



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



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**  
**Διευθυντής: Καθηγητής Ηλίας Α. ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ**

---

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**" ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ  
ΥΠΕΥΘΥΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ "**

υπό

**ΜΑΡΙΑΣ Φ. ΤΖΙΑΣΤΟΥΔΗ**

Βιοχημικού-Βιοτεχνολόγου, MSc

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

Λάρισα, 2017

© 2017 Μαρία Τζιαστούδη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (1<sup>ο</sup>/30-09-2015 ΓΣΕΣ):**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**

**Δρ. Ηλίας Α. Ζιντζαράς**  
*Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**  
*Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**  
*Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**4<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Κωνσταντίνος Νταφόπουλος**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**5<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Δέσποινα Κυριάκου**  
*Καθηγήτρια Ιατρικής Των Μεταγγίσεων, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

**6<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Μιχαήλ Βουλγαρέλης**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών*

**7<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Δρ. Δημήτριος Ζαχαρούλης**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στους καθηγητές της τριμελούς επιτροπής για το άριστο κλίμα συνεργασίας και κυρίως στον κύριο επιβλέποντα Καθηγητή κ. Ηλία Ζιντζαρά που με εμπιστεύτηκε και μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω τη διδακτορική διατριβή μου, όπως επίσης στους Καθηγητές κ. Ιωάννη Στεφανίδη και κ. Γεώργιο Χατζηγεωργίου χωρίς τη βοήθεια των οποίων δε θα ήταν δυνατή η περάτωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Βιομαθηματικών, διοικητικά και μη, για το άριστο κλίμα συνεργασίας κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου και συγκεκριμένα στους γονείς μου και στην αδερφή μου, χωρίς τη στήριξη και συμπαράσταση των οποίων δε θα τα είχα καταφέρει.

Μαρία Τζιαστούδη



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Προσωπικά στοιχεία

Επώνυμο: Τζιαστούδη  
Όνομα: Μαρία  
Όνομα πατρός: Φίλιππος  
Όνομα μητρός: Βασιλική  
Ημερομηνία γεννήσεως: 13-05-1986  
Τόπος γεννήσεως: Λάρισα  
Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμη  
Ταχυδρομική διεύθυνση: Καναβατζόγλου 22  
Τηλέφωνα επικοινωνίας: 2410-610219, 6977-781197  
E-mail: [matziast@med.uth.gr](mailto:matziast@med.uth.gr)

### ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

**03/2012 – σήμερα:** Υποψήφια Διδάκτωρ στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα: "Γενετική σύγκλιση για τον προσδιορισμό των υπεύθυνων γονιδίων σύνθετων νοσημάτων".

Εργαστήριο Βιομαθηματικών,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

**2009 - 2011:** Πτυχίο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών "Βιοτεχνολογία – Ποιότητα Διατροφής και Περιβάλλοντος" (Άριστα) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θέμα διατριβής: "Παραμετροποίηση του λινεζολιδίου για το CHARMM force field και προσομοίωση της 50S ριβοσωμικής υπομονάδας *E. coli* παρουσία του λινεζολιδίου". Η μελέτη περιλάμβανε πραγματοποίηση προσομοιώσεων μοριακής δυναμικής, μέρος των οποίων έλαβε χώρα στις υποδομές του Hellas Grid.

**2004 - 2008:** Πτυχίο Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας (Λίαν Καλώς) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Θέμα διπλωματικής εργασίας: "Εγκατάσταση του πακέτου σχεδιασμού και πρόγνωσης δομής πρωτεϊνών 'MODELLER' και εφαρμογή του συγκεκριμένου προγράμματος στον

παράγοντα von Willebrand με σκοπό την πρόβλεψη της τριτοταγούς δομής του με τη μέθοδο του συγκριτικού σχεδιασμού".

**2004:** **Απόφοιτη του 6<sup>ου</sup> Ενιαίου Λυκείου Λάρισας** με Γενικό Βαθμό Απολυτηρίου **"Άριστα" Δεκαοχτώ και Εννιά Δέκατα (18,9)** και διαγωγή **ΚΟΣΜΙΟΤΑΤΗ**.

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**2012 – σήμερα:** Επιμελήτρια Κλινικής Έρευνας (CRA),  
BECRO-Services to Pharmaceuticals,  
Λάρισα

**01/2010 – 04/2011:** Εργαστήριο Δομικής Λειτουργικής Βιοχημείας, Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα.

**01/2008 – 10/2008:** Εργαστήριο Δομικής Λειτουργικής Βιοχημείας, Τμήμα Βιοχημείας & Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα.

**07/2006 – 08/2006:** Αιματολογικό Εργαστήριο, ΠΠΓΝΛ, Λάρισα.

## **ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ**

09/2012 ICH E6 guideline, ICH E9 guideline, EMA BE guideline  
Protocol Development, Conduct and Monitoring of Clinical trials and eCRFs, Design and analysis of Bioequivalence studies, Data management and Statistical analysis of Clinical trials

02/2014 PH201x: Health and Society, edX Honor Code Certificate, HarvardX,  
<https://verify.edx.org/cert/01a069718b69425ca3fb78c43fec3c77>

02/2014 HSPH-HMS214x: Fundamentals of Clinical, edX Honor Code Certificate, HarvardX, <https://verify.edx.org/cert/8f49add3e81e422d94810d33c7eda1ba>

08/2014 MEDX202-01: Genomic Medicine Gets Personal, edX Honor Code Certificate, Georgetown University,  
<https://verify.edx.org/cert/bd53b85180d04fb59c9cd8f9e69c1506>

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Κατά τη διάρκεια των σπουδών συμμετείχα σε σημαντικό αριθμό ατομικών ή ομαδικών εργασιών, εκτός της διπλωματικής εργασίας. Ενδεικτικά αναφέρονται οι ακόλουθες:

- **"Εναλλακτική συρραφή των εξωνίων του hnRNA"** στα πλαίσια του μαθήματος Κυτταρικής Βιολογίας.
- **"Γονίδια και ανθεκτικότητα στο αλάτι"** στα πλαίσια του μαθήματος Φυσιολογίας Φυτών.
- **"Προσδιορισμός αιθανόλης"** στα πλαίσια του μαθήματος Αναλυτικής Χημείας.
- **"Φυσιολογία της άθλησης"** στα πλαίσια του μαθήματος Βιοφυσικής.
- **"Ρεύμα και αποκατάσταση πληγών"** στα πλαίσια του μαθήματος Κυτταρική Βλάβη και Προστασία.
- **"Διαγονιδιακά φυτά"** στα πλαίσια του μαθήματος Βιοτεχνολογία Φυτών.
- **"Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και τα ηθικά διλήμματα που ανακύπτουν"** στα πλαίσια του μαθήματος της Βιοηθικής.
- **"Ανάπλαση των ιστών"** στα πλαίσια του μαθήματος της Βιοχημικής Μηχανικής.
- **"Μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη, προσδόκιμο ζωής και γονιδιακή έκφραση (ρόλος των ελευθέρων ριζών)"** στα πλαίσια του μαθήματος της Διατροφής.

## ΓΝΩΣΗ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ

**ΑΓΓΛΙΚΑ:** Κάτοχος First Certificate of Cambridge in English και ECCE-University of Michigan.

**ΓΑΛΛΙΚΑ:** Κάτοχος DELF 1 (ενότητες A1, A2, A3, A4).

## ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

- Λειτουργικά συστήματα Windows XP/Vista/7/8, Linux (Suse, Scientific).
- Γνώση και χρήση προγραμμάτων Βιοπληροφορικής και Υπολογιστικής Χημείας-Βιοφυσικής (FASTA, ClustalW, Blast, MODELLER, Chimera, Rasmol, VMD, SPDB Viewer, NAMD –Προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής).
- ECDL (Επεξεργασία κειμένου, Υπολογιστικά φύλλα, Ίντερνετ).
- Στατιστικά προγράμματα: SPSS, OpenMeta, Comprehensive MetaAnalysis, Stats Direct
- MSOffice

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Tziastoudi M, Stefanidis I, Hadjigeorgiou GM, Stravodimos K and Zintzaras E, A systematic review and meta-analysis of genetic association studies for the role of inflammation and immune system in diabetic nephropathy, *Clinical Kidney Journal*, *under press*
- Paterakis, K, et al. "Variants of the elastin (ELN) gene and susceptibility to intracranial aneurysm: a synthesis of genetic association studies using a genetic model-free approach." *International Journal of Neuroscience* (2016): 1-6.
- Tachmitzi, S. V., et al. "Association between polymorphisms and haplotypes in AKR1B1 and diabetes type 2 leading to complications." *International Journal of Medical and Health Sciences* 4.4 (2015): 430-436.
- "Οστική πυκνότητα και γενετικοί δείκτες των μονοπατιών εστιακής προσκόλλησης, ρύθμισης της ακτίνης του κυτταροσκελετού και κυτταρικού κύκλου: πληροφοριακά συστήματα CUMAGAS-BMD και CUMAGAS-OSTEoporosis", Θ. Καραχάλιος, Χρυσούλα Δοξάνη, Μαρία Τζιαστούδη, Θ. Μπρότσης, Η. Ζιντζαράς, *Οστών*, Τόμος 23, Τεύχος 3, 2012

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- "Η κληρονομικότητα στη διαβητική νεφροπάθεια, συστηματική ανασκόπηση των μελετών", Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος 2016, Λάρισα.
- "Επιγενετικοί μηχανισμοί και διαβητική νεφροπάθεια", Μ. Τζιαστούδη, Γ. Χατζηγεωργίου, Η. Ζιντζαράς, Ι. Στεφανίδης. Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος 2015, Λάρισα.
- "Ποιότητα ζωής και συναισθηματικό φορτίο των συγγενών ανοϊκών ασθενών σε μια μονάδα νοσηλείας στη Θεσσαλία", 7ο Πανελλήνιο & 6ο Πανευρωπαϊκό Επιστημονικό & Επαγγελματικό Νοσηλευτικό Συνέδριο της ΕΝΕ, 8-11 Μαΐου 2014, Ιωάννινα
- "Hunting the gene in Diabetic Nephropathy: Methodological Considerations", Η. Ζιντζαράς, Μ. Τζιαστούδη, Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος 2013, Λάρισα.
- "Οστική πυκνότητα και γενετικοί δείκτες των μονοπατιών εστιακής προσκόλλησης, ρύθμισης της ακτίνης του κυτταροσκελετού και κυτταρικού κύκλου: πληροφοριακά συστήματα CUMAGAS-BMD και CUMAGAS-OSTEoporosis", Θ. Καραχάλιος, Χρυσούλα Δοξάνη, Μαρία Τζιαστούδη, Θ. Μπρότσης, Η. Ζιντζαράς. 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΜΜΟ- Σεπτέμβριος 2012, Χανιά.

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- 56<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, 2004, Λάρισα
- 57<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας & Μοριακής Βιολογίας, 2005, Αθήνα
- Διεθνές Συμπόσιο "Γονιδιωματική & Νανοτεχνολογία στην Βιοϊατρική", 2007, Λάρισα
- 1<sup>ο</sup> Νευροχειρουργικό Συμπόσιο, 2008, Λάρισα
- 11<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 2008, Λάρισα
- 1<sup>ο</sup> Ελληνικό Workshop με θέμα "Molecular Modeling and *In Silico* Docking Applications in Drug Design", 2010, Θεσσαλονίκη
- 14<sup>ο</sup> Ελληνικό Συμπόσιο στην Ιατρική Χημεία, 2010, Θεσσαλονίκη
- 5<sup>ο</sup> Συνέδριο της Ελληνικής Κρυσταλλογραφικής Εταιρείας, 2010, Λάρισα
- 1<sup>ο</sup> Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2010», 2010, Λάρισα
- Διασφάλιση Ποιότητας στην Ανώτατη Εκπαίδευση: Η πορεία και οι προοπτικές, 2011, Λάρισα
- 14<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, 2011, Λάρισα
- 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο του Φόρουμ Δημόσιας Υγείας & Προληπτικής Ιατρικής, 2011, Λάρισα
- Εκπαιδευτικά Σεμινάρια στη Νευρολογία 2012, Κλινικές Μελέτες στη Νευρολογία, 22-24 Ιουνίου 2012, Αθήνα
- 15<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος 2012, Λάρισα
- 3<sup>ο</sup> Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2012», 2012, Λάρισα
- "Ιατρικές Δημοσιεύσεις: Κριτική Αξιολόγηση & Αξιοποίησή τους στην Καθημερινή Κλινική Πρακτική", Πανεπιστημιακή Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας, 5 Οκτωβρίου 2013, Λάρισα
- "Βασικές αρχές έρευνας και σχεδιασμού μελετών", Π.Γ.Ν. Λάρισας, 26 Νοεμβρίου 2013, Λάρισα
- Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος, 29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2013, Λάρισα
- 4ο Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2013», 2013, Λάρισα
- 5<sup>ο</sup> Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2012», 2014, Λάρισα

- Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος, Δεκέμβριος 2014, Λάρισα
- 6<sup>ο</sup> Συνέδριο του Ινστιτούτου Πρόληψης, Εκπαίδευσης & Έρευνας Νευρολογικών Νοσημάτων «Ημέρες Νευρολογίας 2012», 2015, Λάρισα
- Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος, Δεκέμβριος 2015, Λάρισα
- 19<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος 2016, Λάρισα
- Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος, Δεκέμβριος 2016, Λάρισα

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

Γενετική Επιδημιολογία, Βιοστατιστική-Βιομετρία, Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση μελετών γενετικής σύνδεσης, μελετών γενετικής συσχέτισης και μικροσυστοιχιών, Εφαρμογές Βιοπληροφορικής και Υπολογιστικής Βιολογίας-Χημείας, *In silico* drug design και Computational Biophysical Chemistry.

## **ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

Άριστη μαθήτρια καθόλη τη διάρκεια των μαθητικών και μεταπτυχιακών μου σπουδών.

## **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

Διαθέσιμες εφόσον ζητηθούν.

**" ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΓΚΛΙΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΩΝ  
ΥΠΕΥΘΥΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ "**

**ΜΑΡΙΑ ΤΖΙΑΣΤΟΥΔΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Ηλίας Α. Ζιντζαράς**, Καθηγητής Βιομαθηματικών-Βιομετρίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - **(Επιβλέπων)**,
2. **Δρ. Γεώργιος Χατζηγεωργίου**, Καθηγητής Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Ιωάννης Στεφανίδης**, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|  |           |
|--|-----------|
| Περίληψη .....   | 14        |
| <b>Abstract</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>Θεωρητικό Μέρος</b> .....   | <b>18</b> |
| Γενετική επιδημιολογία.....  | 19        |
| Οι σπουδαιότεροι τύποι των γενετικών νοσημάτων .....   | 22        |
| Πολυπαραγοντική κληρονομικότητα .....  | 23        |
| Κληρονομησιμότητα.....   | 25        |
| Ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικών παραγόντων στις συνήθεις ασθένειες και<br>δυσπλασίες .....  | 27        |
| Μοντέλα πολυπαραγοντικής κληρονομικότητας .....  | 29        |
| Ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων σε κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα .....   | 32        |
| Γενετική ποικιλομορφία .....   | 33        |
| Διαβητική νεφροπάθεια .....  | 38        |
| Επιδημιολογία ΔΝ .....   | 40        |
| Ευπάθεια στη ΔΝ .....  | 41        |
| Κλινικές εκδηλώσεις και φυσική ιστορία .....   | 43        |
| Θεραπευτικές προσεγγίσεις διαβητικής νεφροπάθειας .....  | 47        |
| Παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας .....   | 49        |
| Γενετική αρχιτεκτονική της διαβητικής νεφροπάθειας .....   | 55        |
| Μεθοδολογικές προσεγγίσεις αναζήτησης της γενετικής αρχιτεκτονικής της ΔΝ.....   | 59        |
| Ανάλυση σύνδεσης.....  | 60        |
| Μελέτες γενετικής συσχέτισης .....   | 67        |
| <b>Πειραματικό Μέρος</b> .....   | <b>75</b> |
| Ειδικοί Σκοποί .....   | <b>76</b> |
| Ειδικός Σκοπός 1: Μετα-ανάλυση μελετών ευρείας γονιδιωματικής σάρωσης με στόχο τον<br>προσδιορισμό των υπεύθυνων γενετικών τόπων συνδεόμενων με τη διαβητική<br>νεφροπάθεια .....  | 77        |
| Ειδικός Σκοπός 2: Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης<br>όσον αφορά τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαβητική νεφροπάθεια. ..   | 95        |
| Ειδικός Σκοπός 3: Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης<br>με στόχο τον προσδιορισμό των σημαντικών γενετικών τόπων συνδεόμενων με τη<br>διαβητική νεφροπάθεια. ....                           | 121       |
| Ειδικός σκοπός 4: Η εφαρμογή τεχνικών γονιδιωματικής σύγκλισης στις σαρώσεις<br>ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (ΣΕΓΣ) και μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης<br>(ΜΕΓΣ) όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια. .... | 140       |



|   |            |
|---|------------|
| <b>Παράρτημα</b> .....  | <b>145</b> |
| Κατάλογος μελετών ανά εξεταζόμενο πολυμορφισμό των μετα-αναλύσεων των ειδικών σκοπών 2 και 3 .....                    | 146        |
| Αποτελέσματα ποιοτικής και ποσοτικής σύνθεσης των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 2 .....                                      | 219        |
| Αποτελέσματα ποσοτικής σύνθεσης των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 3 .....  | 239        |
| Διαγράμματα τύπου forest plot και funnel plots .....  | 260        |
| Βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών που συμπεριελήφθησαν στις μετα-αναλύσεις των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 2 και 3. .... | 288        |
| <b>Βιβλιογραφία</b> .....   | <b>306</b> |

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μια μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, τόσο του τύπου I, όσο και του τύπου II, συνιστώντας τη συχνότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον Δυτικό κόσμο. Παρά την αδιαμφισβήτητη συμβολή μεταβολικών και αιμοδυναμικών παραγόντων που μέχρι πρότινος θεωρούνται οι κατεξοχήν υπεύθυνοι παράγοντες ανάπτυξης ΔΝ, σαφείς ενδείξεις υποδεικνύουν ότι κύριο ρόλο διαδραματίζει το γενετικό προφίλ των ατόμων. Συνεπώς, πρόκειται για νόσο με πολυπαραγοντική αιτιολογία, ως αποτέλεσμα της συνεργιστικής επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ο ακριβής μηχανισμός της οποίας παραμένει δυστυχώς άγνωστος μέχρι και σήμερα.

Η πρόοδος όσον αφορά τον προσδιορισμό της υποκείμενης γενετικής αρχιτεκτονικής, δηλαδή του συνόλου των προδιαθεσικών αλληλόμορφων που υποκρύπτουν τη νόσο, το φάσμα της συχνότητας των αλληλόμορφων, το μέγεθος της επίδρασής τους και τον τρόπο κληρονόμησής τους, δεν αποδείχτηκε καθόλου εύκολη με την αντίληψη ότι ένα μόνο γονίδιο με μεγάλη επίδραση δεν υπάρχει. Έχουν προσδιοριστεί πολυάριθμα προδιαθεσικά αλληλόμορφα, το καθένα με μικρή επίδραση και τα οποία συνολικά συνεισφέρουν στην εκδήλωση της νόσου. Αποτέλεσμα όλης την προσπάθειας ήταν η ανίχνευση γενετικών τόπων οι οποίοι στοχεύουν σε καινούρια μονοπάτια όσον αφορά την ευπάθεια στη νόσο.

Δεδομένης της ατελούς κατανόησης της γενετικής αιτιολογίας της διαβητικής νεφροπάθειας, στην παρούσα διδακτορική διατριβή τέθηκε ως στόχος η ταυτοποίηση των γενετικών παραλλαγών (πολυμορφισμών) γονιδίων που σχετίζονται με το νόσημα. Κατά τη μεθοδολογική προσέγγιση, εφαρμόστηκαν τεχνικές μοριακής ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις σε διαθέσιμα δεδομένα μελετών γενετικής σύνδεσης και μελέτων γενετικής συσχέτισης.

Η πολυπαραγοντική αιτιολογία της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως και των άλλων σύνθετων νοσημάτων εμπεριέχει πολύπλοκες επιστατικές αλληλεπιδράσεις, καθώς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος, μειώνοντας την πιθανότητα ένας μοναδικός τύπος έρευνας να παρέχει οριστικές απαντήσεις. Εναλλακτικά, μια προσέγγιση ενοποίησης και συνδυασμού διαφορετικών ειδών πληροφοριών γενετικών αναλύσεων (γενετική σύγκλιση) έχει προταθεί για την απόδοση πολλά υποσχόμενων αποτελεσμάτων από τον όγκο των πληροφοριών που συσσωρεύονται εκθετικά. Απόδειξη για την εμπλοκή ενός γενετικού τόπου μπορεί να θεωρηθεί ως πιο έγκυρη όταν υποστηρίζεται από

ανεξάρτητες ερευνητικές μεθοδολογίες, όπως μελέτες γενετικής σύνδεσης και μελετών γενετικής συσχέτισης.

Για τον προσδιορισμό των σημαντικών γενετικών τόπων σχετιζόμενων με τη διαβητική νεφροπάθεια πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση σαρώσεων ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης για τη διαβητική νεφροπάθεια. Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Βιομαθηματικών. Προσδιορίστηκαν έξι χρωμοσωμικά τμήματα με στατιστική υποστήριξη σύνδεσης (7p22.3-7p15.3, 13q33.1-13q34, 16p12.3-16q12.2, 17q24.3-17q25.3, 21q22.11-21q22.3, 22q11.1-22q12.3) αναδείχτηκαν στατιστικά σημαντικά τόσο στην κύρια ανάλυση όσο και στις υπο-αναλύσεις αναλόγως του υποκείμενου διαβήτη ταυτόχρονα στις σταθμισμένες και μη αναλύσεις, εκ των οποίων μόνο το τμήμα 22q11.1-22q12.3 παρέμεινε στατιστικά σημαντικό και σε ευρυ-γονιδιωματικό επίπεδο σημαντικότητας. Δύο από τα προαναφερθέντα τμήματα (13q33.1-13q34, 17q24.3-17q25.3) περιγράφηκαν για πρώτη φορά. Οι τόποι αυτοί συνιστούν περιοχές προτεραιότητας σε μελλοντικές έρευνες, καθώς η γονοτύπωση των συγκεκριμένων περιοχών με επιπλέον γενετικούς δείκτες θα μπορούσε να συνδράμει στον προσδιορισμό των υπεύθυνων γονιδίων για τη γενετική προδιάθεση ανάπτυξης διαβητικής νεφροπάθειας.

Στον τομέα των μελετών γενετικής συσχέτισης, πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των μελετών που αφορούν γονίδια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να διερευνηθεί η συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονής στην παθογένεση της νόσου. Συνολικά, μελετήθηκαν 75 υποψήφια γονίδια που ανήκουν σε 6 μονοπάτια σύμφωνα με την ταξινόμηση της Εγκυκλοπαίδειας του Κιότο των Γονιδίων και των Γονιδιωμάτων (KEGG) και 443 πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν σε 103 μελέτες, ενώ 138 πολυμορφισμοί συμμετείχαν στην ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων. Το κύριο εύρημα της μετα-ανάλυσης συνίσταται στο ότι πολυμορφισμοί στα γονίδια CCL2, CCR5, IL6, IL8, EPO, IL1B, IL10, IL1RN, GHR1, MMP9, TGFB1, VEGFA, MMP3, MMP12, IL12RB1, PRKCE, TNF, TNFRSF19 και IL1A σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.

Παράλληλα, εκτός των προαναφερθέντων γονιδίων, πραγματοποιήθηκε μια σύνοψη πεδίου όλων των μελετών γενετικής συσχέτισης, τόσο υποψήφιων γονιδίων όσο και μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια. Οι κύριες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν στατιστικά σημαντικό ρόλο για 57 πολυμορφισμούς, εκ των οποίων 29 από την ανάλυση γενοτύπων και 28 από την ανάλυση αλληλίων. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί ανήκουν στα εξής 39 γονίδια: ACACB, ACE, ADIPOQ, AGT,

AKR1B1, APOC1, APOE, ATP1B2, ATP2A3, CARS, CCR5, CNDP1, EDN1, ENPP1, EPO, FLT4, GLO1, HMGA2, IGF2/INS/TH cluster, KCNQ1, KNG, LOC101927627, LOC105370358, MMP3, MMP12, MTHFR, NOS3, SDC2, SETD7, SIRT1, SLC12A3, SLC2A1, SLC2A2, TCF7L2, TGFB1, TIMP1, UNC13B, VEGFA και XYLT1, ενώ δε θα πρέπει να θεωρηθούν ελάσσονος σημασίας 2 πολυμορφισμοί που δεν ανήκουν σε γονίδιο (rs1866813, rs4972593).

Επιπρόσθετα, εφαρμόστηκε η μεθοδολογία της γονιδωματικής σύγκλισης προς προσδιορισμό γενετικών τόπων με ταυτόχρονη στατιστική υποστήριξη από ανεξάρτητες μεθοδολογικές προσεγγίσεις.

## ABSTRACT

Diabetic nephropathy, a major microvascular complication of both type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), is an important cause of end-stage renal disease in Western nations. Despite the undoubted contribution of metabolic and hemodynamic factors in development and progression of the disease, growing evidence suggest the crucial role of genetic factors. Therefore, diabetic nephropathy is a multifactorial disease, the exact mechanisms of which remain unknown.

The progress regarding the identification of the genetic architecture of the disease, including all the predisposing alleles, their frequency, the magnitude of their effect and their mode of inheritance, has proven very difficult. The reason is the identification of many predisposing alleles with small effect.

Given the limited understanding of the genetic etiology of diabetic nephropathy, the current PhD dissertation aimed to identify the genetic variants that predispose to the disease. According to the methodological approach, molecular evidence-based medicine techniques were applied in available data from genetic linkage and genetic association studies.

The multifactorial etiology of common disorders involving complex epistatic and gene-environment interactions reduces the likelihood that a single method could provide definitive answers. Alternatively, an integration approach combining different kinds of genetic data analysis (“genomic convergence”) has been proposed for the prioritization of promising results from the bulk of exponentially accumulating data. Evidence for the implication of a genetic locus can be considered as more valid when supported by independent research methodologies, such as linkage and association.

In order to identify genetic loci linked to diabetic nephropathy, a meta-analysis of genome-wide linkage studies was performed. Methodologies developed in the Department

of Biomathematics were applied for the performance of the meta-analysis. Meta-analysis has identified two novel cytogenetic locations not detected in individual scans (13q33.1-13q34, 17q24.3-17q25.3) and replicate the significance of four regions (7p22.3-7p15.3, 16p12.3-16q12.2, 21q22.11-21q22.3, 22q11.1-22q12.3) statistical significant in both weighted and unweighted analyses; however, only 22q11.1-22q12.3 reached genome-wide statistical significance.

These genetic loci could merit prioritization in future studies, since further genotyping of these regions with additional markers and in extended pedigrees could contribute in the positional cloning of the responsible genes.

In the field of the genetic association studies, a meta-analysis of all studies regarding genes that contribute in mechanisms of immune system was performed in order to investigate the contribution of immune system and inflammation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. In all, 75 candidate genes of 6 KEGG pathways including 443 polymorphisms belonging to 103 studies were investigated, whereas 138 polymorphisms involved in qualitative synthesis of results. The main results of the meta-analysis is the predisposing role of polymorphisms of the CCL2, CCR5, IL6, IL8, EPO, IL1B, IL10, IL1RN, GHRL, MMP9, TGFBI, VEGFA, MMP3, MMP12, IL12RB1, PRKCE, TNF, TNFRSF19 and IL1A in the development of diabetic nephropathy.

Additionally, a field synopsis of the genetic association studies, both of candidate genes and GWAS, was performed regarding diabetic nephropathy. The main meta-analyses revealed a statistically significant predisposing role of 57 polymorphisms, of which 29 from analysis of genotypes and 28 of the analysis of alleles. These polymorphisms belong to 39 genes: , ACE, ADIPOQ, AGT, AKR1B1, APOC1, APOE, ATP1B2, ATP2A3, CARS, CCR5, CNBP1, EDN1, ENPP1, EPO, FLT4, GLO1, HMGA2, IGF2/INS/TH cluster, KCNQ1, KNG, LOC101927627, LOC105370358, MMP3, MMP12, MTHFR, NOS3, SDC2, SETD7, SIRT1, SLC12A3, SLC2A1, SLC2A2, TCF7L2, TGFBI, TIMP1, UNC13B, VEGFA and XYLT1, whereas last but not least 2 intergenic polymorphisms (rs1866813, rs4972593) should be taken into consideration in future studies.

Additionally, the genomic convergence approach was applied in diabetic nephropathy studies with a genome-wide setting in order to identify genetic loci with concomitant and independent evidence of implication.

# ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

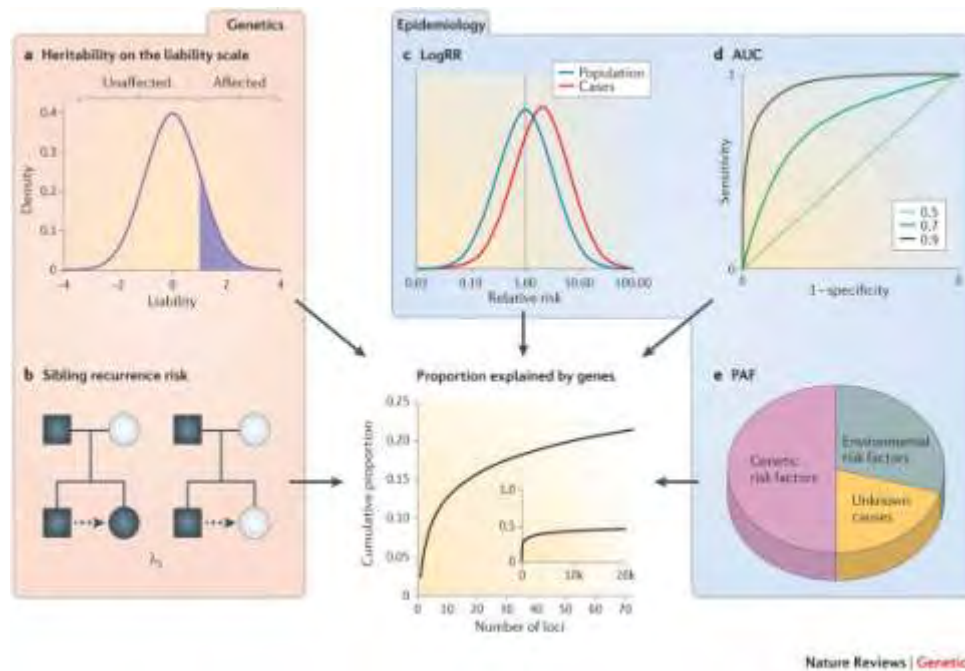
---

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος πριν 15 χρόνια διεύρυνε τους μέχρι τότε ορίζοντες της επιστήμης αναδεικνύοντας τον σημαντικό ρόλο των γονιδίων. Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος ήταν μία οργανωμένη και συντονισμένη προσπάθεια να χαρτογραφηθεί και να προσδιοριστεί η αλληλουχία των βάσεων όλου του ανθρώπινου DNA. Από τότε μέχρι σήμερα η γενετική έχει κάνει τεράστια άλματα παρέχοντας στην ιατρική νέους τρόπους στη πρόγνωση, διάγνωση και θεραπεία των κληρονομικών ασθενειών.

Στη μετα-γενωμική εποχή, λοιπόν, όπου τεράστιες ποσότητες γενετικών δεδομένων είναι άμεσα διαθέσιμες καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικό να σχεδιαστούν μελέτες και αναλυτικές τεχνικές έτσι ώστε να ανιχνεύεται με μεγάλη ακρίβεια ο ρόλος που διαδραματίζουν οι γενετικοί παράγοντες στην ασθένεια. Τα γονίδια είναι μερικές φορές ικανά από μόνα τους να προκαλέσουν κάποιες ανθρώπινες ασθένειες και ο αντίκτυπος αυτών των λεγόμενων μεντελικών ή μονογονιδιακών ασθενειών στη δημόσια υγεία δεν είναι αμελητέος. Για πολλές, όμως, ασθένειες - τις λεγόμενες σύνθετες ή πολυπαραγοντικές ασθένειες – δεν αρκεί η συμβολή ενός και μόνο γονιδιακού τόπου, αλλά η συνεργιστική δράση τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις οι οποίες συνεισφέρουν στην εκδήλωση τους.

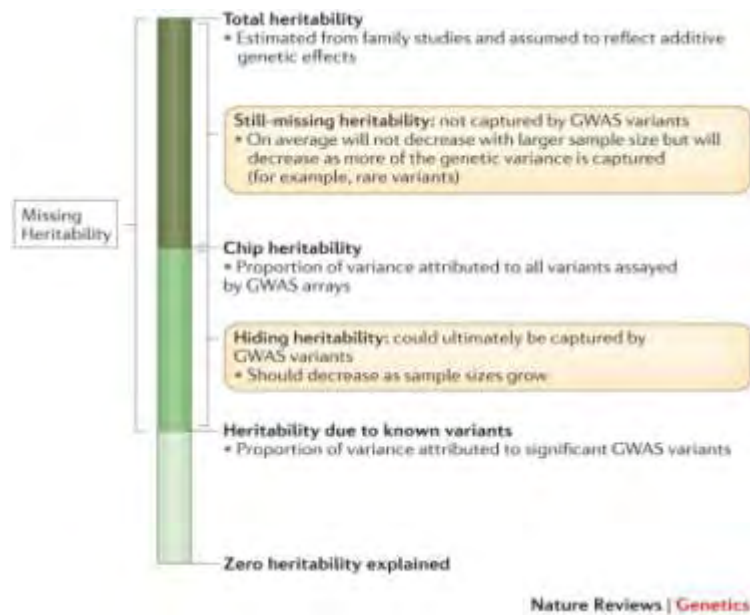
Η γενετική επιδημιολογία σημαίνει διαφορετικά πράγματα σε ανθρώπους προερχόμενους από διαφορετικά επιστημονικά πεδία, καθώς προκύπτει από σύντηξη δύο παραδοσιακά διακριτών επιστημών, της γενετικής και της επιδημιολογίας, που αποτελεί και τη βάση της γενετικής επιδημιολογίας. Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη αντίληψη στη μετα-γενωμική εποχή αναθεωρείται, καθώς πλέον τα όρια μεταξύ της ποσοτικής γενετικής και της επιδημιολογίας είναι δυσδιάκριτα (Εικόνα 1). Η γενετική επιδημιολογία είναι η επιστήμη που μελετά τον τρόπο με τον οποίο οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν τόσο στην υγεία όσο και στην ασθένεια σε οικογένειες και πληθυσμούς, καθώς επίσης και τη συνεργιστική επίδραση γενετικών και μη γενετικών παραγόντων. Η γενετική επιδημιολογία, λοιπόν, καλείται να δώσει απαντήσεις σε γενετικό επίπεδο με σύγχρονες μεθόδους συνθέτοντας τη διαθέσιμη πληροφορία με ανώτερες στατιστικές μεθόδους και με τη βοήθεια εξειδικευμένων προγραμμάτων, ώστε να αποσαφηνιστεί η επίδραση της γενετικής ποικιλομορφίας στην υγεία και στη νόσο και ο τρόπος με τον οποίο η προκύπτουσα πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να βελτιωθεί η δημόσια υγεία (Εικόνα 2).



**Εικόνα 1:** Τα διάφορα μέτρα εκτίμησης του βαθμού συμβολής γνωστών γενετικών παραγόντων στη συνολική γενετική μεταβλητότητα μιας ασθένειας. Αυτά τα μέτρα έχουν τη βάση τους σε παραδοσιακά διακριτούς επιστημονικούς κλάδους όπως η ποσοτική γενετική και η επιδημιολογία, οι οποίοι όμως πρόσφατα έχουν αρχίσει να ενώνονται. Αν και τα επιδημιολογικά μέτρα αναπτύχθηκαν αρχικά για να απαντούν σε διαφορετικές ερωτήσεις, τώρα αναθεωρείται ο σκοπός τους ώστε να εκτιμήσουν πόση γενετική μεταβλητότητα μπορεί να εξηγηθεί (Witte et al. 2014).

Παρόλο που οι γενετιστές και οι επιδημιολόγοι συχνά ερμηνεύουν διαφορετικά μέτρα όσον αφορά παρόμοια πληροφορία σχετικά με την επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών σε μια νόσο, αυτά δεν είναι ανταλλάξιμα και μπορεί να καταλήξουν σε διαφορετικά μηνύματα. Για τους κοινούς και χαμηλής επίδρασης πολυμορφισμούς τα μέτρα είναι αρκετά όμοια. Για τους σπάνιους και υψηλής διεισδυτικότητας πολυμορφισμούς η κατά προσέγγιση κληρονομησιμότητα και η αναλογία κινδύνου επανεμφάνισης στα αδέρφια μπορεί να είναι μία τάξη μεγέθους μεγαλύτερη από ό,τι άλλα μέτρα (Witte et al. 2014).





**Εικόνα 2:** Ένα όλο και αυξανόμενο ποσοστό της συνολικής κληρονομησιμότητας όπως υπολογίστηκε από μελέτες οικογενειών μπορεί να εξηγηθεί από γνωστούς πολυμορφισμούς που ανιχνεύτηκαν σε μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (GWAS). Η υπόλοιπη κληρονομησιμότητα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως «υποκρύπτουσα» και «μη ευρισκόμενη» κληρονομησιμότητα. Η μη ευρισκόμενη κληρονομησιμότητα μπορεί να παραμένει ακόμα και μετά τις GWAS και θα μπορούσε να αντανakλά διαφορετικές γενετικές αρχιτεκτονικές (για παράδειγμα σπάνια αλληλόμορφα). Ας σημειωθεί ότι η συνολική κληρονομησιμότητα μπορεί να είναι μεροληπτικά προς τα πάνω εξαιτίας επιρροών από μη προσθετικούς γενετικούς και μη γενετικούς παράγοντες (Witte et al. 2014).

## ΟΙ ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Τα γενετικά καθοριζόμενα νοσήματα συχνά κατατάσσονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: χρωμοσωμικά, μονογονιδιακά και πολυγονιδιακά ή πολυπαραγοντικά νοσήματα. Πρόσφατες μελέτες της μοριακής βάσης του καρκίνου στον άνθρωπο αναδεικνύουν και μια τέταρτη κατηγορία, τις γενετικές ανωμαλίες των σωματικών κυττάρων.

Όσον αφορά τις **χρωμοσωμικές** ανωμαλίες, είναι αποτέλεσμα της προσθήκης ή της απώλειας ολόκληρων χρωμοσωμάτων ή τμημάτων τους. Επειδή κάθε χρωμόσωμα περιέχει δεκάδες χιλιάδες γονιδίων, οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις των χρωμοσωμικών νοσημάτων συχνά είναι αρκετά εμφανείς. Τα περισσότερο σημαντικά χρωμοσωμικά νοσήματα χαρακτηρίζονται από καθυστέρηση στην ανάπτυξη, πνευματική υστέρηση και μια μεγάλη ποικιλία σωματικών ανωμαλιών. Η απώλεια ή προσθήκη ολόκληρων χρωμοσωμάτων είναι συχνά ασύμβατες με την επιβίωση και τέτοιες ανωμαλίες αποτελούν μια σημαντική αιτία αυτόματων αποβολών. Έτσι, η μεγαλύτερη επίπτωση των χρωμοσωμικών ασθενειών παρατηρείται πριν τη γέννηση.

Όσον αφορά τα **μονογονιδιακά** νοσήματα, οφείλονται σε ένα μεταλλαγμένο γονίδιο που έχει μεγάλη επίπτωση στην υγεία του ασθενή. Οι μονογονιδιακές νόσοι κληρονομούνται με απλό Μεντελικό χαρακτήρα και επίσης αναφέρονται ως Μεντελικά νοσήματα. Η μεγαλύτερη επίπτωσή τους παρατηρείται στη νεογνική και πρώιμη παιδική ηλικία, αν και η σημασία τους στην ενήλικη ζωή αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο. Παρόλο που πολλά μονογονιδιακά νοσήματα είναι σπάνια, άλλα είναι συχνά και αποτελούν σημαντικά προβλήματα υγείας. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, ο κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και πολλά άλλα αποτελούν τέτοια παραδείγματα. Στον τομέα των μονογονιδιακών νοσημάτων οι πρόοδοι της μοριακής γενετικής έχουν κάνει τη σημαντικότερη προσφορά στην κατανόηση και την αντιμετώπιση των ασθενειών.

Αξίζει να σημειωθεί πως μεταλλάξεις σαν αυτές που παρατηρούνται στα χρωμοσώματα στον πυρήνα, μπορούν να συμβούν και σε γονίδια του μιτοχονδριακού χρωμοσώματος. Οι μιτοχονδριακές ασθένειες επηρεάζουν συχνά την παραγωγή της ενέργειας στα νευρικά και μυϊκά κύτταρα και μπορεί να παίζουν ρόλο στην κυτταρική γήρανση. Οι ασθένειες αυτές κληρονομούνται αποκλειστικά από τη μητέρα.

Τα **πολυγονιδιακά ή πολυπαραγοντικά νοσήματα** οφείλονται στην αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων, κάποια από τα οποία μπορεί να έχουν μία μεγάλη συνεισφορά, ενώ πολλά να έχουν μια σχετικά μικρή συνεισφορά. Αυτό το σύνολο των ασθενειών είναι το

περισσότερο συχνό και το λιγότερο κατανοητό από τις ανθρώπινες γενετικές ασθένειες, καθιστώντας την κατανόηση της γενετικής τους βάσης μία μεγάλη πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική γενετική. Παραδείγματα τέτοιων πολυγονιδιακών νοσημάτων αποτελούν οι κοινές ασθένειες που προσβάλλουν τους ενήλικες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και πολλές άλλες. Τα νοσήματα αυτά αποτελούν εξαιτίας της χρονιότητας πολλών από αυτά, ίσως ένα ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό του φορτίου της ασθένειας στον ενήλικο πληθυσμό. Ως εκ τούτου, η κλινική επίπτωση των πολυπαραγοντικών νοσημάτων είναι σημαντική τόσο στη νεογνική όσο και στην ενήλικη ζωή. Θεωρητικά, το σύνολο των ασθενειών αυτών αποτελεί πρόκληση για την ανάλυση των τρόπων με τους οποίους τα προσθετικά ή αλληλεξαρτώμενα αποτελέσματα πολλών γονιδίων δημιουργούν προδιάθεση για μία ασθένεια, η οποία στη συνέχεια εκδηλώνεται μόνο παρουσία κατάλληλων περιβαλλοντικών εκκλυτικών παραγόντων. Ελπίζεται ότι ένας συνδυασμός μοριακών γενετικών προσεγγίσεων, γονιδιακής χαρτογράφησης και γενετικής επιδημιολογίας θα επιτρέψει έναν σαφέστερο καθορισμό αυτών των γενετικών παραμέτρων και της γενετικής ετερογένειας που χαρακτηρίζει την ευπάθεια σε τέτοιες ασθένειες.

Σε αντίθεση με τις παραπάνω τρεις κατηγορίες στις οποίες η γενετική ανωμαλία βρίσκεται στο DNA όλων των κυττάρων του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των γαμετών, και επομένως μπορούν να μεταδοθούν στις επόμενες γενιές, τα γενετικά νοσήματα **σωματικών** κυττάρων εμφανίζονται μόνο σε ορισμένα σωματικά κύτταρα. Το σημαντικότερο παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος, στον οποίο η ανάπτυξη της κακοήθειας είναι συχνά συνέπεια μεταλλάξεων σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική αύξηση. Είναι ξεκάθαρο ότι όλες οι μορφές καρκίνου στον άνθρωπο οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό, με αποτέλεσμα να αποτελεί την πιο κοινή από τις γενετικές ασθένειες (Gelehrter et al. 2003).

## ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Τα περισσότερα μελετημένα γενετικά χαρακτηριστικά δεν είναι κατ' ανάγκην και τα υπεύθυνα για το μεγαλύτερο φορτίο παγκοσμίως όσον αφορά τις γενετικές ασθένειες. Οι μονογονιδιακές διαταραχές τείνουν να είναι αυστηρά καθορισμένα γενετικά χαρακτηριστικά. Οι συγκεκριμένες διαταραχές ήταν οι πρώτες που αναγνωρίστηκαν ως κληρονομικές και οι πρώτες που μελετήθηκαν σε βιοχημικό και μετέπειτα σε μοριακό επίπεδο. Τα γονίδια δεν λειτουργούν μεμονωμένα και ούτε ο ανθρώπινος οργανισμός είναι ένα κλειστό σύστημα απομονωμένος από το περιβάλλον του. Συνεπώς, δεν θα έπρεπε να αποτελεί έκπληξη ότι ανάμεσα στα πιο συχνά και κοινά γενετικά χαρακτηριστικά είναι

εκείνα τα οποία ορίζονται από συνδυασμούς πολλαπλών γονιδίων και των αλληλεπιδράσεων τους με το περιβάλλον, κάτι που αναφέρεται ως πολυπαραγοντική κληρονομικότητα.

Η έννοια της πολυπαραγοντικής κληρονομικότητας προέκυψε από την παρατήρηση ότι υπάρχουν χαρακτηριστικά τα οποία τείνουν να ομαδοποιούνται μέσα σε οικογένειες και επιπλέον δεν μεταβιβάζονται σύμφωνα με τους κανόνες του Μέντελ ως κυρίαρχα ή υπολειπόμενα χαρακτηριστικά. Τέτοια παραδείγματα περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες, καθώς επίσης και σχετικά συνήθεις διαταραχές, όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν τη συμβολή των γονιδίων στον καθορισμό των πολυπαραγοντικών χαρακτηριστικών. Οι κύριες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται είναι ανάλυση των οικογενειών, μελέτες διδύμων και όσον αφορά τα ποσοτικά χαρακτηριστικά, μελέτες κληρονομησιμότητας.

