(Saxena et al. 2007)
<i>SLC30A8</i>	rs13266634	8	(Saxena et al. 2007)
<i>IGF2BP2</i>	rs4402960	3	(Saxena et al. 2007)
<i>FTO</i>	rs8050136	16	(L. J. Scott et al. 2007)
<i>HHEX/IDE</i>	rs1111875	10	(Saxena et al. 2007)
<i>MTNR1B</i>	rs1387153	11	(Bouatia-Naji et al. 2009)
<i>GCK</i>	rs4607517	7	(Dupuis et al. 2010)
<i>GCKR</i>	rs780094	2	(Dupuis et al. 2010)
<i>G6PC2</i>	rs560887	2	(Dupuis et al. 2010)
<i>KCNQ1</i>	rs231362	11	(Voight et al. 2010)
<i>HNF1A</i>	rs7957197	12	(Voight et al. 2010)
<i>KLF14</i>	rs972283	7	(Voight et al. 2010)
<i>HNF4A</i>	rs4812829	20	(Kooner et al. 2011)

**Πίνακας 1:** Ορισμένοι από τους σημαντικότερους γενετικούς τόπους που έχουν συσχετιστεί με τον ΣΔ2

### 3. Πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και

## σχετίζονται με προδιάθεση ΣΔ2

### 3.1 Γονίδια που σχετίζονται με γλυκόλυση

#### 3.1.1 Γλυκοκινάση (*GCK*)

Η γλυκοκινάση (*GCK*) καταλύει το πρώτο βήμα της γλυκόλυσης, δηλαδή τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Η δράση της αυτή την καθιστά ένζυμο κλειδί για τα β-κύτταρα του παγκρέατος, όπου ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης της έχει θεωρηθεί σαν ένα σημαντικό υποψήφιο γονίδιο που σχετίζεται με την προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2 (C. Li et al. 2020). Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών της *GCK* και της προδιάθεσης για ΣΔ2, έχει γίνει αντικείμενο μελέτης σε πληθυσμούς διαφόρων εθνικοτήτων. Απενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο *GCK* έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαβήτη τύπου MODY (maturity-onset diabetes of the young) και νεογνικού διαβήτη. (Anna L. Gloyn 2003). Μία μελέτη ασθενών -μαρτύρων στην Ολλανδία ανέδειξε ασθενή συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού -30 G >A (rs1799884) του γονιδίου *GCK* με αύξηση των επιπέδων HbA1c και προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2. Μελετήθηκαν συνολικά 4 γενετικοί τόποι σε 4 γονίδια (*GCK*, *GCKR*, *G6PC2* και *MTNR1B*), οι οποίοι βρέθηκε ότι διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης, αυξάνοντας την ουδό έκκρισης ινσουλίνης, οδηγώντας σε διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Τα επίπεδα αυτά μάλιστα διαφέρουν ανάλογα με τον αριθμό των αλληλομόρφων (risk alleles) που είναι παρόντα, υποδεικνύοντας έτσι μία συνδυαστική δράση των γενετικών αυτών τόπων. Επιπλέον, ο αριθμός των πολυμορφισμών που είναι παρόντες επηρεάζει και την ηλικία διάγνωσης της νόσου, γεγονός που έχει επιπτώσεις και στην εκδήλωση των επιπλοκών (Reiling et al. 2009). Ο πολυμορφισμός -30 G >A (rs1799884) του γονιδίου *GCK* συσχετίστηκε με προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ2 σε Γαλλικό πληθυσμό. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η συσχέτιση αυτή βρέθηκε στατιστικά σημαντική ( $P = 0,01$ ) μόνο μεταξύ των μη-παχύσαρκων Γάλλων ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ) (Stéphane Cauchi et al. 2008). Σε μία μετα-ανάλυση 24 μελετών μεταξύ 88.229 ασθενών και 210.239 μαρτύρων, αναδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού -30 G >A (rs1799884) του γονιδίου *GCK*, της προδιάθεσης για εμφάνιση ΣΔ2 και της διαταραγμένης ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης (διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και / ή διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας). Η ίδια μετα-ανάλυση ανέδειξε

σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς που έφεραν το A αλλήλιο, έναντι των ασθενών που έφεραν το G αλλήλιο του πολυμορφισμού -30 G >A (rs1799884) του γονιδίου *GCK*. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι η συσχέτιση αυτού του πολυμορφισμού με την εμφάνιση της νόσου διέφερε μεταξύ των πληθυσμών. Πιο συγκεκριμένα, ισχυρή συσχέτιση ανιχνεύτηκε μεταξύ των Καυκάσιων ενώ δεν ανιχνεύτηκε συσχέτιση στους Ασιατικούς πληθυσμούς (Fu et al. 2013). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Αφρική, η οποία είχε ως στόχο την ανάλυση 44 γενετικών δεικτών σε 37 γενετικούς τύπους, οι οποίοι είχαν προηγουμένως μελετηθεί σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs1799884 του *GCK* με τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 σε Μαροκινούς ( $p=0,03$ ), αλλά όχι σε Τυνησίους ( $p=0,21$ ) (S. Cauchi et al. 2012). Μία άλλη μετα-ανάλυση 18 μελετών ασθενών-μαρτύρων έδειξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού -30G >A του *GCK* και του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη κύησης. Επιπλέον ανέδειξε συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΔ2 αλλά μόνο στους Καυκάσιους (S. Yang and Du 2014). Ο πολυμορφισμός rs1476891 στην 3' αμετάφραστη περιοχή του *GCK* (chr7:44,184,184-G/A), βρέθηκε ότι επηρεάζει το ρυθμό οξείδωσης των υδρογονανθράκων, την 24ωρη δαπάνη ενέργειας και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 στους Ινδιάνους Πίμα. Συγκριτικά με αυτούς που έφεραν το A αλλήλιο του -30G >A του *GCK*, άτομα με το G αλλήλιο παρουσίαζαν χαμηλότερο ρυθμό οξείδωσης λιπιδίων και αυξημένη ημερήσια κατανάλωση ενέργειας (κατά 520 kJ/ημερισίως). Επιπλέον, ο πολυμορφισμός rs4607517 T > C του *GCK* συσχετίστηκε με την εμφάνιση ΣΔ2 στους γηγενείς Αμερικάνους (Muller et al. 2014) .

### 3.1.2 Ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης (*GCKR*)

Το *GCKR* (γονίδιο της ρυθμιστικής πρωτεΐνης της γλυκοκινάσης), το οποίο είναι επίσης γνωστό και σαν *GKRP*, ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών που δρουν ως ισομεράσες σακχάρων. Το *GCKR* εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ. Πρόκειται για μία ρυθμιστική πρωτεΐνη που παρεμποδίζει τη γλυκόλυση, την αποθήκευση γλυκογόνου και την *de novo* λιπογένεση. Δρα μέσω πρόσδεσης της στην *GCK*, αναστέλλοντάς την, γεγονός που το καθιστά ένα σημαντικό ρυθμιστικό γονίδιο έκκρισης ινσουλίνης και μεταβολισμού της γλυκόζης. (Brouwers et al. 2015b). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *GCK* έχουν συσχετιστεί με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται ο ΣΔ2, η μη αλκοολική νόσος του ήπατος, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, η στεφανιαία νόσος, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό

επεισόδιο, η αρθρίτιδα και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) (C. Li et al. 2020). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου *GCKR* και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, αποδείχθηκε συσχέτιση του αλληλίου C του πολυμορφισμού rs780094 του γονιδίου *GCKR* με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Qi et al. 2009). Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν τα αποτελέσματα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων *GCKR* και *G6PC2*. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι ενώ ο πολυμορφισμός rs2293572 του *GCKR* από μόνος του δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στην εμφάνιση ΣΔ2, άτομα που έφεραν ταυτόχρονα το G αλληλίο του rs2293572 του γονιδίου *GCKR* και το C αλληλίο του rs492594 του *G6PC2*, είχαν 1,65 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2 (W. Zhou et al. 2018). Μία μετα-ανάλυση 20 μελετών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 80.133 ασθενείς με ΣΔ2 και 156.645 υγιείς μάρτυρες το C αλληλίο του rs780094 του *GCKR* συνδέθηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 (OR, 1.08;  $p = 3.8 \times 10^{-6}$ ). Η συχνότητα του C αλληλομόρφου ήταν ελάχιστα χαμηλότερη στους Καυκάσιους συγκριτικά με τους Ασιάτες, ενώ ήταν αρκετά υψηλότερη στους Αφροαμερικάνους (H. Wang et al. 2013). Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα, μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων και πάλι σε Κινέζικο πληθυσμό, ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ των G αλληλίων των πολυμορφισμών rs3817588 και rs780094 του *GCKR* με αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης της νόσου. Επιπλέον, υγιείς μάρτυρες ομόζυγοι για το A αλληλίο του rs3817588 είχαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος (Ling et al. 2011). Ομοίως, το A αλληλίο του rs780094 του *GCKR* συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης και αυξημένο κίνδυνο δυσλιπιδαιμίας, ενώ οι φορείς εμφάνισαν οριακά μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2 και παχυσαρκίας. Παράλληλα, συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και βελτιωμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η ίδια μελέτη ανέδειξε ότι αλληλεπίδραση μεταξύ των πολυμορφισμών rs780094 του *GCKR* και rs1799884 του *GCK*, είχε επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Qi et al. 2009). Όμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ευρωπαϊκό πληθυσμό. Πιο συγκεκριμένα, ο rs780094 συσχετίστηκε με προστατευτικό ρόλο έναντι του ΣΔ2 αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης πλάσματος σε συνθήκες νηστείας (Sparsø et al. 2008). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Ιάπωνες (Onuma et al. 2010). Αντιθέτως, σε έρευνα που μελετήθηκε η σχέση πολυμορφισμών τεσσάρων γονιδίων (*KCNQ1*, *KLF14*, *GCKR* και *MTNR1B*) με τον ΣΔ2 σε 736

ασθενείς και 768 υγιείς μάρτυρες Κινεζικής καταγωγής, δεν ανευρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs780094 του *GCKR* με τη νόσο (Gao et al. 2016). Άλλη μετα-ανάλυση 19 μελετών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 99.702 ασθενείς με ΣΔ2 (70% Καυκάσιοι και 30% Ασιάτες) και 199.275 υγιείς αναδείχθηκε συσχέτιση του G αλληλίου του rs780094 του *GCKR* με την προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2. Η συσχέτιση για τους Ασιάτες ήταν ισχυρότερη συγκριτικά με τους Καυκάσιους (OR = 1,15 έναντι OR = 1.05) (H. Li et al. 2013). Μια προοπτική μελέτη κοόρτης ανέδειξε συσχέτιση του C αλληλίου του rs780094 του *GCKR* με αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση διαβήτη κύησης σε Καυκάσιες γυναίκες, γεγονός που δεν ίσχυε και τις γυναίκες Αφρο-αμερικάνικης καταγωγής (Stuebe et al. 2014). Μεταγενέστερη μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε πληθυσμό με καταγωγή από τη Μαλαισία και ταυτόχρονα μετα-ανάλυση τεσσάρων προηγούμενων δημοσιευμένων μελετών, απέδειξε συσχέτιση του C αλληλίου του rs780094 του *GCKR* με την εμφάνιση διαβήτη κύησης μεταξύ γυναικών διαφόρων εθνικοτήτων (Jamalpour et al. 2018). Ο πολυμορφισμός rs1260326 (c.1403 C>T, p.P446L) του γονιδίου *GCKR* έχει συσχετιστεί με μία αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και τριακυλογλυκερόλης. Πιο συγκεκριμένα, το αλληλίο του γονιδίου *GCKR* που φέρει τη λευκίνη αντί της προλίνης στην αλληλουχία αμινοξέων, πέρα από μειωμένα επίπεδα γλυκόζης έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, ενώ αντίθετα προδιαθέτει την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων τριακυλογλυκερόλης και ολικής χοληστερόλης (Beer et al. 2009). Μία μελέτη που είχε ως στόχο να εξηγήσει τον μοριακό μηχανισμό της προστατευτικής δράσης της μετάλλαξης P446L έναντι του ΣΔ2, ανέδειξε μειωμένη ικανότητα της P446L-GKRP να αλληλοεπιδράσει με την *GCK* στον πυρήνα, οδηγώντας σε αυξημένη ηπατική πρόσληψη, διάθεση και χρήση γλυκόζης διαμεσολαβούμενη από την *GCK* καταλήγοντας στην αυξημένη παραγωγή πρόδρομων μορίων για τη σύνθεση όπως η τριακυλογλυκερόλη και η χοληστερόλη (M. G. Rees et al. 2012) .

## **3.2 Γονίδια που σχετίζονται με την γλυκονεογένεση**

### **3.2.1 Φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, καταλυτική υπομονάδα 2 (Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 2, G6PC2)**

Η καταλυτική υπομονάδα 2 της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PC2)



καταλύει την υδρόλυση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, επιτρέποντας την απελευθέρωση γλυκόζης στην κυκλοφορία. Η δραστηριότητα του ενζύμου παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης. Το γονίδιο της *G6PC2* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q31.1 και αποτελείται από 4 εξόνια. Η *G6PC2* αποτελεί μέρος ενός ενζυματικού συμπλόκου, που αποτελείται από έναν μεταφορέα της 6-φωσφορικής γλυκόζης (που κωδικοποιείται από το γονίδιο *SLC37A4*) και μεταφέρει το υπόστρωμα στο ενεργό κέντρο της καταλυτικής υπομονάδας 2 της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Είναι μέλος μίας οικογένειας πρωτεϊνών που περιλαμβάνει συνολικά 3 μέλη (*G6PC1*, *G6PC2* και *G6PC3*) (Bosma et al. 2020). Θεωρείται ότι στον άνθρωπο εκφράζεται μόνο στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 355 αμινοξέων που είναι αρνητικός ρυθμιστής της βασικής έκκρισης ινσουλίνης που εξαρτάται από τα επίπεδα γλυκόζης (C. Li et al. 2020). Η απαλοιφή του γονιδίου στα β-κύτταρα βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Bosma et al. 2020). Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Science* το 2008 και είχε ως στόχο τη μελέτη του γενετικού υποβάθρου των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (FPG), μελετήθηκαν 392.935 SNPs σε 654 νορμογλυκαιμικούς συμμετέχοντες. Στη συνέχεια, το SNP με την ισχυρότερη συσχέτιση με τα επίπεδα της FPG (rs560887,  $P = 4 \times 10^{-7}$ ), αναλύθηκε περαιτέρω σε 9353 συμμετέχοντες. Ο πολυμορφισμός rs560887 βρίσκεται στο 3<sup>ο</sup> ιντρόνιο του γονιδίου της *G6PC2*. Συσχετίστηκε με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $P = 4 \times 10^{-23}$ ) και την λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος ( $P = 3 \times 10^{-13}$ ) σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς, ωστόσο δεν συσχέτιστηκε με την προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2. Η *G6PC2* επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας πιθανώς μεταβάλλοντας την ουσία της εξαρτώμενης από γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης στα β-κύτταρα (Bouatia-Naji et al. 2008). Όμοια, το SNP rs563694, το οποίο βρίσκεται μεταξύ του γονιδίου *G6PC2* και *ABCB11* (ATP-binding cassette, subfamily B, member 11), βρέθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $P = 3,5 \times 10^7$ ). Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ανήκουν στα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ. Ακόμη και μία μέτρια αύξηση των επιπέδων γλυκόζης (ο αποκαλούμενος προδιαβήτης) οδηγεί σε νόσους του καρδιαγγειακού και αθηροσκλήρωση. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας εμφανίζουν μέτρια μεταβολή καθώς ο ασθενής οδηγείται προοδευτικά στην εμφάνιση ΣΔ2, μέχρι την εμφάνιση της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων όπου τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αυξάνονται δραματικά (W.-M. Chen et al. 2008). Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα, μία μελέτη σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς έδειξε ότι οι πολυμορφισμοί rs560887, rs2232316 και rs13431652 του *G6PC2* εμφανίζουν πιθανή

αιτιολογική συσχέτιση με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι το αλληλίο G του SNP rs560887 επηρεάζει το μάτισμα του pre-mRNA του γονιδίου του *G6PC2*, ενώ το αλληλίο A του SNP rs2232316 ενισχύει τη μεταγραφή του *G6PC2*, επιδρώντας θετικά στην πρόσδεση του μεταγραφικού παράγοντα Foxa2. Αναφορικά με το SNP rs13431652, αυτό συσχετίστηκε με αυξημένη δραστηριότητα του υποκινητή του γονιδίου *G6PC2* (Baerenwald et al. 2013). Μετα-ανάλυση 21 μελετών που δημοσιεύτηκε το 2017, είχε ως στόχο την επίτευξη μιας πιο ακριβούς εκτίμησης της συσχέτισης του γονιδίου *G6PC2* με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και την εμφάνιση ΣΔ2. Στη συγκεκριμένη μελέτη αναλύθηκαν 3 SNPs (rs560887, rs16856187 και rs573225) αναφορικά με τη σχέση τους με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και 2 SNPs (rs560887 και rs16856187) αναφορικά με τη σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Και τα 3 SNPs που μελετήθηκαν βρέθηκε ότι συσχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας σε νορμογλυκαιμικούς. Φορείς του G αλληλίου του rs560887 του γονιδίου *G6PC2* εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,070 mmol/l. Αναφορικά με τον SNP rs16856187, οι γονότυποι AC και CC εμφάνισαν επίπεδα FPG κατά 0,152 mmol/l και 0,317 mmol/l συγκριτικά με τον γονότυπο αναφοράς AA. Επιπλέον, το A αλληλίο του rs573225 του *G6PC2* συνδέθηκε με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 0,075 mmol/L. Αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, το A αλληλίο του SNP rs16856187 συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο, ενώ το G αλληλίο του rs560887 συνδέθηκε με μειωμένη προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ2 στους Καυκάσιους, ωστόσο δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τους Ασιατικούς πληθυσμούς. Ο μηχανισμός που οδηγεί τους φορείς του A αλληλίου του rs560887 σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα πιθανόν σχετίζεται με τα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης (Shi et al. 2017). Η αυξημένη ευαισθησία των β-κυττάρων στα επίπεδα γλυκόζης και η μειωμένη ουδός έκκρισης ινσουλίνης αποτελούν πρώιμα βήματα προς την απόπτωση των β-κυττάρων (Hosokawa, Corkey, and Leahy 1997). Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, ο γονότυπος GC του SNP rs492594 του *G6PC2* συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 ( $p = 0.013$ ). Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην ίδια έρευνα αναδείχθηκε ο σημαντικός ρόλος της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γονιδίων και της προδιάθεσης για κίνδυνο εμφάνισης πολυπαραγοντικών ασθενειών όπως ο ΣΔ2. Πιο συγκεκριμένα, άτομα που έφεραν ταυτόχρονα το G αλληλίο του rs2293572 του γονιδίου *GCKR* και το C αλληλίο του rs492594 του *G6PC2*, είχαν 1,65 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΣΔ2. Τα γονίδια *GCKR* και *G6PC2* κωδικοποιούν διαφορετικά ένζυμα,

τα οποία από κοινού ενδεχομένως επηρεάζουν την ουδό της εξαρτώμενης από γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης στα β- κύτταρα (W. Zhou et al. 2018). Μία μελέτη ασθενών μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό Κινέζων Han, είχε ως στόχο μια αναλυτικότερη μελέτη των SNPs του γονιδίου *G6PC2* στον Ασιατικό πληθυσμό, δεδομένου ότι τα περισσότερα έως τότε δεδομένα που είχαν δημοσιευθεί αφορούσαν τους Ευρωπαίους. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 1876 ασθενείς με ΣΔ2 και 1800 υγιείς μάρτυρες και αναλύθηκαν 4 SNPs (rs13387347, rs2232316, rs492594 και rs16856187) του γονιδίου *G6PC2*. Αποδείχθηκε ότι το A αλληλίο του rs16856187 εμφανίζει ισχυρή προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου ( $p=0.0009$ ). Στην ανάλυση απλοτύπων που πραγματοποιήθηκε, ο απλότυπος CGCC εμφάνισε προστατευτική δράση έναντι του κινδύνου ΣΔ2 ( $p=0.0003$ ), ενώ ο απλότυπος TGGG συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ( $p=0.0089$ ). Επιπλέον, αναδείχθηκε συσχέτιση του rs16856187 με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (C. Hu et al. 2009). Ωστόσο, τα ευρήματα στον Κινέζικο πληθυσμό φαίνεται πως είναι αμφιλεγόμενα, καθώς μια άλλη μελέτη δεν ανέδειξε συσχέτιση του ίδιου SNP με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (W. Zhou et al. 2018). Μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, ανέλυσε την εξέλιξη των γονιδίων των τριών ισομορφών της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (*G6PC1*, *G6PC2* και *G6PC3*) μεταξύ των ειδών και ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε μελέτη συσχέτισης των πολυμορφισμών του γονιδίου *G6PC2* με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, σε πληθυσμό με αυξημένη επίπτωση εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών. Αναλύθηκαν οι αλληλουχίες 2 εξονίων του γονιδίου *G6PC* σε 562 συμμετέχοντες από τη Σαουδική Αραβία, 185 από τους οποίους έπασχαν από ΣΔ2. Οι πολυμορφισμοί rs2232328 and rs492594 του *G6PC* βρέθηκε να επηρεάζουν την προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ2 (Al-Daghri et al. 2017). Άλλη μελέτη που αφορούσε σε Κινέζικο πληθυσμό, είχε ως στόχο να αναλύσει τις επιδράσεις των SNPs 4 γονιδίων (*GCK*, *GCKR*, *G6PC2* και *MTNR1B*) στον μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης. Ο SNP rs16856187 του γονιδίου *G6PC2* εμφάνισε συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, ενώ παράλληλα βρέθηκε ότι επηρεάζει και την πρώτη φάση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 ( $p=0,0021$ ) (Cheng Hu et al. 2010). Μία επιπλέον μελέτη σε Κινέζικο πληθυσμό μελέτησε SNPs των ίδιων γονιδίων (*GCK*, *GCKR*, *G6PC2* και *MTNR1B*) σε 1.342 ασθενείς με ΣΔ2 και 1.644 υγιείς μάρτυρες. Για το γονίδιο *G6PC2* επιλέχθηκαν δύο μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (rs16856187 και rs478333). Οι

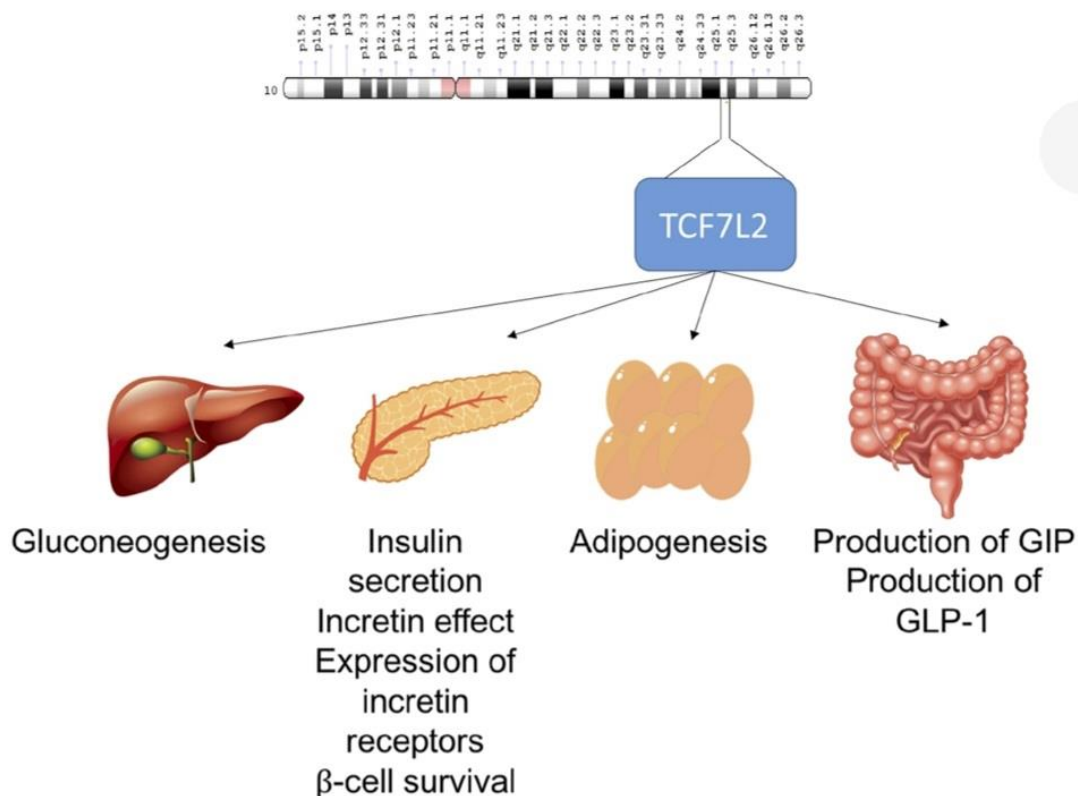
δύο μελετούμενοι πολυμορφισμοί συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων, ωστόσο δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ινσουλινοευαισθησία και την προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2. Έπειτα μελετήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων. Βρέθηκε ότι η αύξηση του αριθμού των αλληλομόρφων κινδύνου (risk alleles), οδηγούσε αντίστοιχα σε αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας ( $p = 2,9 \times 10^{-9}$ ) και σχέση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη (Tam et al. 2010). Μία αντίστοιχη μελέτη σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό ανέλυσε τις επιδράσεις των πολυμορφισμών των ίδιων γονιδίων στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και τη συνδυαστική τους επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Για το γονίδιο *G6PC2* μελετήθηκε ο SNP rs560887. Αναδείχθηκε συσχέτιση του συγκεκριμένου SNP με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις των γονιδίων στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, αποδείχθηκε ότι οι συμμετέχοντες που έφεραν λιγότερα από τρία αλληλόμορφα αυξημένου κινδύνου είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου (OR 0.77 [0.65–0.93],  $p=0.005$ ), ενώ αυτοί που έφεραν πάνω από 5, είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο (OR 2.05 [1.50–2.80],  $p=4 \times 10^{-6}$ ). Επιπλέον, αναδείχθηκε συσχέτιση της ηλικίας διάγνωσης με τον αριθμό των αλληλομόρφων αυξημένου κινδύνου ( $-0,46$  χρόνια για κάθε επιπλέον αλληλόμορφο) (Reiling et al. 2009). Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την επίδραση των SNPs, που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 ήταν αμφιλεγόμενα, πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερα μία μετα-ανάλυση 38 δημοσιευμένων μελετών που αφορούσε 113.025 ασθενείς με ΣΔ2 και 199.997 υγιείς μάρτυρες. Μελετήθηκαν και πάλι πολυμορφισμοί των τεσσάρων γονιδίων (*GCK*, *GCKR*, *G6PC2* και *MTNR1B*) που έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Από τις 38 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, οι 7 αφορούσαν τον SNP rs560887 του γονιδίου *G6PC2*. Το G-αλληλίο που έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, βρέθηκε ότι δρα προστατευτικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 στους Καυκάσιους (OR, 0.97; 95%CI, 0.95–0.99;  $p = 0.001$ ). Το ίδιο αλληλίο στους συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 στους Ασιάτες, χωρίς όμως αυτή η σχέση να είναι στατιστικά σημαντική (OR, 1.12; 95%CI, 0.91–1.32;  $p = 0.257$ ) (H. Wang et al. 2013).

### 3.2.2 Μεταγραφικός Παράγοντας TCF7L2 (transcription factor 7-like 2)

Ο μεταγραφικός παράγοντας TCF7L2 εμπλέκεται στο Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι, το οποίο ρυθμίζει λειτουργίες των παγκρεατικών νησιδίων, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η επιβίωση των κυττάρων. Το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt ρυθμίζει επιπλέον τη μεταγραφή του γονιδίου της προγλυκαγόνης που ρυθμίζει τις ινκρετίνες όπως η GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Το γονίδιο *TCF7L2* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10q.25.2–25.3, σε έναν γενετικό τόπο που είναι γνωστός ως TCF4. Εκφράζεται και σε άλλους ιστούς πέρα από το πάγκρεας, όπως είναι οι σκελετικοί μύες, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και το έντερο και εμπλέκεται στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης. Η πιθανή δράση του στην παθοφυσιολογία του ΣΔ2 εξηγείται μέσω της εμπλοκής του στην ηπατική γλυκονεογένεση, στην έκκριση ινσουλίνης, στην απόπτωση των β-κυττάρων, στο φαινόμενο των ινκρετινών και στην λιπογένεση. (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Ο TCF7L2 ρυθμίζει αρνητικά την ηπατική γλυκονεογένεση και θετικά τη συσσώρευση λιπιδίων. Επομένως η μη ελεγχόμενη έκφρασή του μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση της προινσουλίνης και την μετατροπή της σε ινσουλίνη. (Y. Zhou et al. 2014). Οι Grant και συνεργάτες έδειξαν ότι ο μικροδορυφόρος DG10S478 που βρίσκεται στο 3<sup>ο</sup> ιντρόνιο του γονιδίου *TCF7L2*, σχετίζεται με την προδιάθεση για ΣΔ2. Επιπλέον μελέτησαν 5 SNPs (rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205 και rs7895340), που εντοπίζονται σε ιντρόνια του *TCF7L2*, σε 3 διαφορετικούς πληθυσμούς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όλοι οι μελετούμενοι SNPs σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. (Grant et al. 2006). Συγκεκριμένα, ο SNP rs7903146 είναι ο καλύτερα μελετημένος πολυμορφισμός στην κλινική πράξη (Z. Zhang, Xu, και Xu 2021) και έχει συνδεθεί με ισχυρή προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ2 σε διάφορους πληθυσμούς (Helgason et al. 2007). Σε ορισμένους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας, η συχνότητα του παθολογικού αλληλομόρφου του rs7903146 του *TCF7L2* ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με άλλους πληθυσμούς, συνδέθηκε όμως εξίσου ισχυρά με την προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. Το T αλληλίο του rs7903146 του *TCF7L2* αποτελεί τον ισχυρότερο προδιαθεσικό παράγοντα για τους Καυκάσιους, επηρεάζοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων. Εντοπίζεται με συχνότητα 30% στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, έναντι 2% σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (Luo et al. 2009). Μεταγενέστερη μελέτη συσχέτισης που πραγματοποιήθηκε σε Βρετανικό πληθυσμό έδειξε ότι δύο επιπλέον

πολυμορφισμοί (rs4506565 και rs12243326) του *TCF7L2* σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 (Groves et al. 2006). Δεδομένου ότι οι περισσότερες έως τότε έρευνες πολυμορφισμών του γονιδίου του *TCF7L2* αφορούσαν Ευρωπαϊκούς και Ασιατικούς πληθυσμούς, πραγματοποιήθηκε μία ανάλυση μελετών συσχέτισης σε Αφρικανικούς πληθυσμούς. Η μελέτη αφορούσε σε 4.347 συμμετέχοντες, ανέδειξε ένα δεύτερο SNP, πέραν του rs7903146, τον πολυμορφισμό rs17746147 του *TCF7L2*, οποίος παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ2 συγκεκριμένα για τους Αφρικανικούς πληθυσμούς (J. Chen et al. 2019). Άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων και επακόλουθη μετα-ανάλυση που αφορούσε τους Κινέζους Han, εκτός του πολυμορφισμού rs7903146 του *TCF7L2* που αποδεδειγμένα σχετίζεται με τη νόσο, ανέδειξε συσχέτιση του επιβαρυντικού C αλληλίου (risk allele) του SNP rs290487 με τον ΣΔ2 για τον μελετούμενο πληθυσμό (J. Wang et al. 2013). Αργότερα αποδείχθηκε ότι το C αλληλίο του SNP rs290487, οδηγεί σε μειωμένη έκφραση του γονιδίου του *TCF7L2* στο ήπαρ και κατά συνέπεια σε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Επιπλέον αποδείχθηκε ότι το C αλληλίο αλλάζει την ικανότητα πρόσδεσης του *TCF7L2* σε γονίδια στόχους. Πιο συγκεκριμένα, οδηγεί σε δημιουργία νέων θέσεων πρόσδεσης σε γονίδια όπως το *PPARGC1A* και το *CREB*. Επιπλέον, επηρεάζεται η ικανότητα πρόσδεσης σε μεταγραφικούς παράγοντες όπως οι *FOXA1/2*, *FOXO1* και *HNF4A*. Όλα τα παραπάνω αποτελούν γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης (X. Zhang et al. 2020). Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα και περιλάμβανε 828 συμμετέχοντες (491 ασθενείς και 337 υγιείς μάρτυρες) είχε ως στόχο την ανεύρεση πολυμορφισμών του *TCF7L2* που σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔ2, καθώς και τη συσχέτιση αυτών με τις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων (Cai et al. 2019). Η μελέτη αυτή ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του SNP rs12573128 του *TCF7L* και κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Παράλληλα, αναδείχθηκε αλληλεπίδραση των SNPs rs4506565 και rs7903146 με τα διατροφικά πρότυπα των συμμετεχόντων. Ένας επιπλέον πολυμορφισμός που βρέθηκε ότι σχετίζεται με τη νόσο και αφορά αποκλειστικά σε Κινέζικο πληθυσμό, αναδείχθηκε μέσω μιας μελέτης που είχε ως σκοπό την ανάδειξη SNPs γονιδίων που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt και προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔ2. Αναφορικά με το γονίδιο *TCF7L2*, βρέθηκε ότι ο γονότυπος GA και οι απλότυποι CCG, TTG, και TTA του SNP rs11196218 σχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση ΣΔ2, ενώ οι απλότυποι CTG και TCG με μειωμένο κίνδυνο (J. Wang et al. 2015). Μία πολυεθνική μελέτη συσχέτισης που συμπεριέλαβε 10 διαφορετικούς πληθυσμούς μεταξύ των οποίων

συγκαταλέχθηκαν Ευρωπαίοι, Ασιάτες, Αφρικάνοι και Ισπανόφωνοι λαοί, ανέδειξε το SNP rs34872471 του *TCF7L* σαν προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου, ενώ η μικρότερη επίδραση του πολυμορφισμού παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες με καταγωγή από την Ανατολική Ασία (Cook and Morris 2016). Πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 68 δημοσιευμένων μελετών που συμπεριέλαβε συνολικά 115.809 συμμετέχοντες, επιβεβαίωσε την συσχέτιση του πιο καλά μελετημένου πολυμορφισμού rs7903146 του *TCF7L* με τον ΣΔ2 σε Ασιάτες και Καυκάσιους (Lou, Wang, and Wang 2019). Όμοια, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 42 δημοσιευμένων μελετών, απέδειξε τη συσχέτιση άλλων πολυμορφισμών (rs4506565, rs7901695, rs11196205 και rs12255372) πέραν του καλύτερα μελετημένου rs7903146 με την προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2 τόσο σε Ευρωπαϊκούς όσο και σε ασιατικούς πληθυσμούς (Xi and Ma 2020). Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στη Σκανδιναβία διερευνήθηκε πιθανή συσχέτιση του SNP rs7903146 του *TCF7L2* με την προδιάθεση για διαβήτη κύησης. Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν 649 γυναίκες με διαβήτη κύησης και 1.232 υγιείς μάρτυρες. Το T αλληλίο (risk allele) του rs7903146 του *TCF7L2* σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης (OR 1.49 [95% CI 1.28–1.75],  $p=4.9 \times 10^{-7}$ ). Συγκριτικά με την CC ομοζυγωτία, οι γονότυποι CT και TT εμφάνισαν 1,6 και 2,1 φορές υψηλότερο κίνδυνο επίπτωσης της νόσου (Shaat et al. 2007). Όμοια, ο SNP rs12255372 του *TCF7L2* συσχετίστηκε επίσης με την εμφάνιση διαβήτη κύησης, ενώ ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι εντοπίστηκε αλληλεπίδραση του SNP με το ποσοστό σωματικού λίπους αναφορικά με την έκκριση ινσουλίνης (Watanabe et al. 2007). Επιπλέον, ο SNP rs7903146 του *TCF7L2* συσχετίστηκε με την εκδήλωση ΣΔ2 μετά την εμφάνιση διαβήτη κύησης, σε μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 793 γυναίκες με διαβήτη κύησης, στις οποίες πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση (follow up) κατά μέσο όρο για 57 μήνες μετά τον τοκετό (Ekelund et al. 2012).



Εικόνα 5: Ο ρόλος του γονιδίου *TCF7L2* στην παθοφυσιολογία του ΣΔ2 ((Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019)

Οι πιθανοί ρόλοι το γονιδίου *TCF7L2* στην παθοφυσιολογία της νόσου σχετίζονται με την εμπλοκή του στη γλυκονεογένεση, την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης, την επιβίωση του β-κυττάρου, την έκφραση των υποδοχέων ινκρετίνης, τη λιπογένεση και την παραγωγή των GIP (gastric inhibitory polypeptide) και GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

### 3.2.3 Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )

Ο PPAR $\gamma$  είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που ενεργοποιείται μέσω προσδέτη και ανήκει στην υπερικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων ορμονών. Το γονίδιο του PPAR $\gamma$  βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3p25 και παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την παχυσαρκία, την ινσουλινοευαισθησία και τον ΣΔ2. Αποτελεί στόχο των θειαζολιδινεδιονών, φαρμάκων



που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ2 (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε από τον Altshuler και τους συνεργάτες του έδειξε ότι ο κοινός πολυμορφισμός Pro12Ala (rs1801282) του γονιδίου *PPARγ* συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Πιο συγκεκριμένα, το κοινό αλληλίο που περιλαμβάνει την προλίνη (συχνότητα περίπου ~85%) αντί της αλανίνης, συνδέθηκε με 1,25 φορές ( $p=0,002$ ) αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, καθιστώντας έτσι το γονίδιο του *PPARγ* έναν από τους πρώτους γενετικούς τόπους που συνδέθηκαν με προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2, μαζί με το γονίδιο του *TCF7L2* και του *KCNJ11*. Το παθολογικό αλληλίο (risk allele) του γονιδίου *PPARγ* που περιλαμβάνει την προλίνη στην αμινοξική αλληλουχία της πρωτεΐνης, εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό και έτσι η μέτρια επίδραση του στη νόσο, μεταφράζεται σε συνολικά μεγάλο κίνδυνο για τον πληθυσμό, επηρεάζοντας περίπου το 25% των ασθενών με ΣΔ2 στο γενικό πληθυσμό (Altshuler et al. 2000b). Η πρώτη αναφορά στον συγκεκριμένο πολυμορφισμό έγινε το 1997 και συνολικά πάνω από 60 μελέτες συσχέτισης έως το 2013 είχαν καταδείξει τη σημασία της αντικατάστασης της αλανίνης με προλίνη στο 12<sup>ο</sup> κωδικόνιο του γονιδίου *PPARγ* αναφορικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, κυρίως στους Καυκάσιους. Ωστόσο, υπήρξε ετερογένεια στα ευρήματα σε έρευνες των υπόλοιπων πληθυσμών πέραν των Καυκασίων. Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων (1543 ασθενείς με ΣΔ2 και 2170 υγιείς μάρτυρες) στην οποία συμπεριλήφθηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Women's Health Initiative observational study (WHI-OS) διαφόρων εθνικοτήτων απέδειξε συσχέτιση του καλά μελετημένου πολυμορφισμού Pro12Ala με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 ( $p=0,01$ ). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στο δείγμα που προήλθε από το δείγμα ασθενών μαρτύρων του WHI SNP Health Association Resource (WHI-SHARe). Επιπλέον, βρέθηκε ότι 5 SNPs στην περιοχή του υποκινητή (rs6809631, rs9817428, rs10510411, rs12629293 και rs12636454) σχετίζονται επίσης με προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου (Chan et al. 2013). Μία μετα-ανάλυση 60 δημοσιευμένων μελετών (A HuGE Review and Meta-Analysis), στην οποία μελετήθηκαν 32.849 ασθενείς και 47.456 υγιείς μάρτυρες, ανέδειξε συσχέτιση του αλληλίου που φέρει την αλανίνη στο κωδικόνιο 12 με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 (odds ratio = 0,86, 95% CI: 0,81, 0,90), (Gouda et al. 2010) επιβεβαιώνοντας έτσι τα ευρήματα προηγούμενων δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων (Ek et al. 2001) (Lohmueller et al. 2003) (Parikh and Groop 2004). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, πως μία μετα-ανάλυση 41 δημοσιευμένων και 2 αδημοσίευτων μελετών με 42.910 συμμετέχοντες, έδειξε ότι η