Οι γενετιστές μετρούν την ομαδοποίηση στις οικογένειες με τη μεταβλητή  $\lambda$  που είναι ο λόγος της συχνότητας του χαρακτηριστικού στους συγγενείς διαιρούμενη με τη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό. Η συγκεκριμένη μεταβλητή μπορεί να υπολογισθεί κοιτάζοντας τη συχνότητα του χαρακτηριστικού ανάμεσα στα αδέρφια συγκρινόμενη με τη συχνότητα του γενικού πληθυσμού και στην περίπτωση αυτή η μεταβλητή ονομάζεται  $\lambda_s$ . Για ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό η συχνότητα στα αδέρφια αναμένεται να είναι  $\frac{1}{4}$  και για ένα αυτοσωμικό επικρατές χαρακτηριστικό  $\frac{1}{2}$ . Η τιμή της μεταβλητής εξαρτάται από τη συχνότητα της διαταραχής στον πληθυσμό (Εικόνα 3).

$$\begin{array}{l} \text{Autosomal dominant } \lambda_s = \frac{1/2}{x} = \frac{1}{2x} \\ \text{Autosomal recessive } \lambda_s = \frac{1/4}{x} = \frac{1}{4x} \\ \text{Multifactorial } \lambda_s = \frac{1}{\sqrt{x}} \end{array}$$

**Εικόνα 3:** Οι αναμενόμενες τιμές της μεταβλητής για επικρατή, υπολειπόμενα και πολυπαραγοντικά, όπου  $x$  είναι η συχνότητα του χαρακτηριστικού στον πληθυσμό.

Τα πολυπαραγοντικά χαρακτηριστικά έχουν επίσης μελετηθεί αναλύοντας τον διαχωρισμό αυτών των χαρακτηριστικών στις οικογένειες. Υπολογιστικά μοντέλα αναπτύσσονται αναλαμβάνοντας τον ρόλο ενός ή μερικών γονιδίων, ασκώντας είτε

επικρατούσα είτε υπολειπόμενο τρόπο κληρονομησης με διάφορα επίπεδα διεισδυτικότητας και λαμβάνοντας υπόψιν τις αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον. Στη συνέχεια δεδομένα από οικογένειες εξετάζονται και υπολογίζεται η σχετική πιθανότητα που παρατηρείται να ταιριάζει στα δεδομένα με διάφορα μοντέλα. Αυτή η περίπλοκη ανάλυση διαχωρισμού έχει χρησιμοποιηθεί για να διακριθεί η γενετική συμβολή σε έναν αριθμό συνηθισμένων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών.

Οι μελέτες διδύμων συγκρίνουν τον ρυθμό συμπτωτικότητας ενός χαρακτηριστικού σε μονοζυγωτικούς, δηλαδή γενετικά πανομοιότυπους διδύμους, με τον ρυθμό συμπτωτικότητας στα αδέρφια. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι σχηματίζονται ως αποτέλεσμα του διαχωρισμού του ζυγωτού σε δυο έμβρυα. Κανείς θα περίμενε πλήρη συμπτωτικότητα στους μονοζυγωτικούς διδύμους για ένα χαρακτηριστικό που καθορίζεται αποκλειστικά από γενετικούς παράγοντες. Αυτή είναι ακριβώς η περίπτωση των μονογονιδιακών ασθενειών με διεισδυτικότητα 100%, όπως είναι για παράδειγμα ασθένειες όπως η κυστική ίνωση ή η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα δεν θα παρουσιάζουν πλήρη συμπτωτικότητα για ένα πολυπαραγοντικό χαρακτηριστικό, αφού παράγοντες εκτός των κοινών γονιδίων, όπως οι περιβαλλοντικές επιδράσεις, μπορεί να παίζουν ρόλο. Γενικά, όσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός της συμπτωτικότητας ανάμεσα σε μονοζυγωτικούς διδύμους συγκρινόμενα με τα αδέρφια, τόσο μεγαλύτερη είναι η γενετική συνεισφορά στο χαρακτηριστικό (Korf BR & Irons MB 2013).

## ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Μια άλλη εναλλακτική προσέγγιση η οποία εφαρμόζεται σε ποσοτικά χαρακτηριστικά είναι ο υπολογισμός της κληρονομησιμότητας ενός χαρακτηριστικού η οποία συμβολίζεται με  $h^2$  και ορίζεται ως το ποσοστό της συνολικής φαινοτυπικής ποικιλότητας που οφείλεται στις γονιδιακές επιδράσεις. Με αυτό το μέτρο δεν εννοούμε αν τα γονίδια παίζουν ή δεν παίζουν κανένα ρόλο στη διαμόρφωση του χαρακτήρα. Ο γονότυπος καθορίζει ένα πλαίσιο μέσα στο οποίο θα κινηθεί οποιαδήποτε περιβαλλοντική επίδραση. Η μέτρηση της συνολικής φαινοτυπικής ποικιλότητας ενός χαρακτηριστικού σε μια ομάδα ατόμων δεν είναι δύσκολη. Αρχικά υπολογίζεται η μέση τιμή του χαρακτηριστικού σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ατόμων και έπειτα η τιμή της διακύμανσής του. Το πρόβλημα βρίσκεται στο να εκτιμηθεί ποιο κλάσμα της συνολικής διακύμανσης οφείλεται στη διαφορετική γενετική σύσταση και ποιο στις συνθήκες του περιβάλλοντος.

Η κληρονομησιμότητα ενός χαρακτηριστικού μπορεί να είναι οποιαδήποτε και να κυμαίνεται από το μηδέν έως το ένα. Η διακύμανση της κληρονομησιμότητας μπορεί να

διαχωριστεί σε αυτή που αποδίδεται σε γενετική συνιστώσα, στην περιβαλλοντική συνιστώσα, την συνδιακύμανση μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών και τη διακύμανση της μέτρησης. Οι γενετικοί παράγοντες με τη σειρά τους μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε εκείνους που αντιπροσωπεύουν αθροιστικές επιδράσεις πολλαπλών γονιδίων και εκείνους που αντανακλούν μη αθροιστικές και επιστατικές αλληλεπιδράσεις. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες με τη σειρά τους μπορούν όμοια να διαχωριστούν. Η παράμετρος της κληρονομησιμότητας περιλαμβάνει λοιπόν όλους τους τύπους της γονιδιακής δράσης και έτσι αποτελεί έναν ευρύ υπολογισμό της κληρονομησιμότητας.

Η κληρονομησιμότητα παραδοσιακά εννοείται με δύο μορφές: κληρονομησιμότητα με τη στενή έννοια του όρου η οποία εστιάζεται μόνο σε αθροιστικούς γενετικούς παράγοντες και κληρονομησιμότητα με την ευρεία έννοια του όρου η οποία λαμβάνει υπόψη όλους τους γενετικούς παράγοντες, είτε δρουν αθροιστικά είτε μη αθροιστικά ή επιστατικά. Όσον αφορά τα ανθρώπινα χαρακτηριστικά παρουσιάζει ενδιαφέρον κάθε γενετική συνεισφορά, είτε αθροιστική είτε αλληλεπιδραστική. Ο συντελεστής κληρονομικότητας (heritability coefficient,  $h^2$ ) μπορεί να χρησιμοποιείται με τη στενή έννοια ( $h_n^2$ ) ή με την ευρεία έννοια ( $h_b^2$ ) που δίνονται από τους τύπους:

- ✓  $h_n^2 = \sigma_A^2 / \sigma_P^2$  όπου  $\sigma_A^2$  είναι η διασπορά προσθετικής γενετικής επίδρασης και  $\sigma_P^2$  η φαινοτυπική διασπορά,
- ✓  $h_b^2 = \sigma_G^2 / \sigma_P^2$  όπου  $\sigma_G^2$  είναι η γενοτυπική διασπορά και αφορά το κλάσμα εκείνο της  $\sigma_P^2$  που οφείλεται σε γενετικές διαφορές μεταξύ των ατόμων.

Πρέπει να τονιστεί ότι η κληρονομησιμότητα ενός χαρακτηριστικού ισχύει μόνο για έναν δεδομένο πληθυσμό που ζει σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Ένας γενετικά διαφορετικός πληθυσμός που ζει σε ένα όμοιο περιβάλλον έχει καλή πιθανότητα να έχει διαφορετική κληρονομησιμότητα για το ίδιο χαρακτηριστικό. Κατά τον ίδιο τρόπο, ο ίδιος πληθυσμός έχει καλή πιθανότητα να παρουσιάζει διαφορετικές κληρονομησιμότητες για το ίδιο χαρακτηριστικό, αν μετρούνται σε διαφορετικό πληθυσμό, γιατί ένας συγκεκριμένος γονότυπος δεν αντιδρά πάντοτε σε διαφορετικό περιβάλλον με τον ίδιο τρόπο. Για αυτό τον λόγο η φυσική επιλογή τείνει να δημιουργήσει γενετικά διαφορετικούς πληθυσμούς μέσα σε ένα είδος, έτσι ώστε ο κάθε πληθυσμός να είναι ειδικά προσαρμοσμένος στις τοπικές συνθήκες μάλλον παρά γενικά προσαρμοσμένος σε κάθε περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται το είδος. Η κληρονομησιμότητα, επίσης, δεν μπορεί επίσης να μετρήσει τη συμβολή του γονοτύπου και του περιβάλλοντος στον φαινότυπο ενός μόνο ατόμου.

Αν και πολλά ανθρώπινα νοσήματα κληρονομούνται ως απλοί Μεντελικοί χαρακτήρες, ή έχουν σχέση με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, οι περισσότερες από τις συνήθεις

ασθένειες της ενήλικης ζωής (π.χ. ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση) και οι περισσότερες συνηθείς δυσπλασίες δεν ανήκουν σε αυτές τις κατηγορίες. Υπάρχουν, όμως, σημαντικές ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί για την αιτιολογία τους. Η γενετική προδιάθεση για ασθένεια θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει το αθροιστικό αποτέλεσμα της γενετικής ποικιλομορφίας σε αρκετούς και πιθανά πολλαπλούς γενετικούς τόπους, που ο καθένας τους έχει μια μικρή επίδραση στο φαινότυπο.

Αξίζει να σημειωθεί ότι πολύ συχνά χρησιμοποιούνται λανθασμένα οι όροι πολυγονιδιακά και πολυπαραγοντικά χαρακτηριστικά ως συνώνυμα. **Πολυγονιδιακά** ονομάζονται τα χαρακτηριστικά ή οι ασθένειες που προκαλούνται από την επίδραση πολλών διαφορετικών γονιδίων, καθένα από τα οποία έχει μία περιορισμένη μόνο επίδραση στον φαινότυπο, ενώ **πολυπαραγοντικά** τα χαρακτηριστικά που δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών περιβαλλοντικών παραγόντων, με πολλαπλά γονίδια. Τα πολυγονιδιακά χαρακτηριστικά είναι συνήθως ποσοτικά, παρά ποιοτικά, και εμφανίζουν συνεχή κατανομή στον πληθυσμό, που ακολουθεί ως επί το πλείστον μια κατά το μάλλον ή ήττον κανονική κατανομή συχνότητας (καμπύλη Gauss).

Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των διαφορετικών γενετικών τόπων που συνεισφέρουν σε ένα χαρακτηριστικό, ή/και όσο περισσότερο πολυμορφικοί είναι οι γενετικοί τόποι (δηλαδή όσο περισσότερα διαφορετικά αλληλόμορφα υπάρχουν σε κάθε γενετικό τόπο), τόσο η κατανομή του χαρακτηριστικού θα πλησιάζει περισσότερο την κανονική κατανομή. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να τροποποιήσουν επιπροσθέτως τη μορφή της κατανομής συχνότητων. Αξίζει να σημειωθεί πως μια εμφανής συνεχής κατανομή ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού μπορεί στην πραγματικότητα να αντιπροσωπεύει το σύνολο πολλών διαφορετικών φαινοτύπων και να είναι η συνισταμένη των διαφορετικών κατανομών (Gelehrter et al. 2003).

### **Ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικών παραγόντων στις συνηθείς ασθένειες και δυσπλασίες**

Οι ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί στις συνηθείς ασθένειες και δυσπλασίες προέρχονται κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες, που συγκρίνουν τη συχνότητα των νοσημάτων αυτών ανάμεσα σε γενετικά συγγενή άτομα, με εκείνη στον γενικό πληθυσμό. Κατ' αρχήν, υπάρχει υψηλότερη συχνότητα ορισμένων ασθενειών ή δυσπλασιών ανάμεσα σε συγγενείς προσβεβλημένων ατόμων (οικογενειακή προδιάθεση) που είναι ανάλογη με τον βαθμό της συγγένειας. Πρέπει όμως να σημειωθεί, πως

οτιδήποτε είναι οικογενειακό, δεν είναι υποχρεωτικά και γενετικό. Οι οικογένειες μοιράζονται επίσης ένα κοινό περιβάλλον.

Μια δεύτερη και περισσότερο πειστική σειρά ενδείξεων που υποστηρίζει τον ρόλο των γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία των συνήθων νοσημάτων και δυσπλασιών, προέρχεται από τις μελέτες διδύμων. Η κληρονομησιμότητα μπορεί να υπολογιστεί άμεσα από τον ρυθμό συμπτωτικότητας μονοζυγωτικών διδύμων. Το μεγάλο ενδιαφέρον που δείχνει η γενετική για τα δίδυμα οφείλεται στα εξής: επειδή τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν όμοιους γενοτύπους, κάθε διαφορά που υπάρχει ανάμεσα στα δίδυμα πρέπει να οφείλεται στην επίδραση του περιβάλλοντος και συνεπώς με τη μελέτη των μονοζυγωτικών διδύμων μπορούν να βρεθούν η συμμετοχή του γενοτύπου και του περιβάλλοντος στην εκδήλωση του χαρακτηριστικού. Η απλούστερη χρησιμοποίηση της μεθόδου των διδύμων είναι να ελέγχονται σε μονοζυγωτικά δίδυμα αν ένα ποιοτικό χαρακτηριστικό καθορίζεται από το γενετικό υλικό ή το περιβάλλον. Αν το χαρακτηριστικό καθορίζεται μόνο από τη γενετική σύσταση του ατόμου, όλα τα μονοζυγωτικά δίδυμα πρέπει να δείχνουν τον ίδιο φαινότυπο. Όλες οι εξαιρέσεις που παρατηρούνται είναι αρνητικές ενδείξεις για τη συμμετοχή του γενοτύπου στην εκδήλωση του χαρακτηριστικού. Συνεπώς, αν ένα χαρακτηριστικό (ή ασθένεια ή δυσπλασία) είναι αμιγώς γενετικό, το 100% των μονοζυγωτικών (MZ), ή γενετικά πανομοιότυπων διδύμων, θα πρέπει να είναι συμπτωματικά ως προς αυτό το χαρακτηριστικό (δηλαδή και τα δύο άτομα θα έχουν ή δεν θα έχουν το χαρακτηριστικό). Το 50% των διζυγωτικών (DZ), ή μη πανομοιότυπων διδύμων, που μοιράζονται το 50% των γονιδίων τους (αλλά επίσης μοιράζονται ένα κοινό περιβάλλον), θα πρέπει να είναι συμπτωματικοί. Αν ένα χαρακτηριστικό είναι σαφώς μη γενετικό, η συμπτωτικότητα ανάμεσα στους MZ και DZ διδύμους θα είναι περίπου ίση και σημαντικά μικρότερη από το 100%. Τέλος, αν ένα χαρακτηριστικό είναι πολυπαραγοντικό με μία σημαντική γενετική συνιστώσα, οι MZ δίδυμοι θα είναι συμπτωτικοί σε λιγότερες από το 100% των περιπτώσεων, αλλά σημαντικά συχνότερα από ό,τι οι DZ δίδυμοι. Δεν θα πρέπει όμως να αγνοείται το γεγονός ότι δίδυμα που ανατράφηκαν μαζί τείνουν να υφίστανται περισσότερο την ίδια μεταχείριση από μη συγγενικά άτομα και συνεπώς, οι κληρονομησιμότητες τείνουν να υπερεκτιμηθούν. Αυτό το πρόβλημα και το γεγονός ότι η περιβαλλοντική διακύμανση διζυγωτικών διδύμων τείνει να είναι μεγαλύτερη από αυτή των όμοιων διδύμων, μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό με την μελέτη διδύμων που ανατράφηκαν ξεχωριστά.

Τρίτον, σπάνιες μορφές συγγενών ασθενειών ή δυσπλασιών, που κληρονομούνται με Μεντελική κληρονομικότητα, υποδηλώνουν ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να



προκαλέσουν τον συγκεκριμένο φαινότυπο. Για παράδειγμα, μία μορφή μη ινσουλινο-εξαρτώμενου διαβήτη, γνωστή ως Νεανικός Διαβήτης Ώριμης Έναρξης (MODY) κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές χαρακτηριστικό, και υπάρχουν σπάνια Μεντελικά νοσήματα μέρος των οποίων αποτελεί ο ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.

Κατά τη θεώρηση της γενετικής βάσης των κοινών πολυπαραγοντικών νόσων ή δυσπλασιών θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν δύο βασικά σημεία. Πρώτον, δεν είναι η ίδια η νόσος που καθορίζεται γενετικά, αλλά η ευπάθεια σε αυτή. Ένα γενετικά ευπαθές άτομο μπορεί να προσβληθεί από το νόσημα ή να μην προσβληθεί από αυτό, γεγονός που εξαρτάται από την αλληλεπίδραση των ποικίλων γενετικών παραγόντων με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η διατροφή, η άσκηση, οι τοξίνες και πολλοί άλλοι. Δεύτερον, είναι δυνατόν η ευπάθεια στην ίδια ασθένεια να προκαλείται από διαφορετικά γενετικά υπόβαθρα: ως εκ τούτου η αιτιολογία των κοινών πολυπαραγοντικών νοσημάτων είναι γενετικά ετερογενής. Για παράδειγμα, μεταξύ των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου του μυοκαρδίου συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία: καθένας από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου προκαλείται από μία διαφορετική σειρά γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Αν και στη συζήτηση σχετικά με τη γενετική των πολυπαραγοντικών νοσημάτων συχνά γινόταν λόγος για τη δράση πολλαπλών γονιδίων, καθένα με ένα μικρό αποτέλεσμα, είναι πιθανό κάποιες μη Μεντελικές νόσοι, όπως ο IDDM, να προκαλούνται μάλλον από την επίδραση σχετικά λίγων γονιδίων, μερικά από τα οποία έχουν μάλλον μεγάλη επιρροή στον φαινότυπο. Έτσι τα νοσήματα αυτά μπορεί να είναι μάλλον ολιγονιδιακά και όχι πολυγονιδιακά και αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις στη γενετική συμβουλευτική και στον έλεγχο του πληθυσμού για την ταυτοποίηση ευπαθών ατόμων (Gelehrter et al. 2003).

### **Μοντέλα πολυπαραγοντικής κληρονομικότητας**

Το απλούστερο μοντέλο πολυπαραγοντικής κληρονομικότητας υποθέτει τη δράση πολλαπλών γονιδίων, αλλά όχι τη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων. Αυτό αναφέρεται ως πολυγονιδιακή κληρονομικότητα. Αν τα αλληλόμορφα είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα, το αθροιστικό μοντέλο προβλέπει μια κανονική κατανομή ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού στον πληθυσμό.

Πολλά από τα χαρακτηριστικά που υπόκεινται στην πολυπαραγοντική κληρονομικότητα είναι ποσοτικά και είναι σχετικά εύκολο να δούμε πώς οι αθροιστικές επιδράσεις πολλαπλών γονιδίων ή περιβαλλοντικών παραγόντων θα μπορούσαν να καθορίσουν τις τιμές τέτοιων χαρακτηριστικών. Άλλα χαρακτηριστικά είναι λιγότερο εύκολο

να εξηγηθούν με το αθροιστικό πολυγονιδιακό μοντέλο. Τέτοια χαρακτηριστικά, του όλα ή τίποτα, εξηγούνται καλύτερα από το μοντέλο ουδού της πολυπαραγοντικής κληρονομικότητας.

Το μοντέλο ουδού θεωρεί ότι υπάρχει μια ευπάθεια όσον αφορά την εμφάνιση μιας διαταραχής που ακολουθεί την κανονική κατανομή στον γενικό πληθυσμό. Αυτή η ευπάθεια συνίσταται τόσο από γενετικές όσο και από περιβαλλοντικές συνιστώσες, οι οποίες μπορούν δυνητικά να οδηγήσουν στην έκφραση του χαρακτηριστικού. Τα άτομα θα εμφανίζουν μεγαλύτερη ή μικρότερη ευπάθεια, κάτι που εξαρτάται από τον αριθμό των προδιαθεσικών γονιδίων που έχουν κληρονομήσει και τον βαθμό στον οποίο εκτίθενται στους σχετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ως ένα σημείο, δεν θα εμφανίζουν σημάδια του χαρακτηριστικού. όταν όμως περαστεί ένα κατώφλι της ευπάθειας, είτε γιατί συνέβαλαν πολλοί γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες και λιγότερο περιβαλλοντικοί είτε γιατί η συμβολή της περιβαλλοντικής συνιστώσας ήταν καθοριστικότερης σημασίας, γενικά όμως όταν περάσει κανείς το κατώφλι, η επίδραση είναι η ίδια.

### **Ασυνεχή χαρακτηριστικά (νοσήματα) από συνεχώς κατανεμημένη προδιάθεση: το μοντέλο του ουδού ή οριακό μοντέλο**

Είναι φανερό ότι υπάρχουν σημαντικοί γενετικοί παράγοντες στην αιτιολογία πολλών συνηθισμένων ασθενειών και δυσπλασιών και ότι για την εκδήλωση του νοσήματος είναι απαραίτητη η παρουσία των κατάλληλων περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένα μοντέλο βασισμένο σε επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τις κοινές ανωμαλίες κατά τη γέννηση, που εξηγεί αυτά τα δεδομένα, προτείνει ότι για μια συγκεκριμένη ασθένεια, υπάρχει μια συνεχώς κατανεμημένη γενετικά καθοριζόμενη προδιάθεση. Την ασθένεια αυτή θα αναπτύξει κάποιο ποσοστό ατόμων που βρίσκονται πάνω από ένα συγκεκριμένο ουδό γενετικής προδιάθεσης, ιδιαίτερα αν εκτεθούν στα κατάλληλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ένα τέτοιο μοντέλο ουδού εξηγεί την εμφάνιση ασυνεχών χαρακτηριστικών ή ασθενειών μέσα από μια συνεχώς κατανεμημένη γενετικά καθοριζόμενη προδιάθεση. Αυτό το μοντέλο υποθέτει πως τα προσβεβλημένα άτομα βρίσκονται στο δεξιό άκρο της κατανομής της προδιάθεσης. Σε κάθε περίπτωση η αναλογία των συγγενών πρώτου, δευτέρου και τρίτου βαθμού, που θα είναι πάνω από τον ουδό για ένα δεδομένο γενετικά καθοριζόμενο χαρακτηριστικό, θα είναι προοδευτικά μικρότερη, όσο μικραίνει ο βαθμός συγγένειας προς τον ασθενή. Λόγω των γεωμετρικών χαρακτηριστικών της φυσιολογικής κατανομής, πρέπει να υπάρχει ένας ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος στους συγγενείς πρώτου βαθμού, ένας

σχετικά αυξημένος στους συγγενείς δεύτερου βαθμού και ένας ελάχιστα αυξημένος κίνδυνος στους συγγενείς τρίτου βαθμού (Korf BR & Irons MB 2013).

### **Προβλέψεις του πολυπαραγοντικού μοντέλου ουδού σχετικά με τους κινδύνους εμφάνισης πολυγονιδιακών ασθενειών ή δυσπλασιών**

Το πολυπαραγοντικό μοντέλο ουδού επιτρέπει ορισμένες προβλέψεις για τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών ή δυσπλασιών σε συγγενείς προσβεβλημένων ατόμων. Οι προβλέψεις αυτές είναι διαφορετικές από εκείνες της Μεντελικής κληρονομικότητας. Οι κίνδυνοι εμφάνισης αντιπροσωπεύουν μέσους όρους κινδύνου και διαφέρουν ανάμεσα σε διαφορετικές οικογένειες. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο ουδού δέχεται ότι τα προσβεβλημένα άτομα βρίσκονται πάνω από ένα συγκεκριμένο ουδό στην πληθυσμιακή κατανομή γενετικά καθορισμένης προδιάθεσης, αλλά η ακριβής τους σχέση δεν μπορεί να καθοριστεί άμεσα. Ο μέσος κίνδυνος εμφάνισης που προβλέπεται προέρχεται από εμπειρικά δεδομένα και δεν καθορίζεται από ειδικά μοντέλα ή τρόπους κληρονομικότητας, όπως στην περίπτωση των Μεντελικών χαρακτηριστικών. Το μοντέλο επίσης προβλέπει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στους συγγενείς ελαττώνεται απότομα καθώς ελαττώνεται ο βαθμός συγγένειας.

**Ο κίνδυνος αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός των προσβεβλημένων συγγενών.** Η παρουσία ενός δεύτερου προσβεβλημένου ατόμου δεν διαφοροποιεί τον κίνδυνο αυτόν καθ' αυτόν, όμως υποδεικνύει ότι η οικογένεια είναι ακόμα περισσότερο προς τα δεξιά της κατανομής της γενετικής προδιάθεσης. Έτσι μπορεί η οικογένεια αυτή να χαρακτηριστεί ότι έχει έναν υψηλότερο από τον μέσο όρο κίνδυνο εμφάνισης του προβλήματος.

**Ο κίνδυνος μεγαλώνει με τη βαρύτητα της δυσπλασίας ή της ασθένειας.** Αυτό αντανακλά την υπόθεση, ότι όσο βαρύτερη είναι η δυσπλασία, τόσο μεγαλύτερη είναι η υποκείμενη γενετική προδιάθεση, και συνεπώς τόσο δεξιότερα στην καμπύλη κατανομής βρίσκεται το προσβεβλημένο άτομο.

**Ο εξατομικευμένος κίνδυνος στους συγγενείς ενός προσβεβλημένου ατόμου αυξάνει όσο μειώνεται η συχνότητα της ασθένειας ή δυσπλασίας στον γενικό πληθυσμό.** Όσο συχνότερη είναι η εμφάνιση μιας δυσπλασίας στον γενικό πληθυσμό, τόσο χαμηλότερα θεωρείται ότι βρίσκεται ο γενετικός ουδός και, κατά συνέπεια, τόσο μικρότερη είναι η διαφορά μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης του γενικού πληθυσμού και της γενετικής προδιάθεσης των προσβεβλημένων ατόμων. Ως εκ τούτου, θα υπάρχει μικρότερη διαφορά μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης των συγγενών ενός προσβεβλημένου ατόμου και της γενετικής προδιάθεσης του γενικού πληθυσμού. Επιπροσθέτως, η αύξηση του κινδύνου που συνοδεύει την αύξηση του βαθμού συγγένειας, θα είναι σχετικά μικρότερη.

Όταν η αναλογία του φύλου στα προσβεβλημένα άτομα αποκλίνει σημαντικά από τη μονάδα, οι απόγονοι ασθενών του λιγότερο συχνά προσβαλλόμενου φύλου έχουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο.

Αν και οι παραπάνω σκέψεις δεν αποδεικνύουν την ισχύ του μοντέλου ουδού γενετικής προδιάθεσης, και παρά το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί και άλλα μοντέλα για τα πολυπαραγοντικά νοσήματα, που δεν περιλαμβάνουν την έννοια του ουδού, το πολυπαραγοντικό μοντέλο ουδού αποτελεί μια χρήσιμη βάση για την παροχή γενετικής συμβουλευτικής σε οικογένειες με συνήθεις συγγενείς δυσπλασίες και ασθένειες. Απουσία γνωστής Μεντελικής κληρονομικότητας, τέτοιοι ασθενείς συχνά δέχονται λανθασμένες συμβουλές, είτε γιατί τους λένε ότι έχουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης (όταν δεν έχουν), ή ότι δεν έχουν κανένα κίνδυνο (όταν έχουν). Για τις περισσότερες πολυπαραγοντικές καταστάσεις, όπως ο ισουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, ο κίνδυνος επανεμφάνισης του προβλήματος στα παιδιά ή στα αδέρφια ενός ασθενή είναι περίπου 5% ή λιγότερο.

## ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΚΟΙΝΑ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

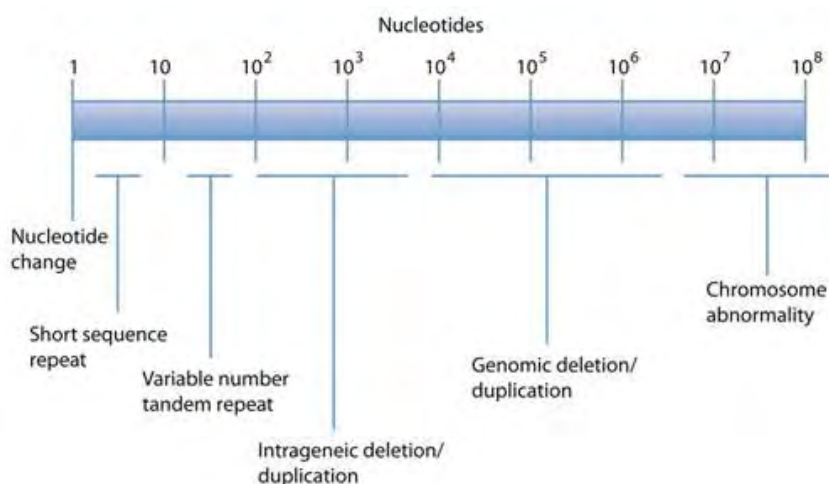
Με το χαρακτηρισμό ιδιαίτερα πολυμορφικών δεικτών κατά μήκος του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει καταστεί δυνατή η αναζήτηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την ευπάθεια στα κοινά πολυπαραγοντικά νοσήματα. Οι δύο κύριες μέθοδοι που ακολουθούνται είναι η ανάλυση της **συσχέτισης (association)** και η ανάλυση **σύνδεσης (linkage)**. Με την πρώτη μέθοδο αναζητά κανείς συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης αλληλόμορφων ενός γενετικού τόπου και του νοσήματος σε έναν **πληθυσμό**. Συνήθως στη μεθοδολογία αυτή εμπλέκεται η χρήση των **υποψήφιων γονιδίων**, γονιδίων που κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που είτε είναι γνωστό, είτε πιστεύεται ότι συμμετέχουν στην πορεία της νόσου. Το εύρημα, ότι ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο βρίσκεται σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στα άτομα που νοσούν από την ασθένεια σε σύγκριση με τα μη προσβεβλημένα άτομα, υποδηλώνει ότι το προϊόν αυτού του αλληλόμορφου μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Για παράδειγμα, το αλληλόμορφο έψιλον 4 (e4) του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου της όψιμης έναρξης νόσου Alzheimer. Αντίθετα, στις μελέτες σύνδεσης αναζητείται σε οικογένειες η συμμεταβίβαση της ασθένειας με ένα γενετικό τόπο-δείκτη, ανεξάρτητα του συγκεκριμένου αλληλόμορφου που βρίσκεται σε αυτόν. Η ανάλυση σύνδεσης παρέχει άμεση απόδειξη της συμμετοχής στην πορεία της νόσου ενός γενετικού

τόπου, ή κάποιου άλλου που βρίσκεται κοντά σε αυτόν. Μία επιτυχής ανάλυση σύνδεσης οδηγεί στην τοποθέτηση ενός γονιδίου υπεύθυνου για μία ασθένεια σε μία γενικότερη θέση στον χάρτη. Τέλος, πειραματόζωα-μοντέλα των ανθρώπινων πολυπαραγοντικών ασθενειών έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων, τα ανθρώπινα ομόλογα των οποίων μπορούν να μελετηθούν στη συνέχεια.

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΟΜΟΡΦΙΑ

### Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (SNPs)

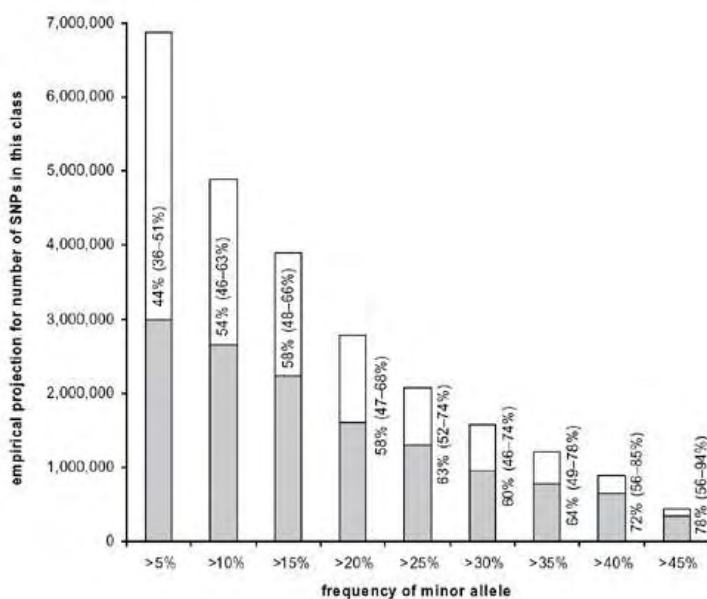
Το εύρος της γενετικής ποικιλομορφίας όσον αφορά το ανθρώπινο γονιδίωμα ορίζεται αφενός με βάση τη συχνότητα των πολυμορφισμών, η οποία μπορεί να ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των πληθυσμών, και αφετέρου το μέγεθος των αλληλόμορφων (Εικόνα 4). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η διαφορά μεταξύ δύο ανθρώπινων γονιδιωμάτων είναι μικρότερη του 0.5%. Ο πιο συχνός πολυμορφισμός σε επίπεδο αλληλουχίας στο γονιδίωμα είναι η αντικατάσταση μίας βάσης, γνωστός ως SNP, η οποία εξ ορισμού παρατηρείται σε συχνότητα μικρότερη του 1% του πληθυσμού.



**Εικόνα 4:** Η κλίμακα της γενετικής και γενωμικής ποικιλομορφίας, από το επίπεδο του ενός νουκλεοτιδίου (αριστερά) μέχρι αλλαγές ολόκληρων χρωμοσωμάτων (δεξιά) (Korf BR & Irons MB 2013).

Η συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου (minor allele frequency, MAF) είναι η συχνότητα του πιο σπάνιου αλληλόμορφου που παρατηρείται σε έναν γενετικό τόπο σε

έναν συγκεκριμένο πληθυσμό και υπολογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 8-10 εκατομμύρια SNPs με  $MAF > 1\%$  και 5 εκατομμύρια με  $MAF > 10\%$  όπως φαίνεται στην εικόνα 5, υπάρχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός με χαμηλότερες  $MAF$ . Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η πλειοψηφία των SNPs με  $MAF$  μεγαλύτερη από 15-20% είναι συχνοί σε όλους τους ανθρώπινους πληθυσμούς. Για παράδειγμα σχεδόν 85% από τους 1.5 εκατομμύριο SNPs και πλέον είναι κοινοί στους Ευρωπαίους Αμερικανούς, στους Han Κινέζους και στους ΑφροΑμερικανούς. Ένα μικρό μέρος των SNPs με υψηλή συχνότητα, μικρότερο του 10%, εμφανίζεται αποκλειστικά σε έναν μόνον πληθυσμό υποδεικνύοντας για άλλη μια φορά την κοινή καταγωγή όλων.



**Εικόνα 5:** Ο υπολογιζόμενος αριθμός SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα ως συνάρτηση της  $MAF$  (Reich et al. 2003).

Η ανθρώπινη γενετική ποικιλομορφία επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη γεωγραφία, με τη γενετική διαφορά μεταξύ των πληθυσμών να αυξάνεται με τη γεωγραφική απόσταση και να μειώνεται με την απόσταση από την Αφρική. Οι πληθυσμοί Αφρικανικής καταγωγής έχουν τη μεγαλύτερη ποικιλομορφία με αποτέλεσμα να υπάρχουν μικρότερα τμήματα σε ανισορροπία σύνδεσης. Αλληλόμορφα υπό την επίδραση της θετικής επιλογής επικρατούν σε έναν πληθυσμό αφήνοντας χαρακτηριστικές "υπογραφές" ή μοτίβα γενετικής ποικιλομορφίας στην αλληλουχία του DNA. Σε μερικές περιπτώσεις, αυτές οι "υπογραφές" ή οι διαφορές στις συχνότητες των αλληλόμορφων μεταξύ των πληθυσμών αντανακλούν μείζονες τοπικές εξελικτικές πιέσεις, όπως μολυσματικές ασθένειες, περιβαλλοντικοί στρεσογόνοι παράγοντες ή διαιτητικοί παράγοντες.

Στην εποχή των μελετών υποψήφιας γονιδίων, οι SNPs ταξινομήθηκαν βάσει μιας προβλεπόμενης επίδρασης είτε σε κάποια κωδική αλληλουχία είτε ίσως σε μια περιοχή που θα μπορούσε να ρυθμίσει η μεταγραφή. Ένας SNP ο οποίος εδράζεται σε μεταφραζόμενη γενωμική περιοχή, δηλαδή ένα εξόνιο, ονομάζεται κωδικός SNP (coding SNP, cSNP). Επιπλέον, ένα υποσύνολο των cSNPs αλλάζουν τη μεταφραζόμενη πρωτεϊνική αλληλουχία και είναι επίσης γνωστοί ως μη συνώνυμοι cSNPs. Οι περισσότεροι, όμως, cSNPs δεν αλλάζουν την πρωτεϊνική αλληλουχία και είναι γνωστοί ως συνώνυμοι SNPs. Μέχρι τώρα, ένα μικρό υποσύνολο των cSNPs έχει συσχετισθεί με βεβαιότητα με κάποια νόσο και ακόμα λιγότερων η συσχέτιση υποστηρίζεται επίσης από εργαστηριακά ευρήματα. Συνολικά, 50000-250000 SNPs θα μπορούσε να είναι λειτουργικοί, δηλαδή μη συνώνυμοι cSNPs ή ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης ή του ματίσματος. Είναι πιθανόν κάποιοι λειτουργικοί ή αιτιολογικοί SNPs να συνεισφέρουν σε ρυθμιστικές διαφορές της έκφρασης ή γενετικών μονοπατιών, αλλά οι περισσότεροι SNPs εμφανίζεται να μην είναι λειτουργικοί αν και έχουν διατηρηθεί στο DNA.

Στη dbSNP έχουν καταχωρηθεί περίπου 8.000.000 ανθρώπινοι SNPs, εκ των οποίων περίπου οι μισοί έχουν επικυρωθεί από το HarMap Project. Ένα μικρό ποσοστό επιβεβαιώθηκε από τεχνικές αλληλούχισης και μπορεί το 1/6 περίπου να μην αξιόπιστο, δηλαδή να μην πρόκειται για πολυμορφικούς γενετικούς τόπους ή να προέκυψαν λόγω λαθών στην γενουτύπωση ή στην αλληλούχισή τους. Γενικά, οι αναφερόμενοι SNPs υπόκεινται σε μεροληψία προ αλληλόμορφα υψηλής συχνότητας Ευρωπαϊκής καταγωγής.

Παρά τη συχνότητά τους, οι περισσότεροι SNPs δεν κληρονομούνται ανεξάρτητα αλλά σε blocks καταλήγοντας σε ομάδες SNPs που μεταβιβάζονται μαζί από γενεά σε γενεά. Αυτά τα blocks ορίζονται από την ανισορροπία σύνδεσης, η οποία υπολογίζει τη συσχέτιση μεταξύ των SNPs και συχνά ορίζεται σε χρωμοσωμικά τμήματα όπως οι απλότυποι. Η ιδέα της LD επιτρέπει τους ερευνητές να ερευνούν μια ομάδα SNPs και να υπολογίζουν την εγγύτητα άλλων μη εξεταζόμενων (tagSNPs). Αυτή η έμμεση προσέγγιση υποστηρίζεται στην εύρεση δεικτών που παραπέμπουν στην έρευνα αιτιολογικών ή λειτουργικών μόνο πολυμορφισμών για μεταγενέστερη έρευνα και έχουν αναπτυχθεί διάφορα εργαλεία για να βελτιστοποιηθεί ο αριθμός των απαιτούμενων tagSNPs ώστε να αντιπροσωπεύονται κοινοί απλότυποι (Haplview software, TagZilla). Συνεπώς, αυτή η έμμεση προσέγγιση χρησιμοποιώντας έναν περιορισμένο αριθμό tagSNPs έχει προκύψει ως η προτιμώμενη προσέγγιση που χρησιμοποιείται από τις GWAS. Σήμερα, ο κατάλογος της λιγότερο συχνής γενετικής ποικιλομορφίας, δηλαδή των SNPs με  $MAF < 1\%$ , είναι ατελής. Η συνεισφορά αυτών των αλληλόμορφων υπόσχεται να ανακαλύψει ένα άλλο τμήμα της γενωμικής

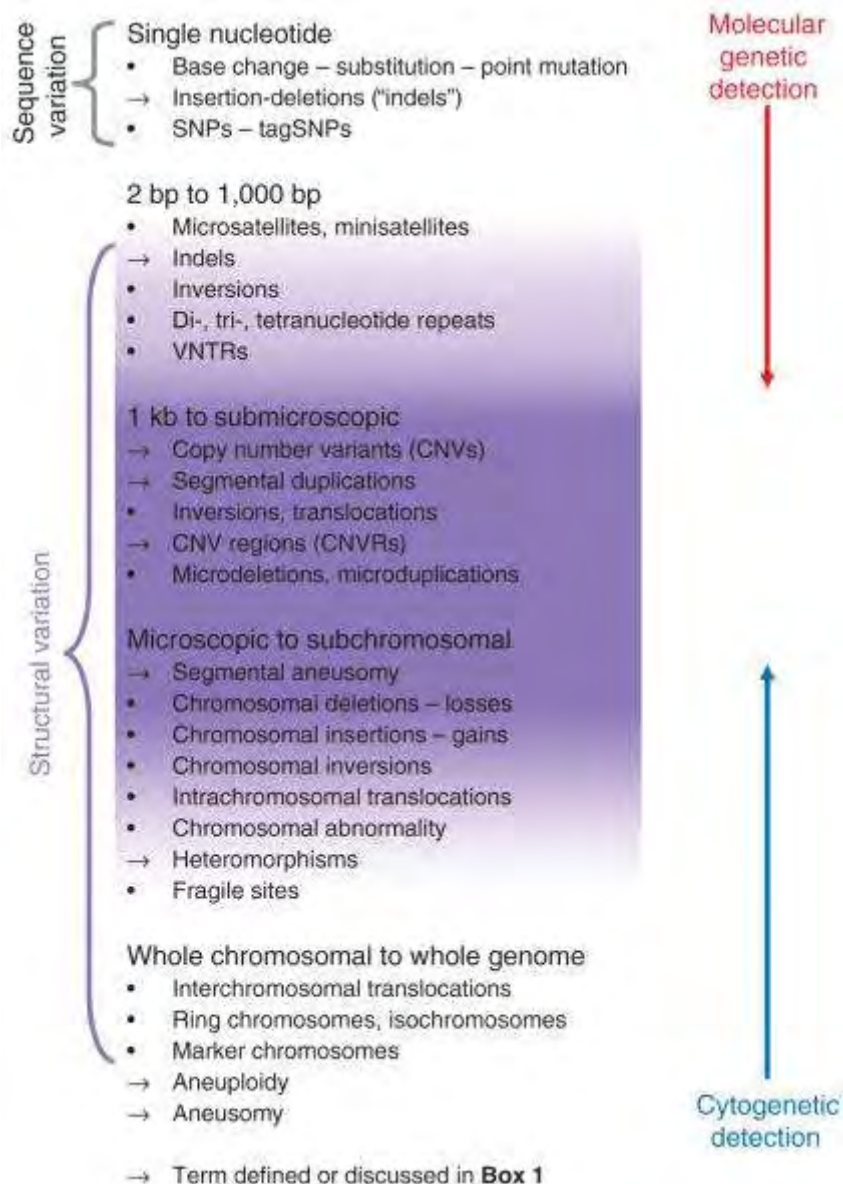
αρχιτεκτονικής, απαιτούνται όμως ακόμη εκτεταμένες αναλύσεις αλληλούχισης πολλών ατόμων, ώστε να προσδιοριστούν τα λιγότερο συχνά αλληλόμορφα. Αυτά είναι σπάνια αλληλόμορφα ή μεταλλάξεις με ισχυρή οικογενειακή ομαδοποίηση και υψηλή διεισδυτικότητα που συνήθως ανιχνεύονται από τους κλασικούς Μεντελικούς τρόπους κληρονόμησης ενός φαινοτύπου ή νόσου μέσα σε οικογένειες. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί καλούνται μεταλλάξεις υπεύθυνες για κάποια νόσο και είναι καταχωρημένοι στη βάση δεδομένων OMIM (Khoury MJ et al 2013).

### **Δομικοί πολυμορφισμοί**

Οι δομικές παραλλαγές του γονιδιώματος μπορεί να είτε κυτταρογενετικά ορατές ή πιο συνηθισμένα υπομικροσκοπικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι προκάλεσαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον πρόσφατα. Αυτοί οι πολυμορφισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν προσθήκες, ελλείψεις, διπλασιασμούς χρωμοσωμικών τμημάτων και καλούνται επίσης και ως παραλλαγές του αριθμού των αντιγράφων (copy number variants, CNVs), καθώς επίσης και λιγότερο συχνά αντιστροφές και μετατοπίσεις (Εικόνα 6). Αν και οι δομικές παραλλαγές σε κάποιες γενωμικές περιοχές δεν έχουν κάποια εμφανή φαινοτυπική συνέπεια, οι CNVs έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζουν τη γονιδιακή δόση και συνεπώς μπορεί να προκαλούν γενετικές νόσους, είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι οι περισσότεροι κοινοί CNVs με υψηλές MAF μπορεί να είναι σε ανισορροπία σύνδεσης με κοινούς SNPs.

Οι τυχαίες επαναλήψεις λίγων νουκλεοτιδίων (short tandem repeats, STRs) αντιπροσωπεύουν μια τάξη πολυμορφισμών ή μικροδορυφόρων που παρατηρούνται όταν ένα μοτίβο δυο ή περισσότερων νουκλεοτιδίων επαναλαμβάνονται σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί μπορούν να διαφέρουν στο μήκος το οποίο κυμαίνεται από 2-10 bp (συνήθως τετρα- ή πεντα-νουκλεοτιδικές επαναλήψεις) και αυτοί τυπικά εντοπίζονται σε μη κωδικές περιοχές (Khoury MJ et al 2013).





**Εικόνα 6:** Προκλήσεις και πρότυπα στις ενοποιημένες μελέτες δομικής ποικιλομορφίας: το εύρος της γενετικής ποικιλομορφίας που πρέπει να ληφθεί υπόψιν κατά τον σχεδιασμό και την ανάλυση μελετών γενοτύπωσης (Scherer et al. 2007).

## ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

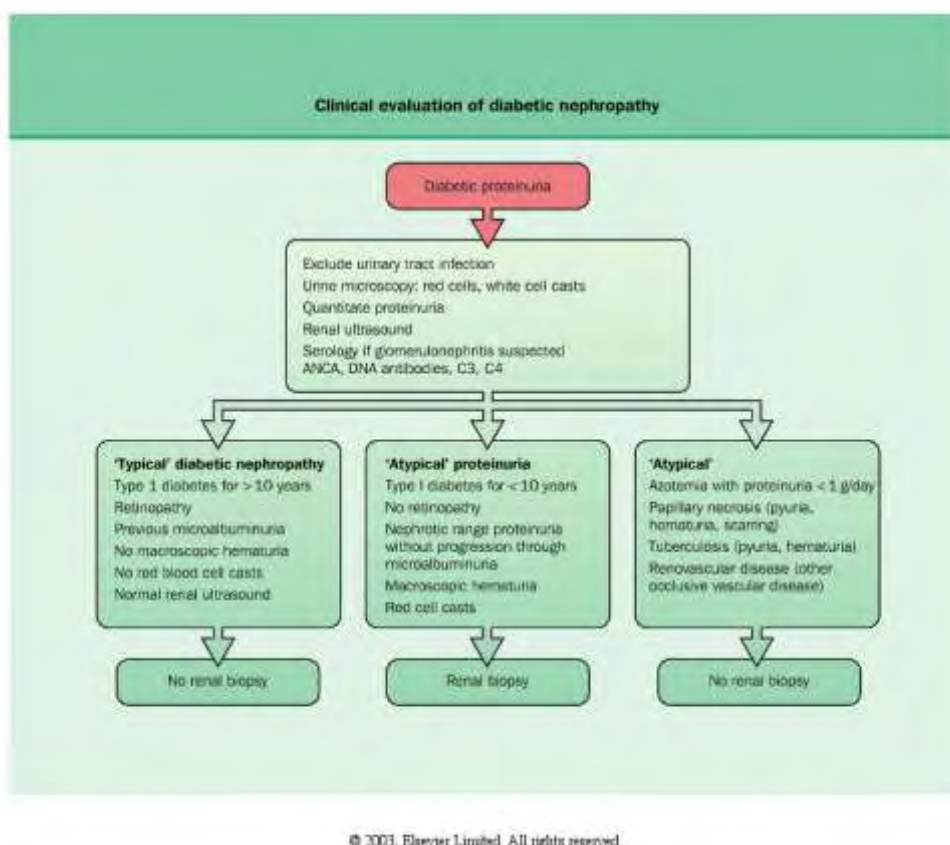
Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μια μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη, τόσο του τύπου I, όσο και του τύπου II, συνιστώντας τη συχνότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον Δυτικό κόσμο. Παρά την αδιαμφισβήτητη συμβολή μεταβολικών (π.χ. επίπεδα σακχάρου) και αιμοδυναμικών (π.χ. αρτηριακή πίεση, υπερδιήθηση) παραγόντων που μέχρι πρότινος θεωρούνται οι κατεξοχήν υπεύθυνοι παράγοντες ανάπτυξης ΔΝ, σαφείς ενδείξεις (εκτιμήσεις της κληρονομησιμότητας, εμφάνιση της νόσου σε οικογένειες και διαφορετική ευπάθεια ανάλογα με τη φυλετική καταγωγή) υποδεικνύουν ότι κύριο ρόλο διαδραματίζει το γενετικό προφίλ των ατόμων. Συνεπώς, πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο, καθώς η γένεση και η εξέλιξη της οφείλονται σε περίπλοκες αλληλεπιδράσεις πολλών γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών επιδράσεων, καθώς και επιδράσεων μεταξύ των επιμέρους γονιδίων (επιστατικές αλληλεπιδράσεις), ο ακριβής μηχανισμός της οποίας παραμένει δυστυχώς άγνωστος μέχρι και σήμερα.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η κυριότερη αιτία ESRD των Αμερικανών και Ευρωπαίων ενηλίκων αντιπροσωπεύοντας πάνω από το ένα τρίτο όλων των ασθενών που ξεκινούν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι μια αυτοάνοση νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των παγκρεατικών νησιδίων προκαλούμενη από αντισώματα και κύτταρα. Το κυκλοφορούν πεπτιδίο-C απουσιάζει υποδεικνύοντας αποτυχία παραγωγής ινσουλίνης και ως εκ τούτου, όλοι οι διαβητικοί τύπου 1 τελικά χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη. Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά είναι πιο συχνός στην παιδική ηλικία και συνήθως παρουσιάζεται πριν την ηλικία των 30 χρόνων.

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό ινσουλινο-αντίστασης και ποιοτικής ή ποσοτικής ανεπάρκειας της ινσουλίνης. Μπορεί να εμφανιστεί ως στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο περιλαμβάνει αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Ενώ τόσο η αντίσταση, όσο και η ανεπάρκεια στην ινσουλίνη είναι αναγκαίες συνθήκες, πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν τη σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος καταλήγοντας στην ανάγκη συμπληρωματικής ινσουλίνης στο 40-50% των ασθενών. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι τυπικά μια ασθένεια των μεγαλύτερων ενηλίκων, αν και όλο και περισσότερο παρατηρείται σε παιδιά. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συνιστούν τη μεγαλύτερη και ταχύτερα αυξανόμενη ομάδα μιας ασθένειας που απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Η ΔΝ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από εμμένουσα λευκωματουρία (>300 mg/24h ή >200 µg/min) σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις σε διάστημα 3-6 μηνών. Αυτό ισοδυναμεί με συνολική πρωτεϊνουρία >500 mg/24h. Οι ασθενείς κατά κανόνα αναπτύσσουν νεφρογενή υπέρταση, μια προοδευτική αύξηση της πρωτεϊνουρίας και μια προβλέψιμη και αμείλικτη μείωση του GFR, ενώ παρουσιάζουν κίνδυνο λόγω αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7:** Κλινική αξιολόγηση της διαβητικής νεφρικής νόσου.

Όσον αφορά τις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στη διαβητική νεφροπάθεια, περιλαμβάνουν μία πληθώρα ιστολογικών αλλοιώσεων όπως πάχυνση των σπειραματικών και σωληναριακών βασικών μεμβρανών, αύξηση στην ποσότητα της σπειραματικής μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, συσσώρευση σπειραματικής θεμέλιας ουσίας και μεσαγγειακών κυττάρων (Kimmelstiel-Wilson nodules) και υαλινοποίηση τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριδίων.

Αν και η πάχυνση των σπειραματικών και σωληναριακών βασικών μεμβρανών φαίνεται να προηγείται των υπερτασικών αλλαγών στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, οι σπειραματικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν καθώς εξελίσσεται η

διαβητική νεφροπάθεια είναι πιθανόν αποτέλεσμα της συνεργιστικής δράσης υπεργλυκαιμικών, υπερλιπιδαιμικών, αιμοδυναμικών και φλεγμονωδών μηχανισμών. Μια αύξηση στο συνολικό μέγεθος του σπειράματος αντικατοπτρίζει τόσο τη συσσώρευση θεμέλιας ουσίας όσο και της αντισταθμιστικής υπερτροφίας. Παρομοίως, η αρχική σωληναριακή υπερτροφία μπορεί να αντικατοπτρίζει μηχανισμούς αντισταθμιστικούς για τον αυξημένο όγκο σπειραματικού διηθήματος.

Όσον αφορά τις κυτταρικές αλλαγές στη διαβητική νεφροπάθεια, οι σπειραματικές αλλαγές που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου I ή II ξεκινούν με τις άμεσες επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας, των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και τις αποκρίσεις που σχετίζονται με την ινσουλίνη. Αλλαγές που σχετίζονται με την παρακρινή δραστηριότητα, τις επιδράσεις των κυτοκινών και την αγγειοκινητική δραστηριότητα μεταβάλλουν τη σπειραματική δομή και οδηγούν σε διαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου, το οποίο οδηγεί σε σπειραματική υπερδιαπότιση. Η ομοίωση του σπειραματικού φραγμού διήθησης εξαρτάται από τις εκκριντικές, αποικοδομητικές και συσπαστικές ιδιότητες των ποδοκυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μεσαγγειακών κυττάρων.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΔΝ

Παραδοσιακά, η νεφροπάθεια θεωρείται ότι αφορά το 30-40% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 μετά την πάροδο 25-40 ετών με διαβήτη. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν μία μείωση στην αθροιστική επίπτωση περίπου στο 25% που πιθανόν αντανακλά πληθυσμούς ασθενών με σταθερά βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο για μεγάλες χρονικές περιόδους, κάτι που θα μειώσει την επίπτωση όλων των χρόνιων μικροαγγειακών επιπλοκών συμπεριλαμβανομένου της νεφρικής νόσου.

Στον διαβήτη τύπου 2, η αθροιστική επίπτωση της νεφροπάθειας είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στον τύπου 1, 25% στα 20 χρόνια μετά τη διάγνωση. Από αυτούς τους ασθενείς το 20% θα αναπτύξει κλινικά σημαντική νεφρική έκπτωση μετά την πάροδο 10 ετών απαιτώντας θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Μελέτες πληθυσμών επίσης δείχνουν έναν επιπολασμό της νεφροπάθειας της τάξεως του 5-10% της στιγμή της διάγνωσης του διαβήτη τύπου 2, πιθανώς αντανακλώντας προηγούμενες παρατεταμένες χρονικές περιόδους υποκλινικής υπεργλυκαιμίας.

Εφόσον ο διαβήτης τύπου 2 είναι 10-15 φορές πιο συχνός σε σύγκριση με τον διαβήτη τύπου 1, ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας εξαιτίας του διαβήτη τύπου 2 είναι σημαντικά υψηλότερος, με έναν σημειακό επιπολασμό περίπου 15%, που

αντιπροσωπεύει έναν μεγάλο αριθμό ασθενών δεδομένου του επιπολασμού του διαβήτη τύπου 2. Η ραγδαία αύξηση στον επιπολασμό του διαβήτη τύπου 2 στις εύπορες χώρες είναι κατά ένα μεγάλο μέρος υπεύθυνη για την αυξανόμενη συχνότητα της διαβητικής νεφρικής νόσου τελικού σταδίου παγκοσμίως. Αν και τυπικά πρόκειται για μια ασθένεια της ενήλικης ζωής, η αυξανόμενη επίπτωση του διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά σε συσχέτιση με την παχυσαρκία είναι εξαιρετικού ενδιαφέροντος.

Ενώ η συμβολή της διαβητικής νεφροπάθειας εξαιτίας του διαβήτη τύπου 2 υπήρξε μικρότερη στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς από ό,τι στη Βόρεια Αμερική, υπάρχουν ενδείξεις μιας συνεχόμενης αύξησης στον επιπολασμό της ESRD της προκαλούμενης από διαβητική νεφροπάθεια λόγω διαβήτη τύπου 2 στην Ευρώπη.

### **ΕΥΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗ ΔΝ**

Υπάρχουν αδιαμφισβήτητες αποδείξεις της σημασίας του γλυκαιμικού ελέγχου στην πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης νεφροπάθειας λόγω T1DM και T2DM. Επιπλέον υπάρχουν γενετικοί, φυλετικοί και ηλικιακοί παράγοντες κινδύνου.

### **Εθνικότητα**

Η επίπτωση του διαβήτη στους ασθενείς με πολύ πρόσφατα διαγνωσμένη ESRD ποικίλει ευρέως βάσει της εθνικότητας του πληθυσμού. Μελέτες στη φυλή Pima Indians δείχνουν μια αθροιστική επίπτωση της ESRD της τάξεως του 40% στα 10 χρόνια και 61% στα 15 χρόνια μετά την έναρξη της πρωτεϊνουρίας, σε σύγκριση με την αθροιστική επίπτωση της ESRD στο 17% στα 15 χρόνια μετά την έναρξη της πρωτεϊνουρίας σε Καυκάσιους με διαβήτη τύπου 2. Η επίπτωση είναι επίσης αξιοσημείωτα αυξημένη σε άλλους γηγενείς Αμερικανικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, οι Μεξικάνοι Αμερικής έχουν έναν λόγο επίπτωσης της τάξεως του 6 όσον αφορά την εμφάνιση ESRD λόγω διαβήτη, ενώ ο λόγος των Αφρικανών Αμερικής ισούται με 4 σε σύγκριση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Σε μια μελέτη στο Michigan η επίπτωση της διαβητικής ESRD ήταν 2.6 φορές υψηλότερη στους Αφρικανούς-Αμερικάνους με τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης να παρατηρείται κυρίως στους διαβητικούς με T2Δ, οι περισσότεροι εκ των οποίων νοσούσαν από T2DM-ESRD, ενώ οι περισσότεροι Καυκάσιοι ασθενείς είχαν T1Δ. Η επίπτωση της ESRD είναι σημαντικά υψηλότερη στους Ανατολικούς Ασιάτες και στους Αφρικανούς-Καραϊβικής στη Μ. Βρετανία, με 3 έως 4 φορές υψηλότερο ρυθμό αποδοχής σε προγράμματα νεφρικής υποκατάστασης σε σύγκριση με τους Καυκάσιους.

Οι αιτίες στις οποίες οφείλονται οι παρατηρούμενες διαφορές λόγω εθνικότητας στην επίπτωση της νεφρικής νόσου στους ασθενείς με T2Δ είναι πολυπαραγοντικές. Ο

διαβήτη και η υπέρταση είναι οι πιο διαδεδομένες νόσοι στους Ανατολικούς Ασιάτες και στους Αφρικανούς-Καραϊβικής καταγωγής σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Αν και υπάρχει μια αυξανόμενη επίπτωση της ESRD λόγω διαβήτη, υπάρχει επίσης μια αυξανόμενη επίπτωση της σπειραματονεφρίτιδας και της χρόνιας πυελονεφρίτιδας με μια πενταπλάσια αύξηση της ESRD λόγω άγνωστης αιτίας σχετιζόμενη με μη νεφρική φυματίωση υποδεικνύοντας μια γενικευμένη αυξανόμενη ευπάθεια σε νεφρική νόσο. Στους Native Αμερικανούς με T2Δ εκείνοι που γίνονται υπερτασικοί μετά τη διάγνωση του διαβήτη έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν νεφροπάθεια σε σύγκριση με εκείνους των οποίων η υπέρταση διαγνώσθηκε πριν τον διαβήτη. Στους Καυκάσιους πληθυσμούς η υπέρταση δεν προκαλεί ομοιόμορφα μια επακόλουθη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Στους Pima Indians μια ισχυρή οικογενειακή ομαδοποίηση της νεφροπάθειας έχει επίσης αναφερθεί: 14.3% των διαβητικών απογόνων όταν κανένας γονέας δεν έχει πρωτεϊνουρία, 22.9% όταν τουλάχιστον ένας γονέας είχε πρωτεϊνουρία και 45.9% όταν και οι δυο γονείς έχουν νεφροπάθεια.

### Φύλο

Αν και ο T1Δ είναι συχνότερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ με τον λόγο ανδρών: γυναικών να ισούται με 1.7:1. Μετά τα 40 χρόνια η αθροιστική επίπτωση της νεφροπάθειας στους άνδρες είναι 46% και στις γυναίκες 32% και ο λόγος ανδρών: γυναικών όσον αφορά την ESRD είναι 1.1:1.

Στον T2DM ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΝ είναι επίσης μεγαλύτερος στους άνδρες με τον λόγο ανδρών: γυναικών να φθάνει έως και 5:1 σε κάποιες μελέτες.

### Ηλικία διάγνωσης διαβήτη

Η υψηλότερη μακροχρόνια επίπτωση της νεφροπάθειας παρατηρείται σε εκείνους που εμφανίζουν T1Δ μεταξύ των ηλικιών 11 και 20 χρόνων. Η μέση χρονική διάρκεια μεταξύ της έναρξης της πρωτεϊνουρίας και της ESRD είναι 14 χρόνια για εκείνους που διαγνώσθηκαν πριν την ηλικία των 12 ετών και 8 χρόνια για εκείνους που διαγνώσθηκαν μεταξύ των 12 και 20 χρόνων.

Μια δυσανάλογη αύξηση στην υπερτροφία των νεφρών κατά τη διάρκεια της εφηβείας έχει επίσης αναφερθεί πρόσφατα. Η πλήρης επίδραση της ηλικίας στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου είναι ασαφής, αλλά η προ-εφηβική διάρκεια του διαβήτη φαίνεται να μην συνεισφέρει, ακόμα και αν αυξημένοι AERs έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβανομένου των ασθενών με διαβήτη για λιγότερο από πέντε χρόνια. Στους ασθενείς με T2Δ εκείνοι που

διαγνώσθηκαν μετά την ηλικία των 50 ετών έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό μικρολευκωματινουρίας από εκείνους που διαγνώσθηκαν πριν την ηλικία των 40 ετών.

### **Νοσηρότητα και Θνησιμότητα**

Μετά από 40 έτη με διαβήτη μόνον το 10% εκείνων με πρωτεϊνουρία είναι ζωντανοί σε σύγκριση με το 70% εκείνων χωρίς πρωτεϊνουρία και η κύρια αιτία θνησιμότητας είναι καρδιαγγειακή νόσος. Η εμφάνιση εμμένουσας πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς με T1Δ οδηγεί σε πενήνταπλάσια αύξηση στη θνησιμότητα. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου υπολογίζεται να είναι 15 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με πρωτεϊνουρία σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα λευκώματος. Μέχρι την ηλικία των 40 ετών, η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες είναι 20-40 φορές υψηλότερη στον T1Δ με πρωτεϊνουρία, ενώ για τους T1Δ με φυσιολογικά επίπεδα λευκώματος είναι διπλάσιος σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Όμως, η θνησιμότητα μειώνεται. Μετά από 10 έτη εμμένουσας πρωτεϊνουρίας η επιβίωση τη δεκαετία του 1990 ήταν 80%, ενώ τη δεκαετία του 1950 ήταν μόλις 20%. Για τους ασθενείς με T2Δ, είτε με μικρολευκωματινουρία είτε με πρωτεϊνουρία, ο ρυθμός επιβίωσης στα 10 χρόνια είναι 30% σε σύγκριση με το 55% αυτών με φυσιολογικά επίπεδα λευκώματος. Στον T2Δ, η United Kingdom Prospective Diabetes Study παρέχει compelling ενδείξεις για τη σύνδεση μεταξύ των διαφόρων επιπέδων πρωτεϊνουρίας και των ρυθμών θνησιμότητας. Οι ρυθμοί θνησιμότητας για τα διαφορετικά επίπεδα πρωτεϊνουρίας είναι οι εξής: 1.4% για κάθε χρόνο με φυσιολογικά επίπεδα λευκώματος, 3% για μικρολευκωματινουρία, 4.6% για λευκωματουρία και 19.2% από την παρουσία μη φυσιολογικών τιμών ουρίας και κρεατινίνης.

### **Κλινικές Εκδηλώσεις και Φυσική Ιστορία**

Η φυσική ιστορία της ΔΝ έχει μελετηθεί καλύτερα στον T1DM σε σύγκριση με τον T2DM. Ο Mogensen προσδιόρισε πέντε διακριτά στάδια νεφρικής δυσλειτουργίας τα οποία είναι τα εξής:

- ✓ Στάδιο 1: Χαρακτηρίζεται από νεφρική υπερτροφία και υπερδιήθηση που είναι παρούσες τη στιγμή της διάγνωσης του T1DM. Ο UAER είναι αυξημένος, όπως είναι και ο GFR, ο οποίος αυξάνεται κατά 20-40% συγκρινόμενος με μάρτυρες εξομοιωμένους για τον παράγοντα ηλικία. Η νεφρική ροή πλάσματος (renal plasma flow, RPF) επίσης αυξάνεται κατά 9-14%. Χορήγηση ινσουλίνης μειώνει τόσο τον GFR όσο και τον AER.
- ✓ Στάδιο 2: Το συγκεκριμένο στάδιο είναι κλινικά σιωπηλό. Ο GFR παραμένει αυξημένος ("υπερδιήθηση") με φυσιολογικό AER και αρτηριακή πίεση. Συμβαίνει κατά τη διάρκεια μέτριου γλυκαιμικού ελέγχου με συμβατική χορήγηση ινσουλίνης και τυπικά διαρκεί 5-

15 χρόνια. Παρόλα αυτά, μελέτες έχουν δείξει ότι σε αυτή τη φάση εμφανίζονται πρώιμες ιστολογικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβανομένου μιας σχετικά μη ειδικής αύξησης της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης, αλλά μια περισσότερο προβλέψιμη αύξηση στον κλασματικό μεσαγγειακό όγκο (με αύξηση στη θεμέλια ουσία του μεσαγγείου) μετά από 2 έως 4 χρόνια. Η υπερδιήθηση σχετίζεται με τον βαθμό υπεργλυκαιμίας μέχρι τα 250mg/dL (14 mmol/L). Υψηλότερα γλυκαιμικά επίπεδα από αυτό σχετίζονται με ελάττωση του GFR. Ο παθογενετικός ρόλος της υπερδιήθησης στην ανάπτυξη προοδευτικής νεφρικής δυσλειτουργίας παραμένει αμφισβητήσιμος. Τα μέχρι τώρα δεδομένα είτε υποστηρίζουν είτε απορρίπτουν την επίδραση της υπερδιήθησης στην περαιτέρω νεφρική δυσλειτουργία. Βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια του δεύτερου σταδίου θα μειώσει μόνιμα την έκταση της υπερδιήθησης.

- ✓ Στάδιο 3: Χαρακτηρίζεται από μικρολευκωματινουρία ή αρχόμενη (incipient) νεφροπάθεια και συνήθως εμφανίζεται μετά από 6-15 χρόνια από τη διάγνωση του διαβήτη. Ο GFR μπορεί να είναι ακόμα αυξημένος ή μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο UAER σε αυτό το στάδιο είναι 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (30-300  $\text{mg}/24\text{h}$ ). Η εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας σχετίζεται με μια μικρή αλλά ανιχνεύσιμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αν και σε αυτό το στάδιο συνήθως παραμένει στα συνήθη φυσιολογικά επίπεδα προσαρμοσμένα για την ηλικία. Εξασθένιση της φυσιολογικής νυκτερινής ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης σε εικοσιτετράωρο μη κλινήρη έλεγχο της αρτηριακής πίεσης έχει επίσης αναφερθεί. Υπάρχει επίσης περαιτέρω εξέλιξη των ιστολογικών αλλαγών με αύξηση στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης και των κλασματικών μεσαγγειακών όγκων μέσα στο σπείραμα που τελικά βλάπτει τις επιφάνειες διήθησης. Στους ενήλικες με μικρολευκωματινουρία εκείνοι με αρχική υπερδιήθηση έχουν μεγαλύτερο περαιτέρω ρυθμό μείωσης του GFR σε σύγκριση με αυτούς χωρίς. Ο ρυθμός μείωσης του GFR συσχετίζεται θετικά με την πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης, τον κλασματικό μεσαγγειακό όγκο και το κλάσμα διάμεσου όγκου .
- ✓ Στάδιο 4: Πρόκειται για εγκατεστημένη νεφροπάθεια που έπεται αμετάβλητα του σταδίου 3. Μέχρι τώρα, υπάρχουν σαφείς ιστολογικές αλλαγές και η υπέρταση είναι εδραιωμένη στους περισσότερους ασθενείς. Η πρωτεϊνουρία αυξάνεται με έναν ρυθμό της τάξεως του 15-40% ετησίως. Το νεφρωσικό σύνδρομο είναι σύνθητες και μπορεί να συμβεί όταν ο GFR είναι φυσιολογικός, αν και είναι συχνότερο όταν ο GFR ελαττώνεται.



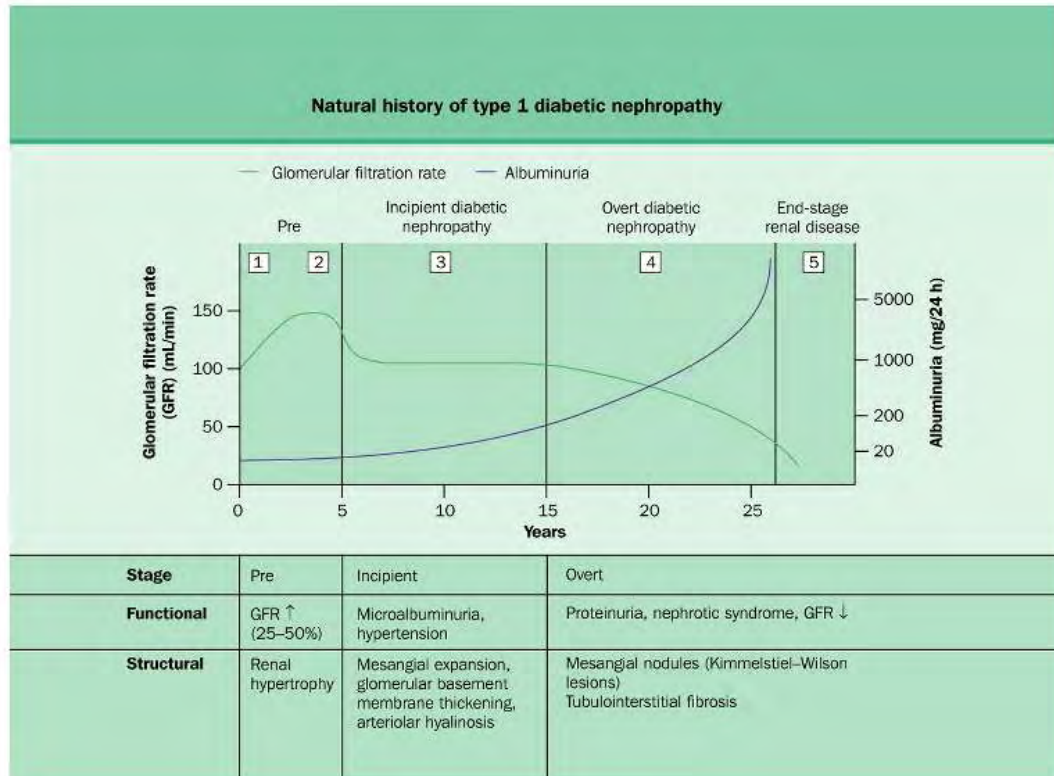
Ο GFR ξεκινά μια αμείλικτη μείωση, τυπικά με ρυθμό περίπου 10 mL/min/year. Ο ρυθμός μείωσής του σχετίζεται ισχυρά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Η μικροσκοπική αιματουρία παρατηρείται στο 66% των ασθενών με εγκατεστημένη ΔΝ και δεν υπονοεί αναγκαία μια σπειραματική νόσο εκτός της ΔΝ, όπως θεωρούνταν προγενέστερα.

- ✓ Στάδιο 5: Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από ESRD και επακολουθεί μέσα σε 7 χρόνια (διάμεσος) από την ανάπτυξη εμμένουσας πρωτεϊνουρίας, αν δεν ακολουθείται κάποια θεραπευτική παρέμβαση.

Η κατανόηση της φυσικής εξέλιξης της νόσου συνεχίζει να εξελίσσεται. Η εμφάνιση του διαβήτη του τύπου I είναι τυπικά κλινικά εμφανής και απότομη σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου II. Συνεπώς, η φυσική εξέλιξη της νόσου είναι εκτενέστερα μελετημένη σε άτομα με διαβήτη τύπου I (Εικόνα 8). Είναι ξεκάθαρο ότι η μικρολευκωματινουρία δεν προηγείται ομοιόμορφα της πτώσης του GFR ή της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον, η νεφρική έκκριση αλβουμίνης έχει αποδειχτεί ως ένας συνεχής παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΔΝ και καρδιαγγειακής νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς με advanced ΔΝ έχουν βαριά πρωτεϊνουρία. Η εκτεταμένη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II περιορίζουν τη χρησιμότητα της λευκωματινουρίας ως έναν ενδιάμεσο φαινότυπο της ΔΝ και έχουν αλλάξει τη φυσική εξέλιξη της νόσου.

Τα διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά τη νεφρική δυσλειτουργία στον T2Δ καταδεικνύουν ομοιότητες με τον T1DM. Αρχικά, θεωρούνταν ότι η υπερδιήθηση περιοριζόταν στον T1Δ, αλλά είναι πλέον σαφές ότι η υπερδιήθηση είναι παρούσα ακόμη και σε νεοδιαγνωσκόμενους ασθενείς με T2Δ σε σύγκριση με μη διαβητικούς οι οποίοι δε διαφέρουν όσον αφορά την ηλικία, με επαναφορά στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από θεραπεία. Σε ασθενείς που πρόσφατα διαγνώστηκαν με T2Δ το 30-40% έχουν αυξημένο GFR, οι τιμές του οποίου δεν σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση, τον επικρατούν γλυκαιμικό έλεγχο ή τα επίπεδα των λιπιδίων. Ο αποτελεσματικός RPF δεν αυξάνεται, συνεπώς το κλάσμα διήθησης (GFR διαιρούμενος με το αποτελεσματικό RPF) είναι επίσης αυξημένο σε αυτούς τους ασθενείς. Το αυξημένο κλάσμα διήθησης υπονοεί μια αύξηση στη σπειραματική τριχοειδική πίεση (σπειραματική υπέρταση), η οποία πιστεύεται ότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΝ. Χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας και η επακόλουθη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου οδηγεί σε ελάττωση του GFR. Αυτές οι αλλαγές παρατηρούνται κυρίως σε νεαρότερους ασθενείς.



© 2003, Elsevier Limited. All rights reserved.

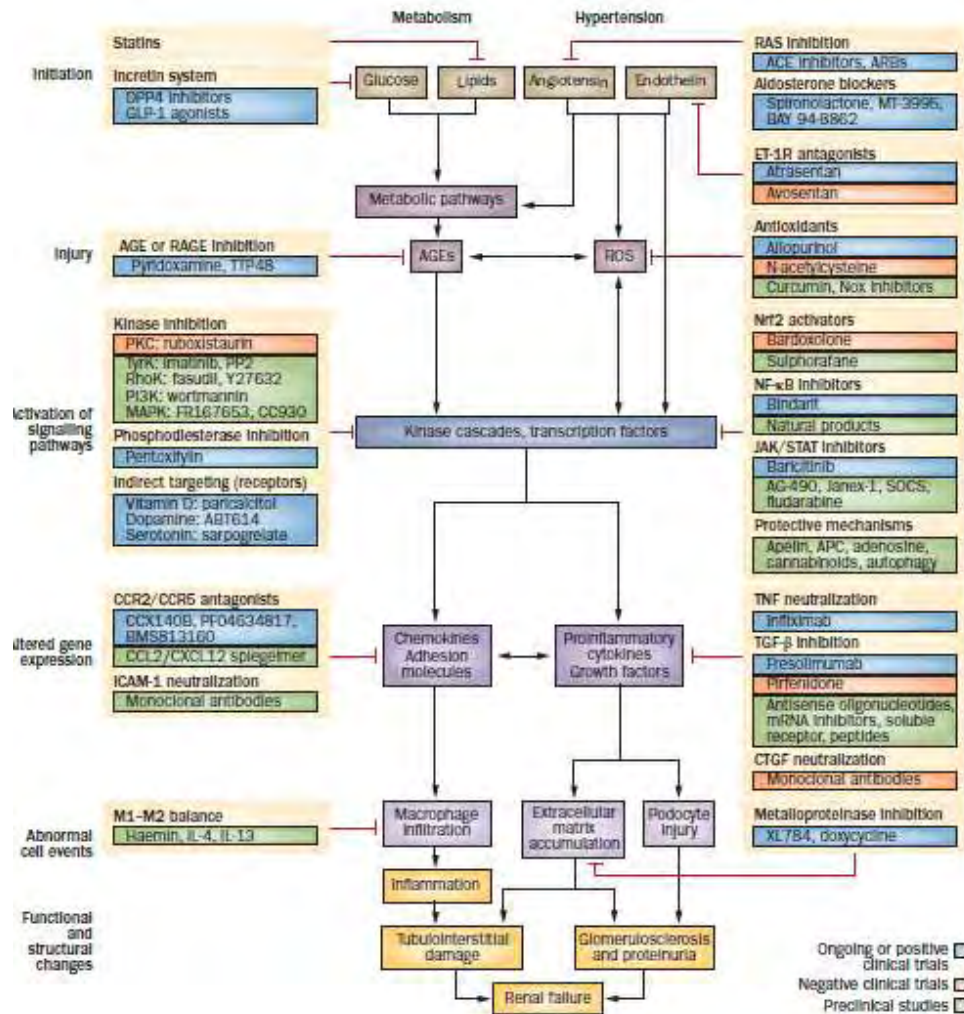
**Εικόνα 8:** Η φυσική ιστορία της διαβητικής νεφροπάθειας στον διαβήτη τύπου 1.

Η εξέλιξη του GFR μπορεί να ποικίλλει στον διαβήτη τύπου II. όπως και στον διαβήτη τύπου I, ο GFR παραμένει σταθερός στον T2DM μέχρι και πιθανόν κατά τη διάρκεια της φάσης της μικρολευκωματινουρίας ή μέχρι η υπέρταση να παρέμβει ή και μέχρι να αναπτυχθεί εμμένουσα πρωτεϊνουρία. Η υπερδιήθηση έχει παρατηρηθεί σε μικρολευκωματινουριακούς σε συγκρίσεις με άτομα με T2DM χωρίς λευκωματουρία (GFR  $117 \pm 24$ ,  $99 \pm 15$  και  $98 \pm 21$  mL/min per  $1.73 \text{ m}^2$ , αντίστοιχα).

Σε σύγκριση με τον T1Δ, ο ρυθμός ελάττωσης του GFR σε διαβητικούς με T2Δ και εδραιωμένη νεφροπάθεια έχει μεγαλύτερο εύρος με τον μέσο όρο να ισούται με 5-10 mL/min/year, αλλά το εύρος κυμαίνεται σε 1-20 mL/min/year. Ο ρυθμός μείωσης του GFR είναι γενικά προβλέψιμος σε έναν δεδομένο ασθενή, αν δεν εκδηλωθεί μια επάλληλη νόσος. Ο ρυθμός μείωσης σχετίζεται με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II αυτή η συσχέτιση είναι ιδιαίτερα εμφανής με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Οι ασθενείς των οποίων η ασθένεια εξελίσσεται χαρακτηρίζονται από χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο, υψηλότερους αρχικούς AERs, υπερχοληστερολαιμία και κάπνισμα (Johnson RJ & Feehally J 2003).

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Παρά τις βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, καθώς και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που στοχεύουν το σύστημα ΡΑΑ με στόχο τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, η ΔΝ αποτελεί την πιο κοινή αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στις αναπτυγμένες χώρες. Η διαπίστωση αυτή βρίσκεται σε πλήρη συμφωνία με την υπόθεση ότι παθογενετικοί μηχανισμοί με ρόλο κλειδί στις εξέλιξη της νεφρικής νόσου δεν τροποποιούνται ή απενεργοποιούνται από τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες θεραπείες. Παρά το γεγονός ότι η εκτεταμένη έρευνα έχει φωτίσει τους μηχανισμούς μοριακής σηματοδότησης που συμμετέχουν στην εξέλιξη της διαβητικής νεφρικής νόσου, ένας αριθμός κλινικών μελετών δυνητικά νεφροπροστατευτικών μορίων απέτυχαν, υποδεικνύοντας την ανεπαρκή κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών. Ποικίλες στρατηγικές που βασίζονται σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα προκλινικών μελετών που έδειξαν νεφροπροστατευτικές επιδράσεις ανταγωνιστών υποδοχέων, ουδέτερων αντισωμάτων, αναστολέων κινασών, μικρών ενώσεων και τεχνολογίες βασιζόμενες σε πεπτίδια εξετάζονται σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες. Οι κλινικές μελέτες φάσης II εξετάζουν προσεγγίσεις που στοχεύουν τη φλεγμονή, την ίνωση και σηματοδοτικά μονοπάτια. Όμως, μόνο μία μελέτη που στοχεύει να παρέχει αποδείξεις ώστε να επιτύχει την έγκριση ενός δυνητικά νεφροπροστατευτικού φαρμάκου (atrasentan) είναι σε εξέλιξη, ενώ περαιτέρω έρευνα σε δυνητικά νεφροπροστατευτικές επιδράσεις καινούριων μορίων που μειώνουν τη γλυκόζη είναι επιτακτική (Εικόνα 9) (Fernandez-Fernandez et al. 2014).



**Εικόνα 9: Παθογένεση της διαβητικής νεφρικής νόσου και θεραπευτικοί στόχοι.** Το διάγραμμα απεικονίζει παράγοντες που συμμετέχουν στην εξέλιξη της ΔΝ και δυνητικούς στόχους για θεραπευτικές παρεμβάσεις. Οι ενώσεις επιλέχθηκαν με βάση διαθέσιμα δεδομένα σχετικών κλινικών μελετών (συμπεριλαμβανομένου θετικών, αρνητικών και σε εξέλιξη μελετών) και ζωικών μοντέλων. Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; APC, activated protein C; ARB, angiotensin-receptor blocker; RAS, renin-angiotensin system; ROS, reactive oxygen species (Fernandez-Fernandez et al. 2014)

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Πολυάριθμοι μηχανισμοί συνεισφέρουν στην ανάπτυξη και τελική έκβαση της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως η αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολικών αλλαγών επαγόμενων από την υπεργλυκαιμία και αιμοδυναμικών μεταβολών, καθώς και της γενετικής προδιάθεσης καθορίζοντας συνολικά την έκταση της νεφρικής βλάβης.

Οι αιμοδυναμικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση ποικίλων τασσοεπαγόμενων συστημάτων όπως τα συστήματα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ενδοθηλίνης. Ως απόκριση στα παραπάνω, αυξάνεται η έκκριση προϊνωτικών κυτοκινών όπως ο TGFβ1 και συμβαίνουν περαιτέρω αιμοδυναμικές μεταβολές, όπως αυξημένη συστηματική και ενδοσπειραματική πίεση.

Η συμμετοχή μεταβολικών μονοπατιών μεταξύ άλλων χαρακτηριστικών οδηγεί σε μη ενζυμική γλυκοζυλίωση, αυξημένη ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και μη φυσιολογικό μεταβολισμό των πολυολών. Μελέτες ποικίλων μελετών υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ αυξημένης έκκρισης φλεγμονωδών μορίων, όπως κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και μεταλλοπρωτεϊνών και ανάπτυξης της διαβητικής νεφροπάθειας. Το οξειδωτικό στρες επίσης φαίνεται να διαδραματίζει καίριο ρόλο. Μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν αναστολείς των μονοπατιών που συμμετέχουν στη γένεση της ΔΝ έχουν φωτίσει την παθογένεση της νόσου χωρίς όμως να διευρύνουν τις θεραπευτικές επιλογές (Dronavalli et al. 2008).

### Αιμοδυναμικά μονοπάτια

Τα πρώιμα στάδια σπειραματικής υπερδιήθησης προκύπτουν από μειωμένη αντίσταση τόσο των προσαγωγών όσο και των απαγωγών αρτηριδίων του σπειράματος. Το προσαγωγό αρτηρίδιο φαίνεται να έχει μεγαλύτερη μείωση στην ανθεκτικότητα από ό,τι το απαγωγό. Πολλοί παράγοντες έχουν αναφερθεί να συμμετέχουν σε αυτή την ελαττωματική αυτορύθμιση συμπεριλαμβανομένου των προστανοειδών, του οξειδίου του αζώτου, του VEGF-A, TGFβ1 και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ειδικότερα αγγειοτενσίνης II. Αυτές οι πρώιμες αιμοδυναμικές μεταβολές διευκολύνουν την απώλεια αλβουμίνης από τα σπειραματικά τριχοειδή και την υπερπαραγωγή μεσάγγειας θεμέλιας ουσίας, καθώς και την πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης και τη βλάβη των ποδοκυττάρων. Επιπλέον, η αυξημένη μηχανική καταπόνηση λόγω αυτών των αιμοδυναμικών μεταβολών μπορούν να επάγουν την τοπική έκκριση συγκεκριμένων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων.

Οι νεφρικές αιμοδυναμικές μεταβολές διεξάγονται εν μέρει από τις δράσεις των τασηοεπαγόμενων ορμονών, όπως της αγγειοτενσίνης II και της ενδοθηλίνης. Η σπειραματική υπέρταση και υπερδιήθηση συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της ΔΝ επειδή η χρήση ανταγωνιστών της ρενίνης-αγγειοτενσίνης διατηρεί τη νεφρική λειτουργία και μορφολογία. Η παρεμπόδιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ανταγωνίζεται τις προϊνωτικές επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II μειώνοντας την ενεργοποίηση του TGFβ1. Η υπόθεση ότι αυτές οι προϊνωτικές επιδράσεις υποκρύπτονται στη διαβητική νεφροπάθεια έχει προταθεί επίσης από τη μελέτη ενός ζωικού μοντέλου της ΔΝ. Μια συσχέτιση υπάρχει μεταξύ μειωμένων επιπέδων TGFβ1 στον ορό και στα ούρα και νεφροπροστασίας, όπως καθορίζεται από αλλαγές στον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Dronavalli et al. 2008).

#### Υπεργλυκαιμία και Τελικά Προϊόντα Προχωρημένης Γλυκοζυλίωσης

Η υπεργλυκαιμία είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην ανάπτυξη της ΔΝ λόγω των επιδράσεών της στα σπειραματικά και μεσαγγειακά κύτταρα, αλλά από μόνη της δεν είναι επαρκής. Τα μεσαγγειακά κύτταρα είναι κρίσιμα στη διατήρηση της σπειραματικής τριχοειδικής δομής και της ρύθμισης της σπειραματικής διήθησης μέσω της ενεργοποίησης των λείων μυϊκών ινών. Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αύξηση του πολλαπλασιασμού των μεσαγγειακών κυττάρων και υπερτροφία, καθώς και αυξημένη παραγωγή θεμέλιας ουσίας και πάχυνση της βασικής μεμβράνης. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας και απόπτωσης των μεσαγγειακών κυττάρων. Η επέκταση των κυττάρων του μεσαγγείου φαίνεται να συνδέεται εν μέρει με αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στα μεσαγγειακά κύτταρα, αφού παρόμοιες μεταβολές στη μεσαγγειακή λειτουργία μπορεί να επαχθούν σε ένα περιβάλλον με φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης λόγω υπερέκφρασης μεταφορέων γλυκόζης, όπως ο GLUT1 και ο GLUT4, με αποτέλεσμα αύξηση της εισόδου γλυκόζης στα κύτταρα.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί επίσης να επάγει την έκφραση του VEGFA στα ποδοκύτταρα που θα μπορούσε να αυξήσει αξιοσημείωτα την αγγειακή διαπερατότητα. Η υπεργλυκαιμία, όμως, δεν ευθύνεται ολοκληρωτικά για τον κίνδυνο εμφάνισης της ΔΝ, όπως αποδείχτηκε από μελέτες στις οποίες νεφροί μη διαβητικών δοτών που μεταμοσχεύτηκαν σε ασθενείς με διαβήτη και νεφροπάθεια ανέπτυξαν άσχετα από τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η υπεργλυκαιμία δηλαδή μπορεί να είναι αναγκαία αλλά όχι επαρκής στο να προκαλέσει νεφρική βλάβη.

Τρεις μηχανισμοί έχουν προταθεί που εξηγούν πώς η υπεργλυκαιμία προκαλεί ιστική βλάβη: η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση που παράγει τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, η ενεργοποίηση της PKC και η επιτάχυνση του μονοπατιού της αναγωγής αλδοζών. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι ο κοινός παρονομαστής στα τρία παραπάνω μονοπάτια (Dronavalli et al. 2008).

### Γλυκοζυλίωση

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών των ιστών συνεισφέρει στην ανάπτυξη ΔΝ και άλλων μικροαγγειακών επιπλοκών. Στη χρόνια υπεργλυκαιμία κάποια ποσότητα της επιπλέον γλυκόζης συνδέεται με ελεύθερα αμινοξέα στις κυκλοφορούντες ή ιστικές πρωτεΐνες. Αυτή η μη ενζυμική διαδικασία επηρεάζει τη πειραματική βασική μεμβράνη και άλλα συστατικά της μεσοκυττάριας ουσίας στο σπείραμα και αρχικά οδηγεί στον σχηματισμό αναστρέψιμων τελικών προϊόντων πρώιμης γλυκοζυλίωσης και μετά μη αναστρέψιμα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης. Αυτά τα προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεση της ΔΝ μεταβάλλοντας τη μεταγωγή σήματος μέσω μεταβολών στα επίπεδα των διαλυτών σημάτων, όπως των κυτοκινών, των ορμονών και των ελεύθερων ριζών. Τα επίπεδα των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στην κυκλοφορία αυξάνονται στους διαβητικούς και ειδικά σε εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια, αφού φυσιολογικά εκκρίνονται στα ούρα. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι συγκέντρωση στους ιστούς των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που συνεισφέρει στις σχετιζόμενες νεφρικές και μικροαγγειακές επιπλοκές. Τα AGEs συσσωρεύονται τόσο ενδοκυττάρια όσο και εξωκυττάρια, όπου με πρωτεΐνες της ECM (όπως το κολλαγόνο, η φιβρονεκτίνη, η λαμίνη) εμποδίζουν την αποικοδόμησή τους και συνεπώς επάγουν τη συσσώρευσή τους. Επίσης, η πρόσδεση των AGEs στις πρωτεογλυκάνες μεταβάλλει την ηλεκτροαρνητικότητα της μεμβράνης επηρεάζοντας τις διηθητικές ιδιότητες. Ενδοκυττάρια οι AGEs δρουν έμμεσα τροποποιώντας διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια που τελικά ρυθμίζουν την έκφραση σημαντικών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων όπως ο TGFβ. Επιπλέον, τα AGEs αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα τους και οι συγκεντρώσεις του οξειδίου του αζώτου μειώνονται με έναν δόσο-εξαρτώμενο τρόπο (Dronavalli et al. 2008).