προστατευτική δράση της μεταλλαγής *PPAR* $\gamma$ 2 Ala12, ήταν ισχυρότερη για τους Ασιάτες έναντι των Ευρωπαίων. Μεταξύ των Ευρωπαίων η ισχυρότερη προστατευτική δράση παρατηρήθηκε για τους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης (Ludovico et al. 2007). Ο συν-ενεργοποιητής 1α του *PPAR* $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor *PPAR* $\gamma$  coactivator-1α, *PGC*-1α), είναι ένας μεταγραφικός συν-ενεργοποιητής που εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές αποκρίσεις όπως η προσαρμογή της θερμοκρασίας, η ομοιόσταση της ενέργειας στα μιτοχόνδρια, ο μεταβολισμός της γλυκόζης, η ομοιόσταση των τριγλυκεριδίων και η ανάπτυξη της καρδιάς. Στον άνθρωπο, το γονίδιο του *PGC*-1<sup>α</sup>, το *PPARGC1A* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 798 αμινοξέων, που εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς με αυξημένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα και οξειδωτικό μεταβολισμό όπως είναι η καρδιά, οι σκελετικοί μύες και ο φαιός λιπώδης ιστός (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Μία μελέτη από τον Kelley και τους συνεργάτες του έδειξε ότι η έκφραση του γονιδίου *PPARGC1A* είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΣΔ2 (Kelley et al. 2002). Μία μετα-ανάλυση 20 δημοσιευμένων μελετών (μελετήθηκαν 8.038 ασθενείς και 8.144 υγιείς μάρτυρες) που δημοσιεύτηκε το 2019, έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs8192678 *PGC*-1<sup>α</sup> και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 στους Καυκάσιους και τους Ινδούς φορείς του Α αλληλίου, κίνδυνος που ήταν μεγαλύτερος για την ομόζυγη κατάσταση. Στην ίδια έρευνα δεν ανιχνεύτηκε όμοια συσχέτιση για τον Αφρικανικό πληθυσμό (Xia et al. 2019). Από την άλλη πλευρά, μία μελέτη ασθενών μαρτύρων που αφορούσε τον Κινέζικο πληθυσμό Han, έδειξε ότι ο SNP rs3736265 G>A του γονιδίου *PPARGC1A* σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Zhu et al. 2017). Ο γονότυπος GA του πολυμορφισμού Gly482Ser του *PPARGC1A* σχετίστηκε με αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2, ενώ οι συμμετέχοντες με γονοτύπους GA και AA εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (HDL) συγκριτικά με όσους έφεραν γονότυπο GG. Παράλληλα, στην ίδια έρευνα βρέθηκε ότι ο γονότυπος GA του πολυμορφισμού Thr528Thr του *PPARGC1A* σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Shokouhi et al. 2015). Επιπλέον, βρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού Thr394Thr του γονιδίου *PPARGC1A* με την προδιάθεση για εμφάνιση της νόσου σε Ινδικό πληθυσμό (Y. Yang et al. 2011).

### 3.2.4 HNF4A

Το γονίδιο *HNF4A* ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων των στεροειδικών ορμονών και εκφράζεται κυρίως στο νεφρό, το ήπαρ, το πάγκρεας (συμπεριλαμβανομένων των β-κυττάρων) και το λεπτό έντερο και εμπλέκεται στον μεταβολισμό και την μεταφορά λιπιδίων. Επιπλέον παίζει ρόλο στην λειτουργία του ήπατος και στην διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων. Το γονίδιο του *HNF4A* αποτελείται από 13 εξόνια και 2 υποκινητές γνωστούς ως P1 και P2. Ο P1 υποκινητής είναι κυρίως ενεργός στα ηπατοκύτταρα ενώ ο P2 στα παγκρεατικά β κύτταρα. Μεταλλάξεις στο γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα HNF4A οδηγούν σε μία μορφή ΣΔ που είναι γνωστός ως διαβήτης τύπου MODY, υπότυπος 1 (MODY1). Ο διαβήτης τύπου MODY χαρακτηρίζεται από έναρξη σε νεαρή ηλικία ( παιδική ηλικία ή εφηβεία), βλάβες στη λειτουργία των β-κυττάρων και αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα. Αφορά περίπου το 1-2% του συνόλου των περιπτώσεων ΣΔ. Ο μεταγραφικός παράγοντας HNF4A είναι απαραίτητος για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης, ενώ στο ήπαρ είναι απαραίτητο για την ηπατική γλυκονεογένεση (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Μία GWAS μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2011, οδήγησε στην ανάδειξη SNPs στο γονίδιο του HNF4A που σχετίστηκαν με προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ2. Το κυριότερο SNP ήταν το rs4812829 που εντοπίζεται σε περιοχή εσωνίου. Το παθολογικό αλληλίο του SNP rs4812829 σχετίστηκε με μειωμένη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων στους Ασιάτες. Στην ίδια GWAS μελέτη, βρέθηκε και μία συστάδα SNPs που δεν βρισκόταν σε ισορροπία σύνδεσης (LD) με τον πολυμορφισμό rs4812829, με κυριότερο το SNP rs12625067, υποδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη δύο διαφορετικών αιτιολογικών παραλλαγών στο συγκεκριμένο γενετικό τόπο (Kooner et al. 2011). Μία μετα-ανάλυση GWAS μελετών που αφορούσε πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας, ανέδειξε έναν νέο SNP (rs6017317) που σχετίστηκε με προδιάθεση για εμφάνιση της νόσου (Cho et al. 2012). Επιπλέον, το T αλληλίο του πολυμορφισμού T130I (rs1800961), φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ2 (Jafar-Mohammadi et al. 2011).

### 3.2.5 Kruppel like factor 14 (KLF14)

Το γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα *KLF14* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q32.3. Εμπλέκεται στον μεταβολισμό σαν μεταγραφικός ενεργοποιητής ρυθμίζοντας γονίδια

που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Η έκφρασή του στον λιπώδη ιστό έχει συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Έχει αποδειχθεί ότι ο μεταγραφικός παράγοντας KLF14 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ηπατικής γλυκονεογένεσης, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε μοντέλα ποντικών, υποδεικνύοντας έτσι ένα νέο πιθανό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 (L. Wang et al. 2017). Ο SNP rs972283 του γονιδίου *KLF14* και πιο συγκεκριμένα το G αλληλίο, σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε παγκόσμιο πληθυσμό, σε μία μετα-ανάλυση 11 μελετών ασθενών-μαρτύρων (J. Wang et al. 2014), επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα μικρότερης κλίμακας δημοσιευμένων μελετών που είχαν προηγηθεί (Ohshige et al. 2011) (S. D. Rees et al. 2011).

### **3.3 Γονίδια που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης, την έκκριση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη**

#### **3.3.1 KCNQ1**

Το γονίδιο του *KCNQ1* κωδικοποιεί την α-υπομονάδα του τασεοεξαρτώμενου καναλιού καλίου Kv7.1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11p15.5. Εκφράζεται στον καρδιακό μυ, στο λιπώδη ιστό, στο πάγκρεας και στον εγκέφαλο. Μεταλλάξεις στο *KCNQ1* έχουν συσχετιστεί με μειωμένη εξωκύτωση ινσουλίνης εξαρτώμενη από την εκπόλωση (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Πρώτος ο Unoki και οι συνεργάτες έδειξαν πως πληθυσμοί με πολυμορφισμούς στο γονίδιο *KCNQ1* (rs2283228), εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 (Unoki et al. 2008). Έκτοτε, διάφορες έρευνες έχουν μελετήσει τον ρόλο των πολυμορφισμών του συγκεκριμένου γονιδίου στην εκδήλωση της νόσου, με τα αποτελέσματα να είναι αρκετά αμφιλεγόμενα. Το 2013, δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση 30 συνολικά δημοσιευμένων μελετών, που περιλάμβανε 114.140 ασθενείς και 167.322 υγιείς μάρτυρες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονταν κυρίως Ασιάτες και Καυκάσιοι και μόνο το 3,4% των συμμετεχόντων ήταν διαφορετικής καταγωγής. Στη μετα-ανάλυση αυτή, οι SNPs rs2237892 (OR =1,31), rs2237895 (OR =1,24), rs2237897 (OR =1,34), rs2283228 (OR =1,23) και rs231362 (OR =1,10) σχετίστηκαν με προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2. Αν και οι κοινές μεταλλάξεις του *KCNQ1* γονιδίου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 τόσο σε Ευρωπαίους όσο και σε Ασιάτες, η συχνότητα των αλληλίων κινδύνου (risk alleles) είναι υψηλότερη στους Ευρωπαίους έναντι των Ασιατών (92–96 % έναντι 59–

69 %), γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί γιατί οι πολυμορφισμοί αυτού του γονιδίου δεν συνδέθηκαν με την εμφάνιση της νόσου στις αρχικές GWAS μελέτες στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Η έρευνα αυτή ωστόσο είχε κάποιους περιορισμούς μεταξύ των οποίων και το γεγονός ότι τα στοιχεία για την επίπτωση των SNPs στους Αφρικανικούς πληθυσμούς ήταν ελάχιστα, εξαιτίας της έλλειψης δημοσιευμένων μελετών (Liu et al. 2013). Επιπλέον αξίζει να σημειωθεί ότι οι πολυμορφισμοί rs2237892, rs2237895 και rs2237897 είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στον πληθυσμό των Κινέζων Han ( Qi et al. 2009). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι ο SNP rs2283228 του γονιδίου *KCNQ1* έχει συνδεθεί και με προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ μετά από μεταμόσχευση. Ο ΣΔ2 και ο ΣΔ μετά από μεταμόσχευση έχουν κοινή παθοφυσιολογία, εμφανίζουν ωστόσο διαφορετική αιτιολογία (Khan et al. 2015). Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 49 δημοσιευμένων μελετών στις οποίες συμπεριλαμβάνονταν 55 μελέτες ασθενών-μαρτύρων (8.378 ασθενείς and 66.673 υγιείς μάρτυρες) που δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 2008 και του 2018, μελέτησε τη συσχέτιση των SNPs του γονιδίου *KCNQ1* με την προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ2. Η μελέτη αυτή ανέδειξε συσχέτιση των πολυμορφισμών rs2237892, rs2283228, rs2237892 και rs2237895 που είχαν μελετηθεί και σε προγενέστερες μετα-αναλύσεις καθώς και των πολυμορφισμών rs151290 και rs2074196 με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 στους Ασιατικούς πληθυσμούς ( Yu et al. 2020).

### 3.3.2 KCNJ11

Το γονίδιο *KCNJ11* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Kir6.2 που είναι απαραίτητη για την έκκριση ινσουλίνης μέσω του καναλιού καλίου που είναι ευαίσθητο στο ATP ( $K_{ATP}$  channel). Δεν έχει ιντρόνια και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p15.1. Η πρωτεΐνη Kir6.2 συνδέεται με τον SUR1 (sulfonylurea receptor-1) και δημιουργούν το  $K_{ATP}$  κανάλι στη μεμβράνη των β-κυττάρων του παγκρέατος οδηγώντας στην έκκριση ινσουλίνης. Επομένως, μεταλλάξεις στο γονίδιο *KCNJ11* οδηγούν σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης εξαιτίας μείωσης ή απουσίας των επιπέδων της πρωτεΐνης Kir6.2. Ο πολυμορφισμός E23K του γονιδίου *KCNJ11* βρίσκεται στο πρώτο εξόνιο και σχηματίζεται από μία παρανοηματική μεταλλαγή στο 23<sup>ο</sup> κωδικόνιο. Η αντικατάσταση της αδενίνης με γουανίνη στο 23<sup>ο</sup> κωδικόνιο οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος γλουταμίνη (E) με λυσίνη (K) στην αντίστοιχη αμινοξική αλληλουχία. Ο πολυμορφισμός E23K (rs5219) έχει μελετηθεί και συσχετιστεί με τον ΣΔ2 σε

διάφορους πληθυσμούς. Ο πολυμορφισμός E23K συνδέθηκε με την προδιάθεση για ΣΔ2 αρχικά σε μελέτες συσχέτισης, που διεξάγονταν πριν την εμφάνιση των πρώτων GWAS μελετών. Σε μία τέτοια μελέτη συσχέτισης στην κοόρτη UKPDS, βρέθηκε ότι η ΚΚ ομοζυγωτία ήταν συχνότερη στους ασθενείς με ΣΔ2 έναντι των υγιών μαρτύρων. Ο πολυμορφισμός αυτός όμως στη συγκεκριμένη έρευνα δεν συνδέθηκε με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ούτε με την απόκριση στις σουλφονουλουρίες (Gloyn et al. 2001). Αργότερα, ο πολυμορφισμός E23K σχετίστηκε με διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) (Nielsen et al. 2003). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι ο SNP E23K βρέθηκε ότι αλληλοεπιδρά με τον SNP rs2144908 που βρίσκεται στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου *HNF4A* και η αλληλεπίδραση αυτή συνδέθηκε με προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ2 στις γυναίκες που ανήκαν στην κοόρτη The Nurses' Health Study (Qi et al. 2007). Ο SNP E23K έχει συνδεθεί μέχρι σήμερα με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 σε διάφορους πληθυσμούς μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται οι Ιάπωνες (Sakamoto et al. 2007), οι Μαροκινοί (Benrahma et al. 2014), οι Σαουδάραβες (Alsmadi et al. 2008), οι Κινέζοι Han (Gonen et al. 2012), οι Τυνήσιοι (Lasram et al. 2014) και πληθυσμοί της Ανατολικής Ασίας (Zhou et al. 2009). Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στον κινέζικο πληθυσμό, απέδειξε ότι ο SNP E23K και συγκεκριμένα το Α αλληλίο αυξάνει την προδιάθεση για πρώιμης έναρξης ΣΔ2 (<40 έτη), ενώ αντίθετα ο SNP A190A (Τ αλληλίο), του ίδιου γονιδίου ασκεί προστατευτική δράση έναντι του ΣΔ2 πρώιμης έναρξης. Από την άλλη πλευρά, και οι δύο πολυμορφισμοί σχετίστηκαν με κίνδυνο υπέρτασης στον ίδιο πληθυσμό (Zhuang et al. 2015). Μία μετα-ανάλυση 17 μελετών ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύτηκε το 2018 και περιλάμβανε 21.464 συμμετέχοντες παρείχε ισχυρές αποδείξεις για τη συσχέτιση του SNP E23K με την προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ2 μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων, επιβεβαιώνοντας έτσι τα αποτελέσματα προηγούμενων μικρότερης κλίμακας μελετών (Wang et al. 2018).

### 3.3.3 MTNR1B (Υποδοχέας Μελατονίνης 1B)

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από την επίφυση και επηρεάζει τον κερκάρδιο ρυθμό, ενώ έχει βρεθεί ότι επιδρά και στον μεταβολισμό της γλυκόζης (Claustrat and Leston 2015). Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο υποδοχέας της μελατονίνης (MTNR) εκφράζεται σε αφθονία στα νησίδια του παγκρέατος και μάλιστα τα επίπεδα της μελατονίνης πλάσματος ήταν αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της ινσουλίνης (Espino et al. 2011). Καθίσταται επομένως σαφές, ότι

μεταλλάξεις του γονιδίου *MTNR* μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία της μελατονίνης και κατά συνέπεια να οδηγήσουν σε προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔ2. Ο SNP rs10830963 (G αλληλίο) του γονιδίου *MTNR1B* σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας κατά 0,07 mmol/L και μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Επιπλέον, το G αλληλίο σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 (OR= 1,09)(Prokopenko et al. 2009). Η Lane και οι συνεργάτες της θέλησαν να μελετήσουν τη συσχέτιση του SNP rs10830963 του γονιδίου *MTNR1B* με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 καθώς και την ύπαρξη πιθανής συσχέτισης της προδιάθεσης αυτής με τον ύπνο και τη διαταραχή του κικάρδιου ρυθμού. Τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέροντα. Βρέθηκε, ότι το G αλληλίο του SNP rs10830963 οδηγεί σε παρατεινόμενη έκκριση μελατονίνης το πρωί και ότι το να ξυπνάει κανείς νωρίς το πρωί αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2 για τους φορείς του G αλληλίου (Lane et al. 2016). Επιπρόσθετα, μία πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα, ανέδειξε σύνδεση του SNP rs10830963 με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΔ2, υποδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό πολύτιμο γενετικό δείκτη, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη επιπολοκή αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ(Tan and Benedict 2020). Ένας δεύτερος πολυμορφισμός, ο rs1387153 και συγκεκριμένα το T αλληλίο, που βρίσκεται στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου *MTNR1B*, σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $P = 7,6 \times 10^{-29}$ ), αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 (OR=1,15,  $P=6,3 \times 10^{-5}$ ) και κίνδυνο ανάπτυξης υπεργλυκαιμίας ή διαβήτη εντός ενός περιόδου εννέα χρόνων (HR=1,20,  $P=0,005$ ), υποδεικνύοντας πιθανή σύνδεση μεταξύ του κικάρδιου ρυθμού, της ομοιόστασης της γλυκόζης και του σηματοδοτικού μονοπατιού της μελατονίνης (Bouatia-Naji et al. 2009). Επιπλέον, σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων με 533 γυναίκες με διαβήτη κύησης και 407 υγιείς μάρτυρες, αναδείχθηκε συσχέτιση των δύο SNPs (rs10830963 και rs1387153 ) με την εκδήλωση διαβήτη κύησης. Στην ίδια μελέτη οι δύο SNPs σχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στο follow-up (Huorio et al. 2013). Ακόμη, η Bonnefond και οι συνεργάτες της κατάφεραν να ταυτοποιήσουν 36 πολύ σπάνιες (MAF <0.1%) μη συνώνυμες μεταλλάξεις του γονιδίου *MTNR1B*, οι οποίες είτε δεν είχαν καμία επίδραση στη λειτουργία της πρωτεΐνης, είτε οδηγούσαν σε μερική ή πλήρη απώλεια της λειτουργικότητάς της. Οι 4 μεταλλάξεις που οδηγούσαν σε πλήρη απώλεια της λειτουργικότητάς της πρωτεΐνης συνδέθηκαν ισχυρά με αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 (OR = 3,88,  $P = 5.37 \times 10^{-3}$ ), παρέχοντας

έτσι ισχυρές αποδείξεις για την αιτιολογική συσχέτιση της διαταραχής του σηματοδοτικού μονοπατιού της μελατονίνης με την εκδήλωση της νόσου (Bonfond et al. 2012).

### 3.3.4 CDKAL1

Το γονίδιο *CDKAL1* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p22.3 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CDK5RAP1 (cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1). Η CDK5 είναι μία κινάση σερίνης/ θρεονίνης που συνεισφέρει στη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης. Το 2007, μία GWAS μελέτη στην Ισλανδία ταυτοποίησε πρώτη τη συσχέτιση του SNP rs7756992 A/G με την προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ2 και τα αποτελέσματα αυτά στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν στους Καυκάσιους (Steinthorsdottir et al. 2007). Έκτοτε, έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες που ερευνούν τη σχέση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού, όμως τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Το G αλληλίο του rs7756992 συνδέθηκε αργότερα με τη νόσο στο ρωσικό (Chistiakov et al. 2011) και τον κινέζικο πληθυσμό (Li 2013). Από την άλλη πλευρά, η ίδια συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε στον ιαπωνικό (Horikoshi et al. 2007) και σε έναν διαφορετικό κινέζικο πληθυσμό (Xu et al. 2010). Μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 62.567 συμμετέχοντες 21 δημοσιευμένων μελετών, ανέδειξε συσχέτιση του G αλληλίου του SNP rs7756992 με αυξημένη προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 στους Καυκάσιους και στους Ασιάτες, ενώ όμοια συσχέτιση δεν ανιχνεύτηκε για τους Αφρικανικούς πληθυσμούς (Li et al. 2013). Ένας άλλος πολυμορφισμός, ο rs7754840 σχετίστηκε με τα επίπεδα της HbA1c ( $P = 0.00091$ ) που με τη σειρά τους σχετίζονται με τον ΣΔ. Ο SNP rs7754840 εντοπίζεται σε εσώνιο του γονιδίου *CDKAL1* (Klimentidis et al. 2014). Έχει συνδεθεί με μειωμένη ευαισθησία στη γλυκόζη και διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Pascoe et al. 2007). Ένας επιπλέον πολυμορφισμός, ο SNP rs10946398 και συγκεκριμένα το C αλληλίο σχετίστηκε αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 κατά 1,19 φορές σε μία μετα-ανάλυση 16 δημοσιευμένων άρθρων που περιλάμβαναν συνολικά 21 μελέτες (Peng et al. 2013). Πρόσφατα, ο ίδιος πολυμορφισμός (CC γονότυπος) συνδέθηκε ισχυρά με κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε παχύσαρκες γυναίκες καθώς και σε άνδρες ανεξαρτήτου ΔΜΣ (Nfor et al. 2018). Πρόσφατα, ένας νέος πολυμορφισμός, ο rs35612982 (C/T) συνδέθηκε με την προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ2 στον πληθυσμό των Κινέζων Han. Μάλιστα, βρέθηκε ότι η συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τη νόσο εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ (Tian et al. 2019).