### Πρωτεϊνική κινάση C (PKC)

Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία προάγει την ανάπτυξη ΔΝ περιλαμβάνουν ενεργοποίηση της PKC. Ειδικότερα, η ενεργοποίηση αυτού

του ενζύμου οδηγεί σε αυξημένη έκκριση αγγειοδιασταλτικών προστανοειδών που συνεισφέρουν στην πειραματική υπερδιήθηση. Με την ενεργοποίηση του TGFβ1, η PKC μπορεί επίσης να αυξάνει την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τα μεσαγγειακά κύτταρα.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε ενεργοποίηση της PKC περιλαμβάνει de novo σχηματισμό διακυλογλυκερόλης και οξειδωτικό στρες. Η ενεργοποίηση του ενζύμου προάγει την ενεργοποίηση MAPK κινασών ως απόκριση σε εξωκυττάρια ερεθίσματα μέσω διπλής φωσφορυλίωσης στα συντηρημένα κατάλοιπα θρεονίνης και τυροσίνης. Η ενεργοποίηση του ενζύμου και των MAPK κινασών παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης υποδεικνύει ότι αυτές οι δύο οικογένειες ενζύμων συνδέονται (Dronavalli et al. 2008).

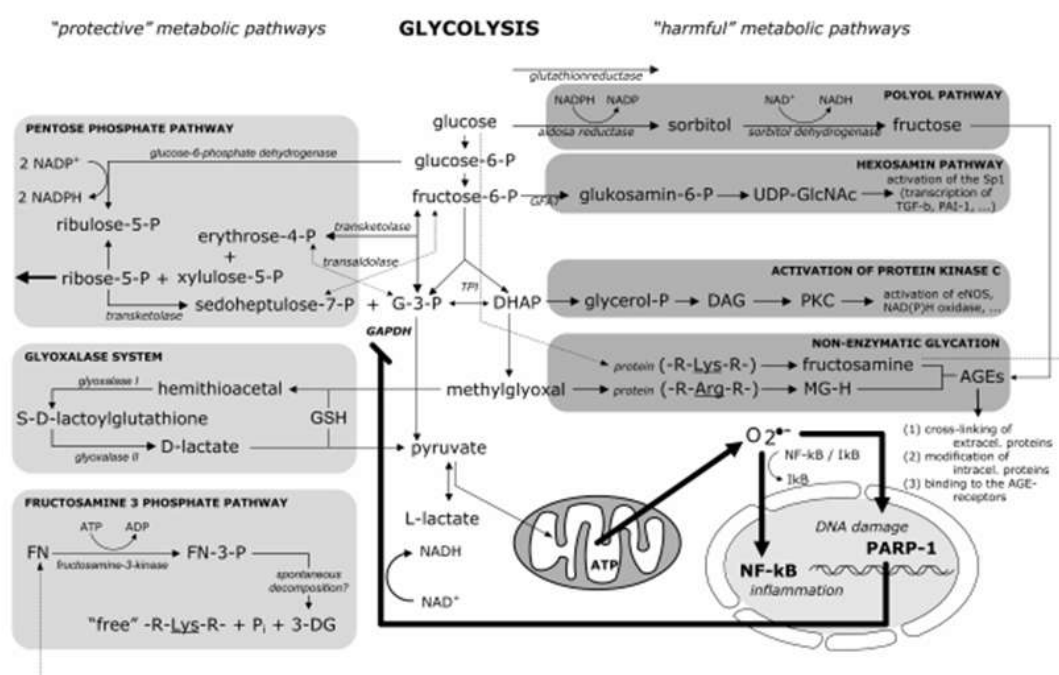
#### Μονοπάτι αναγωγής αλδοζών ή Μονοπάτι πολυολών

Τα κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη για ενέργεια, όμως η γλυκόζη που δεν χρησιμοποιείται μπαίνει στο μονοπάτι των πολυολών όταν η αναγωγή των αλδοζών ανάγει τη γλυκόζη σε σορβιτόλη χρησιμοποιώντας το NADPH σαν συμπράγοντα. Η αφυδρογονάση της σορβιτόλης μπορεί έπειτα να οξειδώσει τη σορβιτόλη σε φρουκτόζη με ταυτόχρονη παραγωγή NADH από NAD<sup>+</sup>. Η εξοκινάση μπορεί στη συνέχεια να επιστρέψει το μόριο στο μονοπάτι της γλυκόλυσης φωσφορυλιώνοντας τη φρουκτόζη σε 6-φωσφορική φρουκτόζη (Εικόνα 10). Όμως, στους μη ελεγχόμενους διαβητικούς που έχουν υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, περισσότερη από όση μπορεί να διαχειριστεί το μονοπάτι της γλυκόλυσης, η ισορροπία αυτής της αντίδρασης ευνοεί την παραγωγή σορβιτόλης. Η σορβιτόλη δεν μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να συγκεντρώνεται και να προκαλεί οσμωτικό στρες στα κύτταρα.

Το μονοπάτι των πολυολών ενοχοποιείται στις διαβητικές επιπλοκές και ειδικότερα στις μικροαγγειακές επιπλοκές του αμφιβληστροειδούς, των νεφρών και των νεύρων. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού των πολυολών καταλήγει σε μείωση ανηγμένου NADPH και οξειδωμένου NAD<sup>+</sup>, τα οποία είναι απαραίτητα στις αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων δηλαδή στις αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής, οι οποίες υπό κανονικές συνθήκες είναι μη αντιστρεπτές διαδικασίες. Η μειωμένη συγκέντρωση του NADPH οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση ανηγμένης γλουταθειόνης, οξειδίου του αζώτου, μυο-ινοσιτόλης και ταυρίνης εκθέτοντας τα κύτταρα σε οξειδωτικό στρες. Η μυο-ινοσιτόλη είναι ιδιαίτερα απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των νεύρων. Η σορβιτόλη μπορεί επίσης να γλυκοζυλιώνει τα άζωτα των πρωτεϊνών, όπως του κολλαγόνου και τα προϊόντα αυτών των



γλυκοζυλιώσεων ονομάζονται τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs). Τα συγκεκριμένα προϊόντα θεωρείται ότι προκαλούν ασθένειες, ένα αποτέλεσμα στο οποίο συμμετέχει ο υποδοχέας τους RAGE και ξεκινούν οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Αυτά φαίνονται στη εξέταση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που διεξάγεται σε διαβητικούς για την εκτίμηση του γλυκαιμικού τους ελέγχου (Dronavalli et al. 2008).



Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση των βιοχημικών μονοπατιών κατά την υπεργλυκαιμία (Pácal et al. 2014).

### Παθολογία

Ενώ τα περισσότερα κύτταρα απαιτούν τη δράση της ινσουλίνης για την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο, τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, των νεφρών και των νευρικών ιστών είναι ανεξάρτητα της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα η γλυκόζη να εισέρχεται ελεύθερα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης ανεξαρτήτως δράσης της ινσουλίνης. Τα κύτταρα θα χρησιμοποιήσουν όση γλυκόζη τους χρειάζεται για να παράγουν ενέργεια και η περίσσεια θα εισέλθει στο μονοπάτι των πολυολών. Όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης κυμαίνονται στα φυσιολογικά επίπεδα δεν δημιουργείται κανένα πρόβλημα, καθώς η συγγένεια της αναγωγάσης των αλδοζών για τη γλυκόζη είναι χαμηλή σε κανονικές συγκεντρώσεις.

Σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, η συγγένεια του ενζύμου για τη γλυκόζη αυξάνεται προκαλώντας την παραγωγή σορβιτόλης, η οποία συσσωρεύεται ενδοκυττάρια χρησιμοποιώντας όλο και περισσότερο NADPH με αποτέλεσμα να αφήνει όλο και λιγότερο

για άλλες κυτταρικές μεταβολικές διαδικασίες. Αυτή η αλλαγή της συγγένειας του ενζύμου συμβαίνει με την ενεργοποίηση του μονοπατιού των πολυολών. Η ποσότητα της σορβιτόλης που συγκεντρώνεται, όμως, προκαλεί οσμωτικό στρες με αποτέλεσμα να εισέρχεται νερό στο κύτταρο. Το NADPH δρα στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου και γλουταθειόνης και η ανεπάρκειά του προκαλεί επίσης ανεπάρκεια γλουταθειόνης. Μια ανεπάρκεια γλουταθειόνης, συγγενής ή επίκτητη, μπορεί να οδηγήσει σε αιμόλυση λόγω οξειδωτικού στρες. Το οξείδιο του αζώτου είναι ένα από τα πιο σημαντικά αγγειοδιασταλτικά των αγγείων. Συνεπώς, το NADPH εμποδίζει τις ενεργές ρίζες οξυγόνου να συσσωρευτούν και να καταστρέψουν τα κύτταρα. Υπερβολική ενεργοποίηση του μονοπατιού των πολυολών αυξάνει τις ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας συγκεντρώσεις σορβιτόλης, αυξάνει τις συγκεντρώσεις ενεργών ριζών οξυγόνου και μειώνει τις συγκεντρώσεις οξειδίου του αζώτου και γλουταθειόνης. Κάθε μία από αυτές τις ανισορροπίες μπορεί να καταστρέψει τα κύτταρα και στο διαβήτη δρουν όλα συνεργιστικά. Ένας αριθμός μελετών έδειξαν μείωση στην έκκριση αλβουμίνης στα ούρα σε ζώα που τους χορηγήθηκαν αναστολείς της αναγωγής των αλδοζών, αλλά σε ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά για το αν η ενεργοποίηση του συγκεκριμένου μονοπατιού καταστρέφει τα μικρά αγγεία (Dronavalli et al. 2008).

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η διαβητική νεφροπάθεια έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία ως αποτέλεσμα της συνεργιστικής επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γενετική επίδραση της νόσου αποδεικνύεται τόσο από την οικογενειακή ομαδοποίησή της, όσο και από τους διαφορετικούς ρυθμούς επιπολασμού ανάλογα με την εθνικότητα. Πράγματι, ένα οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου φαίνεται να είναι μεταξύ των ισχυρότερων παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση νεφροπάθειας λόγω διαβήτη. Η συνάθροιση σε οικογένειες της νεφροπάθειας στον διαβήτη τύπου 2 έχει αναφερθεί σε πολυάριθμους πληθυσμούς, όπως σε Ευρωπαίους Αμερικανούς (Spray et al. 1995), Καναδούς (O’Dea et al. 1998), Ευρωπαίους (Forsblom et al. 1999), Ασιάτες (Ramirez et al. 2002), Βραζιλιάνους (Canani et al. 1999), Ινδιάνους (Vijay et al. 1999) και Ιάπωνες (Maeda et al. 2007), αλλά εμφανίζεται να είναι πιο εμφανής στους Αφρο-Αμερικανούς (Freedman et al. 1997) (Freedman et al. 1995) και στη φυλή Pima Indians. Η διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ ανάμεσα σε διαφορετικής καταγωγής πληθυσμούς υποδεικνύει ότι διαφορές στον τρόπο ζωής, καθώς επίσης και περιβάλλοντος παίζουν ρόλο στη επιλογή αλληλόμορφων με διαφορετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Η πρόοδος όσον αφορά τον προσδιορισμό της υποκείμενης γενετικής αρχιτεκτονικής, δηλαδή του συνόλου των προδιαθεσικών αλληλόμορφων που υποκρύπτουν τη νόσο, το φάσμα της συχνότητας των αλληλόμορφων, το μέγεθος της επίδρασής τους και τον τρόπο κληρονόμησής τους, δεν αποδείχτηκε καθόλου εύκολη με την αντίληψη ότι ένα μόνο γονίδιο με μεγάλη επίδραση δεν υπάρχει, σε αντίθεση με την ευπάθεια στη μη διαβητική νεφροπάθεια σε άτομα Αφρικανικής καταγωγής. Έχουν προσδιοριστεί πολυάριθμα προδιαθεσικά αλληλόμορφα, το καθένα με μικρή επίδραση και τα οποία συνολικά συνεισφέρουν στην εκδήλωση της νόσου. Αποτέλεσμα όλης την προσπάθειας ήταν η ανίχνευση γενετικών τόπων οι οποίοι στοχεύουν σε καινούρια μονοπάτια όσον αφορά την ευπάθεια στη νόσο.

Μέχρι να εμφανιστούν οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, η έρευνα περιοριζόταν στα λεγόμενα υποψήφια γονίδια τα οποία κρίνονται ως υποψήφια προς μελέτη βάσει του υποτιθέμενου ρόλου τους στην παθοφυσιολογία της νόσου. Επειδή, όμως, η παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, η συγκεκριμένη προσέγγιση είναι προβληματική, καθώς είναι δύσκολο να γίνονται πάντοτε σωστές εικασίες. Μέχρι τώρα έχει εξεταστεί η συσχέτιση αρκετών υποθετικά υποψήφιων

γονιδίων σε μελέτες ασθενών- μαρτύρων μερικά από τα οποία απεικονίζονται στην Εικόνα 11.

| Associated Gene | Total Publication | Meta-analysis Publication |
|-----------------|-------------------|---------------------------|
| ACE             | 63                | 5                         |
| NOS3            | 35                | 9                         |
| MTHFR           | 28                | 5                         |
| APOE            | 26                | 5                         |
| AGT             | 24                | 3                         |
| AGTR1           | 24                | 3                         |
| PPARG           | 18                | 7                         |
| TGFB1           | 18                | 3                         |
| CNDP1           | 17                | 2                         |
| ADIPOQ          | 15                | 4                         |
| TNF             | 12                | 2                         |
| AKR1B1          | 11                | 2                         |
| RAGE            | 10                | 0                         |
| CCR5            | 10                | 2                         |
| IL6             | 10                | 0                         |
| IL10            | 9                 | 2                         |
| VDR             | 9                 | 1                         |
| VEGFA           | 8                 | 3                         |
| CYBA            | 8                 | 1                         |
| HP              | 8                 | 1                         |
| ELMO1           | 8                 | 1                         |
| APOL1           | 7                 | 1                         |

**Εικόνα 11:** Γονίδια που έχουν μελετηθεί σε μελέτες γενετικής συσχέτισης όπως απεικονίζονται στη βάση δεδομένων HuGENavigator (<https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/startPagePhenoPedia.do>).

Για παράδειγμα, ο πολυμορφισμός I/D στο γονίδιο ACE σχετίζεται τουλάχιστον με τη μισή φαινοτυπική διακύμανση στην ενεργότητα του ενζύμου στον ορό. Μελέτες έδειξαν ότι το αλληλίο D σχετίζεται με νεφροπάθεια πρώιμο θάνατο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Η συγκεκριμένη συσχέτιση έχει επιβεβαιωθεί σε μερικούς πληθυσμούς, όχι όμως σε όλους.

Ένα άλλο υποψήφιο γονίδιο το οποίο έχει μελετηθεί στη διαβητική νεφροπάθεια είναι το ELMO1, το οποίο είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην ινωδογένεση επάγοντας τον TGFB1 και τη σύνθεση θεμέλιας ουσίας. Γενετικοί πολυμορφισμοί που εδράζονται στο συγκεκριμένο γονίδιο έχει βρεθεί να σχετίζονται με τη διαβητική νεφροπάθεια σε αριθμό διάφορων μελετών διαφορετικών εθνικοτήτων.

Ένα τρίτο παράδειγμα ενός σχετικά πρόσφατα μελετημένου γονιδίου είναι το SET7, μια πρωτεΐνη η οποία έχει πρόσφατα αναγνωριστεί σημαντική στην επιγενετική ρύθμιση της μεταγραφής. Πράγματι, *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν αποδείξει ότι το συγκεκριμένο γονίδιο είναι ένα στοιχείο κλειδί στις αλλαγές που

επάγονται λόγω υπεργλυκαιμίας στη μεθυλίωση των ιστονών οι οποίες συνεισφέρουν στη μεταβολική μνήμη. Δεδομένα σαν αυτά καθιστούν το συγκεκριμένο γονίδιο ένα πολλά υποσχόμενο υποψήφιο γονίδιο για τη συμβολή του στην κληρονομική προδιάθεση στη διαβητική νεφροπάθεια.

Όσον αφορά τις μελέτες υποψήφιου γονιδίου, αν και μοιάζουν ελκυστικές στην πραγματικότητα περιορίζονται λόγω της ελλιπούς κατανόησης των μοριακών μηχανισμών της διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον, ακόμη και οι πιο εύλογοι υποψήφιοι γενετικοί τόποι, όταν αναλυθούν μαζί, εξηγούν μόνο το 5% της συνολικής γενετικής μεταβλητότητας της διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον, ένα άλλο πρόβλημα με τις μελέτες υποψήφιων γονιδίων είναι η περιορισμένη τους ισχύ όσον αφορά την ανίχνευση κοινών πολυμορφισμών οι οποίοι έχουν μικρή επίδραση στη γενετική προδιάθεση της νόσου, αν και τέτοιοι πολυμορφισμοί μπορεί να ευθύνονται για πολύ περισσότερη μεταβλητότητα στην επίπτωση της νεφροπάθειας μεταξύ ασθενών. Ένα ακόμη πρόβλημα συνιστά το γεγονός ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που διεξήχθησαν είχαν μικρό δείγμα και περιορισμένη ισχύ ώστε να ανιχνεύσουν μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι αν και στατιστικά σημαντικές τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα έτειναν να υπερτονίζονται, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται. Τέλος, αρκετές μελέτες, τουλάχιστον στην αρχή, δεν επιβεβαίωναν τα αποτελέσματα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή δεν εφάρμοζαν διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, όπως στην περίπτωση των μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης. Δεν θα έπρεπε επίσης να παραληφθεί η αναφορά ενός ακόμη προβλήματος, το οποίο προέκυψε από την προσπάθεια μικρών μελετών να αναπληρώσουν για τη μειωμένη τους ισχύ να παρουσιάζουν συγχωνευμένα αποτελέσματα τόσο για λευκωματινουρία και για νεφρική νόσο τελικού σταδίου, γεγονός το οποίο αντί να διευκολύνει την εξαγωγή συμπερασμάτων, την έκανε δυσκολότερη.

Με τη συνεχή πρόοδο της τεχνολογίας και την ανάπτυξη καινούριων αναλυτικών μεθόδων μια καινούρια μέθοδος εξερεύνησης της γενετικής ποικιλομορφίας εμφανίστηκε, οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (MEΓΣ, GWAS). Η δημοσίευση των πρώτων MEΓΣ άλλαξε το τοπίο των γενετικών συσχετίσεων. Με τη συγκεκριμένη προσέγγιση, η οποία είναι ελεύθερη υποθέσεων καθώς δε μελετά υποψήφια γονίδια, αλλά όλη την έκταση του γονιδιώματος, η επιστημονική κοινότητα ευελπιστεί ότι θα προσδιοριστούν νέοι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες και νέοι μηχανισμοί, όπως είναι η επιγενετική ποικιλομορφία, με αποτέλεσμα την αποσαφήνιση της παθογένεσης της νόσου. Αυτή η

πρόοδος θα οδηγήσει σε έγκαιρη διάγνωση και ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών ώστε να μειωθεί η επίπτωση της νόσου (Palmer & Freedman 2012).

Παρόλα αυτά, ακόμη και μετά τον ερχομό των ΜΕΓΣ η κατανόηση της γενετικής αιτιολογίας της διαβητικής νεφροπάθειας παραμένει ατελής και απαιτεί περαιτέρω μεθοδολογική και κλινική έρευνα προκειμένου να προσδιοριστούν με ακρίβεια οι υπεύθυνοι γενετικοί παράγοντες. Οι μελέτες στερούνται επαναληψιμότητας και συχνά δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια προσέγγιση ώστε να ξεπεραστούν οι ανεπάρκειες μεμονωμένων μελετών είναι η μετα-ανάλυση της συγκεντρωτικής επίδρασης των γενετικών πολυμορφισμών συνθέτοντας αποτελέσματα πολλών μελετών και διαφορετικών εθνικοτήτων.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗΣ ΤΗΣ ΔΝ

Η αδιαμφισβήτητη συμβολή γενετικού υπόβαθρου στη ΔΝ παρακίνησε τη διενέργεια εκτεταμένων προσπαθειών αποκρυπτογράφησης της γενετικής αρχιτεκτονικής της νόσου σε πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς και με ποικίλες μεθόδους. Αυτή η ποικιλομορφία στις μεθοδολογικές προσεγγίσεις οφείλεται στο γεγονός ότι η ΔΝ είναι μια σύνθετη νόσος και την αποκρυπτογράφηση της γενετικής βάσης τέτοιων σύνθετων νόσων δεν κατάφερε να δώσει η παραδοσιακή ιατρική γενετική, η οποία για τον προσδιορισμό των υπεύθυνων γονιδίων χρησιμοποιεί μελέτες οικογενειών με πάσχοντα μέλη. Η συγκεκριμένη μέθοδος, αν και έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε μονογονιδιακά μεντελικά νοσήματα με έναν προφανή τρόπο κληρονομησης, δεν στέφθηκε με την ίδια επιτυχία στην προσπάθεια προσδιορισμού των γονιδίων που υποκρύπτονται στις σύνθετες νόσους. Λόγω αυτού και με καταλύτες την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών αλληλούχισης του γονιδιώματος και τη συνεχή αύξηση της υπολογιστικής ισχύος, άλλαξε ο τρόπος μελέτης των γενετικών νοσημάτων (Thomas, 2012). Τρεις είναι οι κύριες αναλυτικές προσεγγίσεις που τυπικά έχουν εφαρμοστεί όσον αφορά τον μεθοδολογικό τους σχεδιασμό: η ανάλυση σύνδεσης, οι μελέτες γενετικής συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων και οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, η καθεμία από τις οποίες εξετάζει διαφορετικούς, όσον αφορά τα χαρακτηριστικά τους, δυναμικά υπεύθυνους γενετικούς τόπους.

Η γενετική επιδημιολογία προσφέρει πλέον τρόπους εξέτασης πολυμορφισμών σε μεγάλους πληθυσμούς (GWAS, GWLS). Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι εντοπισμού των υπεύθυνων γονιδίων χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες όσον αφορά την έκταση του γονιδιώματος την οποία μελετούν: τις μεθόδους που καθοδηγούνται από μια υπόθεση και ελέγχουν μια συγκεκριμένη περιοχή του γονιδιώματος ("hypothesis driven") και τις μεθόδους που εξετάζουν ολόκληρη την έκταση του γονιδιώματος ("unbiased" and "hypothesis generating") δίχως να εστιάζουν σε συγκεκριμένα γονίδια.

Όσον αφορά τις μεθόδους που καθοδηγούνται από μια υπόθεση, σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι μελέτες γενετικής συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων (GAS) και οι μελέτες ανάλυσης σύνδεσης συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων ή χρωμοσωμικών τμημάτων. Οι μελέτες αυτής της κατηγορίας εστιάζονται σε ένα ή περισσότερα γονίδια που συμμετέχουν σε καλά χαρακτηρισμένα παθοφυσιολογικά μονοπάτια μιας νόσου. Στις αγνωστικές προσεγγίσεις περιλαμβάνονται οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης και οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης.

## ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΝΔΕΣΗΣ

Η ανάλυση σύνδεσης χρησιμοποιείται ευρέως για να χαρτογραφήσει τις περιοχές του γονιδιώματος οι οποίες περιέχουν τα γονίδια που ευθύνονται για την προδιάθεσή μας σε διάφορες ασθένειες και βασίζεται στον διαχωρισμό των ομόλογων χρωμοσωμάτων (και των αλληλόμορφων που φέρουν) ο οποίος παρατηρείται κατά τη μείωση σε μελέτες οικογενειών. Οι μελέτες γενετικής σύνδεσης, λοιπόν, προσδιορίζουν τη σύνδεση δεικτών με μια νόσο μελετώντας οικογένειες με πάσχοντα μέλη. Εξετάζουν, δηλαδή, άμεσα τη μεταβίβαση από γενιά σε γενιά τόσο του φαινοτύπου της ασθένειας, όσο και των αλληλόμορφων του δείκτη σε μια συγκεκριμένη οικογένεια αναζητώντας συσχετίσεις που υποδεικνύουν ότι ο δείκτης συνδέεται με τον γενετικό τόπο που προκαλεί την ασθένεια.

Παρόλο που η ανάλυση σύνδεσης είναι επίπονη και απαιτεί πιο περίπλοκους υπολογισμούς από τη φυσική χαρτογράφηση, είναι μια εξαιρετικά σημαντική και αποτελεσματική μέθοδος για την Ιατρική Γενετική, επειδή αποτελεί τη μόνη μέθοδο χαρτογράφησης γονιδίων που ανιχνεύονται μόνο από τα κληρονομικά τους χαρακτηριστικά. Η μεγάλη πλειονότητα των γονιδίων που ευθύνονται για τις γενετικές ασθένειες ανήκουν σε αυτή την κατηγορία, διότι δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί ούτε η βιοχημική, ούτε και η μοριακή τους βάση και συνεπώς το υπεύθυνο γονίδιο δεν έχει απομονωθεί. Συχνά, η επιτυχής χαρτογράφηση ενός παθογόνου γονιδίου με ανάλυση σύνδεσης παρέχει την πρώτη «χειροπιαστή» ένδειξη ότι το σύνολο των κλινικών συμπτωμάτων που παρατηρούνται στα μέλη μιας οικογένειας οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός συγκεκριμένου προσδιορισμού γονιδίου.

Ως γενετική σύνδεση μπορεί να οριστεί η τάση την οποία εκδηλώνουν αλληλόμορφα που γειτνιάζουν στενά πάνω σε ένα χρωμόσωμα να μεταβιβάζονται μαζί κατά τη μείωση ως ενιαία μονάδα. Η ισχύς της σύνδεσης μπορεί περαιτέρω να χρησιμοποιηθεί ως μονάδα μέτρησης της γενετικής απόστασης των γενετικών τόπων. Αυτή η «μονάδα αποστάσεων» του γενετικού χάρτη αντανακλά τις φυσικές αποστάσεις. Ωστόσο, η συχνότητα του ανασυνδυασμού δεν είναι σταθερή καθόλο το μήκος του χρωμοσώματος ή σε όλο το γονιδίωμα. Επομένως, η γενετική απόσταση (μετρούμενη ως ποσοστό ανασυνδυασμού) και η φυσική απόσταση (μετρούμενη σε ζεύγη βάσεων ή ζώνες χρωμοσωμάτων) αποτελούν διαφορετικούς παραμέτρους χαρτογράφησης, οι οποίες δεν θα πρέπει να συγχέονται.

Μονάδα μέτρησης της γενετικής σύνδεσης είναι εκείνο το γενετικό μήκος ενός χρωμοσώματος στο οποίο συντελείται, κατά μέσον όρο, ένας ανασυνδυασμός ανά μείωση. Η μονάδα αυτή ονομάζεται Morgan. Ένα centiMorgan (cM) είναι το γενετικό μήκος όπου η



συχνότητα των παρατηρούμενων ανασυνδυασμών είναι 1%. Το συνολικό μέγεθος του ανθρώπινου γονιδιώματος εκτιμάται ότι είναι 3600 cM, με βάση τον παρατηρούμενο αριθμό χιασμάτων κατά τη μείωση II στη σπερματογένεση. Επειδή το γονιδίωμα αντιστοιχεί σε απλοειδές φυσικό μήκος περίπου  $3 \times 10^9$  ζευγών βάσεων, το 1 cM μεταφράζεται χονδρικά σε ένα εκατομμύριο ζεύγη βάσεων. Η εκτίμηση αυτή υποδηλώνει ότι το μέσο μήκος ενός χρωμοσώματος είναι κατά προσέγγιση 100 έως 300 cM. Συνεπώς, κατά μέσον όρο, αναμένονται 1 έως 3 ανασυνδυασμοί ανά χρωμόσωμα ανά μείωση. Το γεγονός αυτό δίνει έμφαση στην ιδέα ότι ένα χρωμόσωμα που κάποιο παιδί κληρονομεί από τη μητέρα του, για παράδειγμα, ουσιαστικά δεν είναι ποτέ ακριβώς το ίδιο με κάποιο από τα δύο αντίγραφα του χρωμοσώματος αυτού στο γονιδίωμα της μητέρας. Επεκτείνοντας αυτή την ιδέα σε ολόκληρο τον καρυότυπο, ενισχύεται η έννοια της γενετικής ατομικότητας του ανθρώπου.

Δύο είναι οι κύριες προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή μιας ανάλυσης γενετικής σύνδεσης: μια οικογένεια πρέπει να είναι πληροφοριακή (δηλαδή να μπορεί να προσφέρει πληροφορίες), επειδή τόσο ο υπό μελέτη γενετικός τόπος όσο και η συγκεκριμένη σειρά των αλληλόμορφων στο χρωμόσωμα του γονέα (η οποία ονομάζεται φάση) πρέπει να είναι γνωστά ή προσδιορίσιμα. Για την ανίχνευση της σύνδεσης ο γονέας πρέπει να είναι ετερόζυγος (άρα πληροφοριακός) όχι μόνο στον γενετικό τόπο της νόσου, αλλά και στους γενετικούς τόπους-δείκτες. Επομένως, οι γενετικοί τόποι που παρέχουν τις περισσότερες πληροφορίες είναι εκείνοι που εμφανίζουν μεγαλύτερο πολυμορφισμό, για τους οποίους μεγάλο ποσοστό ατόμων είναι ετερόζυγα. Σήμερα, οι περισσότεροι από τους γενετικούς τόπους που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση γενετικής σύνδεσης ανιχνεύονται μέσω πολυμορφισμών μεγέθους περιοριστικού τμήματος (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) με ανιχνευτές DNA. Ιδιαίτερα σημαντικοί είναι οι πολυαλληλομορφικοί γενετικοί τόποι ποικίλου αριθμού τυχαίων επαναλήψεων (Variable Number of Tandem Repeats, VNTR), επειδή οι περισσότεροι άνθρωποι είναι για τους τόπους αυτούς ετερόζυγοι.

Η δεύτερη προϋπόθεση για τη διεξαγωγή μιας ανάλυσης σύνδεσης είναι να είναι γνωστή η φάση της γενετικής πληροφορίας στους δύο υπό μελέτη γενετικούς τόπους. Όταν ένα άτομο είναι ετερόζυγο για έναν γενετικό τόπο-δείκτη, θα πρέπει να προσδιοριστεί ποιο από τα δύο αλληλόμορφα βρίσκεται στο ίδιο αλληλόμορφο με το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο του γονιδίου της νόσου. Τα αλληλόμορφα που βρίσκονται στο ίδιο χρωμόσωμα λέγεται ότι βρίσκονται σε ομόπλευρη διάταξη (ή cis), ενώ τα αλληλόμορφα που βρίσκονται σε ομόλογα χρωμοσώματα λέγεται ότι βρίσκονται σε ετερόπλευρη διάταξη

(ή trans). Όσον αφορά τη φάση της σύνδεσης, θα πρέπει να προσδιοριστεί για κάθε οικογένεια ξεχωριστά, ανεξάρτητα από άλλες οικογένειες. Οι συχνότητες των αλληλόμορφων στους δύο γενετικούς τόπους λέγεται ότι βρίσκονται σε ισορροπία σύνδεσης (linkage equilibrium). Οι σχετικές αναλογίες των πιθανών αλληλομορφικών συνδυασμών μπορούν να προβλεφθούν αν πολλαπλασιαστούν οι συχνότητες των αλληλόμορφων στον πληθυσμό στους συγκεκριμένους γενετικούς τόπους. Επομένως, αν μια νόσος συνδέεται με έναν πολυμορφικό δείκτη με δύο αλληλόμορφα ίσης συχνότητας, το αλληλόμορφο της νόσου θα συνδέεται με το ένα αλληλόμορφο του δείκτη στις μισές προσβεβλημένες οικογένειες και με το άλλο αλληλόμορφο στις άλλες μισές. Οι εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα είναι σπάνιες και προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια στη γενετική ανάλυση.

Για την ανάλυση σύνδεσης σε συνδεδεμένα με το X γενεαλογικά δέντρα, ο γονότυπος του παππού από την πλευρά της μητέρας έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι παρέχει άμεσες πληροφορίες για τη φάση σύνδεσης στη μητέρα. Επειδή στους άνδρες δε λαμβάνει χώρα ανασυνδυασμός των συνδεδεμένων με το X γονιδίων και επειδή στη μητέρα μεταβιβάζεται πάντα το μοναδικό χρωμόσωμα X του πατέρα της, κάθε συνδεδεμένος με το X δείκτης που υπάρχει στον γενότυπό της, αλλά όχι και στον γενότυπο του πατέρα της, θα πρέπει να έχει κληρονομηθεί από τη μητέρα της. Αυτός ο άμεσος προσδιορισμός της φάσης είναι σημαντικός για την παροχή γενετικής καθοδήγησης στις συνδεδεμένες με το X διαταραχές.

Για την ανίχνευση γενετικών συνδέσεων οι μεγάλες οικογένειες είναι σαφώς προτιμότερες από τις μικρές, οι διαθέσιμες οικογένειες όμως δεν είναι πάντοτε μεγάλες, ειδικά στις περιπτώσεις σπάνιων διαταραχών ή διαταραχών στις οποίες τα προσβεβλημένα άτομα πεθαίνουν σε νεαρή ηλικία (και επομένως δεν είναι διαθέσιμα προς ανάλυση). Δύο γενικές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοσθεί. Στη μία διακριβώνεται ένας μικρός αριθμός από ιδιαίτερα πολυμελείς οικογένειες και λαμβάνεται γενετικό υλικό από διάφορα μέλη τους για να βρεθούν οι γενότυποι με βάση τους πολυμορφισμούς του DNA. Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι όλα τα προσβεβλημένα μέλη του δεδομένου γενεαλογικού δέντρου είναι γνωστό ότι έχουν την ίδια γενετική νόσο, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις σε έναν μόνο γενετικό τόπο. Η εναλλακτική προσέγγιση έγκειται στη συλλογή μεγάλου αριθμού ατόμων σχετικά μικρότερων οικογενειών. Αυτό επιτυγχάνεται ευκολότερα για σχετικά συνηθείς ασθένειες, όπως η κυστική ίνωση, αλλά ενέχει τον κίνδυνο η διαταραχή να μην είναι γενετικά πανομοιότυπη σε όλες τις οικογένειες. Η γενετική ετερογένεια, δηλαδή η κατάσταση κατά την οποία πανομοιότυπα κλινικά

συμπτώματα προκαλούνται από μεταλλάξεις σε δύο ή περισσότερους γενετικούς τόπους, μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στην ανάλυση σύνδεσης, δίνοντας την εντύπωση ότι κάποιος δείκτης δεν συνδέεται με τον γενετικό τόπο του νοσήματος, ενώ στην πραγματικότητα συνδέεται αλλά μόνο με ένα υποσύνολο των οικογενειών που αναλύθηκαν.

Οι μελέτες γενετικής σύνδεσης μπορούν να αφορούν όλο το γονιδίωμα είτε συγκεκριμένα χρωμοσώματα ή ακόμα και χρωμοσωμικά τμήματα. Στην περίπτωση των μελετών ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (GWLS) χρησιμοποιούνται περίπου 400 δείκτες που σαρώνουν το γονιδίωμα κάθε 10 cM. Οι συγκεκριμένες μελέτες προσδιορίζουν το μέγιστο της σύνδεσης με εκτενές μοίρασμα αλληλίων.

### **Υπολογισμός του λογαρίθμου του αθροίσματος των σχετικών πιθανοτήτων**

Η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων αξιολογείται με τη βαθμολογία LOD (ή Z). Στην ανάλυση σύνδεσης υπολογίζεται μια σειρά από λόγους πιθανοτήτων (σχετικές πιθανότητες) για διάφορες πιθανές τιμές του  $\theta$ , από  $\theta=0$  (απουσία ανασυνδυασμού) έως  $\theta=0,50$  (τυχαίος ανασυνδυασμός). Έτσι, η σχετική πιθανότητα για δεδομένη τιμή του  $\theta$  υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{πιθανότητα των δεδομένων αν οι γενετικοί τόποι συνδέονται με ποσοστό ανασυνδυασμού } \theta$$
$$= \frac{\text{πιθανότητα των δεδομένων αν οι γενετικοί τόποι δεν συνδέονται μεταξύ τους}}$$

Οι υπολογιζόμενες πιθανότητες εκφράζονται συνήθως ως δεκαδικός λογάριθμος ( $\log_{10}$ ) αυτού του λόγου και ονομάζονται λογάριθμος του αθροίσματος των σχετικών πιθανοτήτων (lod score) (Z). Η χρήση λογαρίθμων επιτρέπει τον συνδυασμό δεδομένων από διαφορετικές οικογένειες με απλή πρόσθεση. Η βαθμολογία LOD είναι μια στατιστική παράμετρος η οποία συγκρίνει την πιθανότητα απόκτησης των αποτελεσμάτων του ελέγχου εάν οι δυο γενετικοί τόποι είναι πραγματικά συνδεδεμένοι, με την πιθανότητα παρατήρησης των ίδιων αποτελεσμάτων από τύχη. Γενικά, θετική βαθμολογία LOD είναι ενδεικτική σύνδεσης, ενώ αρνητική βαθμολογία LOD υποδηλώνει ότι η σύνδεση είναι λιγότερο πιθανή. Όσο μικρότερη είναι η απόσταση μεταξύ δυο γενετικών τόπων, τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα να συμβεί κάποιο γεγονός ανασυνδυασμού μεταξύ τους, άρα τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα αυτοί οι τόποι να παραμείνουν συνδεδεμένοι, να

μεταβιβάζονται δηλαδή στην επόμενη γενιά πιο συχνά μαζί παρά χωριστά. Κατά συνθήκη, ένα Z ίσο με +3 ή μεγαλύτερο (που ισοδυναμεί με σχετική πιθανότητα υπέρ της σύνδεσης τουλάχιστον 1000:1) θεωρείται ασφαλής ένδειξη ότι οι δύο γενετικοί τόποι είναι συνδεδεμένοι. Η τιμή του  $\theta$  στην οποία το Z μεγιστοποιείται γίνεται αποδεκτή ως η βέλτιστη εκτίμηση για το ποσοστό ανασυνδυασμού. Η τιμή αυτή συχνά ονομάζεται εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας.

Με την ανάλυση σύνδεσης κατέστη δυνατή η δημιουργία γενετικών χαρτών, οι οποίοι δημιουργήθηκαν συνδυάζοντας μετρήσεις γενετικής απάστασης γειτονικών γενετικών τόπων είτε ανά δύο είτε με βάση την πολυσημειακή ανάλυση σύνδεσης κατά την οποία ο προσδιορισμός της σειράς των γενετικών δεικτών γίνεται ελαχιστοποιώντας τον αριθμό των φαινομενικών πολλαπλών επιχιασμών. Ιδιαίτερα σε περίπλοκες μελέτες χαρτογράφησης, στις οποίες συμμετέχουν δεκάδες γενετικοί τόποι-δείκτες, η πολυσημειακή ανάλυση μπορεί να στηρίξει στατιστικά με αποφασιστικό τρόπο το ότι μια συγκεκριμένη σειρά των γενετικών τόπων είναι ορθή. Αυτοί οι χάρτες μπορούν στη συνέχεια να αποτελέσουν πλαίσιο για την παροχή διαγνωστικής πληροφόρησης στη γενετική καθοδήγηση. Η βάση δεδομένων Marshfield χρησιμοποιείται ευρέως τις αναλύσεις γενετικής σύνδεσης (<http://research.marshfieldclinic.org/genetics/GeneticResearch/compMaps.asp>).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι για την ανίχνευση μιας μετάλλαξης, ακόμα κι αν χρησιμοποιούνται πληροφοριακοί πολυμορφισμοί στο κλωνοποιημένο γονίδιο που ευθύνεται για μια γενετική νόσο, η ανάλυση σύνδεσης είναι έμμεση και ενυπάρχει ο κίνδυνος ενδεχόμενου ανασυνδυασμού μεταξύ γενετικού δείκτη και μετάλλαξης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο κίνδυνος αυτός είναι πιθανότατα ιδιαίτερα χαμηλός. Πολύ μεγάλα γονίδια, όπως αυτό της DMD, αποτελούν εξαιρέσεις σε αυτόν τον γενικό κανόνα, επειδή η συχνότητα μεσογονιδιακών επιχιασμών δεν είναι αμελητέα. Η διάγνωση στην περίπτωση αυτή είναι περίπλοκη, διότι πρέπει να ληφθεί υπόψιν η πιθανότητα ανασυνδυασμών κατά τη μείωση. Έτσι, για έναν γενετικό δείκτη που εμφανίζει ανασυνδυασμό 5% με τον γενετικό τόπο της νόσου, η διάγνωση έχει 5% πιθανότητα σφάλματος, ακόμα και όταν ο δείκτης προσφέρει πλήρεις πληροφορίες και η φάση είναι γνωστή. Η πιθανότητα ανασυνδυασμού μπορεί να περιπλέξει τον προσδιορισμό της φάσης, στην περίπτωση που η φάση συνάγεται από ένα παιδί και όχι από τη γενεά των παππούδων.

Η ακρίβεια της διάγνωσης με τη χρήση γενετικά συνδεδεμένων δεικτών όταν υπάρχει αξιόλογη συχνότητα ανασυνδυασμού μεταξύ δείκτη και γενετικού τόπου της νόσου, μπορεί να αυξηθεί αισθητά χρησιμοποιώντας δύο γενετικούς δείκτες που παρέχουν

πολλές πληροφορίες και βρίσκονται εκατέρωθεν του γονιδίου της νόσου. Σε αυτή την περίπτωση, η πιθανότητα εσφαλμένης διάγνωσης ελαττώνεται σημαντικά, δεδομένου ότι εσφαλμένη διάγνωση μπορεί να προκύψει μόνο αν συμβούν ταυτόχρονα δύο επιχιασμοί, ένας σε κάθε πλευρά του νοσογόνου γονιδίου. Για παράδειγμα, αν χρησιμοποιηθούν πλευρικοί δείκτες που παρουσιάζουν ανασυνδυασμό 10% ο καθένας, η διάγνωση με ανάλυση γενετικής σύνδεσης είναι κατά 99% ακριβής (αντί του 90%, για έναν μόνο δείκτη). Η δυνατότητα χρήσης πλευρικών δεικτών αυξάνει την αξία ενός ακριβούς γενετικού χάρτη σύνδεσης, με λεπτομερώς χαρτογραφημένους γενετικούς δείκτες γνωστής σειράς και απόστασης (Thomson WM 2001).

Πρακτικά, στη Γενετική του Ανθρώπου, σύνδεση μπορεί να βρεθεί μόνο σε απόσταση 20 cM περίπου, ή μικρότερη, διότι σε μεγαλύτερες αποστάσεις είναι συνήθως αδύνατον να βρεθούν επαρκή στοιχεία από τις οικογένειες, ώστε να αποδειχθεί η σύνδεση (δηλαδή λογάριθμος αθροίσματος σχετικών πιθανοτήτων >3). Επομένως, για να ανιχνευθεί η σύνδεση, ένας πολυμορφισμός πρέπει γενικά να βρίσκεται σε απόσταση έως 20 περίπου εκατομμύρια ζεύγη βάσεων από το γονίδιο της νόσου που μας ενδιαφέρει. Για ένα αυτοσωμικό γνώρισμα, η απόσταση αυτή αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% του γονιδιώματος, επομένως, μπορούμε να προβλέψουμε ότι, κατά μέσον όρο, θα πρέπει να μελετηθούν σε μία σειρά οικογενειών 100 περίπου αυτοσωμικοί πολυμορφικοί δείκτες σε κατάλληλη απόσταση μεταξύ τους, πριν προκύψει κάποιο θετικό αποτέλεσμα για τη σύνδεση. Πρακτικά, κρίνοντας από τις δεκάδες επιτυχείς εφαρμογές αυτής της μεθόδου, το εύρος των απαιτούμενων δεικτών κυμαίνεται από 12 (στην καλύτερη περίπτωση) έως πάνω από 200 RFLPs (στη δυσκολότερη). Είναι σαφές ότι η κατάσταση διευκολύνεται σημαντικά στα συνδεδεμένα με το χρωμόσωμα X νοσήματα, επειδή γνωρίζουμε εκ των προτέρων τη χρωμοσωμική θέση του γονιδίου και στην περίπτωση αυτή αρκεί να ελεγχθούν οι πολυμορφικοί δείκτες του χρωμοσώματος X.

Όταν αρχίζει μια έρευνα για σύνδεση, το πιθανότερο για έναν πολυμορφικό δείκτη είναι να μη συνδέεται με το γονίδιο της νόσου (στην πραγματικότητα είναι απίθανο να βρίσκεται στο ίδιο χρωμόσωμα με το γονίδιο της νόσου). Επομένως, δεν απαιτούνται παρά λίγες πληροφοριακές μειώσεις για να αποδειχθεί ότι ο πολυμορφισμός δεν βρίσκεται κοντά στο υπό μελέτη γονίδιο. Όταν ένας γενετικός δείκτης εμφανίζει ενδείξεις σύνδεσης, το να γνωρίζουμε τη θέση του στον φυσικό χάρτη συμβάλλει ουσιαστικά στην περαιτέρω διερεύνηση. Σε αυτό το σημείο, οι εκτεταμένοι φυσικοί και γενετικοί χάρτες κάθε ανθρώπινου χρωμοσώματος καθίστανται πολύτιμοι. Από τη στιγμή που ένα αποτέλεσμα σύνδεσης επιβεβαιωθεί, μπορούμε στη συνέχεια να ελέγξουμε και άλλους δείκτες που

γνωρίζουμε ότι χαρτογραφούνται κοντά σε αυτόν που εντοπίσαμε, σε μια προσπάθεια να πλησιάσουμε όλο και περισσότερο το γονίδιο που μας ενδιαφέρει. Όταν ένας ή περισσότεροι γενετικοί δείκτες εντοπιστούν σε απόσταση έως 5 cM από το γονίδιο της νόσου, τότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς. Επιπλέον, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ως σημεία εκκίνησης για μελέτες λεπτομερούς χαρτογράφησης στο πλαίσιο της προσπάθειας απομόνωσης του γονιδίου της νόσου.