### 3.3.5 CDKN2A/B

Ο γενετικός τόπος CDKN2A/B βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9p21.3. Το γονίδιο *CDKN2A* κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες p16INK4A και p14ARF και το γονίδιο *CDKN2B* κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p15INK4B (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Ο συγκεκριμένος γενετικός τόπος έχει συσχετιστεί με προδιάθεση για την εκδήλωση ΣΔ2. Επιπλέον, ο SNP rs10811661 στον γενετικό τόπο 9p21 σχετίστηκε με την έκφραση ενός μακρού μη κωδικού RNA, γνωστό σαν αντινοσηματικό μη κωδικό RNA στον γενετικό τόπο INK4 (*ANRIL* ή αλλιώς αντινοσηματικό RNA 1 του *CDKN2B-CDKN2B-AS1*), το οποίο συνδέθηκε με προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 σε μία GWAS μελέτη (Saxena et al. 2007). Η συσχέτιση του SNP rs10811661 με τη νόσο επιβεβαιώθηκε (OR: 1,26) σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 1.165 διαβητικούς ασθενείς και 1.136 υγιείς μάρτυρες που ανήκαν στον κινέζικο πληθυσμό Han (Wen et al. 2010). Τα προϊόντα του γονιδίου *CDKN2A/B-ANRIL* εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης εν μέρη μέσω της ρύθμισης της έκκρισης ινσουλίνης και της λειτουργίας των β-κυττάρων (Oktaviani, Barliana, and Abdulah 2019). Ένας δεύτερος πολυμορφισμός, ο rs2383208 συνδέθηκε επίσης με προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 (Takeuchi et al. 2009).

## **4. Πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και σχετίζονται με προδιάθεση για την εμφάνιση επιπλοκών του ΣΔ2**

### 4.1 Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία από τις συχνότερες μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ και μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου. Περίπου 30-40% των ασθενών με ΣΔ θα οδηγηθούν σε τελικού σταδίου ΧΝΝ, γεγονός που υπογραμμίζει την επίδραση των γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση ΔΝ. Πληθώρα μελετών έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό την ταυτοποίηση γονιδίων που μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΔΝ. Μεταξύ των γονιδίων που έχουν ταυτοποιηθεί συγκαταλέγονται και γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης (Wei et al. 2018). Η πρώτη έρευνα που ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση του SNP rs7903146 του γονιδίου *TCF7L2* με την προδιάθεση για ΔΝ πραγματοποιήθηκε το 2014 στην Πολωνία. Μελετήθηκαν 1.065 ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, τόσο με διαβητική όσο και με μη διαβητική νεφροπάθεια. Η ομάδα των

μαρτύρων αποτελούνταν από 924 υγιείς συμμετέχοντες. Η συχνότητα του T αλληλίου του rs7903146 ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έναντι των ασθενών με XNN μη διαβητικής αιτιολογίας ( $p=0.007$ , OR 1.70, 95 % CI 1.36–2.11), υποδεικνύοντας έτσι ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός του γονιδίου *TCF7L2* αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση διαβητικής νεφροπάθειας (Buraczynska et al. 2014). Σε μελέτη που είχε προηγηθεί με μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων, βρέθηκε συσχέτιση του ίδιου SNP (rs7903146) με την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, η οποία μάλιστα ήταν ισχυρότερη σε περιπτώσεις πρώιμης έναρξης της νόσου. Η συχνότητα της TT ομοζυγωτίας βρέθηκε σε 34% των ασθενών με ΔΝ και πρώιμης έναρξης ΣΔ2, έναντι 12% των ασθενών με ΔΝ και έναρξη της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες (Buraczynska et al. 2011). Η συσχέτιση του SNP rs7903146 με την ΔΝ, επιβεβαιώθηκε σε μία μετα-ανάλυση 7 μελετών ασθενών μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε αργότερα (Fan et al. 2016). Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη κοόρτης που δημοσιεύτηκε το 2019 και πραγματοποιήθηκε στην Ταϊλάνδη, ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού Pro12Ala του γονιδίου *PPAR-γ* με την εμφάνιση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου και αγγειακών εγκεφαλικών συμβάντων. Το αλληλίο που φέρει την προλίνη (Pro12 allele) είναι συχνότερο στους ταϊλανδούς έναντι των καυκάσιων (98 vs 88%) (Satirapoj, Tasanavipas, and Supasynndh 2019). Μία προγενέστερη έρευνα σε πληθυσμό της Νότιας Ινδίας είχε αποτύχει να αναδείξει όμοια συσχέτιση (Bhaskar et al. 2013).

#### 4.2 Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) ανήκει στις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ και είναι μία από τις κυριότερες αιτίες πρόκλησης βλαβών ή και απώλεια της όρασης. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου έχει βρεθεί ότι συνεισφέρουν στην εκδήλωση της. Σε αυτούς συγκαταλέγονται κύρια η υπεργλυκαιμία καθώς και η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Έχει αποδειχθεί ωστόσο και συμβολή των γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση της επιπλοκής. Υπάρχει αυξημένη επίπτωση της ΔΑ μεταξύ των διδύμων, ενώ μέλη της οικογένειας ατόμων με ΔΑ, έχουν 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση της. Η συνεισφορά των γενετικών παραγόντων υπολογίζεται σε 27% για την ΔΑ και 52% για την παραγωγική ΔΑ (J. Han et al. 2019). Τρεις πολυμορφισμοί (rs7903146, rs7901695 και rs12255372) του καλά μελετημένου γονιδίου *TCF7L2* συσχετίστηκαν με αυξημένη προδιάθεση για την εκδήλωση ΔΑ. Στην ίδια μελέτη, μονονουκλεοτιδικοί αυτοί πολυμορφισμοί

εμφάνισαν συσχέτιση και με την προδιάθεση εκδήλωσης αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας (Ciccacci et al. 2013). Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανέδειξε σημαντική συσχέτιση του αλληλίου C και του γονότυπου CC του rs7903146 με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑ στον πληθυσμό της Αιγύπτου. Έτσι, ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός θα μπορούσε να έχει προγνωστική αξία για την πορεία της νόσου στον συγκεκριμένο πληθυσμό (Shawki et al. 2020). Το A αλληλίο του SNP rs5219 του γονιδίου *KCNJ11* (μέλος της αντλίας καλίου στα β-κύτταρα), σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΔΑ (OR=1,58, P = 0,006) σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στον κινέζικο πληθυσμό Han. Η μελέτη περιλάμβανε συνολικά 580 ασθενείς με ΣΔ, 105 εκ των οποίων είχαν αναπτύξει ΔΑ και 475 όχι (N. J. Liu et al. 2015). Ένας άλλος καλά μελετημένος μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός, ο Pro12Ala (rs1805192) του γονιδίου *PPARγ*, συνδέθηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η αλληλεπίδραση του αλληλίου που φέρει την αλανίνη (Ala allele) με τον αυξημένο ΔΜΣ οδηγούν σε αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ΔΑ (Tajnssek et al. 2020). Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που αφορούσε τον Κινέζικο πληθυσμό Han ανέδειξε συσχέτιση του πολυμορφισμού rs10946398 του γονιδίου *CDKAL1* και του κινδύνου εκδήλωσης ΔΑ (p=0.043). Το γονίδιο *CDKAL1* έχει βρεθεί μέσω GWAS μελετών ότι σχετίζεται με την προδιάθεση για ΣΔ. Εκφράζεται στα β-κύτταρα και σχετίζεται με την έκκριση ινσουλίνης μετά από φόρτιση με γλυκόζη (N. J. Liu et al. 2016). Ένας δεύτερος μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός του ίδιου γονιδίου, ο rs7756992 συνδέθηκε επίσης με την ΔΑ σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων 2 σταδίων. Πιο συγκεκριμένα, το A αλληλίο του rs7756992 του γονιδίου *CDKAL1* συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης της συγκεκριμένης μικροαγγειακής επιπλοκής. Έγινε επιπλέον προσπάθεια σύνδεσης της σοβαρότητας της ΔΑ με τον SNP rs7756992, ωστόσο η ανάλυση δεν κατέληξε σε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Peng et al. 2017).

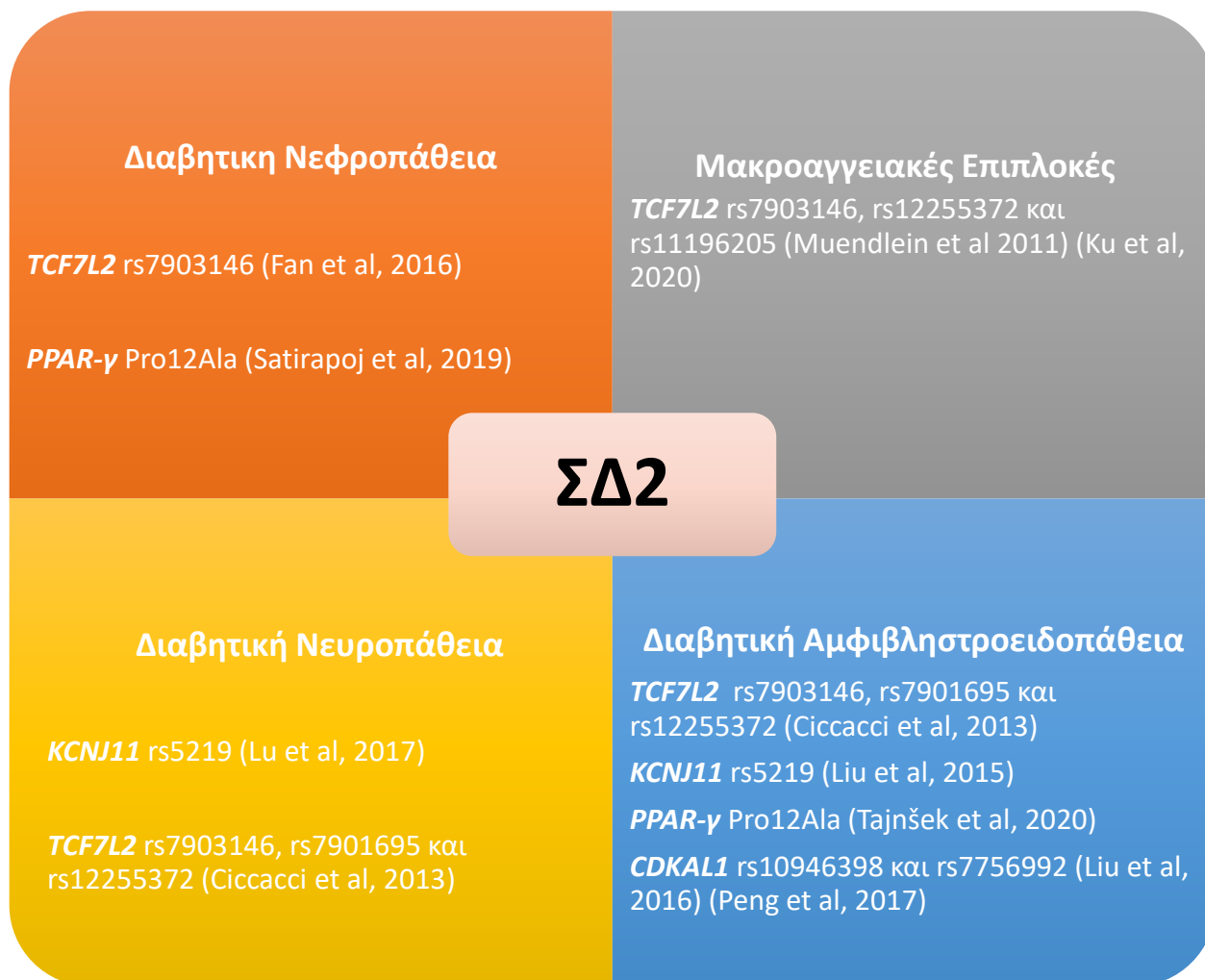
#### 4.3 Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική πολυνευροπάθεια αποτελεί μία από τις κυριότερες επιπλοκές της νόσου με συχνότητα επίπτωσης που μπορεί να φτάσει έως και το 50%. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξή της περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του μονοπατιού των πολυολών, το υπερβολικό οξειδωτικό στρες, η υπερδραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C και η παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Επιπλέον, όλο και αυξάνονται οι αποδείξεις ότι υπάρχει γενετική συνιστώσα στην εκδήλωση της συγκεκριμένης επιπλοκής. Διάφορες έρευνες μιλούν για εκδήλωση νευροπαθητικών

επιπλοκών ακόμα και από το στάδιο του προδιαβήτη, ενώ άλλες κάνουν λόγο για λίγες ενδείξεις νευροπάθειας, ακόμη και χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Ο SNP rs5219 του γονιδίου *KCNJ11* (E23K) σχετίστηκε με προστατευτική δράση της περιφερικής νευρικής λειτουργίας (Lu et al. 2017). Όμοια, τρεις μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου *TCF7L2* (rs7903146, rs7901695 και rs12255372) συσχετίστηκαν επίσης, όπως προαναφέρθηκε, με την εκδήλωση καρδιαγγειακής αυτόνομης νευροπάθειας (Ciccacci et al. 2013).

#### 4.4 Μακροαγγειακές επιπλοκές

Ο ΣΔ οδηγεί σε διπλάσια έως τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ). Οι δύο κλινικές οντότητες μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου και εμφανίζουν ένα ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Το γονίδιο του *TCF7L2* αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετημένα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΔ. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προδιαθέτει στην εμφάνιση της νόσου δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Μεταξύ άλλων έχει δειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των αγγείων μέσω ρύθμισης του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και της ανάπτυξης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επομένως, το γονίδιο *TCF7L2* θα μπορούσε να συμμετέχει και στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Μία ιταλική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιλάμβανε 1.650 συμμετέχοντες, μελέτησε την επίπτωση της επιβεβαιωμένης με αγγειογραφία στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα έγινε ανάλυση της πιθανής συσχέτισης της ΣΝ με τρεις SNPs (rs7903146, rs12255372 και rs11196205) του γονιδίου *TCF7L2*. Βρέθηκε, ότι και οι τρεις πολυμορφισμοί σχετίζονται με την επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη γενετικής σύνδεσης μεταξύ ΣΔ και αθηροσκλήρωσης (Muendlein et al. 2011). Επιπλέον ο SNP rs7903146 του γονιδίου *TCF7L2* και συγκεκριμένα το T αλληλίο, σχετίστηκε με 2,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης περιφερικής αγγειακής νόσου (ΠΑΝ) σε ασθενείς με διάγνωση ΣΔ τουλάχιστον από δεκαετίας. Όμοια συσχέτιση δεν βρέθηκε σε ασθενής με ΣΔ σχετικά πρόσφατης έναρξης (Ku et al. 2020).



**Πίνακας 2:** Πολυμορφισμοί γονιδίων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση επιπλοκών του ΣΔ2

## 5. Αντιδιαβητική Αγωγή

### 5.1 Επιπτώσεις των πολυμορφισμών στην ανταπόκριση στην αντιδιαβητική αγωγή

#### 5.1.1 Μετφορμίνη

Δεδομένου ότι η μετφορμίνη αποτελεί την πρώτη γραμμής αγωγή για την αντιμετώπιση του ΣΔ, οι περισσότερες φαρμακογενετικές μελέτες έχουν εστιάσει κυρίως στην ανεύρεση υποψήφιων γονιδίων που εμπλέκονται στην φαρμακολογική απόκριση σε αυτή. Οι έρευνες έχουν δείξει, ότι από κλινικής άποψης, τα πιο σημαντικά

γονίδια είναι αυτά που κωδικοποιούν τους μεταφορείς τύπου SLC (solute carrier-type transporters) όπως είναι ο μεταφορέας οργανικών κατιόντων 1 (*OCT1* ή *SLC22A1*), ο μεταφορέας οργανικών κατιόντων 2 (*OCT3* ή *SLC22A3*) και τα γονίδια των μεταφορέων *MATE 1* και *MATE2-K* (Heo and Choi 2019a). Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα αυτών των γενετικών τόπων στην πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης στη μετφορμίνη παραμένει μικρή. Πιο ενθαρρυντικά δεδομένα προέκυψαν από μια μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι ο SNP (rs8192675) σε ιντρόνιο του γονιδίου *SLC2A2* που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της γλυκόζης *GLUT2*, επιδρά στην ανταπόκριση στη μετφορμίνη στον ευρωπαϊκό πληθυσμό (έως και 0,33% μείωση της HbA1c) (Zhou et al. 2016). Μία μελέτη μεγάλης κλίμακας για την ανεύρεση υποψήφιων γονιδίων, ταυτοποίησε SNPs σε γονίδια που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔ2 και εμπλέκονται ταυτόχρονα και στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως τα *HNF1B* (rs11868513 G >A), *HNF4A* (rs11086926 T >G), *ABCC8* (rs4148609 G >A), *KCNJ11* (rs7124355 G >A) και *GCK* (rs2908289 G >A), τα οποία επιδρούν στην απόκριση στη μετφορμίνη (Jablonski et al. 2010).