Συμπερασματικά, η συνεισφορά της ανάλυσης γενετικής σύνδεσης στη Γενετική του Ανθρώπου και στην Ιατρική Γενετική είναι ότι βοηθά στον προσδιορισμό, τη χαρτογράφηση και τη διάγνωση των γονιδίων που ευθύνονται για κληρονομικές ασθένειες των οποίων το υπεύθυνο γονίδιο δεν έχει ακόμα απομονωθεί και για τα οποία η βιοχημική ή η μοριακή ανάλυση δεν έχει δώσει ακόμα αποτελέσματα, την παροχή διαγνωστικής πληροφόρησης για τη γενετική καθοδήγηση, τη διατύπωση και τον έλεγχο υποθέσεων για τα αίτια συγκεκριμένων γενετικών νόσων. Επομένως, σε κατάλληλες οικογένειες μπορεί να ανιχνευθεί γενετικά η κληρονόμηση ενός συγκεκριμένου παθογόνου γονιδίου, του οποίου η φαινοτυπική ανίχνευση είναι ενδεχομένως δύσκολη ή και αδύνατη, λόγω μειωμένης διεισδυτικότητας, εμφάνισης των συμπτωμάτων σε προχωρημένη ηλικία ή αβέβαιων κλινικών ευρημάτων παρακολουθώντας τη μεταβίβαση άλλων, στενά συνδεδεμένων γενετικών τόπων, οι οποίοι ονομάζονται «γενετικοί τόποι-δείκτες».

Η αξία αυτών των μελετών έχει επιβεβαιωθεί από μερικά γονίδια τα οποία ανιχνεύτηκαν σε περιοχές που ανέδειξαν μελέτες γενετικής σύνδεσης, όπως το γονίδιο CARD15 για την ασθένεια του Crohn και το γονίδιο CAPN10 για το διαβήτη τύπου II. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών όσον αφορά πολλές σύνθετες νόσους δεν ήταν αντάξια των προσδοκιών, αφού λίγες περιοχές αναδείχτηκαν στατιστικά σημαντικές και επιπλέον αρκετά μικρή ήταν και η επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων μελετών που αφορούσαν την ίδια νόσο (Altmuller, J. et al. 2001).

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης (GAS) εκτιμούν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ μιας νόσου και συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών, οι οποίες μπορεί να είναι είτε νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, με συνηθέστερους τους SNPs, είτε κάποια προσθήκη (insertion) ή έλλειψη (deletion), κάποια αναστροφή (inversion) ή κάποιος διπλασιασμός. Η ύπαρξη ενός αλληλίου σε ένα γενετικό τόπο σε αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ονομάζεται συσχέτιση (association)(Zintzaras & Lau 2008). Οι συγκεκριμένες μελέτες καταγράφουν τον αριθμό των ασθενών και υγιών ατόμων με κάθε έναν από τους τρεις γενοτύπους (wt/wt, wt/mt, mt/mt).

Ο πιο απλός τρόπος να διερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση είναι να κατασκευαστεί ένας πίνακας 2x3 και διενεργώντας ένα  $\chi^2$ -τεστ (με 2 βαθμούς ελευθερίας) μπορούμε να αναλύσουμε την κατανομή των γενοτύπων στην περίπτωση που εξετάζεται ένας γενετικός τόπος με δυο αλληλόμορφα και όταν ο φαινότυπος είναι δυαδικός (Πίνακας 1). Το μέγεθος και η σημαντικότητα μιας συσχέτισης συνήθως υπολογίζεται από τον λόγο αναλογιών (odds ratio, OR) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) αυτού.

**Πίνακας 1:** Πίνακας ασθενών-μαρτύρων σε σχέση με το αλληλίο.

|          | Με το αλληλίο | Χωρίς το αλληλίο |
|----------|---------------|------------------|
| Ασθενείς | A             | B                |
| Μάρτυρες | Γ             | Δ                |

Ο λόγος αναλογιών ορίζεται ως  $OR = (A/\Gamma)/(B/\Delta) = (A\Delta/B\Gamma)$ . Αν η συχνότητα του αλληλίου είναι ίδια σε ασθενείς και μάρτυρες, ο λόγος των αναλογιών είναι 1, άρα δεν υπάρχει συσχέτιση. Αν ο λόγος είναι μεγαλύτερος από 1, τότε το αλληλίο δημιουργεί μια γενετική προδιάθεση για τη νόσο, ενώ αν ο λόγος είναι μικρότερος από 1, τότε το αλληλίο έχει προστατευτικό ρόλο. Η απόκλιση της τιμής του OR από την τιμή 1 είναι ενδεικτική της ισχύος της συσχέτισης.

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης μπορούν να μελετούν είτε υποψήφια γονίδια είτε ολόκληρο το γονιδίωμα. Τα υποψήφια προς μελέτη γονίδια επιλέγονται βάσει των μέχρι τώρα γνώσεων για την πιθανή επίδρασή τους στην παθοφυσιολογία της νόσου. Αφού γίνει η επιλογή του γονιδίου, ακολουθεί η επιλογή των γενετικών πολυμορφισμών οι οποίοι θα μελετηθούν με συγκεκριμένα κριτήρια τα οποία εκτιμούν τον λειτουργικό ρόλο του εκάστοτε πολυμορφισμού στην έκφραση του γονιδίου (Εικόνα 12).

Οι μελέτες γενετικής συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων ανάλογα με το εύρος της εξεταζόμενης περιοχής μπορούν να κατηγοριοποιηθούν περαιτέρω στις εξής ομάδες:

- ✓ μελέτες που ελέγχουν έναν συγκεκριμένο πολυμορφισμού ενός γονιδίου
- ✓ μελέτες που ελέγχουν ένα ολόκληρο γονίδιο χρησιμοποιώντας 5-50 SNPs (συμπεριλαμβανομένης της κωδικής περιοχής, των 5' και 3' αμετάφραστων περιοχών και ίσως και των θέσεων ματίσματος, καθώς και των ρυθμιστικών περιοχών)
- ✓ μελέτες που εστιάζονται σε μια περιοχή 1-10 Mb, η οποία μπορεί να περιέχει 5-50 γονίδια και σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιούνται μερικές εκατοντάδες SNPs (Balding, 2006).

| Criteria  | Strong support for functional significance  | Moderate support for functional significance  | Evidence against functional significance  |
|---|---|---|---|
| Nucleotide sequence   | Variant disrupts a known functional or structural motif   | Variant is a missense change or disrupts a putative functional motif; changes to protein structure might occur  | Variant disrupts a non-coding region with no known functional or structural motif |
| Evolutionary conservation   | Consistent evidence from multiple approaches for conservation across species and multigene families   | Evidence for conservation across species or multigene families  | Nucleotide or amino-acid residue not conserved                                    |
| Population genetics   | In the absence of laboratory error, strong deviations from expected population frequencies in cases and/or controls in a particular ethnicity | In the absence of laboratory error, moderate to small deviations from expected population frequencies in cases and/or controls; effects are not well characterized by ethnicity | Population genetics data indicates no deviations from expected proportions        |
| Experimental evidence   | Consistent effects from multiple lines of experimental evidence; effect in human context is established; effect in target tissue is known     | Some (possibly inconsistent) evidence for function from experimental data; effect in human context or target tissue is unclear  | Experimental evidence consistently indicates no functional effect                 |
| Exposures (for example, genotype-environment interaction studies) | Variant is known to affect the metabolism of the exposure in the relevant target tissue   | Variant might affect metabolism of the exposure or one of its components; effect in target tissue might not be known  | Variant does not affect metabolism of exposure of interest                        |
| Epidemiological evidence  | Consistent and reproducible reports of moderate-to-large magnitude associations   | Reports of association exist; replication studies are not available   | Prior studies show no effect of variant   |

**Εικόνα 12:** Τα κριτήρια με βάση τα οποία εκτιμάται η λειτουργική σπουδαιότητα ενός γενετικού πολυμορφισμού σε μία GAS (Rebbek et al. 2004)

Ο λόγος αναλογιών εξετάζεται για τα διάφορα γενετικά μοντέλα, καθώς τις περισσότερες φορές δεν υπάρχει εκ των προτέρων βιολογική εξήγηση για την επιλογή κάποιου συγκεκριμένα. Τα γενετικά μοντέλα που εξετάζονται είναι τα εξής:

- ✓ το προσθετικό μοντέλο (additive model), το οποίο συγκρίνει τους δυο ομοζυγώτες: mtmt με wtwt
- ✓ το υπολειπόμενο μοντέλο (recessive model), το οποίο συγκρίνει τους ομοζυγώτες mtmt με τους φορείς του αλληλόμορφου wt,
- ✓ το επικρατές μοντέλο (dominant), το οποίο συγκρίνει τους φορείς του αλληλόμορφου mt με τους ομοζυγώτες wtwt
- ✓ το μοντέλο συγκυριαρχίας (co-dominant), το οποίο συγκρίνει τους ετεροζυγώτες με όλους τους ομοζυγώτες

Στη συνέχεια, ελέγχεται η ετερογένεια των ευρημάτων και εξετάζονται ζητήματα ποιότητας, όπως ο ακριβής ορισμός του φαινοτύπου, το matching, οι γενοτυπικές



μεθόδους, η ύπαρξη ισορροπίας Hardy–Weinberg (HWE) στους μάρτυρες, καθώς και η ύπαρξη πηγών μεροληψίας και τα πρώιμα άκρως αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Όσον αφορά τη δεύτερη κατηγορία μεθόδων, τις μεθόδους δηλαδή που δεν έχουν ως αφορμή διεξαγωγής της έρευνας μια συγκεκριμένη υπόθεση, σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι μελέτες ευρείας γενετικής συσχέτισης (GWAS), οι μελέτες μικροσυστοιχιών και οι μελέτες ευρείας γενετικής ανάλυσης σύνδεσης (WGS ή GWLS).

Οι μελέτες ευρείας γενετικής συσχέτισης ελέγχουν εάν υπάρχει συσχέτιση μιας νόσου και συγκεκριμένων πολυμορφισμών (SNPs) εξετάζοντας χιλιάδες SNPs (>300000). Οι GWAS συγκεντρώνουν πληροφορίες για τον αριθμό τόσο των ασθενών όσο και των υγιών ατόμων με κάθε ένα από τους τρεις γενοτύπους (wt/wt, wt/mt, mt/mt). Η συσχέτιση και σε αυτή την περίπτωση εξετάζεται διενεργώντας ένα  $\chi^2$ -τεστ.

Μια ακόμα μέθοδος η οποία δεν καθοδηγείται από κάποια υπόθεση, είναι οι μελέτες μικροσυστοιχιών. Πρόκειται για μια τεχνική, που μας επιτρέπει να αναλύσουμε τη μεταγραφή ολόκληρου του γονιδιώματος, δηλαδή την έκφραση του συνόλου των γονιδίων ενός οργανισμού και όχι μόνο συγκεκριμένων υποψήφιων γονιδίων.

Το πρόβλημα με όλες αυτές τις μεθοδολογικές προσεγγίσεις είναι ότι στερούνται στατιστικής ισχύος ή/και επαναληψιμότητας. Συνεπώς, χρειάζονται περισσότερες αποδείξεις. Όσον αφορά τις GWLS, η εφαρμογή τους σε σύνθετες νόσους, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι λόγοι είναι αρκετοί, όπως για παράδειγμα ότι τα σήματα σύνδεσης τείνουν να είναι ασθενή αφού οι περισσότεροι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στις πολυγονιδιακές ασθένειες έχουν μικρή επίδραση, ο αριθμός των οικογενειών και των προσβεβλημένων μελών είναι μικρός, καθώς επίσης και λόγω του ότι οι επιμέρους γενετικές σαρώσεις ανιχνεύουν σύνδεση σε διαφορετικές χρωμοσωμικές περιοχές. Επιπλέον, οι επιμέρους μελέτες παρουσιάζουν διαφορές τόσο στον σχεδιασμό όσο και στη διεξαγωγή τους, το υλικό προέρχεται από διαφορετικούς πληθυσμούς όσον αφορά για παράδειγμα τη φυλετική τους καταγωγή, χρησιμοποιούνται διαφορετικές οικογενειακές δομές (discordant-concordant sibpairs), χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη διαφορετικό σύνολο δεικτών με διαφορετική απόσταση μεταξύ τους, παρατηρείται ελλιπής και ανομοιόμορφη συλλογή στοιχείων σχετικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες και άλλες μεταβλητές που έχουν τη δυναμική να επηρεάσουν τα αποτελέσματα και επιπλέον δεν προσδιορίζεται επακριβώς ο φαινότυπος με αποτέλεσμα να κατηγοριοποιούνται λανθασμένα στις επιμέρους ομάδες τα άτομα και ακόμη να συμπεριλαμβάνονται άτομα που ίσως δε θα έπρεπε, ενώ επιπλέον κάθε μελέτη μπορεί να μην χρησιμοποιεί το ίδιο στατιστικό μέτρο.

Η συνοχή, η ομοφωνία και η επαναληψιμότητα είναι χαρακτηριστικά που λείπουν και από τα αποτελέσματα των μελετών γενετικής συσχέτισης (GAS). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το μέγεθος των δειγμάτων είναι μικρό ή λόγω του ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού, δηλαδή λόγω της στρωματοποίησης η οποία μπορεί να οδηγήσει τόσο σε ψευδώς θετικά όσο και σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (Clayton, 2001), (Marchini, 2004) και της οποίας η επίδραση σε επίπεδο πληθυσμού είναι πιο έντονη όταν μελετώνται γονίδια με μικρή επίδραση σε πολύ μεγάλες μελέτες (Marchini, 2004) (Εικόνα 13).

Όσον αφορά εξειδικευμένα τις GWAS οι οποίες εξετάζουν μεγάλο αριθμό γονιδίων, την ανάλυση δυσχεραίνουν επίσης οι πολλαπλές δοκιμασίες οι οποίες διογκώνουν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και σε αυτή την περίπτωση για την αποφυγή αυτών των σφαλμάτων χρησιμοποιείται η διόρθωση Bonferroni, σύμφωνα με την οποία διαιρείται το επίπεδο σημαντικότητας με τον αριθμό των δοκιμασιών που διεξάγονται. Επιπλέον, δεν μπορούν να αγνοηθούν οι διαφορές στη διαδικασία δειγματοληψίας, καθώς και στις γενοτυπικές μεθόδους. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι τα περισσότερα γονίδια έχουν μικρή επίδραση και οι συγκεκριμένες μελέτες μπορούν να ανιχνεύσουν κοινούς πολυμορφισμούς. Τέλος, αλλά όχι ήσσονος σημασίας, είναι και το γεγονός ότι η επιλογή των SNPs είναι αρκετά μεροληπτική, ενώ πρόβλημα δημιουργεί και η μικρή ανισοροπία σύνδεσης.

| Box 1   Factors influencing consistency of gene-disease associations   |
|--|
| <b>Variables affecting inferences from experimental studies:</b>   |
| • <i>In vitro</i> or <i>in vivo</i> system studied   |
| • Cell type studied  |
| • Cultured versus fresh cells studied  |
| • Genetic background of the system   |
| • DNA constructs   |
| • DNA segments that are included in functional (for example, expression) constructs  |
| • Use of additional promoter or enhancer elements  |
| • Exposures  |
| • Use of compounds that induce or repress expression   |
| • Influence of diet or other exposures on animal studies   |
| <b>Variables affecting epidemiological inferences:</b>   |
| • Inclusion/exclusion criteria for study subject selection   |
| • Sample size and statistical power  |
| • Candidate gene choice  |
| • A biologically plausible candidate gene  |
| • Functional relevance of the candidate genetic variant  |
| • Frequency of allelic variant   |
| • Statistical analysis   |
| • Consideration of confounding variables, including ethnicity, gender or age.  |
| • Whether an appropriate statistical model was applied (for example, were interactions considered in addition to main effects of genes?) |
| • Violation of model assumptions   |

**Εικόνα 13:** Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν τη συνοχή και επαναληψιμότητα των GAS (Rebbbeck et al. 2004).

Όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια, ένας ακόμη λόγος λόγω του οποίου οι μελέτες καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα οφείλεται στο ότι σε μερικές μελέτες άτομα με μικρολευκωματινουρία χαρακτηρίζονται λανθασμένα ως ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Είναι γνωστό ότι η μη εμμένουσα μικρολευκωματινουρία είναι μια δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση. Ως εκ τούτου, όταν συμπεριλαμβάνονται άτομα με μικρολευκωματινουρία υποεκτιμάται η επίδραση των εξεταζόμενων γονιδίων και οδηγούμαστε σε πλασματικά αποτελέσματα.

Το εύρος αυτής της ετερογένειας δύναται να επηρεάσει τα αποτελέσματα και τη λύση καλείται να δώσει η μετα-ανάλυση των συγκεκριμένων μελετών. Το 2005 οι καθηγητές κ. Ζιντζαράς και κ. Ιωαννίδης ανέπτυξαν μια μέθοδο, τη HEGESMA, μετεξέλιξη της GSMA, η οποία διεξάγει μετα-ανάλυση γενετικών σαρώσεων, αλλά ταυτόχρονα εισάγει στατιστικές δοκιμασίες οι οποίες ποσοτικοποιούν την ετερογένεια των επιμέρους μελετών. Αυτό ήταν κάτι το πρωτοποριακό, καθώς μέχρι τότε κανένα πρόγραμμα δεν παρείχε κάποιο μέτρο ποσοτικοποίησης της ετερογένειας, μιας μεταβλητής που όταν λαμβάνεται υπόψη βοηθά τον ερευνητή είτε να απορρίψει είτε να θεωρήσει ένα αποτέλεσμα ως επιπλέον ένδειξη (Zintzaras & Ioannidis, 2005a, Zintzaras & Ioannidis, 2005b).

Το HEGESMA αρχικά χωρίζει το γονιδίωμα σε τμήματα (bins) περίπου των 30 cM. Για κάθε μελέτη, καταγράφεται το πιο σημαντικό αποτέλεσμα μέσα σε κάθε bin. Στη συνέχεια, για κάθε μελέτη τα bins ταξινομούνται ανάλογα με τη σημαντικότητα των αποτελεσμάτων τους και τέλος η τάξη (rank) κάθε bin, σταθμισμένη ή μη σταθμισμένη για παράγοντες όπως ο αριθμός των πολυμορφικών δεικτών ή το μέγεθος των οικογενειών που χρησιμοποιήθηκαν, αθροίζεται από όλες τις μελέτες. Η σημαντικότητα της μέσης τάξης κάθε bin εκτιμάται εμπειρικά βάσει της κατανομής των μέσων τάξεων. Ορίζοντας ότι η μηδενική υπόθεση είναι η απουσία ύπαρξης σύνδεσης σε κάποιο bin, οι τάξεις ορίζονται τυχαία από κάθε μελέτη και, συνεπώς, η πιθανότητα οι τάξεις  $X_i$  (όπου  $i=1-m$  μελέτες) από ένα συγκεκριμένο bin sum to  $R$  is:

$$P\left(\sum_{i=1}^m X_i = R\right) = 0 \text{ for } R < m$$

$$P\left(\sum_{i=1}^m X_i = R\right) = \frac{1}{n^m} \sum_{k=0}^{\text{int}[(R-m)/n]} (-1)^k \binom{R-kn-1}{m-1} \binom{m}{k} \text{ for } m \leq R \leq nm$$

$$P\left(\sum_{i=1}^m X_i = R\right) = 0 \text{ for } R > nm.$$

Η ύπαρξη χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών ελέγχονται για κάθε bin με ένα τεστ Monte-Carlo. Όταν ένα συγκεκριμένο χρωμοσωμικό τμήμα έχει υψηλό μέσο όρο και ταυτόχρονα χαμηλή ετερογένεια, τότε αυτό αποτελεί επιπλέον απόδειξη για τη σημαντικότητά του όσον αφορά τη σύνδεσή του με τη νόσο.

Το METRADISC είναι μια επέκταση του HEGESMA για σαρώσεις ολόκληρου του γονιδιώματος με ελλιπή στοιχεία, μικροσυστοιχίες και μελέτες ευρείας γενετικής συσχέτισης (Zintzaras, 2008). Το συγκεκριμένο πρόγραμμα διεξάγει ταυτόχρονα με τη μετα-ανάλυση και έλεγχο της ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Ως αποτέλεσμα, έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει βιολογικούς δείκτες, οι οποίοι έχουν είτε υψηλές μέσες τάξεις (ομόφωνα υπερεκφραζόμενα γονίδια) είτε χαμηλές μέσες τάξεις (ομόφωνα υποεκφραζόμενα γονίδια).

Για μια ακόμη φορά η μετα-ανάλυση φαίνεται ότι μπορεί να βοηθήσει να οδηγηθούμε με μεγαλύτερη ασφάλεια και μικρότερη αβεβαιότητα σε περισσότερο ασφαλή συμπεράσματα και στην περίπτωση των μελετών γενετικής συσχέτισης, ευρείας και μη. Για παράδειγμα, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου eNOS είναι ένας δείκτης της διαβητικής νεφροπάθειας. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι πολυμορφισμοί του συγκεκριμένου γονιδίου είναι οι περισσότερο μελετημένοι στη γενετική επιδημιολογία. Σε άρθρο του κ. Ζιντζαρά το 2009 σχετικά με το αν οι πολυμορφισμοί G894T και 4b/a συνεισφέρουν στη γενετική προδιάθεση της DN, μετά από μελέτη και των τεσσάρων προαναφερθέντων γενετικών μοντέλων προέκυψε ότι είναι στατιστικώς σημαντικά τρία μοντέλα εξ αυτών, κάτι που δεν μπορεί να συμβαίνει στην πραγματικότητα. Από το συγκεκριμένο παράδειγμα διαφαίνεται ότι και αυτή η μέθοδος χωλαίνει (Zintzaras et al., 2009). Αιτία του προβλήματος είναι το γεγονός ότι οι λόγοι αναλογιών των διαφόρων γενετικών μοντέλων δεν είναι ορθογώνιοι (ανεξάρτητοι). Ο έλεγχος της συσχέτισης μεταξύ της κατανομής των γενοτύπων και του αποτελέσματος (outcome) βασίζεται σε δυο βαθμούς ελευθερίας. Προέκυψε λοιπόν το ερώτημα πώς μπορεί κανείς να αποφύγει το χάος που δημιουργούν τα διάφορα γενετικά μοντέλα και να οδηγηθεί σε σαφέστερα αποτελέσματα άμεσα.

Εκτός από τον υπολογισμό μόνο της στατιστικής σημαντικότητας μιας συσχέτισης, σημασία έχει και η κλινική σημαντικότητα αυτής, η οποία εξαρτάται από το μέγεθος του κινδύνου λόγω της φορέας του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου και είναι τελικά σημαντικότερο να υπολογίσει κανείς την ισχύ της συσχέτισης. Τέτοιου είδους μέτρο, το οποίο να βασίζεται σε ολόκληρη την κατανομή των γενοτύπων, δεν υπήρχε και αυτό το κενό ήρθε να καλύψει ο κ. Ζιντζαράς, ο οποίος το 2010 εισήγαγε μια νέα έννοια, μια καινούρια στατιστική παράμετρο, τον γενικευμένο λόγο αναλογιών ( $OR_G$ ). Ο γενικευμένος

λόγος αναλογιών είναι ένα μέτρο το οποίο περιγράφει τη συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της νόσου (π.χ. την εξέλιξη της νόσου) και του γενοτύπου (με 2 ή παραπάνω αλληλίες) χρησιμοποιώντας ολόκληρη την κατανομή των γενοτύπων παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο μια επιπλέον εκτίμηση του συνολικού γενετικού κινδύνου.

Συγκεκριμένα, ο γενικευμένος λόγος αναλογιών είναι η πιθανότητα ένα άτομο να νοσήσει βαρύτερα προς την πιθανότητα ένα άτομο να νοσήσει ελαφρύτερα, δεδομένου ότι το πιο άρρωστο άτομο έχει υψηλότερο μεταλλαγμένο φορτίο. Για έναν πολυμορφισμό με δυο αλληλίες και δυαδικό φαινότυπο, ο γενικευμένος λόγος αναλογιών είναι η πιθανότητα ενός ατόμου να νοσεί προς την πιθανότητα ενός ατόμου να είναι υγιές, δεδομένου ότι το πάσχων άτομο έχει υψηλότερο μεταλλαγμένο φορτίο σε σύγκριση με το υγιές άτομο. Όταν ο γενικευμένος λόγος αναλογιών είναι μεγαλύτερος από 1, τότε αυξημένη έκθεση στον συγκεκριμένο πολυμορφισμό (μεταλλαγμένο φορτίο) συνεπάγεται τη νόσο. Γενικά, ο γενικευμένος λόγος αναλογιών εκφράζεται ως:

$$OR_G = \frac{\text{Probability being diseased, diseased has high mutational load}}{\text{Probability of being non-diseased, non-diseased has low mutational load}}$$

όπου  $D_i$  είναι η κατάσταση της νόσου για ένα άτομο με μεταλλαγμένο φορτίο  $i$ , ενώ μια υψηλή τάξη του  $i$  σημαίνει αυξημένο μεταλλαγμένο φορτίο. Η κατάσταση της νόσου κατατάσσεται από τα υγιή άτομα προς τους πάσχοντες.

Για τον υπολογισμό του γενικευμένου λόγου αναλογιών αναπτύχθηκε το πρόγραμμα ORGGASMA, το οποίο χρησιμοποιείται στην ανάλυση και μετα-ανάλυση των GAS. Το πρόγραμμα, καθώς και οι οδηγίες εκτέλεσής του, είναι ελεύθερα προσβάσιμο και μπορεί να το κατεβάσει κανείς από την ιστοσελίδα του Εργαστηρίου Βιομαθηματικών του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στον σύνδεσμο <http://biomath.med.uth.gr/default.aspx?id=232164AC-9C6B-4A27-A595-2A22C35B6260>. Για παράδειγμα, αν  $ORG=1.37$  (1.10 - 1.72) σημαίνει ότι ένα άτομο έχει 37% υψηλότερο κίνδυνο να νοσήσει βαρύτερα σε σύγκριση με ένα άτομο να ασθενήσει ελαφρύτερα, δεδομένου ότι το άτομο έχει υψηλότερο μεταλλαγμένο φορτίο (Zintzaras, 2010b).

Παρόλα αυτά, οι προαναφερθέντες μέθοδοι δεν αρκούν να αποδείξουν ότι οι υπάρχουσες ενδείξεις είναι αρκετές για να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί μια ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ ενός γονιδίου και μιας ασθένειας και σε αυτό το ζήτημα την απάντηση καλείται να δώσει η μετα-ανάλυση.

Συμπερασματικά, οι πολυπαραγοντικές ασθένειες απαιτούν σύνθετες μεθόδους ανάλυσης στις οποίες πολλοί γενετικοί πολυμορφισμοί εξετάζονται ταυτόχρονα και

εκτιμάται η επίδραση του καθενός ξεχωριστά αλλά και σε συνδυασμό με τους υπολοίπους. Τέλος, οι μελέτες είναι ισχυρά εργαλεία όταν αναγνωρίζονται οι περιορισμοί τους και όταν εφαρμόζονται σε κατάλληλο βιολογικό και κλινικό υπόστρωμα. Έχοντας ως αξίωμα την παραπάνω παρατήρηση, μπορούμε να τις βελτιώσουμε περαιτέρω και να συνδεθούν οι έρευνες στον τομέα της Γενετικής Επιδημιολογίας ακόμα πιο αξιόπιστα με την καθημερινή κλινική πρακτική. Σίγουρα έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος, αλλά μένουν ακόμη πολύ περισσότερα να γίνουν στον τομέα της ανάλυσης των γενετικών δεδομένων.

# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ

Με δεδομένα τα κενά έρευνας στη γενετική επιδημιολογία της διαβητικής νεφροπάθειας, το πρωτόκολλο της παρούσας διδακτορικής διατριβής έθεσε τους ακόλουθους ειδικούς σκοπούς:

### 1. Μελέτες γενετικής σύνδεσης

**Ειδικός Σκοπός 1:** Μετα-ανάλυση μελετών ευρείας γονιδιωματικής σάρωσης με στόχο τον προσδιορισμό των υπεύθυνων γενετικών τόπων συνδεόμενων με τη διαβητική νεφροπάθεια

### 2. Μελέτες γενετικής συσχέτισης

**Ειδικός Σκοπός 2:** Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης όσον αφορά τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαβητική νεφροπάθεια.

**Ειδικός Σκοπός 3:** Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης με στόχο τον προσδιορισμό των σημαντικών γενετικών τόπων συνδεόμενων με τη διαβητική νεφροπάθεια.

### 3. Γονιδιωματική σύγκλιση

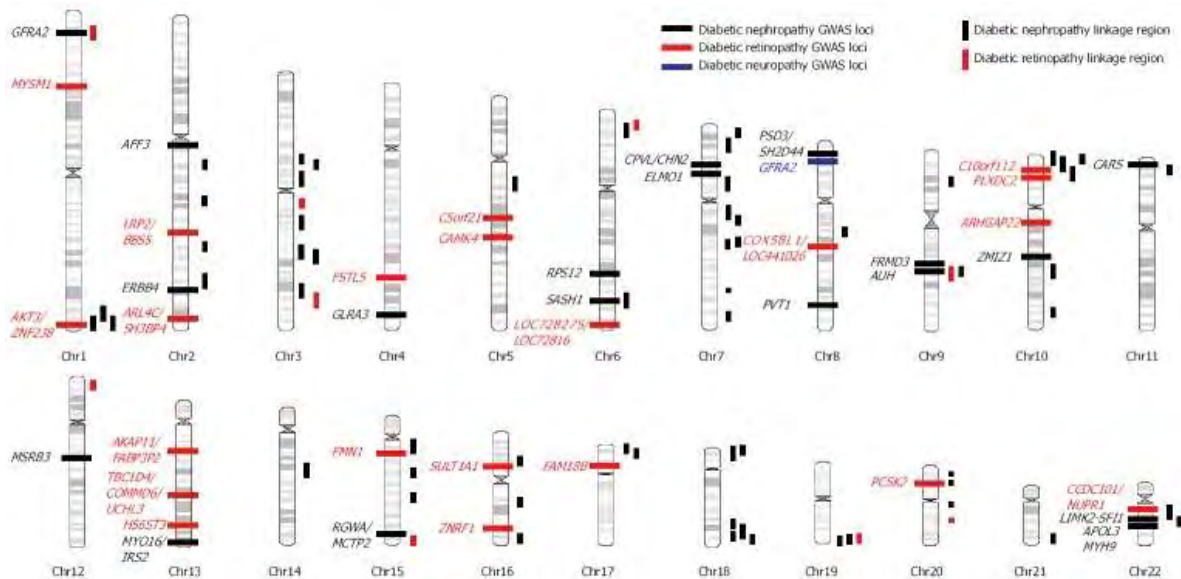
**Ειδικός σκοπός 4:** Εφαρμογή τεχνικών γονιδιωματικής σύγκλισης στις σαρώσεις ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (ΣΕΓΣ) και μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (ΜΕΓΣ) όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια.



## **Ειδικός Σκοπός 1: Μετα-ανάλυση μελετών ευρείας γονιδιωματικής σάρωσης με στόχο τον προσδιορισμό των υπεύθυνων γενετικών τόπων συνδεδεμένων με τη διαβητική νεφροπάθεια**

Οι γενετικές μελέτες παρέχουν ένα πολύτιμο εργαλείο ώστε να κατανοηθεί ο μηχανισμός μιας νόσου. Προηγούμενες μελέτες σύνδεσης έχουν προσδιορίσει επιτυχώς τις υπεύθυνες μεταλλάξεις για μονογονιδιακές ασθένειες υψηλής διεισδυτικότητας. Όμως, η ανάλυση σύνδεσης δεν διαθέτει γενικά την απαιτούμενη ισχύ για την ανίχνευση των υπεύθυνων γενετικών τόπων σύνθετων νόσων. Η κληρονομησιμότητα της ΔΝ έχει υπολογιστεί να είναι 0.3-0.44 σε πολλαπλούς διαβητικούς πληθυσμούς Καυκάσιας καταγωγής υποδεικνύοντας τη συμβολή γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου (Forsblom et al. 1999; Fogarty et al. 2000; Langefeld et al. 2004). Προηγούμενες μελέτες γενετικής σύνδεσης έχουν προσδιορίσει επικαλυπτόμενες περιοχές σύνδεσης και συγκεκριμένα τις 1q43-44, 3q21-23, 3q26, 10p12-15, 18q22-23, 19q13, 22q11-12.3 σε πληθυσμούς διαφορετικών εθνικοτήτων (Εικόνα 14) (Wessman et al. 2011; Rogus et al. 2008; Iyengar et al. 2007; Chen et al. 2007; Placha et al. 2006a; Imperatore et al. 1998; Vardarli et al. 2002; Schelling et al. 2008; Igo et al. 2011; Bowden et al. 2004; Osterholm et al. 2007)(Thameem et al. 2013).

Παρόλα αυτά, αυτές οι περιοχές σύνδεσης συνήθως εκτείνονται παραπάνω από μερικές μεγαβάσεις και συνεπώς συγκεκριμένος γενετικός τόπος είναι δύσκολο να καθοριστεί. Αντιθέτως, η ανάλυση της χαρτογράφησης των περιοχών σε ανισορροπία σύνδεσης (καλείται επίσης χαρτογράφηση συσχέτισης) είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τις μελέτες σύνδεσης. Η διάκριση ανάμεσα στη χαρτογράφηση σύνδεσης και συσχέτισης είναι το γεγονός ότι η χαρτογράφηση σύνδεσης χρησιμοποιεί τον μικρό αριθμό γεγονότων ανασυνδυασμού που συμβαίνουν σε κάθε γενιά μέσα σε μια οικογένεια ώστε να εντοπίσουν τη χρωμοσωμική περιοχή που περιέχει συνήθως εκατοντάδες γονίδια, ενώ η χαρτογράφηση συσχέτισης μελετών ασθενών-μαρτύρων χρησιμοποιεί τον μεγάλο αριθμό ανασυνδυασμών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εξελικτικής ιστορίας ενός πληθυσμού ώστε να εντοπίσουν τους υπεύθυνους γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι συνήθως δεν εκτείνονται σε περισσότερα από λίγα γονίδια. Όμως, οι μελέτες συσχέτισης είναι ευαίσθητες στη στρωματοποίηση του πληθυσμού και ως εκ τούτου κρίνεται απαραίτητη η επικύρωση των αποτελεσμάτων από ανεξάρτητες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς.



**Εικόνα 14** Γενετικοί παράγοντες κινδύνου για τη διαβητική νεφροπάθεια, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και διαβητική νευροπάθεια όπως προσδιορίστηκαν με μελέτες ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (κάθετες γραμμές) και μελέτες συσχέτισης (οριζόντιες γραμμές) (Chang et al. 2015).

Όπως προαναφέρθηκε, η εφαρμογή των μελετών ευρείας γενετικής σύνδεσης σε σύνθετες νόσους, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι λόγοι είναι αρκετοί, όπως για παράδειγμα ότι τα σήματα σύνδεσης τείνουν να είναι ασθενή αφού οι περισσότεροι γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες στις πολυγονιδιακές ασθένειες έχουν μικρή επίδραση, ο αριθμός των οικογενειών και των προσβεβλημένων μελών είναι μικρός, καθώς επίσης και λόγω του ότι οι επιμέρους γενετικές σαρώσεις ανιχνεύουν σύνδεση σε διαφορετικές χρωμοσωμικές περιοχές. Επιπλέον, οι επιμέρους μελέτες παρουσιάζουν διαφορές τόσο στον σχεδιασμό όσο και στη διεξαγωγή τους, το υλικό προέρχεται από διαφορετικούς πληθυσμούς όσον αφορά για παράδειγμα τη φυλετική τους καταγωγή, χρησιμοποιούνται διαφορετικές οικογενειακές δομές (discordant-concordant sibpairs), χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη διαφορετικό σύνολο δεικτών με διαφορετική απόσταση μεταξύ τους, παρατηρείται ελλιπής και ανομοιόμορφη συλλογή στοιχείων σχετικά με περιβαλλοντικούς παράγοντες και άλλες μεταβλητές που έχουν τη δυναμική να επηρεάσουν τα αποτελέσματα και επιπλέον δεν προσδιορίζεται επακριβώς ο φαινότυπος με αποτέλεσμα να κατηγοριοποιούνται λανθασμένα στις επιμέρους ομάδες τα άτομα και ακόμη να συμπεριλαμβάνονται άτομα που ίσως δε θα έπρεπε, ενώ επιπλέον κάθε μελέτη μπορεί να μην χρησιμοποιεί το ίδιο στατιστικό μέτρο.

Όσον αφορά εξειδικευμένα τη διαβητική νεφροπάθεια, ένας ακόμη λόγος λόγω του οποίου οι μελέτες, ανεξαρτήτως τύπου, καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα οφείλεται στο ότι μερικές μελέτες άτομα με μικρολευκωματινουρία χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, κάτι το οποίο είναι λάθος. Είναι γνωστό ότι η μικρολευκωματινουρία, εάν δεν είναι εμμένουσα, είναι μια δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση. Ως εκ τούτου, όταν συμπεριλαμβάνονται άτομα με μικρολευκωματινουρία ως άτομα με διαβητική νεφροπάθεια υποεκτιμάται η επίδραση των εξεταζόμενων γονιδίων και οδηγούμαστε σε πλασματικά αποτελέσματα.

Συνεπώς, προκειμένου να συντεθούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σύνδεσης για τη διαβητική νεφροπάθεια και τα αποτελέσματα να είναι λιγότερο αμφισβητήσιμα διεξήχθη μια μετα-ανάλυση μελετών ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (GSMA) με την εφαρμογή της μεθόδου HEGESMA.

### **Υλικά και Μέθοδοι**

#### Υποψήφιες Μελέτες Ευρείας Γονιδιωματικής Σύνδεσης

Όλες οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης που είχαν δημοσιευτεί πριν από τον Ιούλιο του 2015 εξετάστηκαν ως υποψήφιες ώστε να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Οι μελέτες προσδιορίστηκαν μετά από συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων PubMed. Ως κριτήριο αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε ένας συνδυασμός των παρακάτω όρων: “genome search”, “genome scan”, “genome screen”, “genomic search”, “genomic scan”, “genomic screen”, “LOD score”, “NPL score”, “susceptibility loci”, “genomewide”, “genome-wide”, “genome-wide linkage analysis”, “diabetic nephropathy” and “diabetic ESRD”. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες ανθρωπίνων δεδομένων δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα. Επιπλέον, μελετήθηκαν επίσης και οι αναφορές των επιλεχθέντων άρθρων προκειμένου να τελειοποιηθεί η αναζήτηση και να μην παραλειφθεί καμία μελέτη.

Η διαβητική νεφροπάθεια ορίστηκε είτε ως η εμφάνιση εμμένουσας μακρολευκωματινουρίας ή πρωτεϊνουρίας είτε ως εμμένουσα μικρολευκωματινουρία με ή χωρίς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είτε διαβητικής νεφρικής νόσου τελικού σταδίου είτε ως περιπτώσεις με μεταμόσχευση νεφρού απουσία άλλης αιτίας εκτός από διαβήτη. Ο διαβήτης ήταν είτε τύπου I είτε τύπου II. Μελέτες στις οποίες οι ασθενείς δεν αναφερόταν αν είχαν εμμένουσα μικρολευκωματινουρία δεν συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, μελέτες στις οποίες η νεφροπάθεια ήταν δευτερογενής άλλων νόσων εκτός διαβήτη, όπως λόγου χάρη λόγω υπέρτασης, δεν συμπεριελήφθησαν εκτός αν τα αποτελέσματα παρουσιάζονταν για κάθε αιτίας νεφροπάθειας ξεχωριστά.

Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε μελέτες που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια: (1) διεξαγωγή σε ανθρώπινο πληθυσμό, (2) ορισμός της ΔΝ όπως προαναφέρθηκε (3) γονιτύωση πολυμορφικών δεικτών με πυκνότητα περίπου 30 (cM) κατά μήκος του γονιδιώματος, (4) διαθεσιμότητα των απαραίτητων δεδομένων σύνδεσης (δημοσίευση στο διαδίκτυο, παροχή από τους συγγραφείς της μελέτης ή εξαγωγή από δημοσιευμένα γραφήματα), και (5) απουσία αλληλοεπικάλυψης των μελετώμενων πληθυσμών. Τμηματικές σαρώσεις του γονιδιώματος και μελέτες υποψηφίων περιοχών εξαιρέθηκαν, όπως επίσης και μελέτες που αφορούσαν χαρακτηριστικά της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, η πρωτεϊνουρία, η κυστατίνη του ορού και όχι την ίδια τη νόσο. Στην περίπτωση μελετών με αλληλεπικαλυπτόμενα δείγματα, η μεγαλύτερη ή η πιο πρόσφατη μελέτη με εξαγόμενα δεδομένα θεωρήθηκε ως η κατάλληλη για να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση. Διεξήχθη επίσης ανάλυση υπο-ομάδων με βάση τον τύπο του διαβήτη.

#### Βάση δεδομένων

Από κάθε συμπεριληφθείσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή των κάτωθι δεδομένων: Πρώτος συγγραφέας, περιοδικό, έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, εθνικότητα του μελετώμενου δείγματος, τύπος διαβήτη, διάρκεια διαβήτη, ηλικία διάγνωσης διαβήτη, ηλικία συμμετεχόντων, αριθμός οικογενειών και ατόμων, ορισμός του φαινοτύπου, αριθμός πολυμορφικών δεικτών και απόσταση μεταξύ των δεικτών, στατιστική δοκιμασία σύνδεσης, τύπος στατιστικής ανάλυσης και λογισμικό ανάλυσης.

#### Μετα-ανάλυση των μελετών και έλεγχος ετερογένειας

Η διαδικασία μετα-ανάλυσης των μελετών GWLS άρχισε με το χωρισμό του γονιδιώματος σε χρωμοσωμικά τμήματα ίσου περίπου μήκους (bins). Κάθε τμήμα έχει μήκος 30 cM κατά προσέγγιση, ώστε όλο το γονιδίωμα να αποτελείται από 120 τμήματα. Κάθε χρωμοσωμικό τμήμα συμβολίζεται κατά συνθήκη ως ["χρωμόσωμα". "Αριθμός τμήματος"], π.χ. ο αριθμός 3.2 συμβολίζει το δεύτερο τμήμα του χρωμοσώματος 3. Σε κάθε GWLS, καταγράφηκε το πιο σημαντικό στατιστικό αποτέλεσμα σύνδεσης για κάθε τμήμα. Στη συνέχεια, τα τμήματα ταξινομούνται αντίστοιχα της σημαντικότητάς τους και οι βαθμολογίες τους προστίθενται για όλες τις μελέτες. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών για κάθε τμήμα ελέγχθηκε με τη στατιστική δοκιμασία Q.

Η παρούσα μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα στην κύρια ανάλυση ενώ πραγματοποιήθηκε και ανάλυση υπο-ομάδας με βάση τον τύπο του διαβήτη.

Στην περίπτωση που η μετα-ανάλυση προσδιορίζει σημαντικότητα για γειτονικά τμήματα, πραγματοποιείται περαιτέρω ανάλυση βασισμένη στο χωρισμό του γονιδιώματος σε 60 τμήματα, ώστε να διαπιστωθεί η πιθανή εξάρτηση των αποτελεσμάτων από την επιλογή μήκους των τμημάτων. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό HEGESMA (<http://biomath.med.uth.gr>).

Επιπλέον, επιχειρήθηκε να διαπιστωθεί το ενδεχόμενο να εδράζονται γνωστά υποψήφια γονίδια για τη διαβητική νεφροπάθεια εντός των προσδιορισθέντων γενετικών περιοχών. Η αναζήτηση κλινικά σχετιζόμενων γονιδίων πραγματοποιήθηκε με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Κατά τη στενώς ορισμένη προσέγγιση, η αναζήτηση περιορίστηκε σε γονίδια που έχουν ήδη μελετηθεί σε μελέτες γενετικής συσχέτισης για τη διαβητική νεφροπάθεια, σε αντίθεση με την ευρεία προσέγγιση που δεν είχε αυτόν τον περιορισμό. Η συστηματική αναζήτηση υποψηφίων γονιδίων πραγματοποιήθηκε στη βάση δεδομένων MapViewer (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>).