### 5.1.2 Σουλφονουλορίες

Οι σουλφονουλορίες αποτελούν δεύτερης γραμμής θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Οι πολυμορφισμοί στα γονίδια *KCNJ11* και *ABCC8* επηρεάζουν τη φαρμακοδυναμική των σουλφονουλοριών. Κωδικοποιούν ένα κανάλι ιόντων καλίου (Kir6.2) και έναν μεταφορέα που προσδένει το ATP, γνωστό ως SUR-1, που μαζί σχηματίζουν τα  $K_{ATP}$  κανάλια. Η σουλφονουλορίες προσδένονται απευθείας σε αυτά τα κανάλια απευθείας στο SUR-1 προκαλώντας το κλείσιμο και την εκπόλωση τους, οδηγώντας τελικά σε έναν καταρράκτη από γεγονότα που οδηγούν στην απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Heo and Choi 2019b). Ο πολυμορφισμός E23K (rs5219) του γονιδίου *KCNJ11* που οδηγεί στην αντικατάσταση της γλουταμίνης από λυσίνη στην αμινοξική αλληλουχία, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενούς αποτυχίας απόκρισης στις σουλφονουλορίες σε μία μελέτη σε 525 Καυκάσιους διαβητικούς. Ως δευτερογενής αποτυχία απόκρισης στις σουλφονουλορίες ορίστηκε η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πλάσματος σε επίπεδα υψηλότερα από 300 mg/dl, παρά τη συνδυασμένη θεραπεία μετφορμίνης-σουλφονουλορίας και την κατάλληλη διατροφή, απουσία άλλων αιτιών υπεργλυκαιμίας (Sesti et al. 2006). Από την άλλη πλευρά, έχει δειχθεί βελτίωση της HbA1c μόλις δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με σουλφονουλορίες σε φορείς του K αλληλίου συγκριτικά με τους ΕΕ

ομοζυγώτες, υποδεικνύοντας έτσι καλύτερη θεραπευτική απόκριση των φορέων του K αλληλίου στη γλυκλαζίδη (Javorsky et al. 2012). Το γονίδιο *ABCC8* φέρει 3 πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την απόκριση στις σουλφονουλουρίες (rs757110 [S1369A], rs1799854 [ιντρονική] και rs1799859). Οι φορείς του παρανοσηματικού πολυμορφισμού rs757110 εμφάνισαν καλύτερη θεραπευτική απόκριση στην γλυκλαζίδη. Η συσχέτιση αυτή δεν παρουσιάστηκε ωστόσο μετά από θεραπεία μικρής διάρκειας (Feng et al. 2008). Αρκετές μελέτες υψηλής ισχύος έδειξαν αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της αγωγής με σουλφονουλουρίες σε φορείς του T αλληλίου του SNP rs7903146 του γονιδίου *TCF7L2*. Σε μία μελέτη ασθενών με ΣΔ2, που έλαβαν αγωγή με συνδυασμό μετφορμίνης και σουλφονουλουριών για τουλάχιστον έξι μήνες, αποδείχτηκε μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση των φορέων του T αλληλίου του συγκεκριμένου μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού στις σουλφονουλουρίες αλλά όχι στη μετφορμίνη, η οποία ορίστηκε ως αποτυχία μείωσης της HbA1c κάτω από 7%. Στο γονίδιο *TCF7L2* βρίσκεται και ένα δεύτερο SNP, το rs12255372, το οποίο σχετίζεται επίσης με μειωμένη απόκριση και το οποίο βρίσκεται σε ισχυρή ισορροπία σύνδεσης (LD) με το rs7903146 (Pearson et al. 2007). Σε ασυμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα, μία μελέτη (SUGAR-MGH) με 608 συμμετέχοντες, οι οποίοι είτε είχαν παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2 είτε έλεγχαν τη νόσο με απλά με τροποποίηση του τρόπου ζωής ( δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία), ανέδειξε συσχέτιση του T αλληλίου του SNP rs7903146 με μικρότερο χρόνο απόκρισης και μεγαλύτερη πτώση των επιπέδων γλυκόζης μετά τη χορήγηση γλιπιζίδης. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι οι φορείς του T αλληλίου είχαν αυξημένα επίπεδα ενεργού GLP-1 και στις δύο επισκέψεις, αποδεικνύοντας τη συσχέτιση του *TCF7L2* με το φαινόμενο των ινκρετινών (Srinivasan et al. 2018). Σε μία άλλη έρευνα, μελετήθηκε η θεραπευτική απόκριση στις σουλφονουλουρίες μετά από εξάμηνη χορήγηση, σε 87 ασθενείς με ΣΔ2 στους οποίους είχε προηγουμένως αποτύχει η μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι το μέγεθος της πτώσης της γλυκόζης νηστείας σχετίζεται με τον SNP rs163184 (T>G) του γονιδίου *KCNQ1*. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που έφεραν τον γονότυπο GG, εμφάνισαν σημαντικά μικρότερη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας (Schroner et al. 2011).

### 5.1.3 DPP4 (dipeptidylpeptidase-4) Αναστολείς

Οι ινκρετινές GLP-1 (glucagon-like peptide 1) και GIP (gastric inhibitory polypeptide) εκκρίνονται σε απόκριση στην πρόσληψη τροφής. Έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής

(1,5-2 λεπτά), επειδή αποδομούνται από και απενεργοποιούνται ταχέως από το ένζυμο DPP4. Οι DPP4 Αναστολείς παρεμποδίζουν την αποδόμηση των ινκρετινών και συνεπώς παρατείνουν την διεγερόμενη από τις ινκρετίνες έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Ordelheide et al. 2018). Το γονίδιο *TCF7L2* δρα καθοδικά του υποδοχέα των ινκρετινών και εμπλέκεται στην εξωκύττωση της ινσουλίνης. Μία μελέτη 961 ασθενών με ΣΔ2 στους οποίους χορηγήθηκε λιναγλιπτίνη, ανέλυσε τη συσχέτιση του SNP rs7903146 C>T του γονιδίου *TCF7L2* με την θεραπευτική απόκριση στην αγωγή. Η μελέτη αυτή έδειξε, ότι οι ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για το T αλληλίο (risk allele), εμφάνισαν μειωμένη βελτίωση των επιπέδων της HbA1c, συγκριτικά με τους ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για το C αλληλίο ( $p=0,0182$ ) (Zimdahl et al. 2014). Από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν πως υπάρχουν πολυμορφισμοί που αλληλεπιδρούν με άλλους πολυμορφισμούς, επηρεάζοντας τελικά την φαινοτυπική έκφραση. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση του SNP rs12686676 του γονιδίου *NR4A3* του πυρηνικού υποδοχέα Nor-1 και του SNP rs7903146 του *TCF7L2*. Έχει αποδειχθεί ότι ο SNP rs12686676 του *NR4A3* αντισταθμίζει την αντίσταση στις ινκρετίνες που προκαλείται από τον SNP rs7903146 του *TCF7L2*, αποτελώντας πιθανόν έναν υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο (Ordelheide et al. 2013). Το γονίδιο *KCNQ1* έχει επίσης συνδεθεί με το φαινόμενο των ινκρετινών. Μία αναδρομική μελέτη σε 137 Καυκάσιους με ΣΔ2, έδειξε ότι ο SNP rs163184 T>G και συγκεκριμένα το G αλληλίο, σχετίζεται με μειωμένη βελτίωση των επιπέδων της HbA1c μετά από θεραπεία με DPP4 αναστολείς (Gotthardová et al. 2017).

#### 5.1.4 Θειαζολιδινεδιόνες

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη δρώντας στο λιπώδη ιστό, τους μύες και το ήπαρ, αυξάνοντας τη χρήση της γλυκόζης και μειώνοντας τη σύνθεσή της. Ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως κατανοητός, θεωρείται όμως ότι σχετίζεται με την ενεργοποίηση των PPARs. Είναι επομένως εύκολα κατανοητό, γιατί ο PPAR $\gamma$  σαν στόχος των θειαζολιδινεδιονών, αποτελεί αντικείμενο μελετών φαρμακογενετικής (Srinivasan, Wah Yee and Giacomini 2018). Ο SNP Pro12Ala (rs1801282) του γονιδίου *PPARG* σχετίστηκε με την ανταπόκριση στην πιογλιταζόνη. Πιο συγκεκριμένα, οι φορείς του αλληλίου που φέρει το αμινοξύ αλανίνη στη θέση 12 (Ala12), εμφάνισαν καλύτερη ανταπόκριση στην αγωγή και μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c. Ο SNP Gly482Ser του γονιδίου *PGC-1* δεν εμφάνισε όμοια συσχέτιση (Hsieh et al. 2010).



### 5.1.5 Ακαρβόζη

Η ακαρβόζη αποτελεί έναν αναστολέα α-γλυκοσιδασών, που παρεμποδίζει τις α-γλυκοσιδάσες (ένζυμα του ανώτερου γαστρεντερικού) να μετατρέψουν τους πολυσακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες, καθυστερώντας έτσι την απορρόφηση της γλυκόζης (Ordelheide et al. 2018). Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη, βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα ανταπόκρισης στην ακαρβόζη ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έφεραν ένα ή περισσότερα αλληλία κινδύνου των γονιδίων *PGC-1A* (Gly482Ser), *PPARA* (G αλληλία του rs1800206), ή *HNF4A* (G αλληλία του rs2425637) (Andrulionyte et al. 2007).

### 5.1.6 Μετιγλινίδες

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής δρουν μέσω συνδεδεμένων με ATP καναλιών καλίου (K-ATP channels) στα παγκρεατικά β-κύτταρα, αυξάνοντας κατά συνέπεια την έκκριση ινσουλίνης (Ordelheide et al. 2018). Οι πολυμορφισμοί rs2237892 (T αλληλία) και rs2237895 (C αλληλία) του γονιδίου *KCNQ1* σχετίστηκαν με καλή ανταπόκριση στη ρεπαγλινίδη. (Dai et al. 2012) Όμοια, οι πολυμορφισμοί των γονιδίων *KCNJ11* (Lys23Glu) και *TCF7L2* (rs290487) συνδέθηκαν με την ανταπόκριση στο ίδιο φάρμακο (Yu et al. 2010). Ωστόσο, οι παραπάνω έρευνες είναι μικρής κλίμακας και πραγματοποιήθηκαν μόνο στον κινέζικο πληθυσμό. Είναι αναγκαίο επομένως να πραγματοποιηθούν έρευνες σε μεγαλύτερα δείγματα και άλλων πληθυσμών.

Κατηγορία αντιδιαβητικού φαρμάκου	Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Αναφορά
Μετφορμίνη	<i>SLC2A2</i>	rs8192675	Heo et al. 2019
	<i>HNF1B</i>	rs11868513	Zhou et al. 2016
	<i>HNF4A</i>	rs11086926	Zhou et al. 2016
	<i>ABCC8</i>	rs4148609	Zhou et al. 2016
	<i>KCNJ11</i>	rs7124355	Zhou et al. 2016
	<i>GCK</i>	rs2908289	Zhou et al. 2016
Σουλφονουρίες	<i>KCNJ11</i>	rs5219 (E23K)	Sesti et al. 2006
	<i>ABCC8</i>	rs757110, rs1799854, rs1799859	Feng et al. 2008
	<i>TCF7L2</i>	rs7903146 rs12255372	Pearson et al. 2007
	<i>KCNQ1</i>	rs163184	Schroner et al. 2011

DPP4 Αναστολείς	<i>TCF7L2</i>	rs7903146	Zimdahl et al. 2014
	<i>NR4A3</i>	rs12686676	Ordelheide et al. 2013
	<i>KCNQ1</i>	rs163184	Gotthardová et al. 2017
Θειαζολιδινεδιόνες	<i>PPAR-γ</i>	rs1801282 (Pro12Ala)	Hsieh et al. 2010
Ακαρβόζη	<i>PGC-1A</i>	rs8192678 (Gly482Ser)	Andrulionyte et al. 2007
	<i>PPARA</i>	rs1800206	Andrulionyte et al. 2007
	<i>HNF4A</i>	rs2425637	Andrulionyte et al. 2007
Μετιγλινίδες	<i>KCNQ1</i>	rs2237892, rs2237895	Dai et al, 2012
	<i>KCNJ11</i>	Lys23Glu	Yu et al. 2010
	<i>TCF7L2</i>	rs290487	Yu et al. 2010

**Πίνακας 3:** Πολυμορφισμοί γονιδίων που επηρεάζουν την ανταπόκριση στην αντιδιαβητική αγωγή

## 5.2 Θεραπευτικοί Στόχοι

Διάφορες κατηγορίες φαρμάκων έχουν λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του ΣΔ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα φάρμακα έχουν θεωρηθεί η κυριότερη αιτία μη συμμόρφωσης στην αντι-διαβητική αγωγή. Μη συμμόρφωση στην αγωγή οδηγεί σε ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο και αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Επιπλέον, ακόμη και ο συνδυασμός θεραπειών δεν μπορεί να στοχεύσει σε όλα τα μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία και αποτυγχάνουν να αναχαιτίσουν την πρόοδο της νόσου. Καθίσταται λοιπόν σαφές, ότι η ανακάλυψη νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 είναι αναγκαία (Chikara et al. 2018). Όπως ήδη αναφέρθηκε, η γλυκοκινάση είναι μια εξοκινάση και φυσιολογικό υπόστρωμά της είναι η γλυκόζη. Στα β-κύτταρα του παγκρέατος η γλυκοκινάση παίζει κύριο ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης, ενώ στα ηπατοκύτταρα ρυθμίζει τη χρήση της γλυκόζης. Έρευνες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση της γλυκοκινάσης αυξάνει τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης, οδηγώντας σε χαμηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος. Πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για την ανεύρεση ενός μορίου αγωνιστή της γλυκοκινάσης (GKA), προκειμένου να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του ΣΔ2 (Niswender et al. 1997).

Διάφοροι ενεργοποιητές γλυκοκινάσης έχουν σχεδιαστεί και δοκιμαστεί από την ανακάλυψη του πρώτου εκπροσώπου αυτής της τάξης το 2003 (Grimsby et al. 2003). Πρόκειται για μόρια μικρού μεγέθους, τα οποία προσδένονται με αυξημένη συνάφεια σε μία αλλοστερική θέση του ενζύμου, οδηγώντας σε ενεργοποίηση της γλυκοκινάσης. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι στην ίδια θέση του ενζύμου, συσσωρεύονται οι περισσότερες ενεργοποιητικές μεταλλάξεις. Τα μόρια της κατηγορίας αυτής μπορούν να ταξινομηθούν είτε ανάλογα με τη χημική δομή τους είτε ανάλογα με τον τόπο δράσης τους (ηπατοεκλεκτικά και συστηματικά). Επιπλέον, οι πλήρεις αγωνιστές θα πρέπει να διακριθούν από τους μερικούς αγωνιστές όπως είναι ο PF-04937319. Όπως ήταν αναμενόμενο, μόνο η μειοψηφία των GKAs έφτασε στο στάδιο των κλινικών δοκιμών (Toulis et al. 2020). Στη φάση Ib μίας τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής μελέτης με 15 συμμετέχοντες με ήπιας μορφής ΣΔ2, ο GKA piragliatin (RO4389620), βρέθηκε ότι προκαλεί μία των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, τόσο σε συνθήκες νηστείας όσο και σε κορεσμένη κατάσταση ( $P < 0.01$ ), μέσω αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και χρήσης της γλυκόζης (Bonadonna et al. 2010). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GKA MK-0941 μελετήθηκε σε μία διπλή-τυφλή μελέτη με 587 ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με ινσουλίνη. Μέχρι την 14<sup>η</sup> εβδομάδα, παρατηρήθηκε μείωση κατά 0.8% των επιπέδων της HbA1c, μαζί με σημαντική μείωση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης (περίπου 40 mg ή 2,2 mmol/L). Ωστόσο, έως τις 30 εβδομάδες, αυτή η απόκριση δε διατηρήθηκε. Επιπλέον, ο MK-0941 σχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση υπογλυκαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και υπέρτασης (Meininger et al. 2011). Σε μία μελέτη προσδιορισμού του εύρους δόσης με 458 ασθενείς με ΣΔ2, ελέγχθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του GKA AZD1656, σαν επικουρική αγωγή στη χρήση μετφορμίνης. Στο διάστημα των 4 μηνών, η HbA1c εμφάνισε σημαντική μείωση συγκρινόμενη με αυτή από τη χρήση γλιπιζίδης, ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δε διατηρήθηκε μετά τους επόμενους δύο μήνες, ενώ παράλληλα εμφανίστηκε και αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (Wilding et al. 2013). Ένας συστηματικός μερικός αγωνιστής γλυκοκινάσης, ο PF-04937319, μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τον προσδιορισμό του εύρους της δόσης σε 639 ενήλικες με ΣΔ2 σαν επιπρόσθετο φάρμακο στη μετφορμίνη, δείχνοντας την ίδια αποτελεσματικότητα με τη σιταγλιπτίνη αναφορικά με την ικανότητα μείωσης των επιπέδων γλυκόζης σε διάστημα 3 μηνών, όταν χορηγήθηκε σε δόση των 100mg (Amin et al. 2015). Σχήματα με μείωση της δόσης στο μισό, σε μία επακόλουθη μελέτη δύο εβδομάδων, έδειξαν υποσχόμενα αποτελέσματα αναφορικά με

την ασφάλεια και την ανοχή. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπογλυκαιμία (Denney et al. 2016). Ο GKA AMG 151 (ARRY-403) αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσης IIa με 236 ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι λάμβαναν αγωγή με μετφορμίνη. Βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, όταν χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως, παράλληλα προκάλεσε ωστόσο υπογλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαμία (Katz et al. 2016). Πιο πρόσφατα, ένας τέταρτης γενιάς GKA, η dorzagliatin (Sinogliatin, HMS5552), ένας νέος διπλής δράσης αλλοστερικός GKA, αρχικά αναπτύχθηκε έχοντας ως βάση την piragliatin και τελικά αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη φάσης 2 διπλή τυφλή μελέτη σε 258 ασθενείς με ΣΔ2 (Zhu D et al. 2018a). Την 12<sup>η</sup> εβδομάδα παρατηρήθηκε σημαντικότερη μείωση των επιπέδων της HbA1c συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν από τη χορήγηση του placebo (0.8% με τη δόση των 50 mg και ~ 1.1% με τη δόση των 75 mg). Η θεραπεία με Dorzagliatin επηρέασε τα επίπεδα γλυκόζης στις δύο ώρες μεταγευματικά, σε αντίθεση με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα στους ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή, γεγονός που ερμηνεύτηκε ως απόδειξη της ανάγκης χρήσης της ουσίας χωρίς στη νόσο. Επιπλέον, δεν σημειώθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ουσία ούτε βαριά υπογλυκαιμία (Zhu D et al. 2018b). Ακόμη, σε μία μελέτη 4 εβδομάδων σε 24 ασθενείς με ΣΔ2, βρέθηκε ότι η ουσία βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων (Zhu X et al. 2018). Έρευνες πάνω στην dorzagliatin βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη (NCT03173391 και NCT03141073). Η αποτελεσματικότητα, η ανθεκτικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου είναι ακόμα υπό διερεύνηση (Scheen 2018). Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν σημειωθεί με ένα άλλο νέο ηπατοεκλεκτικό μόριο, το TTP399. Το μόριο αυτό βρέθηκε ότι προσδένεται κατευθείαν στη γλυκοκινάση με τον ίδιο τρόπο που προσδένεται η γλυκόζη και είναι ικανό να μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης χωρίς να επηρεάζει τη γλυκοζοεξαρτώμενη μετακίνηση της γλυκοκινάσης (Egan and Vella 2019). Μία εξάμηνη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (φάση 2b, δοκιμή AGATA), μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ουσίας στις δόσεις 400 και 800 mg, συγκριτικά με τη σιταγλιπτίνη και το placebo, σε 190 ασθενείς με ΣΔ2 υπό αγωγή με μετφορμίνη. Το κύριο εύρημα ήταν η μείωση κατά 0.9% της HbA1c στη δόση των 800mg στους έξι μήνες, μία μείωση που άρχισε να γίνεται αισθητή μετά τους 3 μήνες θεραπείας. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι αυτή η αργή έναρξη εμφάνισης της δράσης του φαρμάκου στη δοκιμή AGATA ήταν διαφορετική από αυτή στις προηγούμενες κλινικές δοκιμές (φάσεις Ib/IIa), στις οποίες το υπογλυκαιμικό

αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίς. Δεν εμφανίστηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και κυρίως η επίπτωση της συμπωματικής υπογλυκαιμίας ήταν πολύ χαμηλότερη συγκριτικά με αυτή που παρατηρήθηκε από τη σιταγλιπτίνη. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η θεραπεία με το μόριο TTP399 οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL-c, είχε ουδέτερη επίδραση στα τριγλυκερίδια και την χοληστερόλη και οδήγησε σε σημαντική μείωση βάρους σε αυτούς που ζύγιζαν πάνω από 100 kg (Vella et al. 2019). Τέλος, διάφοροι άλλοι GKAs (ADV-1002401, TMG-123 και LY2608204 (globagliatin), έχουν ενταχθεί στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, τα δεδομένα όμως για αυτούς είναι προς το παρόν ανεπαρκή (Li et al. 2020).

Ουσία	N συμμετεχόντων	Προηγούμενη θεραπεία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Μελέτη
piragliatin (RO4389620)	15	καμία	καμία	Bonadonna et al. 2010
MK-0941	587	Ινσουλίνη +/- μετφορμίνη	υπογλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπέρταση, απώλεια αποτελεσματικότητας	Meininger et al. 2011
AZD1656	458	μετφορμίνη	υπερτριγλυκεριδαιμία	Wilding et al. 2013
PF-04937319	639	Μετφορμίνη +/- γλιμεπιρίδη +/- σιταγλιπτίνη	υπογλυκαιμία	Amin et al. 2015
AMG 151 (ARRY-403)	236	μετφορμίνη	υπογλυκαιμία υπερτριγλυκεριδαιμία	Katz et al. 2016
dorzagliatin (Sinogliatin, HMS5552)	258	Μετφορμίνη ή καμία	καμία	Zhu et al. 2018
TTP399	190	Μετφορμίνη/Σιταγλιπτίνη	καμία	Vella et al. 2019

**Πίνακας 4:** Σύνοψη των κύριων κλινικών δοκιμών με GKAs

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία χρόνια μεταβολική ασθένεια που προκαλείται είτε από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης είτε ανεπαρκή δράση της είτε και τα δύο.

Ταξινομείται σε ΣΔ1, ΣΔ2, Διαβήτη κύησης και άλλες μορφές ΣΔ που προκαλούνται από διάφορες αιτίες. Τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών όπως καρδιαγγειακές επιπλοκές, διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια ή νευροπάθεια εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Zheng, Ley, and Hu 2018). Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF 2019), το 2019 έπασχαν από τη νόσο 463 εκατομμύρια ενήλικες ασθενείς παγκοσμίως, εκ των οποίων το 9.3% είχε ηλικία μεταξύ 20-79 ετών, ενώ ταυτόχρονα ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη συνεχώς αυξάνεται, γεγονός που τον καθιστά ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας αλλά και κοινωνικό πρόβλημα (IDF Atlas 9th edition and other resources, 2019). Πρόκειται για μία σύνθετη πολυπαραγοντική ασθένεια η οποία είναι το αποτέλεσμα της συνδυασμένης δράσης της γενετικής προδιάθεσης και της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Morris et al. 2012). Διάφοροι γενετικοί παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με τη νόσο μέσω γενετικών ή επιδημιολογικών μελετών. Με την ευρεία εφαρμογή των μελετών σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS μελέτες), ένας μεγάλος αριθμός γενετικών μεταλλαγών έχουν συσχετιστεί με προδιάθεση εκδήλωσης της νόσου τα τελευταία χρόνια (Fuchsberger et al. 2016). Αν και έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος αναφορικά με την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της νόσου, η ακριβής συνεισφορά των γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση της καθώς και η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων παραμένουν ακόμη ασαφείς και χρήζουν πιο εκτεταμένης μελέτης. Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και έχουν συσχετιστεί με προδιάθεση για την εκδήλωση της νόσου. Ταυτόχρονα μελετήθηκαν γενετικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και προδιαθέτουν στην εκδήλωση επιπλοκών της νόσου ή επηρεάζουν την ανταπόκριση στην καθιερωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα δύο κυριότερα γονίδια που εμπλέκονται στη γλυκόλυση και έχουν συνδεθεί με το γενετικό υπόβαθρο της νόσου είναι το γονίδιο της γλυκοκινάσης (*GCK*) και της ρυθμιστικής πρωτεΐνης της γλυκοκινάσης (*GCKR*) (Qi et al. 2009). Αναφορικά με τη γλυκονεογένεση, μελετήθηκαν τα γονίδια *G6PC2*, *TCF7L2*, *PPAR-γ*, *HNF4A* και *KLF14*. Το γονίδιο *TCF7L2* αποτελεί μέχρι σήμερα το γονίδιο που εμφανίζει την ισχυρότερη συσχέτιση για την εκδήλωση της νόσου (Cauchi and Froguel 2008), καθώς εμπλέκεται σε διάφορα παθοφυσιολογικά μονοπάτια και ο πολυμορφισμός rs7903146

αποτελεί τον καλύτερα κλινικά μελετημένο πολυμορφισμό (Grant 2019). Παράλληλα, το ίδιο γονίδιο σχετίστηκε ισχυρά και με την ανάπτυξη των επιπλοκών της νόσου όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Sudchada and Scarpace 2014), η διαβητική νεφροπάθεια (Wei et al. 2018) , η διαβητική νευροπάθεια (Lu et al. 2017) καθώς και με τις μακροαγγειακές επιπλοκές (Muendlein et al. 2011) καθώς επίσης και με την ανταπόκριση στις σουλφονουλουρίες (Song et al. 2017) , στους DPP4 αναστολείς (Zimdahl et al. 2014) και τις μετιγλινίδες (Yu et al. 2010). Το γονίδιο *PPAR-γ* αποτελεί επίσης ένα από τα πρώτα σημαντικά γονίδια που συνδέθηκαν με τη νόσο, από την εποχή των μικρής κλίμακας μελετών συσχέτισης (πολυμορφισμός Pro12Ala) (Altshuler et al. 2000b), μια σύνδεση που αργότερα επιβεβαιώθηκε και από τις μελέτες GWAS. Όμοια με το *TCF7L2*, εκτός από την προδιάθεση για εκδήλωση της νόσου, το γονίδιο *PPAR-γ* συσχετίστηκε με κάποιες από τις επιπλοκές, όπως η διαβητική νεφροπάθεια (Satirapoj, Tasanavipas, and Supasyndh 2019) και με την ανταπόκριση στις θειαζολιδινεδιόνες (Srinivasan, Wah Yee and Giacomini 2018). Αξίζει να σημειωθεί, ότι ο *PPAR-γ* αποτελεί ουσιαστικά στόχο δράσης των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής (Hsieh et al. 2010). Επιπρόσθετα μελετήθηκαν πολυμορφισμοί γονιδίων που εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης, την έκκριση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (*KCNQ1*, *CDKAL1*, *KCNJ11*, *MTNR1B* και *CDKN2A/B*), καθώς στην κατηγορία αυτή ανήκουν γονίδια που έχει βρεθεί ότι συνεισφέρουν σημαντικά στην κληρονομική προδιάθεση για εκδήλωση ΣΔ2 ενώ παράλληλα εμπλέκονται έμμεσα και στα μονοπάτια μεταβολισμού της γλυκόζης. Σημαντική είναι η συνεισφορά τόσο στην παθοφυσιολογία της νόσου, όσο και στην γενετική προδιάθεση εκδήλωσης της, του γονιδίου *KCNJ11*. Αποτελεί κι αυτό, μαζί με τα γονίδια *TCF7L2* και *PPAR-γ* ένα από τα πρώτα γονίδια που συσχετίστηκαν με τον ΣΔ2 (Anna L. Gloyn et al. 2003). Το γονίδιο *KCNJ11*, όμοια με τα άλλα δύο γονίδια, εκτός από τη νόσο αυτή καθαυτή, συνδέθηκε και με τις επιπλοκές της και συγκεκριμένα με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (N. J. Liu et al. 2015) και την διαβητική νευροπάθεια (Lu et al. 2017), καθώς και με την ανταπόκριση σε διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων όπως η μετφορμίνη (Zhou et al. 2016), οι σουλφονουλουρίες (Javorsky et al. 2012) και οι μετιγλινίδες (Yu et al. 2010). Αναφορικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2, έχει αναγνωριστεί εδώ και μία δεκαετία περίπου, ότι υπάρχει διαφορετική ανταπόκριση των ασθενών στα εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα, αποδεικνύοντας ουσιαστικά την ανάγκη προσαρμογής της θεραπευτικής αγωγής στον κάθε ασθενή ξεχωριστά και ανοίγοντας το δρόμο για μια

πιο εξατομικευμένη προσέγγιση της νόσου (individualization of diabetes prevention and treatment), που θα λαμβάνει υπόψιν το γενετικό υπόβαθρο του εκάστοτε ασθενούς. (Maruthur et al. 2014) Πράγματι, φαρμακογενωμικές μελέτες έχουν εντοπίσει στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το γονιδιακό προφίλ του ασθενούς, την εξέλιξη της νόσου και το γλυκαιμικό προφίλ του (Jablonski et al. 2010b). Οι αγωνιστές της γλυκοκινάσης (GKAs), αποτελούν μία νέα υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή με κάποιες σχετικές κλινικές μελέτες να βρίσκονται αυτή την στιγμή υπό εξέλιξη. Κάποιες από τις ουσίες που έχουν διερευνηθεί έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα αναφορικά με την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου, ωστόσο συνδέθηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικότερη τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. ( Li et al. 2020)

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ακριβέστερη σύνδεση των γενετικών τόπων που αναδείχθηκαν μέσω των GWAS μελετών με την παθοφυσιολογία της νόσου. Επιπλέον, έρευνες στον τομέα της φαρμακογενωμικής είναι αναγκαίες, προκειμένου να καθοριστεί σε ποιο βαθμό το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές αποφάσεις του κλινικού γιατρού. Παράλληλα, μέσα από αυτές τις μελέτες είναι δυνατόν να αναδειχθούν βιολογικά μονοπάτια και γονίδια που θα μπορούσαν να αποτελέσουν νέους θεραπευτικούς στόχους, δεδομένου ότι οι υπάρχουσες εγκεκριμένες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές στο σύνολο των ασθενών, ενώ παράλληλα έχουν συσχετιστεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρεμποδίζουν τη συμμόρφωση τους σε αυτές, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Είναι λοιπόν φανερό, ότι το γονιδιακό προφίλ του ασθενούς μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη, στην έγκαιρη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου, ανοίγοντας το δρόμο για μια πιο εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση στην κλινική πράξη.



## Βιβλιογραφία

- A, Bonnefond et al. 2012. “Rare MTNR1B Variants Impairing Melatonin Receptor 1B Function Contribute to Type 2 Diabetes.” *Nature genetics* 44(3): 297–301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286214/> (July 15, 2021).
- A, Egan, and Vella A. 2019. “TTP399: An Investigational Liver-Selective Glucokinase (GK) Activator as a Potential Treatment for Type 2 Diabetes.” *Expert opinion on investigational drugs* 28(9): 741–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398075/> (July 17, 2021).
- A, Vella et al. 2019. “Targeting Hepatic Glucokinase to Treat Diabetes with TTP399, a Hepatoselective Glucokinase Activator.” *Science translational medicine* 11(475). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651321/> (July 17, 2021).
- A, Xue et al. 2018. “Genome-Wide Association Analyses Identify 143 Risk Variants and Putative Regulatory Mechanisms for Type 2 Diabetes.” *Nature communications* 9(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054458/> (July 6, 2021).
- AA, Christensen, and Gannon M. 2019. “The Beta Cell in Type 2 Diabetes.” *Current diabetes reports* 19(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399863/> (July 27, 2021).
- AJ, Scheen. 2018. “New Hope for Glucokinase Activators in Type 2 Diabetes?” *The lancet. Diabetes & endocrinology* 6(8): 591–93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735393/> (July 17, 2021).
- Al-Daghri, Nasser M. et al. 2017. “Susceptibility to Type 2 Diabetes May Be Modulated by Haplotypes in G6PC2, a Target of Positive Selection.” *BMC Evolutionary Biology* 17(1): 1–14. <https://bmcecolol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12862-017-0897-z> (June 29, 2021).
- Almgren, P. et al. 2011. “Heritability and Familiality of Type 2 Diabetes and Related Quantitative Traits in the Botnia Study.” *Diabetologia* 54(11): 2811–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826484/> (April 23, 2021).
- Alsmadi, Osama et al. 2008. “Genetic Study of Saudi Diabetes (GSSD): Significant Association of the KCNJ11 E23K Polymorphism with Type 2 Diabetes.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 24(2): 137–40. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.777> (July 14, 2021).
- Altshuler, David et al. 2000a. “The Common PPAR $\gamma$  Pro12Ala Polymorphism Is Associated with Decreased Risk of Type 2 Diabetes.” *Nature Genetics* 26(1): 76–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973253/> (April 25, 2021).
- . 2000b. “The Common PPAR $\gamma$  Pro12Ala Polymorphism Is Associated with Decreased Risk of Type 2 Diabetes.” *Nature Genetics* 26(1): 76–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973253/> (July 2, 2021).
- AM, Ordelheide et al. 2013. “Nor-1, a Novel Incretin-Responsive Regulator of Insulin Genes and Insulin Secretion.” *Molecular metabolism* 2(3): 243–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24044104/> (July 13, 2021).
- AM, Ordelheide, Hrabě de Angelis M, Häring HU, and Staiger H. 2018. “Pharmacogenetics of Oral Antidiabetic Therapy.” *Pharmacogenomics* 19(6): 577–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580198/> (July 13, 2021).
- AP, Morris et al. 2012. “Large-Scale Association Analysis Provides Insights into the Genetic Architecture and Pathophysiology of Type 2 Diabetes.” *Nature genetics* 44(9): 981–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22885922/> (July 19, 2021).

- B, Claustrat, and Leston J. 2015. "Melatonin: Physiological Effects in Humans." *Neuro-Chirurgie* 61(2–3): 77–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908646/> (July 14, 2021).
- Baerenwald, D. A. et al. 2013. "Multiple Functional Polymorphisms in the G6PC2 Gene Contribute to the Association with Higher Fasting Plasma Glucose Levels." *Diabetologia* 56(6): 1306–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23508304/> (June 28, 2021).
- Bailey, Clifford J., and Robert C. Turner. 1996. "Metformin" ed. Alastair J.J. Wood. *New England Journal of Medicine* 334(9): 574–79. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199602293340906> (April 14, 2021).
- Beer, Nicola L. et al. 2009. "The P446L Variant in GCKR Associated with Fasting Plasma Glucose and Triglyceride Levels Exerts Its Effect through Increased Glucokinase Activity in Liver." *Human Molecular Genetics* 18(21): 4081–88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643913/> (June 15, 2021).
- Benrahma, Houda et al. 2014. "Association Analysis of IGF2BP2 , KCNJ11 , and CDKAL1 Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus in a Moroccan Population: A Case–Control Study and Meta-Analysis." *Biochemical Genetics* 2014 52:9 52(9): 430–42. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10528-014-9658-5> (July 14, 2021).
- Bhaskar, Lakkakula V.K.S., Sultana Mahin, Raju Thankabai Ginila, and Periyasamy Soundararajan. 2013. "Role of the ACE ID and PPARG P12A Polymorphisms in Genetic Susceptibility of Diabetic Nephropathy in a South Indian Population." *Nephro-Urology Monthly* 5(3): 813–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282791/> (July 4, 2021).
- Bosma, Karin J. et al. 2020. "Pancreatic Islet Beta Cell-Specific Deletion of G6pc2 Reduces Fasting Blood Glucose." *Journal of Molecular Endocrinology* 64(4): 235–48. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213654/> (June 28, 2021).
- Bouatia-Najji, Nabila et al. 2008. "A Polymorphism within the G6PC2 Gene Is Associated with Fasting Plasma Glucose Levels." *Science* 320(5879): 1085–88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18451265/> (June 28, 2021).
- . 2009. "A Variant near MTNR1B Is Associated with Increased Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes Risk." *Nature Genetics* 41(1): 89–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060909/> (April 30, 2021).
- Brouwers, Martijn C.G.J. et al. 2015a. "Modulation of Glucokinase Regulatory Protein: A Double-Edged Sword?" *Trends in Molecular Medicine* 21(10): 583–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432016/> (March 31, 2021).
- . 2015b. "Modulation of Glucokinase Regulatory Protein: A Double-Edged Sword?" *Trends in Molecular Medicine* 21(10): 583–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432016/> (June 15, 2021).
- Buraczynska, Monika et al. 2011. "Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Polymorphism and Complication/Comorbidity Profile in Type 2 Diabetes Patients." *Diabetes Research and Clinical Practice* 93(3): 390–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641671/> (July 4, 2021).
- . 2014. "Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Polymorphism and Clinical Phenotype in End-Stage Renal Disease Patients." *Molecular Biology Reports* 41(6): 4063–68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24574000/> (July 4, 2021).
- C, Fuchsberger et al. 2016. "The Genetic Architecture of Type 2 Diabetes." *Nature* 536(7614): 41–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398621/> (July 19, 2021).

- Cahn, Avivit, and Itamar Raz. 2013. "Emerging Gliptins for Type 2 Diabetes." *Expert Opinion on Emerging Drugs* 18(2): 245–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23725569/> (April 19, 2021).
- Cai, Junxiu et al. 2019. "Interaction between Dietary Patterns and TCF7L2 Polymorphisms on Type 2 Diabetes Mellitus among Uyghur Adults in Xinjiang Province, China." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 12: 239–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858716/> (June 30, 2021).
- Cauchi, S. et al. 2012. "European Genetic Variants Associated with Type 2 Diabetes in North African Arabs." *Diabetes and Metabolism* 38(4): 316–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22463974/> (May 30, 2021).
- Cauchi, Stéphane et al. 2008. "The Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes May Be Modulated by Obesity Status: Implications for Association Studies." *BMC Medical Genetics* 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18498634/> (May 30, 2021).
- "Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014 - Αναζήτηση Google." <https://www.google.com/search?q=Centers+for+Disease+Control+and+Prevention.+National+Diabetes+Statistics+Report%3A+Estimates+of+Diabetes+and+Its+Burden+in+the+United+States%2C+2014.+Atlanta%3A+U.S.+Department+of+Health+and+Human+Services%3B+2014&rlz=1C1KD> (March 18, 2021).
- Cerf, Marlon E. 2013. "Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance." *Frontiers in Endocrinology* 4(MAR). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542897/> (March 22, 2021).
- Chan, Kei Hang K. et al. 2013. "Common Genetic Variants in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  (PPARG) and Type 2 Diabetes Risk among Women's Health Initiative Postmenopausal Women." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386649/> (July 2, 2021).
- Chen, Ji et al. 2019. "Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Africa." *Diabetologia* 62(7): 1204–11.
- Chen, Wei-Min et al. 2008. "Variations in the G6PC2/ABCB11 Genomic Region Are Associated with Fasting Glucose Levels." *Journal of Clinical Investigation* 118(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18521185/> (June 28, 2021).
- Cho, Yoon Shin et al. 2012. "Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Eight New Loci for Type 2 Diabetes in East Asians." *Nature Genetics* 44(1): 67–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22158537/> (July 3, 2021).
- Christensen, Ashley A., and Maureen Gannon. 2019. "The Beta Cell in Type 2 Diabetes." *Current Diabetes Reports* 19(9). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399863/> (March 23, 2021).
- Ciccacci, Cinzia et al. 2013. "TCF7L2 Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes: Association with Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy." *Acta Diabetologica* 50(5): 789–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843023/> (July 5, 2021).
- "Classification of Diabetes Mellitus." <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus> (March 15, 2021).
- Cook, James P., and Andrew P. Morris. 2016. "Multi-Ethnic Genome-Wide Association Study Identifies Novel Locus for Type 2 Diabetes Susceptibility." *European Journal of Human Genetics* 24(8): 1175–80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189021/> (June 30,

- 2021).
- CU, Heo, and Choi CI. 2019a. “Current Progress in Pharmacogenetics of Second-Line Antidiabetic Medications: Towards Precision Medicine for Type 2 Diabetes.” *Journal of clinical medicine* 8(3): 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901912/> (July 6, 2021).
- . 2019b. “Current Progress in Pharmacogenetics of Second-Line Antidiabetic Medications: Towards Precision Medicine for Type 2 Diabetes.” *Journal of clinical medicine* 8(3): 393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901912/> (July 7, 2021).
- Czech, Michael P. 2017. “Insulin Action and Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes.” *Nature Medicine* 23(7): 804–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697184/> (March 24, 2021).
- . 2020. “Mechanisms of Insulin Resistance Related to White, Beige, and Brown Adipocytes.” *Molecular Metabolism* 34: 27–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180558/> (March 24, 2021).
- D, Zhou et al. 2009. “The E23K Variation in the KCNJ11 Gene Is Associated with Type 2 Diabetes in Chinese and East Asian Population.” *Journal of human genetics* 54(7): 433–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19498446/> (July 14, 2021).
- D, Zhu et al. 2018a. “Dorzagliatin Monotherapy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Dose-Ranging, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study.” *The lancet. Diabetes & endocrinology* 6(8): 627–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735394/> (July 17, 2021).
- . 2018b. “Dorzagliatin Monotherapy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Dose-Ranging, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study.” *The lancet. Diabetes & endocrinology* 6(8): 627–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735394/> (July 20, 2021).
- DA, Chistiakov et al. 2011. “The Carriage of Risk Variants of CDKAL1 Impairs Beta-Cell Function in Both Diabetic and Non-Diabetic Patients and Reduces Response to Non-Sulfonylurea and Sulfonylurea Agonists of the Pancreatic KATP Channel.” *Acta diabetologica* 48(3): 227–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21611789/> (July 15, 2021).
- DD, Wang, Chen X, Yang Y, and Liu CX. 2018. “Association of K Ir 6.2 Gene Rs5219 Variation with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 21,464 Individuals.” *Primary care diabetes* 12(4): 345–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685723/> (July 14, 2021).
- Dentin, Renaud, Jean Girard, and Catherine Postic. 2005. “Carbohydrate Responsive Element Binding Protein (ChREBP) and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c (SREBP-1c): Two Key Regulators of Glucose Metabolism and Lipid Synthesis in Liver.” In *Biochimie*, Elsevier, 81–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15733741/> (March 31, 2021).
- Dietrich, Stefan et al. 2019. “Gene-Lifestyle Interaction on Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review.” *Obesity Reviews* 20(11): 1557–71.
- Dupuis, Josée et al. 2010. “New Genetic Loci Implicated in Fasting Glucose Homeostasis and Their Impact on Type 2 Diabetes Risk.” *Nature Genetics* 42(2): 105–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081858/> (April 30, 2021).
- Eisenbarth, George S. 2007. “Update: Update in Type 1 Diabetes.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(7): 2403–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616634/> (March 18, 2021).
- Ek, J. et al. 2001. “Studies of the Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-