### Αποτελέσματα

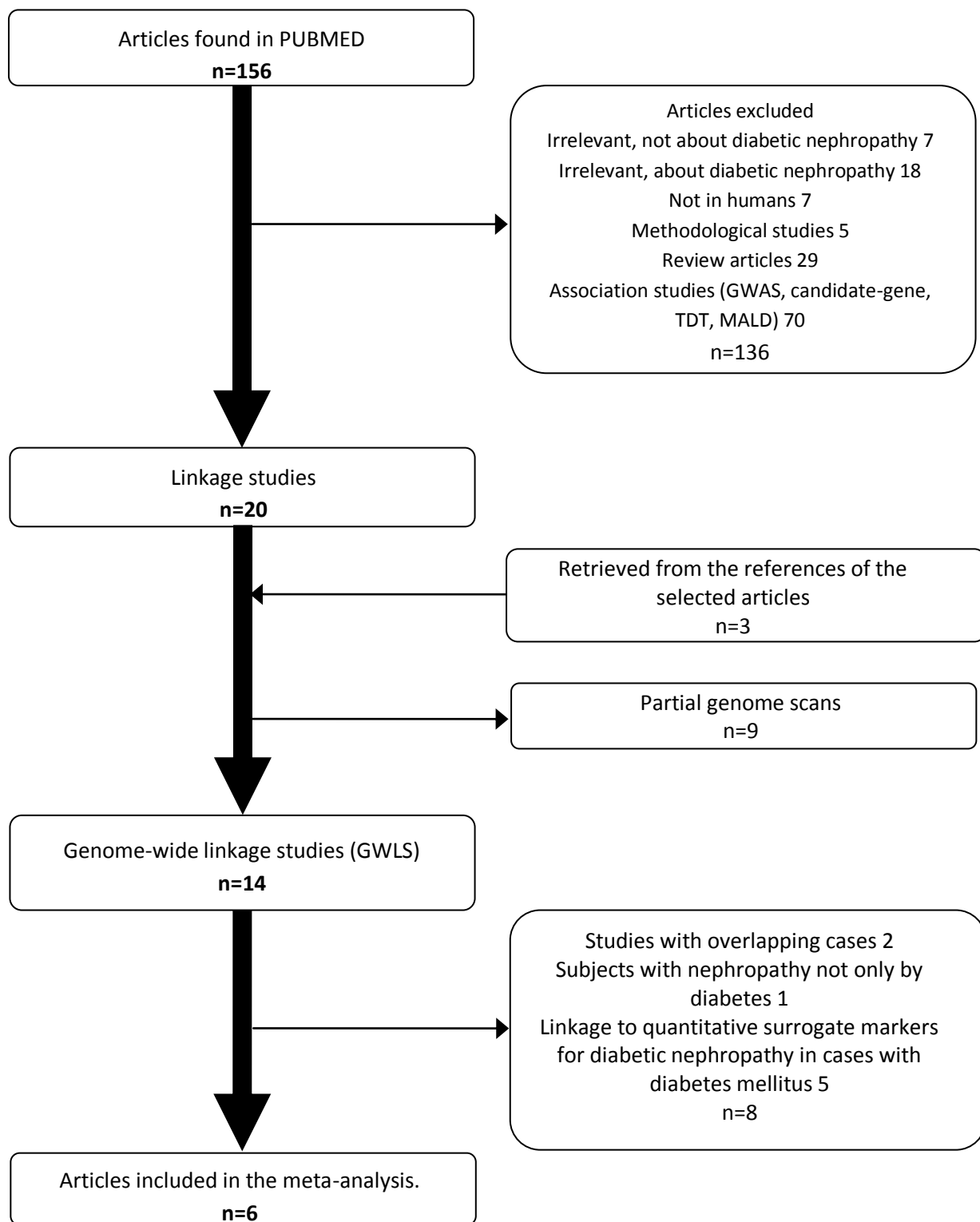
Η αναζήτηση της βάσης PubMed απέφερε 156 τίτλους που πληρούσαν τα κριτήρια της αναζήτησης. Αφού εξαιρέθηκαν κάποια άρθρα μετά την εξέταση των τίτλων και των περιλήψεών τους, τα υπόλοιπα άρθρα μελετήθηκαν διεξοδικά ώστε να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους λαμβάνοντας υπόψη κυρίως τον σχεδιασμό της μελέτης και τα κριτήρια εισαγωγής. Από το σύνολο των άρθρων μόνο 20 ήταν μελέτες σύνδεσης οι οποίες αναφέρονταν στη διαβητική νεφροπάθεια, εκ των οποίων εννέα μελέτες δεν αφορούσαν ολόκληρο το γονιδίωμα καθώς εξέταζαν συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές. Ελέγχθηκαν επίσης οι αναφορές των επιλεγθέντων άρθρων, από τις οποίες προέκυψαν ακόμα 3 μελέτες (Placha et al. 2006b)(Purpala et al. 2007)(Freedman et al. 2005). Τελικά στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 6 μελέτες.

Μια αναλυτική παρουσίαση των λόγων αποκλεισμού των ανακτηθέντων GWLS παρατίθεται στον Πίνακα 2. Κάποια άρθρα αποκλείστηκαν λόγω του γεγονότος ότι η γονιδιακή σάρωση αφορούσε συγκεκριμένα χρωμοσωμικά τμήματα και όχι όλο το γονιδίωμα, λόγω του ότι τα δείγματα παρουσίαζαν αλληλοεπικάλυψη ή μελετούσαν διαφορετικό φαινότυπο εκτός της ΔΝ. Συγκεκριμένα, δυο μελέτες αποκλείστηκαν γιατί τα δείγματά τους παρουσίαζαν αλληλοεπικάλυψη με τη μελέτη του Igo et al., η οποία ήταν αφενός πιο πρόσφατη και αφετέρου είχε μεγαλύτερο δείγμα. Απορρίφθηκαν επιπλέον τέσσερις μελέτες οι οποίες μελετούσαν διαβητικούς χωρίς όμως να έχουν εμφανίσει ΔΝ.

Επιπλέον, μια μελέτη αν και συμπεριελάμβανε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, αποκλείστηκε επειδή η εμφάνιση νεφροπάθειας δεν προκαλούνταν μόνο λόγω διαβήτη αλλά επίσης και από χρόνια σπειραματοπάθεια ή αρτηριακή υπέρταση και τα αποτελέσματα δεν ήταν σαφώς παρουσιασμένα για τη νεφροπάθεια λόγω διαβήτη και όχι λόγω κάποιας άλλης αιτίας (όταν στη μελέτη συμπεριλαμβάνονταν πολλών ειδών νεφροπάθειες) και επιπλέον το δείγμα των ατόμων με ΔΝ ήταν πολύ μικρό. Τέλος, κάποιες μελέτες αποκλείστηκαν επειδή ερευνούσαν την ύπαρξη σύνδεσης με ποσοτικούς δείκτες νεφρικής νόσου (όπως eGFR, λευκωματουρία, και κυστατίνη ορού) και όχι με τη διαβητική νεφροπάθεια. Η εξήγηση των λόγων αποκλεισμού παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί (Διάγραμμα 1), ενώ το σύνολο των μελετών σύνδεσης που ανακτήθηκαν καταχωρούνται στον Πίνακα 2.

Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση, καθώς και οι χρωμοσωμικές περιοχές ενδεικτικές σύνδεσης όπως τις ανέδειξε η κάθε μελέτη παραθέτονται στον Πίνακα 3. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν παρόμοια κριτήρια διάγνωσης της ΔΝ, δηλαδή ύπαρξη διαβήτη για πολλά χρόνια και συγχρόνως λευκωματουρία ή CRF αποκλείοντας την ύπαρξη άλλης νεφρικής νόσου εκτός ΔΝ. Η μελέτη του Bowden et al. παρουσίαζε αποτελέσματα μόνο για 22 bins. Μετά την παράλειψη αυτής της μελέτης το μέσο μήκος των bins είναι  $29.54 \pm 3.8$  cM. Τα μη δημοσιευμένα αποτελέσματα ζητήθηκαν από τους συγγραφείς αλλά δεν ήταν διαθέσιμα. Η ιεράρχηση των bins έγινε μετά από ψηφιοποίηση των δημοσιευμένων διαγραμμάτων με το πρόγραμμα Engauge Digitizer 4.1, καθώς και από πληροφορίες που παραθέτονταν στο εκάστοτε άρθρο και τους αντίστοιχους πίνακες.

Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης, η μελέτη του Igo et al. συμπεριελάμβανε 1235 πυρηνικές και διευρυμένες οικογένειες οι οποίες αριθμούσαν συνολικά 2616 άτομα μεικτής εθνικότητας και οι οποίοι διαγνώστηκαν με ΔΝ είτε λόγω T1DM είτε λόγω T2DM και συμμετείχαν στα πλαίσια της μελέτης FIND. Επειδή το 90-95% των προσβεβλημένων με ΔΝ ατόμων θεωρήθηκε βάσει κλινικών κριτηρίων ότι έχουν T2DM και επειδή ο επιπολασμός του T1DM είναι της τάξεως του 4%, όπως παρατηρήθηκε σε ένα μέρος δείγματος 857 ατόμων, οι ασθενείς αυτής της μελέτης θεωρήθηκε ότι έχουν όλοι T2DM. Η ανάλυση σύνδεση έλαβε υπόψιν την επίδραση του φύλου, όχι όμως τη χρήση ACEIs ή ARBs, επειδή δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες για όλους τους ασθενείς.



**Διάγραμμα 1:** Διάγραμμα ροής όλων των ανακτηθέντων άρθρων και επεξήγηση των λόγων αποκλεισμού μελετών.

**Πίνακας 2:** Το σύνολο των μελετών σύνδεσης που ανευρέθηκαν στη βάση δεδομένων PubMed (Επιλεχθέντα και Απορριφθέντα).

| Source (First-author, Publication year) | Study Sample   | Reasons for exclusion  |
|---|--|--|
| <u>Studies Included</u>                 |  |  |
| Igo, Jr. et al., 2011                   | FIND Study   | n.a.   |
| Wessman et al., 2011                    | (FinnDiane) Study Group, Danish Registry of Diagnosis and Genesis France-Belgium Study | n.a.   |
| Rogus et al., 2008                      | Joslin Study on Genetics of Diabetic Nephropathy                                       | n.a.   |
| Österholm et al., 2007                  | Finnish hospital discharge registry database before 1996 and Finnish diabetes registry | n.a.   |
| Bowden et al., 2004                     | African American pedigrees   | n.a.   |
| Imperatore et al., 1998                 | Study in Gila River Indian Community   | n.a.   |
| <u>Studies Excluded</u>                 |  |  |
| Iyengar et al., 2007                    | FIND Study   | Overlapping subjects with the larger study by Igo et al.     |
| Schelling et al., 2008                  | FIND Study   | Overlapping subjects with the larger study by Igo et al.     |
| Freedman et al., 2005                   | African American pedigrees   | Subjects with ESRD not only by diabetes type 2               |
| Placha et al., 2006                     | Joslin Study on the Genetics of T2DM   | Linkage to variation in renal function in diabetes type 2    |
| Freedman et al., 2008                   | Diabetes Heart Study (DHS)   | Linkage to renal function and albuminuria in diabetes type 2 |
| Chen et al., 2007                       | African America Diabetes Mellitus (AADM) Study   | Linkage to renal function phenotypes in diabetes type 2      |
| Krolewski et al., 2006                  | Joslin Study on the Genetics of T2DM   | Linkage to UAER in diabetes type 2                           |
| Puppala et al., 2007                    | San Antonio Family Diabetes/Gallbladder Study  | Linkage to eGFR in diabetes type 2                           |



**Πίνακας 3:** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

| First author (year) | Ethnicity         | Type of diabetes | Families (genotyped individuals) | Selection criteria   | Duration of diabetes | Age at onset (diagnosis) of diabetes | Markers (intermarker interval) | Type of analysis / metric (software)                       | Chromosomal regions corresponding to a LOD score $\geq 1.9$ (suggestive linkage <sup>a</sup> ) | Bins  |
|---------------------|-------------------|------------------|----------------------------------|--|----------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--|--|---|
|                     |                   |                  | n (n)                            |  | years                | years                                | n (cM)                         |  |  |   |
| Igo (2011)          | Mixed             | Type 2           | 1235 (2616)                      | Probands with DN with diabetic siblings with or without DN as defined based on DN as a dichotomous trait                           | 23 $\pm$ 9           | 35 $\pm$ 12                          | 6000 (0.6)                     | Multipoint HE (non-parametric) / p-value (SIBPAL)          | 1q43, 6p24.3, 7p21.3, 7q11.23, 10p15.1, 11p15.3, 15q21.1, 18p11.32                             | 1.10, 6.1, 7.1, 7.3, 10.1, 11.1, 15.2, 18.1 |
| Wessman (2011)      | Whites            | Type 1           | 175 (556)                        | Families with one or both parents and siblings concordant or discordant for DN or solely sib-pairs concordant or discordant for DN | $\geq 10$            | <35                                  | 384 (9.5)                      | Multipoint ASP NPLpairs analysis / LOD score (MERLIN)      | 6p23-p22.3, 6p22.3, 6p21, 7q21.11, 22q11   | 6.1, 6.2, 6.2, 7.6, 22.1                    |
| Rogus (2008)        | 95% Caucasians    | Type 1           | 83 (200)                         | DSP families with DN (persistent proteinuria, ESRD or renal transplant)  | $\geq 10$            | NR                                   | 5382 (0.62) (deCODE)           | Multipoint non-parametric analysis / LOD (SPLAT)           | 1q (1q42.13), 2q, 3q, 5q, 10q, 17p, 19q, 20p   | 1.10, 2.5, 3.6, 5.4, 10.5, 17.1, 19.4, 20.2 |
| Österholm (2007)    | Europeans         | Type 1           | 73 (155)                         | DSP families with DN probands (defined based on UAER or ACRs)  | $\geq 10$            | $\leq 20$                            | 900 (~4)                       | Multipoint DSP analysis / LOD score (ASPEX, MAPMAKER/SIBS) | 4p (25 cM), 3q (143 cM), 9q, 16q, 22p  | 3.6, 4.1, 9.6, 16.2, 22.1;                  |
| Bowden (2004)       | African Americans | Type 2           | 166 (355)                        | Families with affected sib pairs concordant for DN   | 17.6                 | 40.1 $\pm$ 11.4                      | 392 (8.9)                      | Multipoint Single locus NPLR / LOD (Genehunter)            | 7p, 12p, 14q, 16p, 18q, 21q  | 7.1, 12.2, 14.4, 16.2, 18.4, 21.2           |
| Imperatore (1998)   | American Indians  | Type 2           | 59 (135)                         | ASPs for DN  | NR                   | NR                                   | 516 (6.4)                      | Multipoint non-parametric HE / LOD score (SIBPAL)          | 7q35, 3q, 9q, 20p  | 7.5, 3.7, 9.4, 20.1                         |

Όσον αφορά τη μελέτη του Wessman et al., συμμετείχαν 175 οικογένειες από τη Φινλανδία, τη Δανία και τη Γαλλία και συμπεριελάμβανε συνολικά 556 άτομα. Τα άτομα προέρχονταν από τη μελέτη Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study Group, the Danish Registry of Diagnosis and the Genesis France-Belgium Study (Genetic Nephropathy Sib pair Study). Στη μελέτη των Rogus et al. συμμετείχαν 83 οικογένειες των 200 ατόμων συνολικά οι οποίοι γενοτυπήθηκαν χρησιμοποιώντας 5382 SNPs, ενώ η μελέτη των Österholm et al. συμπεριελάμβανε 73 οικογένειες από τη Φινλανδία των οποίων εξετάστηκε ο γονότυπος χρησιμοποιώντας 900 δείκτες. Όσον αφορά τη μελέτη του Bowden et al., 166 οικογένειες Αφρο-Αμερικανών που περιλάμβαναν 355 άτομα με ΔΝ γενοτυπήθηκαν χρησιμοποιώντας 392 δείκτες. Τέλος, η μελέτη των Imperatore et al. περιελάμβανε 59 οικογένειες πληροφοριακές για τη ΔΝ, με τουλάχιστον δυο αδέρφια προσβεβλημένα τόσο από διαβήτη όσο και από ΔΝ. Το σύνολο των δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούνταν από 516 μικροδορυφορικούς δείκτες. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες οι μελέτες εξέτασαν μόνο τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα.

Όλες οι μελέτες εκτός από τη μελέτη του Igo et al. χρησιμοποίησαν το LOD score ως μέτρο της ανάλυσης σύνδεσης. Όσον αφορά τις βαθμολογίες στάθμισης των μελετών της πρώτης ομάδας αναλύσεων, η μελέτη των Igo et al. είχε τη μεγαλύτερη βαθμολογία στάθμισης ( $w=0.63$ ) και ακολουθούν οι μελέτες των Rogus et al., Bowden et al., Österholm et al., Wessman et al., ενώ η μελέτη με το μικρότερο βάρος είναι αυτή των Imperatore et al.

Η GSMA εφαρμόστηκε σε σταθμισμένες και μη σταθμισμένες αναλύσεις. Ο παράγοντας στάθμισης κάθε μελέτης ήταν η τετραγωνική ρίζα του γινομένου του αριθμού των οικογενειών επί τον αριθμό των δεικτών. Οι παράγοντες στάθμισης προσαρμόστηκαν ώστε να δίνουν άθροισμα 1 (τα βάρη κάθε μελέτης ήταν: Igo=0.63, Rogus=0.15, Österholm=0.06, Wessman=0.06, Bowden=0.06, Imperatore=0.04,). Ίσες στατιστικές τιμές σύνδεσης στα bins θεωρήθηκαν tied ranks. Η σημαντικότητα των αθροισμένων βαθμολογιών και των μετρήσεων ετερογένειας αξιολογήθηκαν έναντι της μηδενικής κατανομής με τη χρήση 50.000 τυχαίων αντιμεταθέσεων.

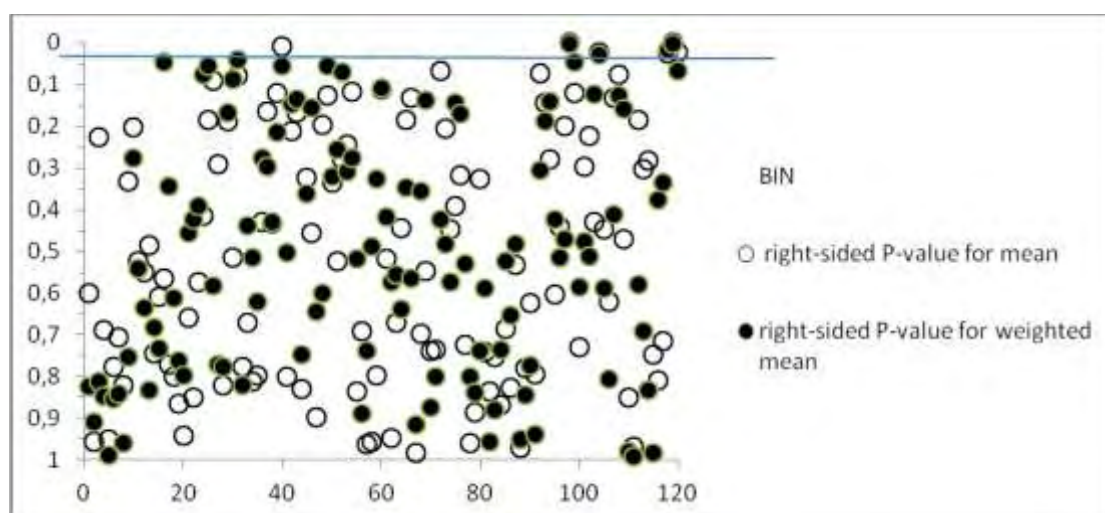
Η κύρια ανάλυση λαμβάνοντας υπόψη και τους δυο τύπους διαβήτη προσδιόρισε 9 χρωμοσωμικές περιοχές που εκτείνονται σε 7 διαφορετικά χρωμοσώματα (2, 4, 5, 16, 17, 21 και 22) με βάση τα στοιχεία σύνδεσης από το στατιστικό  $P_{rank}$ . Μόνο τέσσερις περιοχές (16.2, 17.4, 21.2 και 22.1) είναι ταυτόχρονα στατιστικά σημαντικές τόσο στη σταθμισμένη όσο και στη μη σταθμισμένη ανάλυση, ενώ μόνο το τμήμα 22.1 παρέμεινε στατιστικά σημαντικό και μετά τη διόρθωση Bonferroni. Στη στατιστική σειράς, τα τμήματα 16.2 και

22.1 ήταν στατιστικά σημαντικά ( $P_{order}<0.05$ ), ενώ τα τμήματα 5.4, 16.2, 22.1 και 22.2 είχαν στατιστικά σημαντική χαμηλή ετερογένεια ( $P_Q$  ή  $P_{Qadjusted}<0.05$ ) (Εικόνα 15).

Όσον αφορά την υπο-ανάλυση για τον διαβήτη τύπου 1, στατιστική σημαντικότητα παρουσίασαν 11 χρωμοσωμικές περιοχές που εκτείνονται σε 7 διαφορετικά χρωμοσώματα (2, 4, 5, 7, 8, 13, 15) με στοιχεία σύνδεσης από το στατιστικό  $P_{rank}$ . Μόνο το 13.4 είναι ταυτόχρονα σημαντικό και στη σταθμισμένη και μη σταθμισμένη ανάλυση. Με βάση τη στατιστική σειράς μόνο το 2.1 ήταν σημαντικό ( $P_{order}<0.05$ ). Χαμηλή ετερογένεια παρατηρήθηκε για τα χρωμοσωμικά τμήματα 2.4 και 4.8 ( $P_Q$  ή  $P_{Qadjusted}<0.05$ ).

Όσον αφορά την υπο-ανάλυση για τον διαβήτη τύπου 2 προσδιορίστηκαν 10 κυτταρογενετικές περιοχές με στατιστική σημαντικότητα  $P_{rank}<0.05$  που εκτείνονται σε 9 διαφορετικά χρωμοσώματα (3, 4, 5, 6, 7, 16, 18, 21, 22), εκ των οποίων τα τμήματα 7.1, 16.2, 21.2 και 22.1 προέκυψαν στατιστικά σημαντικά στις σταθμισμένες και μη αναλύσεις. Με βάση τη στατιστική σειράς στατιστικά σημαντικά ήταν τα τμήματα 3.4, 4.2, 7.1, 7.4, 21.2 και 22.1 ( $P_{order}<0.05$ ). Χαμηλή ετερογένεια παρατηρήθηκε για τα χρωμοσωμικά τμήματα 5.4, 16.2 (οριακά), 18.4 και 22.1 ( $P_Q$  ή  $P_{Qadjusted}<0.05$ ) (Πίνακας 4).

**Εικόνα 15:** Μη σταθμισμένες (ανοιχτοί κύκλοι) και σταθμισμένες (μαύροι κύκλοι) μέσες βαθμολογίες των χρωμοσωμικών τμημάτων στη μετα-ανάλυση. Τμήματα με στατιστικά σημαντικές τιμές  $P_{rank}$  εμφανίζονται άνωθεν της γραμμής σημαντικότητας  $P\leq 0.05$ .



**Πίνακας 4:** Αποτελέσματα της κύριας μετα-ανάλυσης 6 μελετών ΣΕΓΣ για την ΔΝ τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2, όσο και των υπο-αναλύσεων ανά τύπο διαβήτη. Παρουσιάζονται τα σημαντικά ευρήματα όσον αφορά τις μέσες βαθμολογίες για τη σταθμισμένη και μη σταθμισμένη ανάλυση, καθώς και τα ευρήματα από τον έλεγχο της ετερογένειας (σε παρένθεση εμφανίζονται τα αποτελέσματα της σταθμισμένης ανάλυσης).

| BOTH TYPES OF DM |                      |                          |                  |                 |                           |               |
|------------------|----------------------|--------------------------|------------------|-----------------|---------------------------|---------------|
| Bin              | Cytogenetic Location | Average Rank             |                  |                 | Low heterogeneity testing |               |
|                  |                      | Observed (weighted mean) | Prank            | Porder          | Q                         | Qadjusted     |
| 2.6              | 2q21.1-2q24.1        | 57,92 (95.75)            | 0,566 (0.048)    | 0,931 (0.355)   | 0,987 (0.982)             | 0.984 (0.987) |
| 4.3              | 4p14-4q13.3          | 79,08 (96.67)            | 0,080 (0.041)    | 0,535 (0.599)   | 0,191 (0.504)             | 0.100 (0.197) |
| 5.4              | 5q14.3-5q23.2        | 91.9 (95,01)             | 0.008 (0,056)    | 0.080 (0,314)   | 0.060 (0,047)             | 0.042 (0.010) |
| 16.2             | 16p12.3-16q12.2      | 103.5 (108,5)            | 0.001 (0,001)    | 0.001 (0,147)   | 0.016 (0,023)             | 0.267 (0.027) |
| 16.3             | 16q12.2-16q23.1      | 76 (96.19)               | 0,121 (0.047)    | 0,5026 (0,474)  | 0,951 (0,822)             | 0.937 (0.634) |
| 17.4             | 17q24.3-17q25.3      | 87.1 (98,71)             | 0.022 (0,028)    | 0.11638 (0,461) | 0.501 (0,236)             | 0.595 (0.085) |
| 21.2             | 21q22.11-21q22.3     | 86.4 (101,1)             | 0.026 (0,018)    | 0.065 (0,331)   | 0.463 (0,705)             | 0.527 (0.511) |
| 22.1             | 22q11.1-22q12.3      | 107.5 (108,07)           | 0.00012 (0,0015) | 0.012 (0,014)   | 0.029 (0,035)             | 0.776 (0.034) |
| 22.2             | 22q12.3-22q13.3      | 87,25 (93,75)            | 0,022 (0,067)    | 0,256 (0,106)   | 0,114 (0,095)             | 0.063 (0.029) |
| <b>T1D</b>       |                      |                          |                  |                 |                           |               |
| 2.1              | 2p25.3-2p25.1        | 52.00 (24.64)            | 0.341 (0.050)    | 0.018 (1.000)   | 0.903 (0.967)             | 0.802 (0.820) |
| 2.3              | 2p22.3-2p15          | 71.33 (24.64)            | 0.114 (0.051)    | 0.352 (1.000)   | 0.586 (0.823)             | 0.336 (0.422) |
| 2.4              | 2p15-2p11.2          | 110 (23.10)              | 0.001 (0.085)    | 0.117 (1.000)   | 0.029 (0.141)             | 0.127 (0.033) |
| 4.8              | 4q35.1-4q35.2        | 84.00 (18.92)            | 0.037 (0.175)    | 0.451 (1.000)   | 0.025 (0.055)             | 0.004 (0.025) |
| 5.2              | 5p15.1-5q11.2        | 84.00 (21.78)            | 0.035 (0.116)    | 0.256 (1.000)   | 0.630 (0.388)             | 0.563 (0.124) |
| 5.5              | 5q23.2-5q34          | 86.00 (85.80)            | 0.030 (0.509)    | 0.490 (1.000)   | 0.678 (0.886)             | 0.779 (0.991) |
| 7.5              | 7q22.3-7q34          | 67.00 (24.64)            | 0.151 (0.049)    | 0.568 (1.000)   | 0.911 (0.870)             | 0.863 (0.492) |
| 7.6              | 7q34-7q36.3          | 87.67 (17.16)            | 0.024 (0.209)    | 0.832 (1.000)   | 0.424 (0.236)             | 0.367 (0.191) |
| 8.6              | 8q24.21-8q24.3       | 57.67 (26.18)            | 0.256 (0.009)    | 0.159 (1.000)   | 0.899 (0.971)             | 0.956 (0.712) |
| 13.4             | 13q33.1-13q34        | 86.00 (25.30)            | 0.029 (0.024)    | 0.727 (1.000)   | 0.662 (0.658)             | 0.664 (0.166) |
| 15.3             | 15q22.32-15q26.1     | 49.67 (25.96)            | 0.379 (0.016)    | 0.192 (1.000)   | 0.973 (0.991)             | 0.972 (0.908) |
| <b>T2D</b>       |                      |                          |                  |                 |                           |               |
| 3.4              | 3p14.2-3q11.1        | 75,5 (109,78)            | 0,219 (0,023)    | 0,676 (0,020)   | 0,764 (0,895)             | 0.742 (0.774) |
| 4.2              | 4p15.33-4p14         | 84,67 (111,84)           | 0,096 (0,013)    | 0,888 (0,025)   | 0,964 (0,806)             | 0.953 (0.761) |
| 5.4              | 5q14.3-5q23.2        | 91,5 (92,59)             | 0,043 (0,193)    | 0,439 (0,884)   | 0,174 (0,062)             | 0.061 (0.013) |
| 6.1              | 6p25.3-6p22.3        | 89,17 (101,84)           | 0,058 (0,099)    | 0,577 (0,577)   | 0,686 (0,479)             | 0.550 (0.150) |
| 7.1              | 7p22.3-7p15.3        | 107,83 (114,21)          | 0,005 (0,004)    | 0 (0,061)       | 0,235 (0,153)             | 0.902 (0.170) |
| 7.4              | 7q11.23-7q22.3       | 80,17 (109,02)           | 0,149 (0,029)    | 0,541 (0,012)   | 0,678 (0,807)             | 0.657 (0.613) |
| 16.2             | 16p12.3-16q12.2      | 108,33 (112,24)          | 0,004 (0,010)    | 0,096 (0,094)   | 0,050 (0,068)             | 0.726 (0.062) |
| 18.4             | 18q21.33-18q23       | 108,67 (103,94)          | 0,004 (0,080)    | 0,407 (0,480)   | 0,030 (0,079)             | 0.495 (0.052) |
| 21.2             | 21q22.11-21q22.3     | 108 (117,60)             | 0,005 (0,00048)  | 0,002 (0,062)   | 0,072 (0,214)             | 0.736 (0.642) |
| 22.1             | 22q11.1-22q12.3      | 108,33 (111,42)          | 0,005 (0,015)    | 0,014 (0,007)   | 0,036 (0,043)             | 0.594 (0.050) |

## Συζήτηση

Η παρούσα μετα-ανάλυση ΣΕΓΣ είναι η πρώτη μετα-ανάλυση που θεωρεί τη ΔΝ ως διακριτό χαρακτηριστικό. Η πιο σχετική προγενέστερη μετα-ανάλυση είναι αυτή των Rao et al. η οποία μετα-ανέλυσε όλες τις ΣΕΓΣ που αφορούσαν δείκτες νεφρικής λειτουργίας, με τη διαφορά ότι οι μισές περίπου μελέτες διενεργήθηκαν σε υγιείς πληθυσμούς. Συνεπώς, η παρούσα μετα-ανάλυση είναι η πρώτη που διενεργήθηκε μόνο σε πληθυσμούς με ΔΝ.

Η παρούσα μετα-ανάλυση προσδιόρισε χρωμοσωμικές περιοχές με κάποια ένδειξη σύνδεσης με τη ΔΝ, εκ των οποίων μόνο το χρωμοσωμικό τμήμα 22.1 παρέμεινε στατιστικά σημαντικό και σε ευρυ-γονιδιωματικό επίπεδο σημαντικότητας. Για αυτόν τον λόγο, το ενδιαφέρον εστιάστηκε και σε τμήματα τα οποία προέκυψαν στατιστικά σημαντικά ταυτόχρονα στις σταθμισμένες και μη αναλύσεις. Οι υπο-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν διακρίνοντας τη ΔΝ σύμφωνα με τον τύπο του υποκείμενου διαβήτη ήταν post-hoc αναλύσεις και θα έπρεπε να θεωρούνται απλώς διερευνητικές. Οι υπο-αναλύσεις ανά τύπο διαβήτη τυχάνει να είναι και υπο-αναλύσεις Καυκάσιων και μη Καυκάσιων. Συνεπώς, θα μπορούσαν να αναδείξουν γονίδια που δημιουργούν γενετική προδιάθεση ειδικά σε συγκεκριμένο πληθυσμό.

Πιο συγκεκριμένα, μόνον έξι χρωμοσωμικά τμήματα (7p22.3-7p15.3, 13q33.1-13q34, 16p12.3-16q12.2, 17q24.3-17q25.3, 21q22.11-21q22.3, 22q11.1-22q12.3) αναδείχτηκαν στατιστικά σημαντικά τόσο στην κύρια ανάλυση όσο και στις υπο-αναλύσεις αναλόγως του υποκείμενου διαβήτη ταυτόχρονα στις σταθμισμένες και μη αναλύσεις. Όσον αφορά τα κοινά χρωμοσωμικά τμήματα μεταξύ των διαφόρων αναλύσεων, μεταξύ της κύριας ανάλυσης και της υπο-ανάλυσης λόγω Τ1Δ δεν υπήρξε κανένα κοινό τμήμα, μεταξύ της κύριας ανάλυσης και της υπο-ανάλυσης λόγω Τ2Δ τα τμήματα 16.2, 21.2 και 22.1 ήταν κοινά, ενώ κανένα χρωμοσωμικό τμήμα δεν υπήρξε κοινό μεταξύ των υπο-αναλύσεων ανάλογα με τον τύπο του υποκείμενου διαβήτη.

Στις χρωμοσωμικές περιοχές που προσδιορίστηκαν στην κύρια ανάλυση που περιείχε και τους δυο τύπους διαβήτη (2.6, 4.3, 5.4, 16.2, 16.3, 17.4, 21.2, 22.1 και 22.2) θα μπορούσαν να εδράζονται γονίδια υπεύθυνα είτε για την εμφάνιση ΔΝ είτε για την εμφάνιση διαβήτη (τύπου I ή τύπου II). Αν όντως τα γονίδια δημιουργούν γενετική προδιάθεση για την ανάπτυξη ΔΝ, τότε ίσως δεν επηρεάζονται από τον τύπο του υποκείμενου διαβήτη και θα μπορούσαν να συνιστούν την κοινή γενετική αρχιτεκτονική όλων των τύπων ΔΝ ανεξαρτήτως τύπου διαβήτη αποτελώντας ίσως και τους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους. Στο ίδιο συμπέρασμα θα οδηγούσε η ύπαρξη κοινού τμήματος μεταξύ των 2 υπο-αναλύσεων, ίσως και με μεγαλύτερη ασφάλεια, που όμως η

συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε. Παρομοίως, κάθε χρωμοσωμικό τμήμα που αναδείχτηκε στατιστικά σημαντικό στις post-hoc υπο-αναλύσεις θα μπορούσε να περιέχει γονίδια υπεύθυνα είτε για την εμφάνιση ΔΝ είτε για την εμφάνιση του υπο εξέταση διαβήτη με συγκεκριμένη γενετική επίδραση αναλόγως τύπου διαβήτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι το τμήμα 17.4 αναδείχτηκε στατιστικά σημαντικό μόνο στην κύρια ανάλυση, το 13.4 μόνο στην υπο-ανάλυση του T1Δ, ενώ το 7.1 μόνο στην υπο-ανάλυση του T2Δ.

Ο έλεγχος ετερογένειας αποκάλυψε χαμηλή ετερογένεια για τέσσερα χρωμοσωμικά τμήματα (5.4, 16.2, 22.1 και 22.2) στην κύρια ανάλυση και έξι τμήματα (2.4, 4.8, 5.4, 16.2, 18.4 και 22.1) στις υπο-αναλύσεις αναλόγως τύπου διαβήτη.

Προκειμένου να προσδιοριστούν τα γονίδια που εδράζονται στις περιοχές που ανέδειξε η μετα-ανάλυση, πρώτα προσδιορίστηκε η χρωμοσωμική θέση των λεγόμενων υποψήφια γονιδίων όπως παρέχονται από το HuGE Navigator όταν έγινε αναζήτηση με τον όρο 'diabetic nephropathies', κατά την οποία ήταν μέχρι και την τελευταία ανανέωση της βάσης δεδομένων 370 στον αριθμό (τελευταία ενημέρωση βάσης δεδομένων στις 8 Οκτωβρίου 2015). Υποψήφια γονίδια ονομάζονται τα γονίδια για τα οποία έχουν διεξαχθεί ήδη μελέτες γενετικής συσχέτισης ή εμπλέκονται με τα έως τώρα δεδομένα στην παθοφυσιολογία της νόσου κατέχοντας κάποιον γνωστό βιολογικό ρόλο. Συμπληρωματικά για λόγους πληρότητας, τα χρωμοσωμικά τμήματα εξετάστηκαν ως προς ποια γονίδια περιλαμβάνουν με τη βοήθεια του UCSC genome browser.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 7.1 επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των Igo et al. και Bowden et al. Πολλές άλλες ΣΕΓΣ προσδιόρισαν τμήματα με στατιστική υποστήριξη σύνδεσης σε διαφορετικές όμως θέσεις και ιδιαίτερα στο 7q (Imperatore et al., Igo et al., Schelling et al., Krolewski et al., Iyengar et al., Freedman et al.), εκτός από τη μελέτη του Placha et al. που ανίχνευσε σύνδεση στο 7p. Η συγκεκριμένη περιοχή περιέχει 334 γονίδια μεταξύ των οποίων τα γονίδια IL6 και NPY έχουν ήδη μελετηθεί σε μελέτες γενετικής συσχέτισης, ενώ μεταξύ των άλλων γονιδίων συμπεριλαμβάνονται των TMEM196, SUN1, SDK1, SLC29A4, HDAC9, ETV1, MPP6 and ABCB5, καθώς και αρκετά miRNAs υποδεικνύοντας την εμπλοκή επιγενετικών μηχανισμών στην ανάπτυξη ΔΝ.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 13.4 (13q33.1-13q34) είναι μια άλλη καινούρια χρωμοσωμική περιοχή που ανέδειξε η μετα-ανάλυση. Παρόλα αυτά, ο Freedman et al. παρατήρησε μια ασθενή (modest) ένδειξη σύνδεσης με την ACR (LOD>1.5) στο 13q21 και μια υποδηλωτική ένδειξη σύνδεσης με την κρεατινίνη του ορού (LOD>1.9) στο 13q13.1. Τα γονίδια MYO16, GAS6, IRS2 είναι τα λεγόμενα υποψήφια γονίδια αυτής της περιοχής, ενώ επίσης μεταξύ άλλων περιέχονται και τα γονίδια SLC10A2, SLC15A1, SOX1, COL4A1 και

TNFSF13B. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η περιοχή περιέχει επίσης αρκετά μεγάλα ncRNAs και πολλά micro RNAs.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 16.2 (16p12.3-16q12.2) επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των Bowden et al. και Österholm et al., ενώ η μελέτη των Igo et al. ανίχνευσε σήμα σύνδεσης στο χρωμοσωμικό τμήμα 16q13 υποδεικνύοντας σύνδεση με ACR. Μεταξύ των ΣΕΓΣ που εξαιρέθηκαν, η μελέτη των Freedman et al. ανίχνευσε ένα LOD της τάξεως του 1.60 στο τμήμα 16q12.1 υποδεικνύοντας σύνδεση με την κρεατινίνη του ορού σε Αфро-Αμερικανούς. Κάποια από τα γονίδια που έχουν ήδη μελετηθεί περιλαμβάνουν τα MMP2, PRKCB, UMOD, FTO και IL4R, ενώ μεταξύ των γονιδίων που εδράζονται στη συγκεκριμένη περιοχή και δεν έχουν ακόμη μελετηθεί σε μελέτες γενετικής συσχέτισης υπάρχουν τα γονίδια SLC6A2, TMEM159, MAPK3, KIF22, ITGAX, ITGAM, ITGAL, CHD9, SLC5A11 και IL21R.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 17q24.3-17q25.3 αποτελεί μια καινούρια περιοχή αφού καμία από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική σύνδεση στη συγκεκριμένη περιοχή. Μόνο η μελέτη των Rogus et al. προσδιόρισε ένδειξη σύνδεσης στο χρωμόσωμα 17p στα 28cM. Από τις ΣΕΓΣ, μόνο η μελέτη των Chen et al. προσδιόρισε σύνδεση στο χρωμόσωμα 17q24 υποδεικνύοντας ένδειξη σύνδεσης με την CrCl και τον GFR που είναι ποσοτικοί φαινότυποι άμεσα συνδεδεμένοι με τη ΔΝ. Κάποια από τα γονίδια που εδράζονται στο συγκεκριμένο χρωμοσωμικό τμήμα είναι τα γονίδια KCNJ16, RNF213, SUMO2, TIMP2, SLC25A19, DNAH17, SLC16A3, TMEM104, SIRT7 και ITGB4.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 21q22.11-21q22.3 είναι ένα ακόμη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει μόνο τα ευρήματα του Bowden et al. ανιχνεύοντας ένδειξη σύνδεσης με τη ΔΝ όσον αφορά τις επιμέρους πρωτότυπες μελέτες. Επιπλέον, η μελέτη των Krolewski et al. προσδιόρισε ένα σήμα σύνδεσης με την έκκριση αλβουμίνης στο χρωμόσωμα 21p που ήταν ισχυρότερο στους διαβητικούς (DM-DM pairs) σε σύγκριση με την ανάλυση όλων των συγγενών (all relative pairs) υποδεικνύοντας τον καίριο ρόλο ενός διαβητικού περιβάλλοντος στην επίδραση των γονιδίων που εδράζονται στη συγκεκριμένη περιοχή. Κάποια από τα γονίδια που έχουν ήδη μελετηθεί περιλαμβάνουν τα γονίδια SOD1, SFRS15 και SIK1, ενώ κάποια από τα γονίδια που δεν έχουν ακόμα μελετηθεί είναι τα KCNE2, ITSN1, SETD4, KCNJ15, ERG, PDE9A, UMODL1-AS1, SLC19A1, DIP2A, PCNT, GART, SYNJ1, TIAM1, TTC3 και DIP2A.

Το χρωμοσωμικό τμήμα 22.1 είναι μια άλλη περιοχή την οποία ανέδειξε η μετα-ανάλυση επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα των Wessman et al. και Krolewski et al. Ειδικότερα, η ομάδα των Wessman et al. προσδιόρισε σημαντική ένδειξη σύνδεσης μεταξύ του δείκτη D22S420 και της ΔΝ (LOD=3.58) στην από κοινού ανάλυση οικογενειών καταγόμενων από

τη Φινλανδία, Δανία και Γαλλία, ενώ η ομάδα των Krolewski et al. προσδιόρισε στο χρωμόσωμα 22 στα 33 cM μια περιοχή με ένδειξη σύνδεσης με LOD=1.9 με το ACR σε διαβητικούς μόνο (Wessman et al. 2011, Krolewski et al. 2006). Η κυτταρογενετική περιοχή 22pter-q12.3 περιέχει εκτός από πάρα πολλά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και πολλά microRNAs, καθώς και επαναλήψεις λίγων αντιγράφων (low-copy repeats) και επιπλέον είναι επιρρεπής σε γονιδιακές ανακατατάξεις. Κάποια από τα υποψήφια γονίδια σύμφωνα με τη λίστα του HuGE Navigator είναι τα γονίδια COMT, BID, MMP11, GSTT1, ενώ υπάρχουν επίσης μεταξύ άλλων και τα γονίδια της οικογένειας των μεταφορέων διαλυμένων ουσιών (όπως SLC7A4, SLC2A11, SLC35E4, SLC5A1, SLC2A11, SLC5A4, SLC25A1), IL17RA, SERPIND1, GSTT2 και GSST2B.

Όσον αφορά το είδος των δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν για τη γενοτύπωση των ατόμων, σε τέσσερις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν μικροδορυφορικοί δείκτες και σε δυο μελέτες χρησιμοποιήθηκαν SNPs εισάγοντας μια πηγή ετερογένειας. Όμως, η ετερογένεια δεν θα πρέπει να αποδίδεται μόνο σε διαφορές στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών, αλλά επίσης και σε διαφορές λόγω διαφοράς εθνικοτήτων. Οι πληθυσμοί που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση είναι μεικτών εθνικοτήτων, καθώς τρεις μελέτες περιλαμβάνουν Καυκάσιους, μια μελέτη Αφρο-Αμερικανούς οι οποίοι έχουν 2.6-5.6 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ESRD σε σύγκριση με διαφορετικής εθνικότητας πληθυσμούς στις Ηνωμένες πολιτείες, μια μελέτη περιείχε American Indians και μια μελέτη περιλάμβανε πληθυσμούς μεικτής εθνικότητας. Η μελέτη, επίσης, των Österholm et al. περιείχε Φιλανδούς, οι οποίοι συνιστούν έναν ομοιογενή πληθυσμό λόγω της απομόνωσης και του φαινομένου του ιδρυτή με μια από τις υψηλότερες επιπτώσεις T1DM, χαρακτηριστικά που καθιστούν τη Φινλανδία έναν ιδανικό πληθυσμό όσον αφορά τη χαρτογράφηση γονιδίων Μεντελικών νόσων.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση αποκλείστηκαν οι ΣΕΓΣ που μελετούσαν ύπαρξη σύνδεσης με ποσοτικούς φαινοτύπους άμεσα συνδεδεμένους με τη νεφρική λειτουργία και συμπεριλήφθησαν μόνον οι πρωτότυπες μελέτες που μελετούσαν ύπαρξη σύνδεσης με τη ΔΝ άμεσα και όχι έμμεσα. Οι λόγοι είναι αρκετοί. Αρχικά, αν και η λευκωματουρία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι κύρια χαρακτηριστικά της ΔΝ που παρουσιάζουν οικογενειακή συνάθροιση ακόμη και σε μη διαβητικούς, το γενετικό τους υπόβαθρο δεν συσχετίζεται ακόμα και σε μη διαβητικούς. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να επιφέρει μεροληψία στα αποτελέσματα. Επιπλέον, η θεώρηση της ΔΝ ως διακριτό χαρακτηριστικό παρέχει αυστηρότερα κριτήρια ένταξης στη μετα-ανάλυση γιατί μειώνει την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, αφού ο GFR και ο ACR παρουσιάζουν αυξημένη διακύμανση τόσο



στον τρόπο υπολογισμού τους όσο και στη μέτρησή τους. Ειδικότερα, οι τιμές του GFR εξαρτώνται από την εξίσωση βάσει της οποίας υπολογίζονται και από άλλους παράγοντες, ενώ μετρήσεις ACR οι οποίες δεν επαναλαμβάνονται δεν είναι αξιόπιστες. Επιπλέον, οι συγκεκριμένοι φαινότυποι μπορεί να μην ανιχνεύουν πρώιμα στάδια της νόσου και η αντιϋπερτασική αγωγή μπορεί επίσης να μειώνει τη μεταβλητότητά τους υπονομεύοντας τις γενετικές επιδράσεις τους.

Αν και συμβατικά το HEGESMA βασίζεται σε χρωμοσωμικά τμήματα περίπου των 30 cM, μια ανάλυση με μήκη τμημάτων μικρότερα των 30 cM θα μπορούσε να παρέχει περισσότερες πληροφορίες σε περιοχές που πιθανόν εμφάνιζαν σύνδεση. Μια ανάλυση με περισσότερα από 120 χρωμοσωμικά τμήματα δεν έγινε εξαιτίας έλλειψης περιοχών με πραγματικά πολύ ισχυρή ένδειξη σύνδεσης. Το HEGESMA προς το παρόν δεν αναλύει τα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y και συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί κανένα συμπέρασμα για πιθανή σύνδεση στα συγκεκριμένα χρωμοσώματα.

Στη συγκεκριμένη ανάλυση δεν έγινε προσαρμογή των αποτελεσμάτων για έλεγχο πολλαπλών υποθέσεων, αφού η μετα-ανάλυση γονιδιακών σαρώσεων βάσει ετερογένειας είναι μια διερευνητική μη παραμετρική διαδικασία που εστιάζεται στη σχετική σημασία των περιοχών. Άλλοι περιορισμοί της μετα-ανάλυσης είναι η ποικιλία όσον αφορά την πυκνότητα των δεικτών τόσο εντός όσο και μεταξύ των μελετών και επίσης η έλλειψη ανάλυσης ισχύος. Επίσης, μεθοδολογία για την ανάλυση ισχύος δεν είναι ακόμα διαθέσιμη ή εδραιωμένη. Όμως, μια GWLS με επαρκή ισχύ μπορεί να ανιχνεύσει πολλών ειδών αλληλόμορφων (συχνούς SNPs, πολλούς σπάνιους SNPs, τυχαίες επαναλήψεις και κληρονομήσιμους δομικούς πολυμορφισμούς) σε μια περιοχή και η μετα-ανάλυση των γονιδιακών σαρώσεων αυξάνει περαιτέρω την ισχύ τους.

Η αξία χρήσης του HEGESMA είναι το γεγονός ότι είναι μια εξέλιξη της κλασικής μετα-ανάλυσης γονιδιακών σαρώσεων επειδή το HEGESMA υπολογίζει επίσης την ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους γονιδιακών σαρώσεων, προσδίδοντας στη μέθοδο περισσότερη ισχύ και κάνοντας τα αποτελέσματα περισσότερο εύρωστα.

Συμπερασματικά, η μετα-ανάλυση των γονιδιακών σαρώσεων ανέδειξε έξι χρωμοσωμικά τμήματα (7p22.3-7p15.3, 13q33.1-13q34, 16p12.3-16q12.2, 17q24.3-17q25.3, 21q22.11-21q22.3, 22q11.1-22q12.3) στατιστικά σημαντικά τόσο στην κύρια ανάλυση όσο και στις υπο-αναλύσεις αναλόγως του υποκείμενου διαβήτη ταυτόχρονα στις σταθμισμένες και μη αναλύσεις, εκ των οποίων δυο περιγράφηκαν για πρώτη φορά και ένα τμήμα παρέμεινε στατιστικά σημαντικό σε ευρυ-γονιδιωμικό επίπεδο σημαντικότητας. Δεδομένου των προαναφερθέντων περιορισμών της μεθόδου, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη

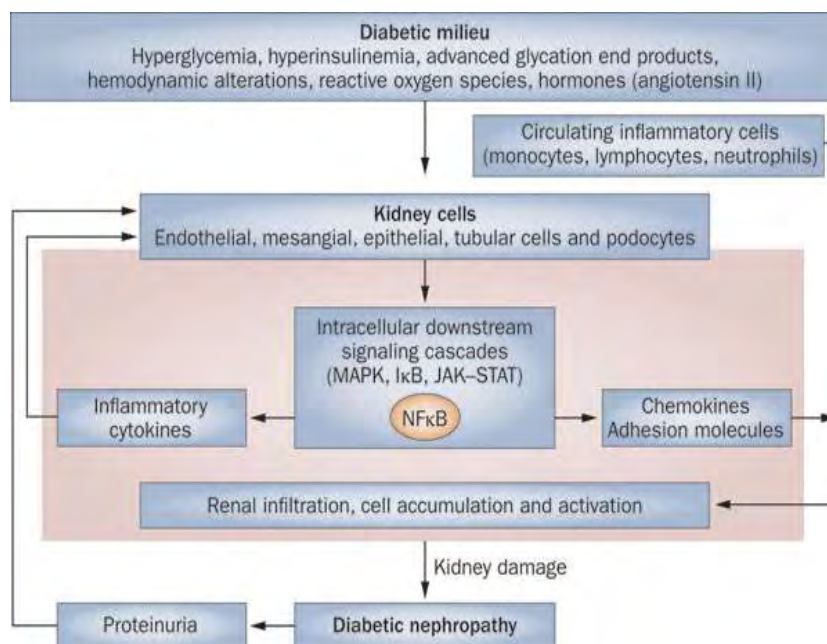
ότι είναι πιθανό σημαντικές περιοχές οι οποίες συμπεριλαμβάνουν πραγματικά υπεύθυνα γονίδια να μην έχουν προσδιοριστεί και αντίστοιχα κάποιες από τις περιοχές που ανέδειξε η μετα-ανάλυση να αποτελούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, η μετα-ανάλυση των γονιδιακών σαρώσεων παρέχει κάποιες ενδείξεις σύνδεσης με στόχο να κατευθύνει μελλοντικές μελέτες και εκτενέστερη μελέτη των υποψήφιων περιοχών.

## **Ειδικός Σκοπός 2: Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης όσον αφορά τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στη διαβητική νεφροπάθεια.**

Παρά την αδιαμφισβήτητη συμβολή αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραγόντων στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ και ενώ η νόσος δε θεωρείται νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος, πολυάριθμα δεδομένα μελετών υποδεικνύουν τον καίριο ρόλο ανοσολογικών και φλεγμονωδών μηχανισμών (Tuttle 2005). Στην προσπάθειά μας να διαφωτίσουμε τη συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, διεξήχθη μια σύνοψη πεδίου υποψήφιων γενετικών τόπων που συμπεριλαμβάνονται σε συγκεκριμένα μονοπάτια σύμφωνα με την ταξινόμηση της Εγκυκλοπαίδειας του Κιότο των Γονιδίων και των Γονιδιωμάτων (KEGG).

Η φλεγμονή συνιστά μια φυσιολογική απόκριση στον τραυματισμό και τη μόλυνση και είναι αναγκαία για την επούλωση των ιστικών βλαβών. Το σύμπτωμα ορόσημο της ΔΝ είναι η πρωτεϊνουρία, η οποία δεν αποτελεί μόνο απόδειξη της υποκείμενης σπειραματικής βλάβης, αλλά συνεισφέρει επίσης σε περαιτέρω σωληναριακή και διάμεση βλάβη εξαιτίας της μη φυσιολογικής διήθησης των πρωτεϊνών, καθώς και λόγω της ενεργοποίησης κυτταρικών αποκρίσεων στη νεφρική βλάβη καθαυτού σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα (Zandi-Nejad & Eddy 2004). *In vitro* μελέτες με κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου απέδειξαν ότι το φορτίο με πρωτεΐνες του πλάσματος ενεργοποίησε τη σύνθεση ενδοθηλίνης-1 (ET-1), της χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) και RANTES που προσελκύουν τα μονοκύτταρα/φαγοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα, καθώς η αλβουμίνη ενεργοποίησε την σωληναριακή γονιδιακή έκφραση και παραγωγή της ιντερλευκίνης-8, η οποία προσελκύει Τ λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Βλάβη στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επιδεινώνεται περαιτέρω από την αύξηση της επαναρόφησης νατρίου και του οξειδωτικού στρες (Zoja et al. 1998) (Tang et al. 2003). Η έκκριση κυτταροκινών από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα αυξάνεται από την παρουσία πρωτεϊνών υψηλού μοριακού βάρους και κυτταροκινών στο σπειραματικό διήθημα. Η διάμεση φλεγμονή και η διάμεση ίνωση μπορεί επίσης να προκύψουν ως αποτέλεσμα μεταβολών στην αιματική ροή και την έκκριση κυτταροκινών από τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα (Rutledge et al. 2010). Επιπλέον, η σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών λαμβάνει χώρα σε διάφορους τύπους νεφρικών κυττάρων (σπειραματικών, ενδοθηλιακών, σωληναριακών και μεσαγγειακών), καθώς επίσης και στα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα Τ λεμφοκύτταρα. Όλο και περισσότερες ενδείξεις

επίσης δείχνουν ότι άτομα που εμφανίζουν διαβήτη παρουσιάζουν χαρακτηριστικά φλεγμονής χρόνια πριν την έναρξη της νόσου, οι συνέπειες της οποίας αντανακλώνται και στη διαβητική νεφροπάθεια. Μελέτες πληθυσμών δείχνουν ότι παράμετροι φλεγμονής, όπως οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, είναι ισχυροί προβλεπτικοί παράγοντες όσον αφορά την εξέλιξη του διαβήτη (Εικόνα 16) (Navarro-González 2011).



**Εικόνα 16:** Μόρια και μονοπάτια φλεγμονωδών μηχανισμών στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας (Navarro-González 2011).

Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποδεικνύουν τον καίριο ρόλο των φλεγμονωδών μηχανισμών στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ επειδή οι τρέχουσες θεραπείες παρέχουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση. Πιο συγκεκριμένα, το μπλοκάρισμα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που συνιστά την κύρια θεραπεία επιλογής για τη ΔΝ παρέχει αντιφλεγμονώδη δράση δυνητικά υπεύθυνη για το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ειδικότερα, ο Utimura et al. έδειξαν ότι ένα ανοσοκατασταλτικό αντιφλεγμονώδες φάρμακο (mycorphenolate mofetic) εμπόδισε την ανάπτυξη αλβουμινουρίας και σπειραματικής βλάβης στην πειραματική ΔΝ, αποτέλεσμα μη σχετιζόμενο με καμία επίδραση στην σπειραματική αιμοδυναμική ή τον μεταβολικό έλεγχο (Utimura et al. 2003). Άλλες μελέτες ανέφεραν το αποτέλεσμα του χειμαιρικού αντισώματος anti-TNFα ινφλιξιμάμπης και της πεντοξιφυλλίνης, ενός αντιγόνου με σημαντικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες υποδεικνύοντας τη σημασία της ρύθμισης του TNF-α (Moriwaki et al. 2007). Μία επιπλέον ένδειξη είναι το γεγονός ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα που αποτελούνται κυρίως από μακροφάγα παρατηρούνται στο σπείραμα και στο διάμεσο ασθενών με ΔΝ υποδεικνύοντας

τη συμβολή της φλεγμονής στην εμφάνιση της ΔΝ. Συμπερασματικά, τα κύρια σημεία της φλεγμονής που είναι η διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, η αυξημένη έκκριση μορίων προσκόλλησης, χημειοκινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς επίσης και η αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό, παρατηρούνται στη ΔΝ, αν και ήπια, συγκρινόμενα με τις κλασικές φλεγμονώδεις παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

## **Υλικά και Μέθοδοι**

### Υποψήφιες μελέτες

Στην προσπάθειά μας να διαφωτίσουμε τη συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ, διεξήγαμε μια ανάλυση υποψήφιων μονοπατιών που εστιάζονται σε γονίδια που περιλαμβάνονται στα εξής μονοπάτια:

1. αλληλεπίδραση κυτταροκινών με τον υποδοχέα κυτταροκινών
2. παρουσίαση και επεξεργασία αντιγόνων
3. κυτταροτοξικότητας μεσολαβούμενης των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων
4. μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα των T κυττάρων
5. μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα των B κυττάρων και
6. μονοπάτι της τρανσενδοθηλιακής μετανάστευσης των λευκοκυττάρων

Χρησιμοποιήθηκε η ταξινόμηση των γονιδίων σε παθοφυσιολογικά μονοπάτια σύμφωνα με την Εγκυκλοπαίδεια Γονιδίων και Γονιδιωμάτων του Κιότο (KEGG) (Πίνακες 5,6).

**Πίνακας 5:** Τα μονοπάτια που συμμετέχουν στις ανοσιακές αποκρίσεις όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια.

---

#### **Cytokine-cytokine receptor interaction**

**BMP2, BMP4, BMP7, CCL2, CCL5, CCR5, EPO, GHR, IL10, IL1B, IL1R1, IL4, IL6, IL6R, IL8, LTA, TGFB1, TGFBR1, TGFBR2, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, VEGA**

#### **Antigen processing and presentation**

**HLA-A, HLA-B, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, LTA**

#### **Natural killer cell mediated cytotoxicity**

**BID, CASP3, HLA-A, HLA-B, ICAM1, NFAT5, PRKCB, TNF**

#### **T cell receptor signaling pathway**

**CTLA4, IL10, IL4, MALT1, NFAT5, NFKB1, TNF**

#### **B cell receptor signaling pathway**

**GSK3B, MALT1, NFAT5, NFKB1, PRKCB**

#### **Leukocyte transendothelial migration**

**GSK3B, MALT1, NFAT5, NFKB1, PRKCB**

#### **Other**

**GHRL, IL1RN, CCR2, ICAM4, CASP12, NOX4, NOX3, PRKCE, PRKCSH, MMP1, MMP3, MMP7, MMP8, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28, TNFRSF9, TNFRSF19**

---

**Πίνακας 6:** Ταξινόμηση των καθοριστών του ανοσοποιητικού συστήματος που συμπεριελήφθησαν στη σύνοψη πεδίου ανάλογα με τον βιολογικό τους ρόλο.

| <b>Immune determinants in diabetic nephropathy</b>  |
|---|
| <b>Chemokines and their receptors</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CCL2 (MCP-1) and its receptor CCR2</li> <li>• CCL5 (RANTES) and its receptor CCR5</li> <li>• IL8 (CXCL8)</li> </ul>  |
| <b>Adhesion molecules</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICAM1/ICAM4</li> <li>• <math>\alpha</math>-Actinin 4 (ACTN4)</li> <li>• CTNNB1</li> </ul>  |
| <b>Transcription factors</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuclear factor <math>\kappa</math>B (NFKB1)</li> <li>• NFAT5 (nuclear factor of activated T-cells 5)</li> </ul>  |
| <b>(Pro)Inflammatory cytokines and their receptors</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL1A, IL1B, IL6, IL1R1 and IL6R, IL12 and IL12RB1</li> <li>• TNF and TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF9, TNFRSF10, TNFRSF19</li> <li>• LTA (lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1)</li> <li>• BMP2, BMP4, BMP7</li> <li>• GHR, GHRL and GHSR</li> </ul>                    |
| <b>Genes of Major Histocompatibility Complex</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA-DRB1</li> <li>• HLA-DQB1</li> <li>• HLA-DQA1</li> <li>• HLA-A</li> <li>• HLA-B</li> <li>• HSPA1A</li> <li>• HSPA1B</li> <li>• HSPA1L</li> </ul>  |
| <b>Anti-inflammatory molecules</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL1RN</li> <li>• TGF<math>\beta</math>1, TGF<math>\beta</math>2 (usually as T cell inhibitor) and TGF<math>\beta</math>R1, TGF<math>\beta</math>R2</li> <li>• CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)</li> <li>• IL4</li> <li>• IL10</li> <li>• EPO</li> </ul> |
| <b>Paracaspase</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• MALT1</li> </ul>   |
| <b>Regulators of apoptosis</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• VEGFA, VEGFB, VEGFC</li> <li>• BID</li> <li>• CASP3, CASP12</li> </ul>   |
| <b>Enzymes</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYBA</li> <li>• PRKCB, PRKCE, PRKCSH</li> <li>• GSK3B</li> <li>• NOX1, NOX3, NOX4</li> <li>• MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28</li> </ul>                        |

Στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν όλες οι μελέτες γενετικής συσχέτισης που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα που αφορούν τα γονίδια που περιλαμβάνονται στα προαναφερθέντα μονοπάτια, καθώς επίσης και γονίδια με υψηλή συγγένεια με τα προαναφερθέντα.

Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση ήταν δημοσιευμένες στα Αγγλικά και καταχωρημένες στη βάση δεδομένων HuGE Phenopedia, όπως ανανεώθηκε την 1 Ιουλίου 2015 όσον αφορά τον όρο «διαβητική νεφροπάθεια». Επιπλέον, για λόγους πληρότητας ελέγχθηκε η βάση PubMed με κριτήριο τους όρους αναζήτησης: "diabetic nephropathy" AND "association" AND ("gene symbol" OR "gene name") (accessed on 1 July 2015). Επίσης, συγκεντρώθηκαν μελέτες GWAS από τις βάσεις δεδομένων HuGE Publit και NHGRI Catalog of Published Genome-Wide Association Studies που είχαν δημοσιευτεί μέχρι και τον Δεκέμβριο 2014. Μία τελευταία βάση δεδομένων που ελέγχθηκε ήταν η Genetic Association Database τον Μάρτιο 2013, καθώς μετά διακόπηκε η πρόσβαση σε αυτή. Τέλος, ελέγχθηκαν οι αναφορές όλων των επιλεγθέντων άρθρων και των μετα-αναλύσεων. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι περιλήψεις των άρθρων που είχαν συγκεντρωθεί προκειμένου να εκτιμηθεί η καταλληλότητά τους ώστε να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση.

Τα κριτήρια εισαγωγής τα οποία πρέπει να πληρούνται είναι τα εξής: 1) οι ασθενείς θα πρέπει να εμφανίζουν εμμένουσα μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματουρία με ή χωρίς διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, 2) οι μάρτυρες να είναι είτε διαβητικοί χωρίς λευκωματουρία και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είτε τελείως υγιείς, 3) να παρέχονται πλήρη γονοτυπικά δεδομένα ή συχνότητες αλληλόμορφων αποκλείοντας τα άρθρα που έχουν συγχωνεύσει γενοτύπους και 4) να αναφέρονται σε ανθρώπους. Ο διαβήτης μπορεί να είναι είτε τύπου I είτε τύπου II.

Οι μελέτες που αφορούσαν εξέλιξη της νόσου, τροποποίηση φαινοτύπου, απόκριση σε θεραπεία ή επιβίωση αποκλείστηκαν. Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, editorials, ανασκοπήσεις και άρθρα μη δημοσιευμένα στα Αγγλικά επίσης αποκλείστηκαν. Τέλος, μελέτες με διαφορετικούς ερευνητικούς σχεδιασμούς, όπως μελέτες γενετικής σύνδεσης επίσης αποκλείστηκαν. Η καταλληλότητα των άρθρων εκτιμήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές (MT, EZ), τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν και κάθε διαφωνία επιλύθηκε.

#### Εξαγωγή Δεδομένων

Από κάθε άρθρο συγκεντρώθηκαν οι εξής πληροφορίες: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, εθνικότητα, τύπος διαβήτη, χώρα και φαινότυπος. Τόσο για τους ασθενείς

όσο και για τους μάρτυρες καταγράφηκε ο αριθμός τους, η διάρκεια του διαβήτη, τα κριτήρια επιλογής και αν εφαρμόστηκαν τεχνικές εξομίωσης. Όσον αφορά τα γονοτυπικά δεδομένα, καταγράφηκαν είτε ο αριθμός των γενοτύπων είτε οι συχνότητες των αλληλόμορφων.

### Ανάλυση δεδομένων

Για κάθε πολυμορφισμό με πλήρη γονοτυπικά δεδομένα υπολογίστηκε ο γενικευμένος λόγος αναλογιών ( $OR_G$ ) και οι συσχετίσεις περιγράφονται ως γενικευμένος λόγος αναλογιών ( $OR_G$ ) με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Με βάση τα επιμέρους  $OR_G$  υπολογίστηκε ένα αθροιστικό  $OR_G$ . Για κάθε πολυμορφισμό για τον οποίο ήταν γνωστές αποκλειστικά οι συχνότητες αλληλόμορφων εξετάστηκε το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων (allele contrast). Όταν περισσότερες από 1 μελέτες εξέταζαν έναν πολυμορφισμό διεξαγόταν μετα-ανάλυση. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών σχετικά με το βαθμό συσχέτισης ελέγχθηκε με τη στατιστική δοκιμασία Q-statistic, το οποίο είναι ένα σταθμισμένο σύνολο των υψωμένων στο τετράγωνο αποκλίσεων των OR των επιμέρους μελετών από το αθροισμένο OR. Όταν τα ORs είναι ομογενή, το Q-statistic ακολουθεί μια κατανομή  $\chi^2$  με  $r-1$  ( $r$  είναι ο αριθμός των μελετών) βαθμούς ελευθερίας. Εάν η τιμή της πιθανότητας  $p$  είναι  $<0.10$ , τότε η ετερογένεια θεωρείται στατιστικά σημαντική. Η ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε με τη μέτρηση  $I^2$  [ $I^2=(Q-df)/Q$ ], η οποία είναι ανεξάρτητη του αριθμού των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην μετα-ανάλυση. Η μέτρηση  $I^2$  είναι δυνατό να λάβει τιμές μεταξύ 0% και 100%, με τις μεγαλύτερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερο βαθμό ετερογένειας (0% - 25%: καθόλου ετερογένεια, 25% - 50%: μετρίου βαθμού ετερογένεια, 50% - 75%: μεγάλου βαθμού ετερογένεια, 75% - 100%: μέγιστη ετερογένεια). Το αθροισμένο  $OR_G$  υπολογίστηκε με τη χρήση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων [random effects (REs, DerSimonian and Laird)]. Το μοντέλο RE υποθέτει μια αληθή ετερογένεια στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών ενσωματώνοντας στους υπολογισμούς μια μεταξύ-των-μελετών διακύμανση. Επομένως, όταν διαπιστώνεται η ύπαρξη στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, το αθροισμένο OR υπολογίζεται με το μοντέλο RE. Πιθανή ύπαρξη διαφοράς εκτιμώμενου μεγέθους των γενετικών επιδράσεων σε μελέτες μεγάλου και μικρού μεγέθους εκτιμήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας εξάρτησης Egger για την ασυμμετρία του γραφήματος κώνου. Δεδομένου ότι η εξέταση αυτή υστερεί σε στατιστική ισχύ, ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 10%. Η κατανομή των γονοτύπων στην ομάδα ελέγχου εξετάστηκε για συμφωνία με την προβλεπόμενη υπό την υπόθεση της ισορροπίας Hardy–Weinberg (HWE,  $P<0.05$ ). Μελέτες



που δεν πληρούσαν την ισορροπία HWE υποβλήθηκαν σε ανάλυση ευαισθησίας (Zintzaras & Lau, 2008a, Zintzaras & Lau, 2008b).

Στην ανάλυση ευαισθησίας, εξετάζεται η επίδραση στο εκτιμώμενο αποτέλεσμα μετά την εξαίρεση συγκεκριμένων μελετών. Οι αναλύσεις έγιναν με τα λογισμικά OpenMeta (Lau), Comprehensive Meta[Analyst] και StatsDirect (Microsoft Corp).

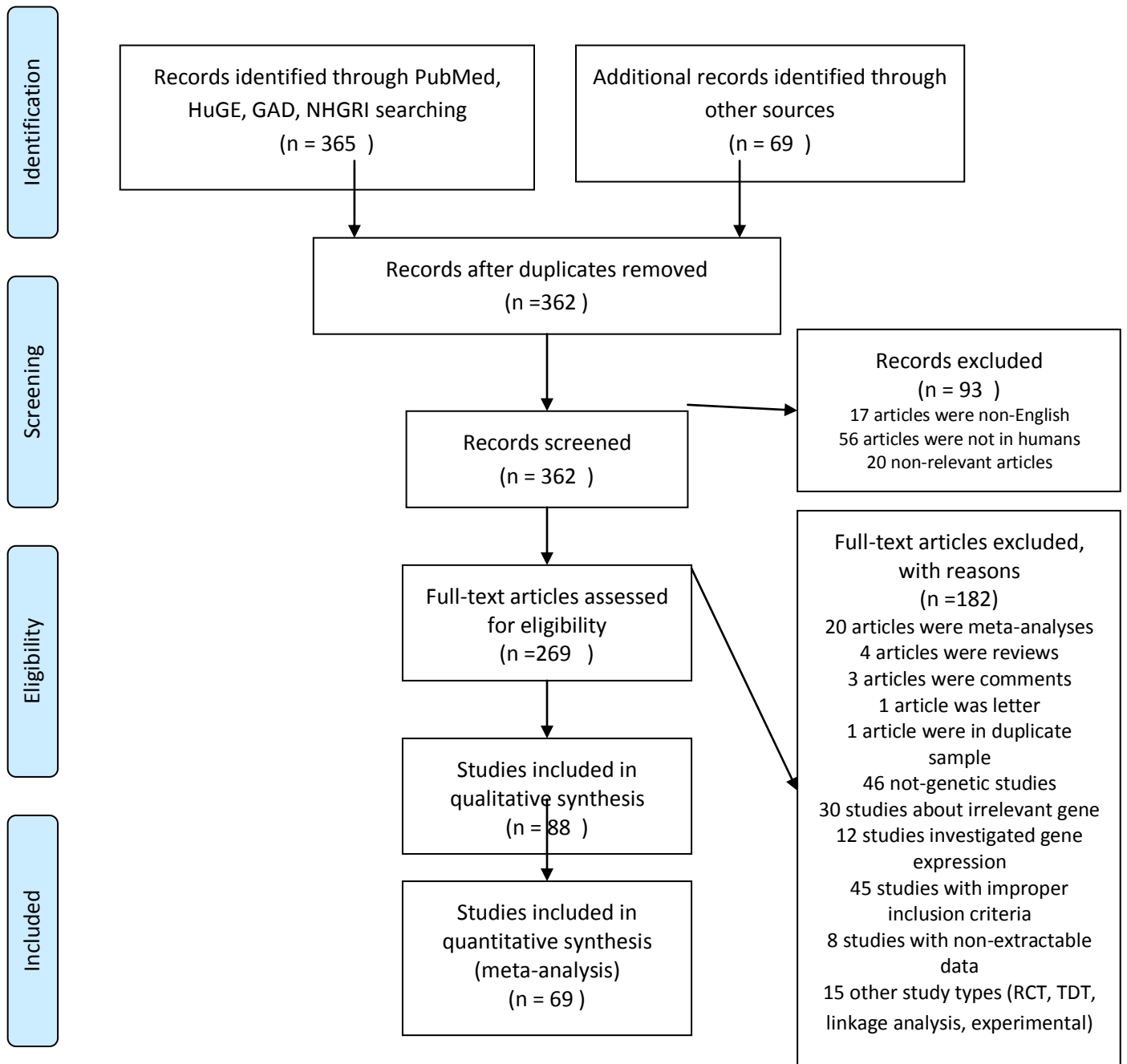
#### Αποτελέσματα

Η βιβλιογραφική αναζήτηση εντόπισε 365 τίτλους που πληρούσαν τα κριτήρια. Αφού μελετήθηκαν εκτενώς, 88 (103 μελέτες) άρθρα συμπεριελήφθησαν στην ποιοτική ανάλυση και 69 άρθρα στην ποσοτική ανάλυση. Στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί παρουσιάζονται εκτός των άλλων οι λόγοι αποκλεισμού των άρθρων (Διάγραμμα 2). Όταν ένα άρθρο παρείχε δεδομένα για περισσότερους του ενός πληθυσμούς, τότε κάθε πληθυσμός θεωρήθηκε και διαφορετική μελέτη. Συνολικά, μελετήθηκαν 75 υποψήφια γονίδια που ανήκουν σε 6 μονοπάτια και 443 πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν σε 103 μελέτες. Οι μελέτες περιλάμβαναν 12148 υγιή άτομα, 25180 διαβητικούς ασθενείς χωρίς ίχνη νεφρικής νόσου και 27809 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### Χαρακτηριστικά Μελετών

Τα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης και τα αποτελέσματα συσχέτισης των πολυμορφισμών παραθέτονται στο Παράρτημα (Πίνακας 20). Οι μελέτες διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς διαφορετικής εθνολογικής προέλευσης: 54 μελέτες σε Καυκάσιους, 35 μελέτες σε Ασιάτες (εκ των οποίων οι 22 σε Ανατολικούς Ασιάτες), 8 σε Αφρικανούς και 4 μελέτες σε εθνολογικά μεικτούς πληθυσμούς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 54.5 χρόνια, ενώ των ασθενών μόνο με διαβήτη και των υγιών ατόμων ήταν 53.4 και 51.6, αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια του διαβήτη στην περίπτωση των ασθενών ήταν 19,9 χρόνια, ενώ των ατόμων με διαβήτη 18.6 χρόνια. Η κατανομή των γενοτύπων δεν υπάκουε στον νόμο Hardy-Weinberg σε 25 μελέτες, ενώ για 19 μελέτες δεν υπήρχε δυνατότητα ελέγχου.

**Διάγραμμα 2:** Διάγραμμα ροής όλων των ανακτηθέντων άρθρων και επεξήγηση των λόγων αποκλεισμού μελετών.



### Αποτελέσματα συσχετίσεων

Στις αναλύσεις στις οποίες υπολογίστηκε ο γενικευμένος λόγος αναλογιών (OR<sub>G</sub>) στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν για τους πολυμορφισμούς IL1B (rs1143634), HSPA1A (rs1008438, rs1043618), HSPA1B (rs1061581), BID (rs181390), PRKCSH (rs311778), TNF (-1031T>C) και οριακά του PRKCB στους ασθενείς έναντι των ατόμων με διαβήτη. Στις αναλύσεις μεταξύ των τριών ομάδων παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για τα παρακάτω γονίδια: CCR5 (rs1799987), ICAM1 (rs281432), IL6 (rs1800796), HSPA1A (rs1008438, rs1043618), HSPA1B (rs1061581), IL1B (rs1143634), CYBA (rs4673) and IL1A (rs1800587). Στους ασθενείς έναντι υγιών ατόμων, ICAM1 (rs281432), HSPA1A (rs1008438, rs1043618), HSPA1B (rs1061581), IL1B (rs1143634), CYBA (rs4673), GHRL (rs696217), TNF (-1031T>C) οριακά και IL1A (rs1800587).

Στο μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων ασθενών έναντι διαβητικών ατόμων σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν στα γονίδια GSK3B (rs17810235, rs11929668), IL1B (rs16944), IL6R (rs4845617, rs2228146), MALT1 (rs2874116), NFAT5 (rs17297207, rs11639947), TGFB2 (rs2799103), TNF (rs1800629), TGFB1 (rs2241715), MMP1 (rs11225422, rs521898, rs11225429), MMP2 (rs837543), MMP20 (rs2701967, rs2701968), MMP17 (rs7134349), MMP16 (rs2616493, rs17663841, rs17720271, rs1879199, rs17722407, rs10504848, rs10504846), MMP10 (rs11225417), MMP8 (rs7105686), NOX1 (rs2071756), MMP9 (D20S838). Στο μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων ασθενών έναντι υγιών ατόμων σημαντικές συσχετίσεις σημειώθηκαν στα γονίδια IL6R (rs2228146), MALT1 (rs2874116) και HLA-DQA1 (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7:** Κύρια χαρακτηριστικά της σύνοψης πεδίου των γονιδίων που συμβάλλουν στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος και της προδιάθεσης εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.

| No. of single associations | No. of meta-analyses | No. of data sets | Threshold for meta-analysis | No. of significant associations | No. of significant meta-analyses |
|----------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>378</b>                 | 162                  | 103              | 2                           | 60 (21)                         | 71 (50)                          |

### Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

Συνολικά, 138 γενετικοί πολυμορφισμοί εξετάστηκαν σε δυο ή περισσότερες μελέτες και άρα μετα-αναλύθηκαν. Οι πίνακες 8-12 παραθέτει τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων τα οποία είναι ενδεικτικά της συσχέτισης του εκάστοτε πολυμορφισμού με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ.

Στις κύριες αναλύσεις στις οποίες υπολογίστηκε ο γενικευμένος λόγος αναλογιών, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν όσον αφορά τους πολυμορφισμούς **CCL2** rs3917887 (OR, 2.08; 95% CI, 1.61 - 2.68), **CCR5** rs1799987 (OR, 0.69; 95% CI, 0.53 - 0.91), **IL6** rs1800796 (OR, 1.56; 95% CI, 1.05 - 2.32), **IL8** rs4073 (OR, 1.60; 95% CI, 1.23 - 2.09), **EPO** rs1617640 (OR, 1.64; 95% CI, 1.43 - 1.89), **IL1B** rs16944 (OR, 1.77; 95% CI, 1.32 - 2.37), **IL10** rs1800871 (OR, 0.73; 95% CI, 0.58 - 0.93), **IL1RN** 86 bp VNTR στο εσώνιο 2 (OR, 2.16; 95% CI, 1.00 - 4.65), **GHRL** rs696217 (OR, 0.44; 95% CI, 0.24 - 0.81) and **MMP9** rs17576 (OR, 1.95; 95% CI, 1.51 - 2.52) καθώς επίσης και IL1A rs1800587 (OR, 2.09; 95% CI, 1.49 - 2.92) στους ασθενείς έναντι διαβητικών ατόμων.

Στις αναλύσεις τριών ομάδων, δηλαδή υγιών έναντι διαβητικών έναντι ασθενών στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τους πολυμορφισμούς IL10 rs1800871 (OR, 1.29; 95% CI, 1.11 - 1.50) and TGFB1 rs1800470 (OR, 1.47; 95% CI, 1.24 - 1.75) and rs1800469 (OR, 1.22; 95% CI, 1.07 - 1.39). Ενώ στις αναλύσεις υγιών έναντι ασθενών στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σημειώθηκαν για τους πολυμορφισμούς CCR5 rs1799987 (OR, 0.52; 95% CI, 0.41 - 0.66), IL10 rs1800871 (OR, 1.35; 95% CI, 1.09 - 1.68), TGFB1 rs1800470 (OR, 1.73; 95% CI, 1.46 - 2.04), TGFB1 rs1800469 (OR, 1.33; 95% CI, 1.10 - 1.60) και IL1RN 86 bp VNTR στο εσώνιο 2 (OR, 3.41; 95% CI, 1.93 - 6.00).

Στο μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων στους ασθενείς έναντι διαβητικών ατόμων, σημαντικές συσχετίσεις σημειώθηκαν στους πολυμορφισμούς IL1RN (86 bp VNTR in intron 2), VEGFA (rs2146323), MMP3 (rs650108, rs756544, rs11225434, rs12804136, rs7117506, rs12801529, rs10895365, rs1034375, rs7126392, rs12792871, rs7926920, rs17099622, rs1010698, rs12277638, rs4754884, rs595840, rs639752, rs520540, rs3025066, rs591058, rs602128, rs679620, rs678815, rs3025090, rs645419, rs610950, rs613804, rs615098, rs626750, rs629946, rs641857, rs1034374), MMP12 (rs586701, rs615932, rs660599, rs674546, rs660727, rs484171, rs686375, rs626729, rs505770, rs476391, rs644552, rs651159, rs652438, rs1277718, rs501371, rs636648, rs1940937, rs11225445). Ενώ σύμφωνα με το ίδιο μοντέλο στους ασθενείς έναντι υγιών ατόμων σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα για τους πολυμορφισμούς IL12RB1 (rs372889), PRKCE (rs6743119) και TNFRSF19 (rs9510795). Παρόλα αυτά επειδή τα αποτελέσματα βασίζονται σε ένα μικρό αριθμό μελετών (δύο έως 10 μελέτες), τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν προσεκτικά (Πίνακας 7).

### Μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης

Από τις δεκαπέντε διαθέσιμες ΜΕΓΣ όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια, μόνο δύο εξ αυτών συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση, αφού οι υπόλοιπες μελέτες αναφέρονταν σε μη σχετικά γονίδια ή δεν παρείχαν πλήρη γονοτυπικά δεδομένα.

### Δυνητική μεροληψία

Οι αναλύσεις ευαισθησίας μετά τον αποκλεισμό των μελετών που δεν υπάκουαν στον νόμο Hardy-Weinberg άλλαξαν ορισμένα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στις αναλύσεις ασθενών έναντι διαβητικών ατόμων οι πολυμορφισμοί CCR5 (rs1799987) και IL6 (rs1800796), ενώ στις αναλύσεις ασθενών έναντι υγιών ατόμων ο πολυμορφισμός TGFB1 (rs1800470). Επιπλέον, καμία διαφορά στις επιδράσεις των γονιδίων δεν παρατηρήθηκε στις μεγάλες σε σύγκριση με τις μελέτες μικρού δείγματος εκτός από την περίπτωση του TGFB1 (rs1800469) στους ασθενείς έναντι των διαβητικών ατόμων και των VEGFB (rs12366035), IL12A (rs583911, IL12A\_6489, rs2243135) σύμφωνα με το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων στους ασθενείς έναντι των διαβητικών ατόμων. Όσον αφορά την ετερογένεια μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, καθώς σε 33 από τις 77 μελέτες με πλήρη γονοτυπικά δεδομένα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Το συγκεκριμένο μοντέλο είναι περισσότερο συντηρητικό.

**Πίνακας 8:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε διαβητικούς έναντι νεφροπαθών με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| Διαβητικοί έναντι Νεφροπαθών |                             |            |             |                         |                    |             |             |                    |                |                |
|------------------------------|-----------------------------|------------|-------------|-------------------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------|----------------|----------------|
| GENE                         | VARIANT                     | RS         | Studies (n) | Νεφροπαθών/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL      | 95% UL      | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>G</sub> | P <sub>E</sub> |
| <b>CCL2</b>                  | Ins./Del. (D>I)             | rs3917887  | 2           | 336/347                 | 2,08               | 1,61        | 2,68        | 0,00               | 0,32           | na             |
| <b>CCR5</b>                  | -59029 A>G                  | rs1799987  | 8           | 2125/2127               | 0,69               | 0,53        | 0,91        | 83,21              | 0,00           | 0,04           |
|                              |                             | All in HWE | 6           | 1789/1780               | 0,79               | 0,60        | 1,03        | 80,27              | 0,00           | 0,07           |
| <b>IL6</b>                   | -634C>G                     | rs1800796  | 2           | 580/332                 | 1,30               | 0,86        | 1,96        | 39,75              | 0,20           | na             |
|                              |                             | All in HWE | 1           | 292/162                 | 1,56               | 1,05        | 2,32        | na                 | na             | na             |
| <b>IL8</b>                   | -251 T>A                    | rs4073     | 2           | 336/347                 | 1,60               | 1,23        | 2,09        | 0,00               | 0,54           | na             |
|                              |                             | All in HWE | 1           | 240/255                 | 1,52               | 1,11        | 2,08        | na                 | na             | na             |
| <b>EPO</b>                   | G>T                         | rs1617640  | 3           | 1618/954                | <b>1,64</b>        | <b>1,43</b> | <b>1,89</b> | <b>0,00</b>        | <b>0,78</b>    | 0,03           |
| <b>IL1B</b>                  | C-511T                      | rs16944    | 2           | 268/312                 | 1,77               | 1,32        | 2,37        | 0,00               | 0,88           | na             |
| <b>IL10</b>                  | C-819T                      | rs1800871  | 2           | 539/425                 | 0,73               | 0,58        | 0,93        | 0,00               | 0,83           | na             |
|                              |                             | All in HWE | 1           | 515/402                 | 0,73               | 0,58        | 0,93        | na                 | na             | na             |
| <b>IL1RN</b>                 | 86 bp VNTR<br>IL1RN*1>2/3/4 | -          | 3           | 135/341                 | 2,16               | 1,00        | 4,65        | 70,99              | 0,03           | 0,13           |
| <b>GHRL</b>                  | Leu72Met                    | rs696217   | 2           | 307/297                 | 0,44               | 0,24        | 0,81        | 51,73              | 0,15           | na             |
| <b>MMP9</b>                  | Arg279Gln                   | rs17576    | 2           | 336/347                 | 1,95               | 1,51        | 2,52        | 0,00               | 0,74           | na             |
| <b>IL1A</b>                  | C-889T                      | rs1800587  | 2           | 283/310                 | <b>2,09</b>        | <b>1,49</b> | <b>2,92</b> | <b>0</b>           | <b>0,44</b>    | na             |

**Πίνακας 9:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε υγιείς έναντι νεφροπαθών με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| Υγιείς έναντι Νεφροπαθών |                             |            |             |                     |                    |        |        |                    |                |                |
|--------------------------|-----------------------------|------------|-------------|---------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| GENE                     | VARIANT                     | RS         | Studies (n) | Νεφροπαθών/Controls | RE OR <sub>e</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
| CCR5                     | -59029 A>G                  | rs1799987  | 2           | 643/793             | 0,52               | 0,41   | 0,66   | 30,43              | 0,23           |                |
| IL10                     | C-819T                      | rs1800871  | 2           | 539/773             | 1,35               | 1,09   | 1,68   | 0,00               | 0,93           | na             |
|                          |                             | All in HWE | 1           | 515/748             | 1,35               | 1,08   | 1,68   | 0,15               | 0,05           | na             |
| IL1RN                    | 86 bp VNTR<br>IL1RN*1>2/3/4 | -          | 2           | 40/261              | 3,41               | 1,93   | 6,00   | 0,00               | 0,56           | na             |
| TGFB1                    | T869C                       | rs1800470  | 6           | 814/1450            | 1,30               | 0,86   | 1,96   | 83,64              | 0              |                |
|                          |                             | All in HWE | 4           | 706/1103            | 1,73               | 1,46   | 2,04   | 0                  | 0,41           |                |
| TGFB1                    | -509 (C>T)                  | rs1800469  | 2           | 600/915             | 1,33               | 1,10   | 1,60   | 0                  | 0,48           | na             |

**Πίνακας 10:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε υγιείς έναντι διαβητικών έναντι νεφροπαθών με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| Υγιείς έναντι Διαβητικών έναντι Νεφροπαθών |            |            |             |                  |                    |        |        |                    |                |                |
|--|------------|------------|-------------|------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| GENE                                       | VARIANT    | RS         | Studies (n) | Νεφροπαθών/DC/HT | RE OR <sub>e</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
| IL10                                       | C-819T     | rs1800871  | 2           | 539/425/773      | 1,29               | 1,11   | 1,50   | 0,00               | 0,97           | na             |
|  |            | All in HWE | 1           | 515/402/748      | 1,29               | 1,11   | 1,50   | 0,13               | 0,04           | na             |
| TGFB1                                      | T869C      | rs1800470  | 5           | 770/787/1332     | 1,36               | 1,08   | 1,70   | 73.18919           | 0,01           |                |
|  |            | All in HWE | 4           |                  | 1,47               | 1,24   | 1,75   | 45,66              | 0,14           |                |
| TGFB1                                      | -509 (C>T) | rs1800469  | 2           | 600/612/915      | 1,22               | 1,07   | 1,39   | 0                  | 0,65           | na             |

**Πίνακας 11:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε διαβητικούς έναντι νεφροπαθών με βάση την κατανομή αλληλομόρφων.

| Διαβητικοί έναντι Νεφροπαθών βάσει συχνοτήτων αλληλίων |                          |            |   |           |             |             |             |      |
|--|--------------------------|------------|---|-----------|-------------|-------------|-------------|------|
| IL1RN  | 86 bp VNTR IL1RN*1>2/3/4 | -          | 2 | 206/252   | 2,91        | 1,64        | 5,16        | na   |
| VEGFA  | C>A                      | rs2146323  | 3 | 1176/1323 | <b>0,85</b> | <b>0,76</b> | <b>0,95</b> | 0,2  |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs756544   | 3 | 1640/1770 | 0,82        | 0,75        | 0,90        | 0,46 |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs11225434 | 3 | 1640/1770 | 0,83        | 0,75        | 0,91        | 0,46 |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs12804136 | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs7117506  | 2 | 820/885   | 0,76        | 0,60        | 0,98        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs12801529 | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs10895365 | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs1034375  | 3 | 3280/3540 | 0,76        | 0,64        | 0,91        | 0,38 |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs7126392  | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs12792871 | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs7926920  | 3 | 820/885   | 0,82        | 0,75        | 0,90        | 0,46 |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs17099622 | 2 | 820/885   | 1,66        | 1,12        | 2,46        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs1010698  | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs12277638 | 2 | 820/885   | 0,76        | 0,60        | 0,98        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs4754884  | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | WTAPP1                   | rs595840   | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | <u>MMP3, WTAPP1</u>      | rs639752   | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs520540   | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs3025066  | 2 | 820/885   | 1,61        | 1,15        | 2,25        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs591058   | 2 | 820/885   | 0,84        | 0,73        | 0,96        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs602128   | 2 | 820/885   | 0,82        | 0,72        | 0,94        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs679620   | 2 | 820/885   | 0,82        | 0,72        | 0,94        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs678815   | 2 | 820/885   | 0,82        | 0,72        | 0,94        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs3025090  | 2 | 820/885   | 0,76        | 0,60        | 0,98        | na   |
| MMP-3  | MMP3                     | rs645419   | 2 | 820/885   | 0,86        | 0,75        | 0,98        | na   |
| MMP-3  | -                        | rs610950   | 3 | 1640/1770 | 0,55        | 0,44        | 0,68        | 0,36 |



|               |        |            |   |           |      |      |      |      |
|---------------|--------|------------|---|-----------|------|------|------|------|
| <b>MMP-3</b>  | -      | rs613804   | 3 | 1640/1770 | 0,58 | 0,46 | 0,72 | 0.37 |
| <b>MMP-3</b>  | -      | rs615098   | 2 | 820/885   | 0,83 | 0,69 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-3</b>  | -      | rs626750   | 2 | 820/885   | 0,83 | 0,69 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-3</b>  | -      | rs629946   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-3</b>  | -      | rs641857   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-3</b>  | WTAPP1 | rs1034374  | 2 | 820/885   | 0,76 | 0,60 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs586701   | 2 | 820/885   | 0,83 | 0,69 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs615932   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs660599   | 2 | 820/885   | 0,83 | 0,69 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs674546   | 2 | 820/885   | 0,83 | 0,69 | 0,98 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs660727   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs484171   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs686375   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs626729   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs505770   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs476391   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs644552   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs651159   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs652438   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | MMP12  | rs1277718  | 2 | 820/885   | 0,53 | 0,34 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs501371   | 2 | 820/885   | 0,53 | 0,34 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs636648   | 2 | 820/885   | 0,60 | 0,44 | 0,81 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs1940937  | 2 | 820/885   | 0,77 | 0,64 | 0,93 | na   |
| <b>MMP-12</b> | -      | rs11225445 | 3 | 1640/1770 | 1,26 | 1,14 | 1,39 | 0.27 |

**Πίνακας 12:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μετα-αναλύσεων σε υγιείς έναντι νεφροπαθών με βάση την κατανομή αλληλομόρφων.

| Υγιείς έναντι Νεφροπαθών βάσει συχνότητας αλληλίων |              |           |             |                     |      |      |      |
|--|--------------|-----------|-------------|---------------------|------|------|------|
| Gene   | VARIANT      | RS        | Studies (n) | Νεφροπαθών/Controls | ORp  | LL   | UL   |
| IL12RB1  | not reported | rs372889  | 2           | 1674/1719           | 1,24 | 1,13 | 1,37 |
| PRKCE  | not reported | rs6743119 | 2           | 1674/1719           | 0,76 | 0,64 | 0,90 |
| TNFRSF19   | not reported | rs9510795 | 2           | 1674/1719           | 0,83 | 0,75 | 0,92 |

## Συζήτηση

Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η φλεγμονή συνεισφέρει καίρια στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ και θεωρείται ότι γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν μόρια που μεσολαβούν στις ανοσολογικές αντιδράσεις μπορεί να προσδίδουν είτε ευπάθεια είτε προστασία όσον αφορά την εμφάνιση ΔΝ μεταβάλλοντας τη λειτουργία τους ή/και την έκφρασή τους. Βάσει αυτής της λογικής αναλύθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες γενετικής συσχέτισης με σκοπό να καταλήξουμε σε ένα ασφαλέστερο συμπέρασμα όσον αφορά τη συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος και της φλεγμονής στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η συσχέτιση 75 γονιδίων που ανήκουν σε 6 υποψήφια μονοπάτια KEGG με τη διαβητική νεφροπάθεια. Το κύριο εύρημα της μετα-ανάλυσης συνίσταται στο ό,τι πολυμορφισμοί στα γονίδια **CCL2**, **CCR5**, **IL6**, **IL8**, **EPO**, **IL1B**, **IL10**, **IL1RN**, **GHRL**, **MMP9**, **TGFB1**, **VEGFA**, **MMP3**, **MMP12**, **IL12RB1**, **PRKCE**, **TNF**, **TNFRSF19** και **IL1A** σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας. Συνολικά, στη μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν 138 πολυμορφισμοί και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα προέκυψαν για τους εξής: **CCL2** (rs3917887), **CCR5** rs1799987, **IL6** rs1800796, **IL8** rs4073, **EPO** rs1617640, **IL1A** (rs1800587), **IL1B** rs16944, **IL10** rs1800871, **IL1RN** 86 bp VNTR in intron 2, **GHRL** rs696217, **MMP9** rs17576, **TGFB1** rs1800470 and rs1800469, **VEGFA** (rs2146323), **MMP3** (rs756544, rs11225434, rs12804136, rs7117506, rs12801529, rs10895365, rs1034375, rs7126392, rs12792871, rs7926920, rs17099622, rs1010698, rs12277638, rs4754884, rs595840, rs639752, rs520540, rs3025066, rs591058, rs602128, rs679620, rs678815, rs3025090, rs645419, rs610950, rs613804, rs615098, rs626750, rs629946, rs641857, rs1034374), **MMP12** (rs586701, rs615932, rs660599, rs674546, rs660727, rs484171, rs686375, rs626729, rs505770, rs476391, rs644552, rs651159, rs652438, rs1277718, rs501371, rs636648, rs1940937, rs11225445), **IL12RB1** (rs372889), **PRKCE** (rs6743119), **TNF** -863C>A και -1031T>C, **TNFRSF19** (rs9510795), επτά εκ των οποίων είναι ευρήματα από μια μόνο μελέτη και δεν προέκυψαν από μετα-ανάλυση.