- Activated Receptor- $\Gamma$ 2 (PPAR- $\Gamma$ 2) Gene in Relation to Insulin Sensitivity among Glucose Tolerant Caucasians.” *Diabetologia* 44(9): 1170–76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11596673/> (July 2, 2021).
- Ekelund, M. et al. 2012. “Genetic Prediction of Postpartum Diabetes in Women with Gestational Diabetes Mellitus.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 97(3): 394–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591707/> (July 1, 2021).
- ER, Pearson et al. 2007. “Variation in TCF7L2 Influences Therapeutic Response to Sulfonylureas: A GoDARTs Study.” *Diabetes* 56(8): 2178–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519421/> (July 13, 2021).
- F, Peng et al. 2013. “The Relationship between Five Widely-Evaluated Variants in CDKN2A/B and CDKAL1 Genes and the Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis.” *Gene* 531(2): 435–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012816/> (July 15, 2021).
- F, Takeuchi et al. 2009. “Confirmation of Multiple Risk Loci and Genetic Impacts by a Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in the Japanese Population.” *Diabetes* 58(7): 1690–99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401414/> (July 16, 2021).
- Fan, Zhenqian et al. 2016. “Association of the Transcription Factor 7 like 2 (TCF7L2) Polymorphism with Diabetic Nephropathy Risk: A Meta-Analysis.” *Medicine (United States)* 95(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26986145/> (July 4, 2021).
- Flannick, Jason, and Jose C. Florez. 2016. “Type 2 Diabetes: Genetic Data Sharing to Advance Complex Disease Research.” *Nature Reviews Genetics* 17(9): 535–49. <https://www.nature.com/articles/nrg.2016.56> (April 25, 2021).
- Fu, Da et al. 2013. “Genetic Polymorphism of Glucokinase on the Risk of Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Regulation: Evidence Based on 298, 468 Subjects.” *PLoS ONE* 8(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012816/> (May 30, 2021).
- G, Chikara et al. 2018. “A Narrative Review of Potential Future Antidiabetic Drugs: Should We Expect More?” *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB* 33(2): 121–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651202/> (July 16, 2021).
- G, Sesti et al. 2006. “The E23K Variant of KCNJ11 Encoding the Pancreatic Beta-Cell Adenosine 5'-Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Subunit Kir6.2 Is Associated with an Increased Risk of Secondary Failure to Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91(6): 2334–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16595597/> (July 7, 2021).
- Galicia-Garcia, Unai et al. 2020. “Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus.” *International Journal of Molecular Sciences* 21(17): 1–34.
- Gao, Kaiping et al. 2016. “Polymorphisms in Four Genes (KCNQ1 Rs151290, KLF14 Rs972283, GCKR Rs780094 and MTNR1B Rs10830963) and Their Correlation with Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese in Henan Province, China.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927145/> (June 15, 2021).
- Gastaldelli, Amalia, Melania Gaggini, and Ralph A. DeFronzo. 2017. “Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results from the San Antonio Metabolism Study.” *Diabetes* 66(4): 815–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052966/> (March 24, 2021).
- GE, Meininger et al. 2011. “Effects of MK-0941, a Novel Glucokinase Activator, on Glycemic Control in Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes.” *Diabetes care* 34(12): 2560–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994424/> (July 17, 2021).

- Gloyn, A. L. et al. 2001. "Association Studies of Variants in Promoter and Coding Regions of Beta-Cell ATP-Sensitive K-Channel Genes SUR1 and Kir6.2 with Type 2 Diabetes Mellitus (UKPDS 53)." *Diabetic Medicine* 18(3): 206–12.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1464-5491.2001.00449.x> (July 14, 2021).
- Gloyn, Anna L. 2003. "Glucokinase (GCK) Mutations in Hyper- and Hypoglycemia: Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemia of Infancy." *Human Mutation* 22(5): 353–62.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14517946/> (May 30, 2021).
- . 2003. "Large-Scale Association Studies of Variants in Genes Encoding the Pancreatic  $\beta$ -Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) Confirm That the KCNJ11 E23K Variant Is Associated with Type 2 Diabetes." *Diabetes* 52(2): 568–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540637/> (April 25, 2021).
- Gonen, Mustafa Sait et al. 2012. "Effects of Single Nucleotide Polymorphisms in KATP Channel Genes on Type 2 Diabetes in a Turkish Population." *Archives of Medical Research* 43(4): 317–23.
- Gouda, Hebe N. et al. 2010. "The Association between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\Gamma$ 2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis." *American Journal of Epidemiology* 171(6): 645–55.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20179158/> (July 2, 2021).
- Grant, Struan F.A. et al. 2006. "Variant of Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Confers Risk of Type 2 Diabetes." *Nature Genetics* 38(3): 320–23.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16415884/> (April 25, 2021).
- Groves, Christopher J. et al. 2006. "Association Analysis of 6,736 U.K. Subjects Provides Replication and Confirms TCF7L2 as a Type 2 Diabetes Susceptibility Gene with a Substantial Effect on Individual Risk." *Diabetes* 55(9): 2640–44.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16936215/> (June 30, 2021).
- H, Huopio et al. 2013. "Association of Risk Variants for Type 2 Diabetes and Hyperglycemia with Gestational Diabetes." *European journal of endocrinology* 169(3): 291–97.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23761423/> (July 15, 2021).
- H, Unoki et al. 2008. "SNPs in KCNQ1 Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes in East Asian and European Populations." *Nature genetics* 40(9): 1098–1102.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711366/> (July 14, 2021).
- H, Zimdahl et al. 2014. "Influence of TCF7L2 Gene Variants on the Therapeutic Response to the Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitor Linagliptin." *Diabetologia* 57(9): 1869–75.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24906949/> (July 13, 2021).
- Halban, Philippe A. et al. 2014. " $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment." *Diabetes Care* 37(6): 1751–58.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812433/> (March 23, 2021).
- Han, Hye Sook et al. 2016. "Regulation of Glucose Metabolism from a Liver-Centric Perspective." *Experimental and Molecular Medicine* 48(3): e218-10.  
<http://dx.doi.org/10.1038/emm.2015.122>.
- Han, Jonathan, Leonardo Lando, Dorota Skowronska-Krawczyk, and Daniel L. Chao. 2019. "Genetics of Diabetic Retinopathy." *Current Diabetes Reports* 19(9).  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31359159/> (July 5, 2021).
- Helgason, Agnar et al. 2007. "Refining the Impact of TCF7L2 Gene Variants on Type 2

- Diabetes and Adaptive Evolution.” *Nature Genetics* 39(2): 218–25.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206141/> (June 30, 2021).
- Hosokawa, H., B. E. Corkey, and J. L. Leahy. 1997. “Beta-Cell Hypersensitivity to Glucose Following 24-h Exposure of Rat Islets to Fatty Acids.” *Diabetologia* 40(4): 392–97.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112015/> (June 29, 2021).
- Hu, C. et al. 2009. “A Genetic Variant of G6PC2 Is Associated with Type 2 Diabetes and Fasting Plasma Glucose Level in the Chinese Population.” *Diabetologia* 52(3): 451–56.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19082990/> (June 29, 2021).
- Hu, Cheng et al. 2010. “Effects of GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B Variants on Glucose Metabolism and Insulin Secretion.” *PLoS ONE* 5(7). /pmc/articles/PMC2909258/ (June 30, 2021).
- Hu, Frank B. et al. 2001. “Diet, Lifestyle, and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Women.” *New England Journal of Medicine* 345(11): 790–97.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556298/> (March 22, 2021).
- I, Gotthardová et al. 2017. “KCNQ1 Gene Polymorphism Is Associated with Glycaemic Response to Treatment with DPP-4 Inhibitors.” *Diabetes research and clinical practice* 130: 142–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624668/> (July 13, 2021).
- I, Prokopenko et al. 2009. “Variants in MTNR1B Influence Fasting Glucose Levels.” *Nature genetics* 41(1): 77–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060907/> (July 14, 2021).
- IA, Khan et al. 2015. “Correlation between KCNQ1 and KCNJ11 Gene Polymorphisms and Type 2 and Post-Transplant Diabetes Mellitus in the Asian Indian Population.” *Genes & diseases* 2(3): 276–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258870/> (July 14, 2021).
- IA, Leclercq et al. 2007. “Insulin Resistance in Hepatocytes and Sinusoidal Liver Cells: Mechanisms and Consequences.” *Journal of hepatology* 47(1): 142–56.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512085/> (July 18, 2021).
- “IDF Atlas 9th Edition and Other Resources.” <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/> (March 15, 2021).
- J, Espino, Pariente JA, and Rodríguez AB. 2011. “Role of Melatonin on Diabetes-Related Metabolic Disorders.” *World journal of diabetes* 2(6): 82.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860691/> (July 14, 2021).
- J, Grimsby et al. 2003. “Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy.” *Science (New York, N.Y.)* 301(5631): 370–73.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869762/> (July 17, 2021).
- J, Liu et al. 2013. “Meta-Analysis of the Effect of KCNQ1 Gene Polymorphism on the Risk of Type 2 Diabetes.” *Molecular biology reports* 40(5): 3557–67.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23271129/> (July 14, 2021).
- J, Song et al. 2017. “KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 Polymorphisms and the Response to Sulfonylurea Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Bioinformatics Assessment.” *BMC medical genetics* 18(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28587604/> (July 19, 2021).
- J, Wen et al. 2010. “Investigation of Type 2 Diabetes Risk Alleles Support CDKN2A/B, CDKAL1, and TCF7L2 as Susceptibility Genes in a Han Chinese Cohort.” *PloS one* 5(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20161779/> (July 16, 2021).
- Jafar-Mohammadi, B. et al. 2011. “A Role for Coding Functional Variants in HNF4A in Type 2 Diabetes Susceptibility.” *Diabetologia* 54(1): 111–19.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20878384/> (July 3, 2021).
- Jamalpour, Sajad et al. 2018. “A Case-Control Study and Meta-Analysis Confirm Glucokinase Regulatory Gene Rs780094 Is a Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus.” *Gene* 650: 34–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410004/> (June 15, 2021).
- Jl, Malone, and Hansen BC. 2019. “Does Obesity Cause Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)? Or Is It the Opposite?” *Pediatric diabetes* 20(1): 5–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311716/> (July 18, 2021).
- JP, Wilding, Leonsso-Zachrisson M, Wessman C, and Johnsson E. 2013. “Dose-Ranging Study with the Glucokinase Activator AZD1656 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin.” *Diabetes, obesity & metabolism* 15(8): 750–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23464532/> (July 17, 2021).
- K, Lasram et al. 2014. “Evidence for Association of the E23K Variant of KCNJ11 Gene with Type 2 Diabetes in Tunisian Population: Population-Based Study and Meta-Analysis.” *BioMed research international* 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25165692/> (July 14, 2021).
- K, Zhou, Yee SW, et al. 2016. “Variation in the Glucose Transporter Gene SLC2A2 Is Associated with Glycemic Response to Metformin.” *Nature genetics* 48(9): 1055–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500523/> (July 26, 2021).
- K, Zhou, Pedersen HK, Dawed AY, and Pearson ER. 2016. “Pharmacogenomics in Diabetes Mellitus: Insights into Drug Action and Drug Discovery.” *Nature reviews. Endocrinology* 12(6): 337–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062931/> (July 6, 2021).
- KA, Jablonski et al. 2010a. “Common Variants in 40 Genes Assessed for Diabetes Incidence and Response to Metformin and Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program.” *Diabetes* 59(10): 2672–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682687/> (July 26, 2021).
- . 2010b. “Common Variants in 40 Genes Assessed for Diabetes Incidence and Response to Metformin and Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program.” *Diabetes* 59(10): 2672–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682687/> (July 20, 2021).
- KA, Toulis et al. 2020. “Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments.” *Drugs* 80(5): 467–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162273/> (July 17, 2021).
- Kahn, Steven E., Mark E. Cooper, and Stefano Del Prato. 2014. “Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes: Perspectives on the Past, Present, and Future.” *The Lancet* 383(9922): 1068–83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6).
- KC, Maki et al. 2011. “Validation of Insulin Sensitivity and Secretion Indices Derived from the Liquid Meal Tolerance Test.” *Diabetes technology & therapeutics* 13(6): 661–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21457067/> (July 18, 2021).
- KD, Niswender et al. 1997. “Effects of Increased Glucokinase Gene Copy Number on Glucose Homeostasis and Hepatic Glucose Metabolism.” *The Journal of biological chemistry* 272(36): 22570–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9278411/> (July 17, 2021).
- Kelley, David E., Jing He, Elizabeth V. Menshikova, and Vladimir B. Ritov. 2002. “Dysfunction of Mitochondria in Human Skeletal Muscle in Type 2 Diabetes.” *Diabetes* 51(10): 2944–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351431/> (July 3, 2021).



- Kooner, Jaspal S. et al. 2011. “Genome-Wide Association Study in Individuals of South Asian Ancestry Identifies Six New Type 2 Diabetes Susceptibility Loci.” *Nature Genetics* 43(10): 984–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874001/> (May 1, 2021).
- Ku, Eu Jeong et al. 2020. “Genetic Variation in TCF7L2 Rs7903146 Correlating with Peripheral Arterial Disease in Long-Standing Type 2 Diabetes.” *Diabetes and Vascular Disease Research* 17(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775533/> (July 5, 2021).
- L, Andrulionyte, Kuulasmaa T, Chiasson JL, and Laakso M. 2007. “Single Nucleotide Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha Gene (PPARA) Influence the Conversion from Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes: The STOP-NIDDM Trial.” *Diabetes* 56(4): 1181–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317762/> (July 13, 2021).
- L, Katz et al. 2016. “AMG 151 (ARRY-403), a Novel Glucokinase Activator, Decreases Fasting and Postprandial Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes.” *Diabetes, obesity & metabolism* 18(2): 191–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434934/> (July 17, 2021).
- L, Pascoe et al. 2007. “Common Variants of the Novel Type 2 Diabetes Genes CDKAL1 and HHEX/IDE Are Associated with Decreased Pancreatic Beta-Cell Function.” *Diabetes* 56(12): 3101–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804762/> (July 15, 2021).
- L, Wei et al. 2018. “The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy.” *Kidney diseases (Basel, Switzerland)* 4(4): 226–37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574499/> (July 19, 2021).
- L, Zhuang et al. 2015. “The E23K and A190A Variations of the KCNJ11 Gene Are Associated with Early-Onset Type 2 Diabetes and Blood Pressure in the Chinese Population.” *Molecular and cellular biochemistry* 404(1–2): 133–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725792/> (July 14, 2021).
- Lane, Jacqueline M et al. 2016. “Impact of Common Diabetes Risk Variant in MTNR1B on Sleep, Circadian, and Melatonin Physiology.” *Diabetes* 65: 1490. <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/suppl/>.
- Li, Cuilin et al. 2020. “Glucose Metabolism-Related Gene Polymorphisms as the Risk Predictors of Type 2 Diabetes.” *Diabetology and Metabolic Syndrome* 12(1): 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00604-5> (May 30, 2021).
- Li, Hong et al. 2013. “Association of Glucokinase Regulatory Protein Polymorphism with Type 2 Diabetes and Fasting Plasma Glucose: A Meta-Analysis.” *Molecular Biology Reports* 40(6): 3935–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307301/> (June 15, 2021).
- Ling, Yan et al. 2011. “Associations of Common Polymorphisms in GCKR with Type 2 Diabetes and Related Traits in a Han Chinese Population: A Case-Control Study.” *BMC Medical Genetics* 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21569451/> (June 15, 2021).
- Liu, Hongjun et al. 2011. “Wnt Signaling Regulates Hepatic Metabolism.” *Science Signaling* 4(158). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285411/> (April 1, 2021).
- Liu, Nai Jia et al. 2015. “An Analysis of the Association between a Polymorphism of KCNJ11 and Diabetic Retinopathy in a Chinese Han Population.” *European Journal of Medical Research* 20(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573672/> (July 5, 2021).
- . 2016. “The Association Analysis Polymorphism of CDKAL1 and Diabetic Retinopathy in Chinese Han Population.” *International Journal of Ophthalmology* 9(5): 707–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27275426/> (July 5, 2021).
- Lohmueller, Kirk E. et al. 2003. “Meta-Analysis of Genetic Association Studies Supports a

- Contribution of Common Variants to Susceptibility to Common Disease.” *Nature Genetics* 33(2): 177–82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12524541/> (July 2, 2021).
- Lou, Liying, Jingjing Wang, and Jing Wang. 2019. “Genetic Associations between Transcription Factor 7 like 2 Rs7903146 Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 115,809 Subjects.” *Diabetology and Metabolic Syndrome* 11(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31312259/> (July 1, 2021).
- Lu, Jingyi et al. 2017. “Association of Type 2 Diabetes Susceptibility Loci with Peripheral Nerve Function in a Chinese Population with Diabetes.” *Journal of Diabetes Investigation* 8(1): 115–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27253191/> (July 5, 2021).
- Ludovico, Ornella et al. 2007. “Heterogeneous Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\Gamma$ 2 Ala12 Variant on Type 2 Diabetes Risk.” *Obesity* 15(5): 1076–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17495182/> (July 2, 2021).
- Luo, Yingying et al. 2009. “Meta-Analysis of the Association between SNPs in TCF7L2 and Type 2 Diabetes in East Asian Population.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 85(2): 139–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482368/> (June 30, 2021).
- M, Horikoshi et al. 2007. “Variations in the HHEX Gene Are Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes in the Japanese Population.” *Diabetologia* 50(12): 2461–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17928989/> (July 15, 2021).
- M, Javorsky et al. 2012. “KCNJ11 Gene E23K Variant and Therapeutic Response to Sulfonylureas.” *European journal of internal medicine* 23(3): 245–49. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22385882/> (July 7, 2021).
- M, Xu et al. 2010. “Combined Effects of 19 Common Variations on Type 2 Diabetes in Chinese: Results from Two Community-Based Studies.” *PloS one* 5(11). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21103332/> (July 15, 2021).
- M, Yu et al. 2010. “KCNJ11 Lys23Glu and TCF7L2 Rs290487(C/T) Polymorphisms Affect Therapeutic Efficacy of Repaglinide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes.” *Clinical pharmacology and therapeutics* 87(3): 330–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054294/> (July 13, 2021).
- Mahajan, Anubha, Daniel Taliun, et al. 2018a. “Fine-Mapping Type 2 Diabetes Loci to Single-Variant Resolution Using High-Density Imputation and Islet-Specific Epigenome Maps.” *Nature Genetics* 50(11): 1505–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297969/> (March 22, 2021).
- . 2018b. “Fine-Mapping Type 2 Diabetes Loci to Single-Variant Resolution Using High-Density Imputation and Islet-Specific Epigenome Maps.” *Nature Genetics* 50(11): 1505–13. <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0241-6> (April 30, 2021).
- Mahajan, Anubha, Jennifer Wessel, et al. 2018. “Refining the Accuracy of Validated Target Identification through Coding Variant Fine-Mapping in Type 2 Diabetes Article.” *Nature Genetics* 50(4): 559–71. <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0084-1> (May 1, 2021).
- Maruthur, Nisa M. et al. 2014. “The Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes: A Systematic Review.” *Diabetes Care* 37(3): 876–86.
- Masters, Seth L. et al. 2010. “Activation of the NLRP3 Inflammasome by Islet Amyloid Polypeptide Provides a Mechanism for Enhanced IL- $1\beta$  2 in Type 2 Diabetes.” *Nature Immunology* 11(10): 897–904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20835230/> (March 24, 2021).
- MC, Hsieh et al. 2010. “Common Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated

- Receptor-Gamma (Pro12Ala) and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator-1 (Gly482Ser) and the Response to Pioglitazone in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.” *Metabolism: clinical and experimental* 59(8): 1139–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20045142/> (July 13, 2021).
- Morrish, N. J. et al. 2001. “Mortality and Causes of Death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes.” *Diabetologia* 44: S14–21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11587045/> (March 22, 2021).
- Muendlein, Axel et al. 2011. “Single Nucleotide Polymorphisms of TCF7L2 Are Linked to Diabetic Coronary Atherosclerosis.” *PLoS ONE* 6(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21423583/> (July 5, 2021).
- Muller, Yunhua L. et al. 2014. “Common Genetic Variation in the Glucokinase Gene (GCK) Is Associated with Type 2 Diabetes and Rates of Carbohydrate Oxidation and Energy Expenditure.” *Diabetologia* 57(7): 1382–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728127/> (May 30, 2021).
- N, Bouatia-Naji et al. 2009. “A Variant near MTNR1B Is Associated with Increased Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes Risk.” *Nature genetics* 41(1): 89–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060909/> (July 15, 2021).
- NB, Amin et al. 2015. “Two Dose-Ranging Studies with PF-04937319, a Systemic Partial Activator of Glucokinase, as Add-on Therapy to Metformin in Adults with Type 2 Diabetes.” *Diabetes, obesity & metabolism* 17(8): 751–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25885172/> (July 17, 2021).
- Nielsen, Eva-Maria D. et al. 2003. “The E23K Variant of Kir6.2 Associates With Impaired Post-OGTT Serum Insulin Response and Increased Risk of Type 2 Diabetes.” *Diabetes* 52(2): 573–77. <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/2/573> (July 14, 2021).
- Ohshige, Toshihiko et al. 2011. “Association of New Loci Identified in European Genome-Wide Association Studies with Susceptibility to Type 2 Diabetes in the Japanese.” *PLoS ONE* 6(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22046406/> (July 3, 2021).
- Oktaviani, Dede J, Melisa I Barliana, and Rizky Abdulah. 2019. “Type 2 Diabetes-Associated Genetic Polymorphisms as Potential Disease Predictors.”
- ON, Nfor et al. 2018. “Body Mass Index Modulates the Association between CDKAL1 Rs10946398 Variant and Type 2 Diabetes among Taiwanese Women.” *Scientific reports* 8(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185902/> (July 15, 2021).
- Onuma, Hiroshi et al. 2010. “The GCKR Rs780094 Polymorphism Is Associated with Susceptibility of Type 2 Diabetes, Reduced Fasting Plasma Glucose Levels, Increased Triglycerides Levels and Lower HOMA-IR in Japanese Population.” *Journal of Human Genetics* 55(9): 600–604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20574426/> (June 15, 2021).
- P, Rorsman, and Braun M. 2013. “Regulation of Insulin Secretion in Human Pancreatic Islets.” *Annual review of physiology* 75: 155–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22974438/> (July 18, 2021).
- P, Sudchada, and Scarpace K. 2014. “Transcription Factor 7-like 2 Polymorphisms and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review.” *Genetics and molecular research : GMR* 13(3): 5865–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25117344/> (July 19, 2021).
- Parikh, Hemang, and Leif Groop. 2004. “Candidate Genes for Type 2 Diabetes.” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 5(2): 151–76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041791/> (July 2, 2021).
- Peng, Danfeng et al. 2017. “CDKAL1 Rs7756992 Is Associated with Diabetic Retinopathy in

- a Chinese Population with Type 2 Diabetes.” *Scientific Reports* 7(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821857/> (July 5, 2021).
- Pilkis, S. J., and T. H. Claus. 1991. “Hepatic Gluconeogenesis/Glycolysis: Regulation and Structure/Function Relationships of Substrate Cycle Enzymes.” *Annual Review of Nutrition* 11: 465–515. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1892710/> (April 1, 2021).
- Poitout, Vincent et al. 2010. “Glucolipotoxicity of the Pancreatic Beta Cell.” *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1801(3): 289–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19715772/> (March 23, 2021).
- Q, Qi et al. 2009. “Common Variants in KCNQ1 Are Associated with Type 2 Diabetes and Impaired Fasting Glucose in a Chinese Han Population.” *Human molecular genetics* 18(18): 3508–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19556355/> (July 14, 2021).
- Qi, L., R. M. Van Dam, F. W. Asselbergs, and F. B. Hu. 2007. “Gene–Gene Interactions between HNF4A and KCNJ11 in Predicting Type 2 Diabetes in Women.” *Diabetic Medicine* 24(11): 1187–91. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1464-5491.2007.02255.x> (July 14, 2021).
- Qi, Q. et al. 2009. “Association of GCKR Rs780094, Alone or in Combination with GCK Rs1799884, with Type 2 Diabetes and Related Traits in a Han Chinese Population.” *Diabetologia* 52(5): 834–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19241058/> (June 15, 2021).
- R, Saxena et al. 2007. “Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels.” *Science (New York, N.Y.)* 316(5829): 1331–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463246/> (July 16, 2021).
- RC, Bonadonna et al. 2010. “Piragliatin (RO4389620), a Novel Glucokinase Activator, Lowers Plasma Glucose Both in the Postabsorptive State and after a Glucose Challenge in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Study.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95(11): 5028–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739378/> (July 17, 2021).
- Rees, M. G. et al. 2012. “Cellular Characterisation of the GCKR P446L Variant Associated with Type 2 Diabetes Risk.” *Diabetologia* 55(1): 114–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038520/> (June 15, 2021).
- Rees, S. D. et al. 2011. “Replication of 13 Genome-Wide Association (GWA)-Validated Risk Variants for Type 2 Diabetes in Pakistani Populations.” *Diabetologia* 54(6): 1368–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21350842/> (July 3, 2021).
- Reiling, E. et al. 2009. “Combined Effects of Single-Nucleotide Polymorphisms in GCK, GCKR, G6PC2 and MTNR1B on Fasting Plasma Glucose and Type 2 Diabetes Risk.” *Diabetologia* 52(9): 1866–70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19533084/> (May 30, 2021).
- Rendell, Marc. 2004. “The Role of Sulphonylureas in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus.” *Drugs* 64(12): 1339–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200348/> (April 14, 2021).
- Röder, Pia V., Bingbing Wu, Yixian Liu, and Weiping Han. 2016. “Pancreatic Regulation of Glucose Homeostasis.” *Experimental & molecular medicine* 48(November 2015): e219.
- S, Cauchi, and Froguel P. 2008. “TCF7L2 Genetic Defect and Type 2 Diabetes.” *Current diabetes reports* 8(2): 149–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445358/> (July 19, 2021).
- S, Srinivasan et al. 2018. “TCF7L2 Genetic Variation Augments Incretin Resistance and

- Influences Response to a Sulfonylurea and Metformin: The Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH).” *Diabetes care* 41(3): 554–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326107/> (July 13, 2021).
- S, Srinivasan, Yee SW, and Giacomini KM. 2018. “Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs.” *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)* 83: 361–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801583/> (July 13, 2021).
- Sakamoto, Yukiko et al. 2007. “SNPs in the KCNJ11 - ABCC8 Gene Locus Are Associated with Type 2 Diabetes and Blood Pressure Levels in the Japanese Population.” *Journal of Human Genetics* 2007 52:10 52(10): 781–93. <https://www.nature.com/articles/jhg2007108> (July 14, 2021).
- Satirapoj, Bancha, Pamila Tasanavipas, and Ouppatham Supasyndh. 2019. “Role of TCF7L2 and PPARG2 Gene Polymorphisms in Renal and Cardiovascular Complications among Patients with Type 2 Diabetes: A Cohort Study.” *Kidney Diseases* 5(4): 220–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768379/> (July 4, 2021).
- Saxena, Richa et al. 2007. “Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels.” *Science* 316(5829): 1331–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463246/> (April 30, 2021).
- Schaid, Daniel J., Wenan Chen, and Nicholas B. Larson. 2018. “From Genome-Wide Associations to Candidate Causal Variants by Statistical Fine-Mapping.” *Nature Reviews Genetics* 19(8): 491–504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844615/> (May 1, 2021).
- Scott, Laura J. et al. 2007. “A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants.” *Science* 316(5829): 1341–45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463248/> (April 30, 2021).
- Scott, Robert A. et al. 2017. “An Expanded Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Europeans.” *Diabetes* 66(11): 2888–2902. <https://doi.org/10.2337/db16-1253> (May 1, 2021).
- Seufert, J., and K. Laubner. 2019. “Outcome Studies on SGLT-2 Inhibitors.” *Internist* 60(9): 903–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375850/> (April 20, 2021).
- SFA, Grant. 2019. “The TCF7L2 Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes.” *Diabetes care* 42(9): 1624–29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409726/> (July 19, 2021).
- Shaat, N. et al. 2007. “A Variant in the Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Is Associated with an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus.” *Diabetologia* 50(5): 972–79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17342473/> (July 1, 2021).
- Shawki, Hadeel Ahmed et al. 2020. “Association of Transcription Factor 7-like 2 (Rs7903146) Gene Polymorphism with Diabetic Retinopathy.” *Ophthalmic Genetics* 41(5): 420–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564636/> (July 5, 2021).
- Shi, Yuanyuan et al. 2017. “Meta-Analyses of the Association of G6PC2 Allele Variants with Elevated Fasting Glucose and Type 2 Diabetes.” *PLoS ONE* 12(7): e0181232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181232> (June 29, 2021).
- Shokouhi, Shabnam, Karimeh Haghani, Parveneh Borji, and Salar Bakhtiyari. 2015. “Association Between PGC-1Alpha Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes Risk: A Case-Control Study of an Iranian Population.” *Canadian Journal of Diabetes* 39(1): 65–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282005/> (July 3, 2021).

- Sladek, Robert et al. 2007. "A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci for Type 2 Diabetes." *Nature* 445(7130): 881–85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293876/> (April 30, 2021).
- Sparsø, T. et al. 2008. "The GCKR Rs780094 Polymorphism Is Associated with Elevated Fasting Serum Triacylglycerol, Reduced Fasting and OGTT-Related Insulinaemia, and Reduced Risk of Type 2 Diabetes." *Diabetologia* 51(1): 70–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18008060/> (June 15, 2021).
- Stuebe, Alison M. et al. 2014. "Maternal Genotype and Gestational Diabetes." *American Journal of Perinatology* 31(1): 69–76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456907/> (June 15, 2021).
- Stumvoll, Michael, Barry J. Goldstein, and Timon W. Van Haefen. 2005. "Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy." In *Lancet*, Elsevier B.V., 1333–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15823385/> (April 14, 2021).
- Tajnsšek, Špela, Danijel Petrovič, Mojca Globočnik Petrovič, and Tanja Kunej. 2020. "Association of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) with Diabetic Retinopathy in Human and Animal Models: Analysis of the Literature and Genome Browsers." *PPAR research* 2020: 1783564. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190036> (July 5, 2021).
- Tam, Claudia Ha Ting et al. 2010. "Common Polymorphisms in MTNR1B, G6PC2 and GCK Are Associated with Increased Fasting Plasma Glucose and Impaired Beta-Cell Function in Chinese Subjects." *PLoS ONE* 5(7). /pmc/articles/PMC2900202/ (June 30, 2021).
- Tam, Vivian et al. 2019. "Benefits and Limitations of Genome-Wide Association Studies." *Nature Reviews Genetics* 20(8): 467–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068683/> (April 23, 2021).
- Thomas, Nicholas J. et al. 2018. "Frequency and Phenotype of Type 1 Diabetes in the First Six Decades of Life: A Cross-Sectional, Genetically Stratified Survival Analysis from UK Biobank." *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6(2): 122–29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29199115/> (March 18, 2021).
- V, Steinthorsdottir et al. 2007. "A Variant in CDKAL1 Influences Insulin Response and Risk of Type 2 Diabetes." *Nature genetics* 39(6): 770–75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17460697/> (July 15, 2021).
- Vetrivel Venkatasamy, Vighnesh et al. 2013. "Effect of Physical Activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus." *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 7(8): 1764–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086908/> (March 22, 2021).
- Voight, Benjamin F. et al. 2010. "Twelve Type 2 Diabetes Susceptibility Loci Identified through Large-Scale Association Analysis." *Nature Genetics* 42(7): 579–89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20581827/> (April 30, 2021).
- W, Li, Zhang X, Sun Y, and Liu Z. 2020. "Recent Clinical Advances of Glucokinase Activators in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2." *Die Pharmazie* 75(6): 230–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539915/> (July 20, 2021).
- Wang, Haoran et al. 2013. "Large Scale Meta-Analyses of Fasting Plasma Glucose Raising Variants in GCK, GCKR, MTNR1B and G6PC2 and Their Impacts on Type 2 Diabetes Mellitus Risk." *PLoS ONE* 8(6). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23840762/> (June 15, 2021).
- Wang, Jinjin et al. 2013. "Association of Rs7903146 (IVS3C/T) and Rs290487 (IVS3C/T)

- Polymorphisms in TCF7L2 with Type 2 Diabetes in 9,619 Han Chinese Population.” *PLoS ONE* 8(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536853/> (June 30, 2021).
- . 2014. “Association of KCNQ1 and KLF14 Polymorphisms and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Global Meta-Analysis.” *Human Immunology* 75(4): 342–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486580/> (July 3, 2021).
- . 2015. “Association of Canonical Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway and Type 2 Diabetes: Genetic Epidemiological Study in Han Chinese.” *Nutrients* 7(6): 4763–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083111/> (June 30, 2021).
- Wang, Lu et al. 2017. “The KLF14 Transcription Factor Regulates Hepatic Gluconeogenesis in Mice.” *Journal of Biological Chemistry* 292(52): 21631–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29123026/> (July 3, 2021).
- Watanabe, Richard M. et al. 2007. “Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Is Associated with Gestational Diabetes Mellitus and Interacts with Adiposity to Alter Insulin Secretion in Mexican Americans.” *Diabetes* 56(5): 1481–85. </pmc/articles/PMC2925638/> (July 1, 2021).
- WC, Knowler et al. 2002a. “Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin.” *New England Journal of Medicine* 346(6): 393–403. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012512> (March 15, 2021).
- . 2002b. “Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin.” *New England Journal of Medicine* 346(6): 393–403. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012512> (April 14, 2021).
- Wei, Ling et al. 2018. “The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy.” *Kidney Diseases* 4(4): 226–37. <https://www.karger.com/Article/FullText/492633> (July 4, 2021).
- Willi, Carole et al. 2007. “Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of the American Medical Association* 298(22): 2654–64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073361/> (March 22, 2021).
- WS, Denney, Denham DS, Riggs MR, and Amin NB. 2016. “Glycemic Effect and Safety of a Systemic, Partial Glucokinase Activator, PF-04937319, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin-A Randomized, Crossover, Active-Controlled Study.” *Clinical pharmacology in drug development* 5(6): 517–27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870481/> (July 17, 2021).
- Wu, Huaizhu, and Christie M. Ballantyne. 2017. “Skeletal Muscle Inflammation and Insulin Resistance in Obesity.” *Journal of Clinical Investigation* 127(1): 43–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045398/> (March 24, 2021).
- X, Tan, and Benedict C. 2020. “Increased Risk of Myocardial Infarction Among Patients With Type 2 Diabetes Who Carry the Common Rs10830963 Variant in the MTNR1B Gene.” *Diabetes care* 43(9): 2289–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32616615/> (July 15, 2021).
- Xi, Xin, and Jinhui Ma. 2020. “A Meta-Analysis on Genetic Associations between Transcription Factor 7 Like 2 Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus.” *Genomics* 112(2): 1192–96.
- Xia, Wanning et al. 2019. “Systematic Meta-Analysis Revealed an Association of PGC-1 $\alpha$  Rs8192678 Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Disease Markers* 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944665/> (July 3, 2021).
- XP, Dai et al. 2012. “KCNQ1 Gene Polymorphisms Are Associated with the Therapeutic Efficacy of Repaglinide in Chinese Type 2 Diabetic Patients.” *Clinical and experimental*

- pharmacology & physiology* 39(5): 462–68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414228/> (July 13, 2021).
- XX, Yu et al. 2020. “Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis.” *Journal of diabetes research* 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695830/> (July 14, 2021).
- XX, Zhu et al. 2018. “Dorzagliatin (HMS5552), a Novel Dual-Acting Glucokinase Activator, Improves Glycaemic Control and Pancreatic  $\beta$ -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes: A 28-Day Treatment Study Using Biomarker-Guided Patient Selection.” *Diabetes, obesity & metabolism* 20(9): 2113–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707866/> (July 17, 2021).
- Y, Feng et al. 2008. “Ser1369Ala Variant in Sulfonylurea Receptor Gene ABCC8 Is Associated with Antidiabetic Efficacy of Gliclazide in Chinese Type 2 Diabetic Patients.” *Diabetes care* 31(10): 1939–44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599530/> (July 7, 2021).
- Y, Tian et al. 2019. “A Novel Polymorphism (Rs35612982) in CDKAL1 Is a Risk Factor of Type 2 Diabetes: A Case-Control Study.” *Kidney & blood pressure research* 44(6): 1313–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639799/> (July 15, 2021).
- Yang, Sheng, and Qiang Du. 2014. “Association of GCK -30G>A Polymorphism with Gestational Diabetes Mellitus and Type 2 Diabetes Mellitus Risk: A Meta-Analysis Involving 18 Case-Control Studies.” *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 18(5): 289–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24520939/> (May 30, 2021).
- Yang, Ying et al. 2011. “Association of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 Alpha (PPARGC1A) Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27(2): 177–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21294239/> (July 3, 2021).
- Yasuda, Kazuki et al. 2008. “Variants in KCNQ1 Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus.” *Nature Genetics* 40(9): 1092–97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18711367/> (April 30, 2021).
- YC, Klimentidis et al. 2014. “CDKAL1 and HHEX Are Associated with Type 2 Diabetes-Related Traits among Yup’ik People.” *Journal of diabetes* 6(3): 251–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112421/> (July 15, 2021).
- Yki-Järvinen, Hannele. 2004. “Thiazolidinediones.” *New England Journal of Medicine* 351(11): 1106–18. <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041001> (April 14, 2021).
- Yoon, J. Cliff et al. 2001. “Control of Hepatic Gluconeogenesis through the Transcriptional Coactivator PGC-1.” *Nature* 413(6852): 131–38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11557972/> (April 1, 2021).
- YY, Li et al. 2013. “CDKAL1 Gene Rs7756992 A/G Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 62,567 Subjects.” *Scientific reports* 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24185407/> (July 15, 2021).
- . 2013. “The KCNJ11 E23K Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in the Chinese Han Population: A Meta-Analysis of 6,109 Subjects.” *Molecular biology reports* 40(1): 141–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23054005/> (July 15, 2021).
- Z, Schroner et al. 2011. “Variation in KCNQ1 Is Associated with Therapeutic Response to Sulphonylureas.” *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 17(7). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709633/>



(July 13, 2021).

- Zeggini, Eleftheria et al. 2007. "Replication of Genome-Wide Association Signals in UK Samples Reveals Risk Loci for Type 2 Diabetes." *Science* 316(5829): 1336–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17463249/> (April 30, 2021).
- Zhang, Xueyou et al. 2020. "TCF7L2 Rs290487 C Allele Aberrantly Enhances Hepatic Gluconeogenesis through Allele-Specific Changes in Transcription and Chromatin Binding." *Aging* 12(13): 13365–87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32651957/> (July 1, 2021).
- Zhang, Zhensheng, Li Xu, and Xiao Xu. 2021. "The Role of Transcription Factor 7-like 2 in Metabolic Disorders." *Obesity Reviews* 22(5).
- Zheng, Yan, Sylvia H. Ley, and Frank B. Hu. 2018. "Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications." *Nature Reviews Endocrinology* 14(2): 88–98. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- Zhou, Wen et al. 2018. "Gene-Gene Interactions Lead to Higher Risk for Development of Type 2 Diabetes in a Chinese Han Population: A Prospective Nested Case-Control Study." *Lipids in Health and Disease* 17(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055620/> (June 15, 2021).
- Zhou, Yuedan et al. 2014. "TCF7L2 Is a Master Regulator of Insulin Production and Processing." *Human molecular genetics* 23(24): 6419–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25015099/> (July 1, 2021).
- Zhu, Li et al. 2017. "PPARGC1A Rs3736265 G > A Polymorphism Is Associated with Decreased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus and Fasting Plasma Glucose Level." *Oncotarget* 8(23): 37308–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418876/> (July 3, 2021).