Η **CCL2** είναι μια κυτταρίνη που συντίθεται από τους νεφρούς ως απόκριση σε αιμοδυναμικά ερεθίσματα (διατμητική τάση, αιματική ροή) ή ορμονικά ερεθίσματα (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη 1) με ισχυρότερη χημειοτακτική ενεργότητα για τα μονοκύτταρα μέσω ρύθμισης της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και ενεργοποιείται στη ΔΝ. Αποτελεί συνεπώς ένα εύλογο υποψήφιο γονίδιο για τη ΔΝ στην οποία η αύξηση της πίεσης του αίματος είναι συνήθους κατάσταση προκαλώντας διατμητικές τάσεις στο σπείραμα και επιπλέον εξαρτάται από τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II και της ενδοθηλίνης

1, ορμόνες οι οποίες αλληλοεπιδρούν αξιοσημείωτα με τους μηχανισμούς ρύθμισης της πίεσης του αίματος. Στη μετα-ανάλυση που διεξήχθη ο γονότυπος II έδειξε διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ σε σύγκριση με τους διαβητικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι σε πλήρη ομοφωνία με τα αποτελέσματα των Ahluwalia et al. (2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός επηρεάζει τη μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου, καθώς η αλληλουχία προσθήκης-έλλειψης βρίσκεται στο ιντρόνιο 1 του γονιδίου.

Το γονίδιο CCR5 εκφράζεται κυρίως από διηθούμενα T κύτταρα στο διάμεσο ιστό και το σπείραμα, αλλά δεν έχει ακόμα ανιχνευθεί στα σωληναριακά ή νεφρικά αγγειακά κύτταρα. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΝ στους φορείς του αλληλόμορφου -59029G είχαν περίπου 30% λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ΔΝ συγκρινόμενοι με τους μη φέροντες αυτό ή διαφορετικά το αλληλόμορφο -59029A είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΔΝ. Τα ίδια αποτελέσματα εξάγονται και αν συγκριθούν τα αποτελέσματα από τη σύγκριση υγιών ατόμων με άτομα που νοσούν από ΔΝ με μια μικρή αριθμητική διαφορά. Το εύρημα από τη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση βρίσκεται σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες εκτός από αυτές των Pettigrew et al. and Mlynarski et al. (Pettigrew et al. 2010, Mlynarski et al. 2005). Όλες οι μελέτες υπακούουν στην ισορροπία HWE. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός εδράζεται στον προαγωγέα του γονιδίου επηρεάζοντας την έκφρασή του και αυτό φαίνεται από το γεγονός ότι άτομα φορείς του -59029A παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του γονιδίου από τα περιφερικά μονοκύτταρα.

Όσον αφορά τις λειτουργίες της ιντερλευκίνης 6 (IL6) στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη φλεγμονή και την ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων, έχουν ενοχοποιηθεί σε μια ποικιλία νόσων που σχετίζονται με τη φλεγμονή συμπεριλαμβανομένου της ευπάθειας στον διαβήτη. Η συγκεκριμένη κυτοκίνη παράγεται κυρίως στις θέσεις οξείας και χρόνιας φλεγμονής συμπεριλαμβανομένου των μονοκυττάρων, των λεμφοκυττάρων, των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των κυττάρων του μεσάγγειου όπου εκκρίνεται στον ορό και επάγει τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω επαγωγής της μεταγραφής του υποδοχέα της IL6. Το εύρημα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης υποδεικνύει ότι ο γενικευμένος λόγος αναλογιών να αναπτύξει κανείς ΔΝ είναι 1.56 φορές υψηλότερος για τους φορείς του αλληλόμορφου -634G allele σε σύγκριση με τους μη φέροντες αυτό, αποτέλεσμα που υποστηρίζεται περαιτέρω και από το γεγονός ότι οι φέροντες το συγκεκριμένο αλληλόμορφο έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν υψηλότερη έκκριση IL6 στα περιφερικά μονοκύτταρα μετά από ενεργοποίηση με LPS (lipopolysaccharide) ή τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, αλλά βρίσκεται σε αντίφαση με το αποτέλεσμα

των Ng et al. (Ng et al. 2008). Αυτή η απόκλιση των αποτελεσμάτων μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική εθνική προέλευση των ατόμων, Ανατολικοί Ασιάτες έναντι Καυκάσιων και αυτό αντανακλάται στη διαφορετική συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου. Αξίζει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο εύρημα προέκυψε από μια μόνο μελέτη των οποίων οι μάρτυρες απέκλιναν από την ισορροπία HWE.

Η χημειοκίνη IL8 είναι μια από τους κύριους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απόκρισης. Η συγκεκριμένη χημειοκίνη εκκρίνεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους και έχει συγγένεια για δυο τύπους υποδοχέων, τους υποδοχείς CXCR1 και CXCR2 οι οποίοι υπάρχουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Λειτουργεί ως χημειοελκυστική κατέχοντας καίριο ρόλο στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο υπο-ενδοθηλιακό τοίχωμα των αγγείων και αποτελεί επίσης δυνητικό αγγειογενετικό παράγοντα που συμμετέχει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Από τη μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι ο γενικευμένος λόγος αναλογιών εμφάνισης ΔN είναι 1.6 φορές υψηλότερος για τους φορείς του αλληλόμορφου -251A σε σύγκριση με τους μη φέροντες αυτό το αλληλόμορφο, αποτέλεσμα σύμφωνο με το εύρημα των Ahluwalia et al. (2009). Ο πολυμορφισμός IL8 T-251A βρίσκεται σε μια ρυθμιστική περιοχή και αυξάνει την έκφραση του γονιδίου. Πράγματι, ο γονότυπος AA στη θέση -251 έχει συσχετισθεί με υψηλότερα επίπεδα IL8 ως απόκριση στο LPS σε σύγκριση με την απουσία αυτού του αλληλόμορφου και επίσης έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκκριση στα ούρα της IL8 σε ασθενείς με ΔN (Tashiro et al. 2002).

Η ερυθροποιητίνη (EPO), μια από τις ορμόνες που παράγονται στους νεφρούς, κατέχει έναν λειτουργικό ρόλο στην ενεργοποίηση των βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών και στην ερυθροποίηση και χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία της αναιμίας λόγω νεφρικής ανεπάρκειας ή χημειοθεραπείας. Επίσης, έχει δείξει ποικίλες δράσεις, όπως πολλαπλασιαστική, μεταναστευτική, αντι-αποπτωτική και αγγειογενετική δράση στο αγγειακό ενδοθήλιο που εκτίθεται σε υποξία. Η ερυθροποιητίνη επίσης μπλοκάρει τις ενεργές ρίζες οξυγόνου/αζώτου (ROS/RNS), αυξάνει την *in vivo* ενεργότητα των αντιοξειδωτικών πρωτεϊνών καταλάσης και υπεροξειδικής δισμουτάσης, όπως και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Η ερυθροποιητίνη επηρεάζει επίσης τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα, σε ένα μοντέλο εγκεφαλικού θανάτου με ερυθροποιητίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση των CXCL2 και CCL7. Πειραματικές μελέτες σε καλλιέργεια μακροφάγων έχουν δείξει ότι η EPO αναστέλλει τον NF-κΒ p65 και έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα TNF και NO. Ως συνέπεια, υποδηλώνεται ότι ίσως η EPO ελαττώνει την στρατολόγηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος μειώνοντας τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτοκινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Έχει βρεθεί στο πλάσμα και ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αναιμία είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό

τόσο του διαβήτη όσο και της χρόνιας νεφρικής νόσου κυρίως λόγω ανεπάρκειας της ερυθροποιητίνης και της ουρεμικής τοξικότητας και συνεπώς ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας. Η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε μια συσχέτιση του λειτουργικού πολυμορφισμού του προαγωγέα της EPO rs1617640 με τη ΔΝ, καθώς διαβητικοί με το αλληλόμορφο T έχουν 1.64 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΔΝ σε σύγκριση με τους μη έχοντες αυτό το αλληλόμορφο. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε ετερογένεια μεταξύ των τριών μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση ( $I^2=0\%$ ). Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των Tong et al. and Alwohhaib et al. όπου το αλληλόμορφο T σχετίζεται ισχυρά με ESRD (Tong et al. 2008, Alwohhaib et al. 2014).

Η ιντερλευκίνη 1 επάγει τον πολλαπλασιασμό των νεφρικών κυττάρων του μεσάγγειου και την παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Στην παθογένεση της ΔΝ αυτές οι δομικές αλλαγές είναι συχνά χαρακτηριστικά-ορόσημα που περιλαμβάνουν πάχυνση των σπειραματικών και σωληναριακών βασικών μεμβρανών, αύξηση στην ποσότητα σπειραματικής μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, καθώς και συσσώρευση σπειραματικής θεμέλιας ουσίας και μεσαγγειακών κυττάρων (Kimmelstiel-Wilson nodules). Ένα από τα γονίδια στη συστάδα της IL1 (IL-1 cluster) είναι η IL1B, η οποία παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Η συγκεκριμένη κυτοκίνη είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης και συμμετέχει σε ένα εύρος κυτταρικών διαδικασιών όπως κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και απόπτωση. Ο πολυμορφισμός C(-511)T μελετήθηκε σε δυο μελέτες εξάγοντας έναν γενικευμένο λόγο αναλογιών της τάξεως του 1.77 (95% CI 1,32-2,37) επιβεβαιώνοντας ευρήματα προηγούμενων μελετών. Η ομάδα των Tarnow et al. μόνο δεν υποστηρίζει τον επιβαρυντικό ρόλο του αλληλόμορφου T, μια μελέτη η οποία δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα μετα-ανάλυση επειδή κάποιοι ασθενείς με εμμένουσα πρωτεϊνουρία λαμβάνοντας αντιυπερτασική αγωγή είχαν AER<300 mg/24h (AER range=16-14 545 mg/24 h) την περίοδο που διεξήχθη η έρευνα (Tarnow et al. 2007). Στη μετα-ανάλυση όμως συμπεριελήφθησαν ως ασθενείς με ΔΝ μόνον οι ασθενείς οι οποίοι είχαν εμμένουσα μικρο/μακροαλβουμινουρία ακόμη και υπό αντιυπερτασική αγωγή. Η αντιφατική διαπίστωση της τελευταίας μελέτης ίσως οφείλεται στην αναλογία των υπερτασικών μαρτύρων (20%) επειδή αυτά τα άτομα εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΝ.

Η ιντερλευκίνη 10 (IL10) είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται πρωταρχικά από τα μονοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από T λεμφοκύτταρα. Αυτή η ανασταλτική κυτοκίνη έχει πλειοτροπικές επιδράσεις στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και της

φλεγμονής. Όσον αφορά τη συνεισφορά της στη ΔΝ, αυξημένες συστημικές συγκεντρώσεις αυτής έχουν ανιχνευτεί στον ορό διαβητικών ατόμων με νεφροπάθεια, και αλλαγές στα επίπεδά της συσχετίζονται με την έκταση της νεφρικής βλάβης στη ΔΝ (Wong et al. 2007). Μια σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού C-819T στην περιοχή του προαγωγέα ανέδειξε η μετα-ανάλυση δίνοντας έναν γενικευμένο λόγο αναλογιών της τάξεως του 0.73 υποδηλώνοντας όταν τα άτομα που φέρουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο T έχουν 27% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΔΝ σε σύγκριση με διαβητικούς μη φέροντας το συγκεκριμένο αλληλόμορφο. Αυτό το εύρημα είναι σε αντίθεση με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών μεταξύ υγιών και ασθενών όπως και υγιών έναντι διαβητικών έναντι ασθενών με ΔΝ, αφού οι τελευταίες δυο συγκρίσεις υποδεικνύουν έναν επιβαρυντικό ρόλο του αλληλόμορφου T. Ο λόγος αναλογιών ήταν 1.35 στους υγιείς έναντι ασθενών με ΔΝ και 1.29 στη σύγκριση των τριών ομάδων.

Η IL1RN αναστέλλει τις επιδράσεις της ιντερλευκίνης 1, της ιντερλευκίνη 1A, καθώς και της ιντερλευκίνης 1B ρυθμίζοντας ένα εύρος ανοσολογικών και φλεγμονωδών αποκρίσεων που σχετίζονται με την ιντερλευκίνη 1. Ένας πολυμορφισμός τυχαίων επαναλήψεων στο εσώνιο 2 αυτού του γονιδίου εξετάστηκε δίνοντας έναν οριακά στατιστικά σημαντικό γενικευμένο λόγο αναλογιών της τάξεως του 2.16 (95% CI 1,00-4,65) όταν συγκρίθηκαν διαβητικοί με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έναντι ασθενών και 3,41 (95% CI 1,9-6,00) όταν συγκρίθηκαν υγιή άτομα έναντι ασθενών και επίσης στατιστικά σημαντικό λόγο αναλογιών έδωσε και στο μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων με το αποτέλεσμα να είναι 2,91 (95% CI 1,64-5,16) όταν συγκρίθηκαν διαβητικοί με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έναντι ασθενών. Μεγαλύτερη συσχέτιση παρατηρήθηκε στη σύγκριση υγιών έναντι ασθενών υποδηλώνοντας ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός δεν εξαρτάται από την παρουσία διαβήτη για να ασκήσει τις επιδράσεις του. Αυτός ήταν και ο λόγος που έγιναν όλες οι δυνατές αναλύσεις, ώστε να αποκαλυφθούν ποια γονίδια είναι υπεύθυνα για τη ΔΝ ανεξαρτήτως παρουσία και τύπου διαβήτη, αν βέβαια υπάρχουν.

Η GHRL κωδικοποιεί την πρόδρομη πρωτεΐνη γκρελίνη-ομπεστατίνη η οποία διασπάται σε δυο πεπτίδια, τη γκρελίνη και την ομπεστατίνη. Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που ανοίγει την όρεξη και κατέχει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της ενέργειας, αν και αρχικά είχε προταθεί ότι η ομπεστατίνη δρα αντίθετα από την γκρελίνη, αλλά ακόμη δεν έχει ξεκαθαριστεί. Ανάλυση με real-time PCR επιβεβαίωσε την έκφραση της γκρελίνης σε ποικιλία κυτταρικών τύπων όπως τα ανθρώπινα T λεμφοκύτταρα, τα B λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα και μερικές κυτταρικές σειρές λευχαιμικών κυττάρων (Baatar et al.

2011). Πολλές ενδείξεις αποκαλύπτουν την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της γκρελίνης και την ικανότητά της να μειώνει την έκφραση και παραγωγή πολλών προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως των IL1α, IL1β, IL6, TNFα. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι φέροντες το αλληλόμορφο A προστατεύονται καθώς έχουν 56% λιγότερες πιθανότητες να νοσήσουν από τους μη φέροντες αυτό.

Ο TGFβ1 είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη, η οποία έχει προταθεί ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη νεφρικής υπερτροφίας και στη συσσώρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε διαβητικούς προάγοντας τη σύνθεση κολλαγόνου, φιβρονεκτίνης και λαμινίνης, καθώς και αναστέλλοντας τη μεσολαβούμενη από μεταλλοπρωτεϊνάσες αποικοδόμηση της ECM. Η μαζική συσσώρευση φιβρονεκτίνης και η υπερβολική παραγωγή TGFβ1 στο μεσάγγειο του σπειράματος είναι κρίσιμοι δείκτες της διαβητικής νεφρικής ίνωσης που τελικά καταλήγει σε ΔΝ. Ένας από τους πολυμορφισμούς που προσδιορίστηκε στο συγκεκριμένο γονίδιο είναι ο πολυμορφισμός T869C (rs1800470) στην πολυμορφική περιοχή του εξωνίου 1 που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της λευκίνης από προλίνη. Στη μετα-ανάλυση αυτός ο πολυμορφισμός αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικός με τον γενικευμένο λόγο αναλογιών να ισούται με 1,73 (95% CI 1,46-2,04) στη σύγκριση υγιών έναντι ασθενών, ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε και στη σύγκριση των τριών ομάδων ακόμη και όταν συμπεριελήφθησαν μόνον οι μελέτες των οποίων οι μάρτυρες υπακούουν στην ισορροπία HWE δίνοντας ως αποτέλεσμα 1,47 (95% CI 1,24-1.75). Αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση ήταν μεγαλύτερη όταν ελήφθησαν υπόψη μόνον οι μελέτες των οποίων οι μάρτυρες υπακούουν στην ισορροπία HWE. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης επιβεβαιώνει τα ευρήματα των El Sherbini et al., Buraczynska et al. και Wong et al., αλλά όχι των Jahromi et al. και Babel et al. (El-Sherbini et al. 2013)(Buraczynska et al. 2007)(Wong et al. 2003)(Jahromi et al. 2010)(Babel et al. 2006). Εκτός από τον πολυμορφισμό rs1800470, στατιστικά σημαντικός ήταν και ο πολυμορφισμός rs1800469 τόσο στη σύγκριση υγιών έναντι ασθενών με ΔΝ, όσο και στην σύγκριση των τριών ομάδων.

Ο VEGFA είναι ένα γλυκοζυλιωμένο μιτογόνο που δρα εξειδικευμένα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει ποικίλες επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας σε νερό και πρωτεΐνες, της επαγωγής της αγγειογένεσης, της ανάπτυξης των ενδοθηλιακών κυττάρων, την προαγωγή της κυτταρικής μετανάστευσης, καθώς και την αναστολή της απόπτωσης. Παρόλα αυτά, όταν η αγγειακή διαπερατότητα γίνεται υπερβολική μπορεί αυτό το γεγονός να συνεισφέρει τόσο στις μακροαγγειακές όσο και στις μικροαγγειακές νόσους. Η σηματοδότηση του VEGFA επίσης μειώνει την έκφραση της νεφρίνης, η οποία ρυθμίζει την τριχοειδική διαπερατότητα πρωτεϊνών του πλάσματος



διατηρώντας την ακεραιότητα του διηθητικού φραγμού και η απώλειά της μπορεί να επιτείνει την απόκριση στην πρωτεϊνουρία κατά τη διάρκεια του διαβήτη. Ο πολυμορφισμός rs2146323 ο οποίος εδράζεται σε ιντρόνιο εξετάστηκε αν συσχετίζεται με τη ΔΝ καταλήγοντας σε ένα λόγο αναλογιών της τάξεως του 0,85 (95% CI 0,76-0,95) υποδεικνύοντας ότι οι φερόντες το αλληλόμορφο A έχουν 15% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΔΝ.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας συμμετέχουν στην αποικοδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού και συνιστούν τους κύριους ρυθμιστές της συσσώρευσης ECM στο σπείραμα, στα σωληνάρια και στο διάμεσο διατηρώντας καίριο ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης της ECM και της αποικοδόμησής της, μια ιστολογική βλάβη ορόσημο στη ΔΝ η οποία υπονομεύει τόσο τη δομική όσο και τη λειτουργική ακεραιότητα του νεφρού. Εξετάσθηκε η συσχέτιση 21 μελών της οικογένειας των μεταλλοπρωτεϊνών με τη ΔΝ και στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις προέκυψαν για πολυμορφισμούς των γονιδίων MMP3, MMP9 και MMP12. Όσον αφορά το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων, σημαντικές συσχετίσεις οι οποίες αντικατοπτρίζουν τον επιβαρυντικό ρόλο των μεταλλαγμένων αλληλόμορφων παρατηρήθηκαν για τους εξής πολυμορφισμούς (variants): rs17099622, rs3025066 του γονιδίου MMP3 και rs12808148, rs17368814, καθώς και rs11225445 του γονιδίου MMP12. Από όλους τους άλλους πολυμορφισμούς των γονιδίων MMP3 και MMP12, οι οποίοι επίσης έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα έδειξαν έναν προστατευτικό ρόλο έναντι της εμφάνισης ΔΝ. Τέλος, ο πολυμορφισμός rs17576 στο γονίδιο MMP9 επίσης φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με τη ΔΝ δίνοντας έναν γενικευμένο λόγο αναλογιών της τάξεως του 1,95 (95% CI 1,51-2,52).

Η IL12RB1 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1 η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων αιμοποιητίνης. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν τη σημασία αυτής της πρωτεΐνης, καθώς προάγει την ανθρώπινη αυτοανοσία και επιπλέον η ποικιλομορφία μεταξύ των ατόμων στην ενεργότητα του γονιδίου εισάγεται πλέον σε επιγενετικό, γενωμικό και επιπλέον σε επίπεδο ματίσματος mRNA. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης ήταν ένας συνολικός λόγος αναλογιών της τάξεως του 1,24 (95% CI 1,13-1,37) υποδεικνύοντας τον επιβαρυντικό ρόλο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου.

Η PRKCE (πρωτεϊνική κινάση C έψιλον) είναι μια από τις ισομορφές της οικογένειας των πρωτεϊνικών κινάσων C. Η συγκεκριμένη κινάση έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε ένα εύρος κυτταρικών λειτουργιών, όπως ενεργοποίηση νευρωνικών καναλιών, απόπτωση, καρδιοπροστασία από την ισχαιμία, απόκριση σε θερμικό σοκ, καθώς και εξωκύτωση της

ινσουλίνης. Η PKC φαίνεται να είναι ένας ενδοκυτταρικός στόχος κλειδί τόσο των μεταβολικών όσο και των αιμοδυναμικών διαταραχών βάσει πειραμάτων μεσαγγειακών κυττάρων τα οποία εκτίθενται σε μηχανική τάση. *In vitro* μελέτες επίσης μεσαγγειακών κυττάρων έχουν αποδείξει ότι αγωνιστές PKC αυξάνουν την παραγωγή συστατικών της ECM, ενώ αναστολείς αυτής εμποδίζουν την έκφραση του επαγόμενου από υπεργλυκαιμία TGFβ1, του κολλαγόνου και της φιβρονεκτίνης, παθολογικές καταστάσεις ορόσημα της ΔΝ. Συνεπώς, η ενεργοποίηση της PKC μπορεί να είναι κρίσιμα υπεύθυνη για την αυξημένη έκφραση συστατικών της ECM τόσο άμεσα όσο και μέσω της υπερέκφρασης του TGFβ1. Η μετα-ανάλυση αποκάλυψε τον προστατευτικό ρόλο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου του πολυμορφισμού rs6743119 με έναν συνολικό λόγο αναλογιών 0,76 (95% CI 0,64-0,90) σύμφωνα με το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων.

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) είναι μια πολυλειτουργική προφλεγμονώδης κυτοκίνη που εκκρίνεται κυρίως από τα μακροφάγα. Πολλές ενδείξεις δείχνουν ότι ο TNF έχει έναν καίριο ρόλο στην παθογένεση της ΔΝ εξαιτίας της άμεσης κυτταροτοξικότητάς του στα νεφρικά κύτταρα, την ενεργοποίηση κυτταρικών μονοπατιών που οδηγούν στην απόπτωση και τη νέκρωση, καθώς επίσης και την επαγωγή μεταβολών στην ενδοσπειραματική αιμοδυναμική, μείωση της σπειραματικής διήθησης, αύξησης της διαπερατότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρέμβασης στον σχηματισμό διακυτταρικών ινιδίων F-ακτίνης. Ο TNF προάγει επίσης το οξειδωτικό στρες μέσω ενεργοποίησης της οξειδάσης NADPH, γεγονός που οδηγεί στην αποδιοργάνωση του σπειραματικού τριχοειδικού τοιχώματος υπονομεύοντας τη διηθητική λειτουργία καταλήγοντας σε αυξημένη διαπερατότητα στην αλβουμίνη ανεξάρτητα από άλλες αιμοδυναμικές ανωμαλίες. Δυο πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο (-863C>A and -1031T>C) αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί βάσει όμως αποτελεσμάτων μιας μελέτης. Ένας από τους υποδοχείς του TNF είναι ο TNFRSF19, ο οποίος έχει περιγραφεί ως γονιδιακός στόχος της β-κατενίνης σε ανθρώπινα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα. Η μετα-ανάλυση εξέτασε τον πολυμορφισμό rs9510795 ο οποίος έδωσε ένα στατιστικό αποτέλεσμα ίσο με 0,83 (95% CI 0,75-0,92) όταν εξετάσθηκε το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων υποδεικνύοντας έναν προστατευτικό ρόλο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου.

Διαφορές μεταξύ των επιμέρους μελετών μπορεί να προέρχονται από μια σειρά μεθοδολογικών ζητημάτων, που είναι παρόντα στο σύνολο των μελετών γενετικής συσχέτισης όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια, όσον αφορά τον σχεδιασμό των μελετών, διαφορές στα κριτήρια εισαγωγής και τον ορισμό του φαινοτύπου, καθώς και διαφορές στα δείγματα στο σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-

ανάλυση. Επίσης, η μελέτη απλότυπων ή ειδικές αλληλεπιδράσεις εθνικότητας/φύλου μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών και περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να συμβάλλουν στην εξαγωγή ασφαλέστερων αποτελεσμάτων. Οι παρατηρηθείσες διαφορές μπορεί επίσης να αποδοθούν στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο ατόμων διαφορετικής εθνικότητας και κατάστασης νόσου. Συγκεκριμένα, κάποιες μελέτες σαν μάρτυρες χρησιμοποιούν υγιή άτομα ενώ κάποιες άλλες διαβητικούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ κάποιες άλλες και τις δυο κατηγορίες. Επιπλέον, μερικές μελέτες απαιτούν οι διαβητικοί ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία να έχουν ήδη εκδηλώσει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η συγκεκριμένη πάθηση ήταν προϋπόθεση σε μερικές μελέτες καθιστώντας τα κριτήρια επιλογής πιο αυστηρά επειδή σε αυτή την περίπτωση η μη ευπάθεια στη ΔΝ είναι ισχυρότερη σε σύγκριση με τους διαβητικούς χωρίς τη συγκεκριμένη μικροαγγειακή επιπλοκή. Επιπλέον, ίσως θα έπρεπε να ληφθεί υπόψη ο τύπος του υποκείμενου διαβήτη, καθώς ευρήματα από νεφρικές βιοψίες αποκάλυψαν μεγαλύτερη δομική ετερογένεια στους ασθενείς με T2DM. Παθολογικά δείγματα ΔΝ αποκάλυψαν συνήθως τυπική ΔΝ, αλλά άτυπα μικροσκοπικά ευρήματα ήταν πιο συχνά στους διαβητικούς με T2DM σε σύγκριση με τους T1DM. Αυτές οι ενδείξεις καταδεικνύουν ότι το γενετικό υπόβαθρο του T2DM είναι περισσότερο πολύπλοκο σε σύγκριση με το αντίστοιχο της ΔΝ λόγω T1DM. Πολλές καταστάσεις συνεισφέρουν σε αυτή την πολυπλοκότητα, όπως το γεγονός ότι ο T2DM εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τον T1DM, συνοδεύεται επίσης από άλλες συννοσηρότητες όπως μεταβολικό σύνδρομο και επιπλέον οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν περισσότερο χρόνο να επηρεάσουν τον φαινότυπο.

Συμπερασματικά, οι μετα-αναλύσεις έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για 66 πολυμορφισμούς σε δεκαοχτώ γονίδια. Παρόλα αυτά, αυτές οι θετικές συσχετίσεις προέρχονται από σύνθεση δεδομένων λίγων μελετών και συνεπώς τα αποτελέσματα θα πρέπει να μεταφραστούν με προσοχή. Σε μια πολυπαραγοντική νόσο, όπως η ΔΝ, η συσχέτιση μεμονωμένων πολυμορφισμών μπορεί να είναι μικρή και συχνά μη πληροφοριακή, ενώ η ανάλυση απλότυπων μπορεί να είναι πιο χρήσιμη. Δυστυχώς μια τέτοια ανάλυση δεν κατέστη δυνατή επειδή λίγες μελέτες εξέτασαν πολλαπλά αλληλόμορφα ταυτόχρονα ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Περαιτέρω μελέτες θα πρέπει να επιβεβαιώσουν τον ρόλο των γονιδίων που ανέδειξε η σύνοψη πεδίου. Παρόλα αυτά, η πρακτική εφαρμογή των ευρημάτων της παρούσας αγνωστικής από μεθοδολογική προσέγγιση σύνοψης πεδίου είναι άγνωστη προς το παρόν. Η διαβητική νεφροπάθεια αδιαμφισβήτητα δεν είναι μια κλασική φλεγμονώδης νόσος, παρόλο που τα

κύρια χαρακτηριστικά της φλεγμονής παρατηρούνται αν και ήπια σε σύγκριση με τις κλασικές φλεγμονώδεις νόσους. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν έφεραν τα επιθυμητά αποτελέσματα στην κλινική πρακτική και αυτός είναι ο λόγος της πλήρους έλλειψης ανοσοτροποποιητικής θεραπείας στη διαβητική νεφροπάθεια. Όμως, οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας παρουσιάζουν επίσης αντιφλεγμονώδη δράση, όπως για παράδειγμα η παρεμπόδιση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης η οποία έχει πλειοτροπικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Αν και τα ευρήματα της σύνοψης πεδίου μπορεί να μην έχουν εφαρμογή στην κλινική πρακτική προς το παρόν, συνεισφέρουν όμως στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και μπορεί να συνεισφέρουν στη βελτίωση των μέχρι τώρα θεραπευτικών στρατηγικών αλλά και να αποτελέσουν το έναυσμα για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που θα στοχεύουν στη φλεγμονή σε κάθε στάδιο της νόσου.

### **Ειδικός Σκοπός 3: Σύνοψη πεδίου και μετα-ανάλυση των μελετών γενετικής συσχέτισης με στόχο των προσδιορισμών των σημαντικών γενετικών τόπων συνδεδεμένων με τη διαβητική νεφροπάθεια.**

Η διαβητική νεφροπάθεια έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία ως αποτέλεσμα της συνεργιστικής επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γενετική επίδραση της νόσου αποδεικνύεται τόσο από την οικογενειακή ομαδοποίησή της, όσο και από τους διαφορετικούς ρυθμούς επιπολασμού ανάλογα με την εθνικότητα. Η πρόοδος όσον αφορά τον προσδιορισμό της υποκείμενης γενετικής αρχιτεκτονικής δεν αποδείχτηκε καθόλου εύκολη με την αντίληψη ότι ένα μόνο γονίδιο με μεγάλη επίδραση δεν υπάρχει. Έχουν προσδιοριστεί πολυάριθμα προδιαθεσικά αλληλόμορφα, το καθένα με μικρή επίδραση και τα οποία συνολικά συνεισφέρουν στην εκδήλωση της νόσου.

Όσον αφορά τις μελέτες υποψήφιου γονιδίου, αν και μοιάζουν ελκυστικές στην πραγματικότητα περιορίζονται λόγω της ελλιπούς κατανόησης των μοριακών μηχανισμών της διαβητικής νεφροπάθειας. Επιπλέον, ένα άλλο πρόβλημα με τις μελέτες υποψήφιων γονιδίων είναι η περιορισμένη τους ισχύ όσον αφορά την ανίχνευση κοινών πολυμορφισμών οι οποίοι έχουν μικρή επίδραση στη γενετική προδιάθεση της νόσου, αν και τέτοιοι πολυμορφισμοί μπορεί να ευθύνονται για πολύ περισσότερη μεταβλητότητα στην επίπτωση της νεφροπάθειας μεταξύ ασθενών. Ένα ακόμη πρόβλημα συνιστά το γεγονός ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που διεξήχθησαν είχαν μικρό δείγμα και περιορισμένη ισχύ ώστε να ανιχνεύσουν μια σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών. Αυτό σημαίνει ότι αν και στατιστικά σημαντικές τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα έτειναν να υπερτονίζονται, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται. Τέλος, αρκετές μελέτες, τουλάχιστον στην αρχή, δεν επιβεβαίωναν τα αποτελέσματα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή δεν εφάρμοζαν διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, όπως στην περίπτωση των μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης. Μια προσέγγιση ώστε να ξεπεραστούν οι ανεπάρκειες μεμονωμένων μελετών και να εκτιμηθεί εμπεριστατωμένα η συνολική επίδραση του εκάστοτε πολυμορφισμού στην ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας είναι να διεξαχθεί μια μετα-ανάλυση αυτών των μελετών συνθέτοντας αποτελέσματα πολλών μελετών διαφορετικών εθνικοτήτων.

## Υλικά και Μέθοδοι

### Επιλογή των μελετών

Όλες οι δημοσιευμένες ΜΓΣ μέχρι τις 18 Ιανουαρίου 2016 προσδιορίστηκαν με συστηματική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων HuGE PubLit και PubMed. Το κριτήριο αναζήτησης στη βάση δεδομένων PubMed συμπεριέλαβε τους όρους: ("diabetic nephropathy" OR "diabetic ESRD") AND ("genetic association" OR "gene" OR "variant" OR "polymorphism") έχοντας ως φίλτρο τις μελέτες που αφορούσαν ανθρώπους.

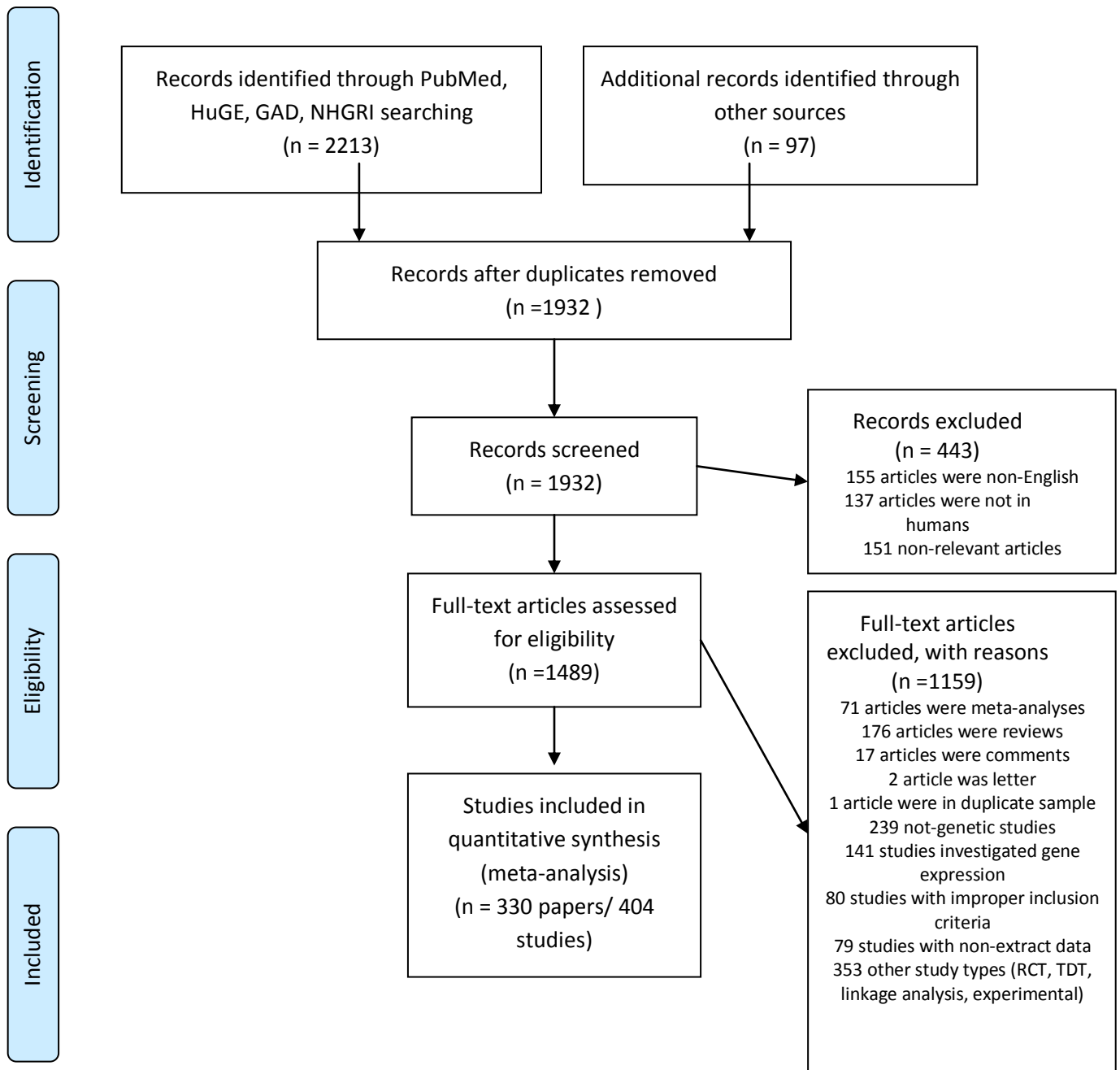
Οι επιλέξιμες μελέτες αξιολογήθηκαν έναντι των ακόλουθων κριτηρίων συμπερίληψης: 1) μελέτη με πάσχοντες από κλινικά διαγνωσμένη διαβητική νεφροπάθεια και μάρτυρες ελεύθεροι ΔΝ είτε διαβητικοί είτε υγιείς, 2) διαθέσιμη πληροφορία σχετικά με τους γονοτύπους ή τα αλληλόμορφα, 3) χρήση επαληθευμένων μοριακών μεθόδων για γονοτύπωση, και 4) διεξαγωγή σε ανθρώπινο πληθυσμό. Σε μελέτες που εξέτασαν πρόγνωση ή βαρύτητα του νοσήματος συμπεριελήφθησαν τα στοιχεία από τη στιγμή ένταξης με την προϋπόθεση ότι αποτελούσαν μια μελέτη ασθενών – μαρτύρων η οποία πληρούσε όλα τα παραπάνω κριτήρια. Αναφορές περιστατικών και άρθρα ανασκόπησης εξαιρέθηκαν.

Επιπλέον, τα πλήρη κείμενα και τα συμπληρωματικά υλικά των διαθέσιμων μελετών ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (ΜΕΓΣ-GWAS) στη διαβητική νεφροπάθεια (από τις βάσεις HuGE PubLit και NHGRI Catalog of Published Genome-Wide Association Studies) εξετάστηκαν συστηματικά για την ανεύρεση δεδομένων σχετικών με τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαβητική νεφροπάθεια.

### Εξαγωγή των δεδομένων

Σε κάθε μελέτη καταγράφηκαν οι ακόλουθες πληροφορίες: πρώτος συγγραφέας, περιοδικό δημοσίευσης της εργασίας, έτος δημοσίευσης, εθνικότητα του μελετώμενου πληθυσμού, δημογραφικά στοιχεία, κλινικά χαρακτηριστικά, κριτήρια εξομίωσης με τους μάρτυρες και ο αριθμός πασχόντων και μαρτύρων για τον κάθε γονότυπο. Με εκτεταμένες αναζητήσεις σε βιοπληροφορικές βάσεις δεδομένων προσδιορίστηκαν οι αριθμοί *rs-numbers*, οι χρωμοσωμικές θέσεις και οι αλλαγές νουκλεοτιδίων για όλους τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς.

**Διάγραμμα 3:** Διάγραμμα ροής όλων των ανακτηθέντων άρθρων και επεξήγηση των λόγων αποκλεισμού μελετών.



## Ανάλυση των δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία αντίστοιχη της περιγραφόμενης στο τμήμα του ειδικού σκοπού 2 της παρούσας διατριβής, με τη μοναδική διαφορά να έγκειται στο γεγονός ότι ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός μελετών ανά πολυμορφισμό για τον οποίο διεξήχθη μετα-ανάλυση ήταν τρεις και όχι δυο μελέτες. Για κάθε πολυμορφισμό με πλήρη γονοτυπικά δεδομένα υπολογίστηκε ο γενικευμένος λόγος αναλογιών ( $OR_G$ ) και οι συσχετίσεις περιγράφονται ως γενικευμένος λόγος αναλογιών ( $OR_G$ ) με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Με βάση τα επιμέρους  $OR_G$  υπολογίστηκε ένα αθροιστικό  $OR_G$ . Για κάθε πολυμορφισμό για τον οποίο ήταν γνωστές αποκλειστικά οι συχνότητες αλληλόμορφων εξετάστηκε το μοντέλο αντίθεσης αλληλόμορφων (allele contrast). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών σχετικά με το βαθμό συσχέτισης ελέγχθηκε με τη στατιστική δοκιμασία Q-statistic, το οποίο είναι ένα σταθμισμένο σύνολο των υψωμένων στο τετράγωνο αποκλίσεων των  $OR$  των επιμέρους μελετών από το αθροισμένο  $OR$ . Όταν τα  $OR$ s είναι ομογενή, το Q-statistic ακολουθεί μια κατανομή  $\chi^2$  με  $r-1$  ( $r$  είναι ο αριθμός των μελετών) βαθμούς ελευθερίας. Εάν η τιμή της πιθανότητας  $p$  είναι  $<0.10$ , τότε η ετερογένεια θεωρείται στατιστικά σημαντική. Η ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε με τη μέτρηση  $I^2$  [ $I^2=(Q-df)/Q$ ], η οποία είναι ανεξάρτητη του αριθμού των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην μετα-ανάλυση. Η μέτρηση  $I^2$  είναι δυνατό να λάβει τιμές μεταξύ 0% και 100%, με τις μεγαλύτερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερο βαθμό ετερογένειας (0% - 25%: καθόλου ετερογένεια, 25% - 50%: μετρίου βαθμού ετερογένεια, 50% - 75%: μεγάλου βαθμού ετερογένεια, 75% - 100%: μέγιστη ετερογένεια). Το αθροισμένο  $OR_G$  υπολογίστηκε με τη χρήση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων [random effects (REs, DerSimonian and Laird)], γιατί το συγκεκριμένο μοντέλο είναι περισσότερο συντηρητικό. Ο υπολογισμός του αθροισμένου  $OR_G$  έγινε με τη χρήση ενός παράγοντα στάθμισης ( $w_i$ ), ο οποίος ορίστηκε ως το αντίστροφο της διακύμανσης του  $\ln OR_G$  κάθε μελέτης. Το μοντέλο RE υποθέτει μια αληθή ετερογένεια στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών ενσωματώνοντας στους υπολογισμούς μια μεταξύ των μελετών διακύμανση. Επομένως, όταν διαπιστώνεται η ύπαρξη στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών, το αθροισμένο  $OR_G$  υπολογίζεται με το μοντέλο RE (Kitsios & Zintzaras, 2007; Kitsios & Zintzaras, 2009a). Πιθανή ύπαρξη διαφοράς εκτιμώμενου μεγέθους των γενετικών επιδράσεων σε μελέτες μεγάλου και μικρού μεγέθους εκτιμήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας εξάρτησης Egger για την ασυμμετρία του γραφήματος κώνου. Δεδομένου ότι η εξέταση αυτή υστερεί σε στατιστική ισχύ, ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 10%. Επιπρόσθετα, στην κύρια ανάλυση διεξήχθησαν αναλύσεις υπο-ομάδας με βάση την



εθνικότητα και τον τύπο διαβήτη. Η κατανομή των γονοτύπων στην ομάδα ελέγχου εξετάστηκε για συμφωνία με την προβλεπόμενη υπό την υπόθεση της ισορροπίας Hardy–Weinberg (HWE,  $P < 0.05$ ). Μελέτες που δεν πληρούσαν την ισορροπία HWE υποβλήθηκαν σε ανάλυση ευαισθησίας (Zintzaras & Lau, 2008b, Zintzaras & Lau, 2008a). Στην ανάλυση ευαισθησίας, εξετάζεται η επίδραση στο εκτιμώμενο γενετικό αποτέλεσμα μετά την εξαίρεση συγκεκριμένων μελετών. Οι αναλύσεις έγιναν με τα ακόλουθα λογισμικά: OpenMeta (Lau), Comprehensive Meta[Analyst] και StatsDirect (Microsoft Corp).

### Αποτελέσματα

#### Διαθέσιμες μελέτες

Η βιβλιογραφική αναζήτηση μετά την αφαίρεση διπλότυπων άρθρων απέφερε 1932 τίτλους εκ των οποίων επελέγησαν 330 άρθρα ως κατάλληλα για συμπερίληψη στη μετα-ανάλυση. Στο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 3) απεικονίζεται η διαδικασία επιλογής των μελετών αυτών. Συνολικά, 196 γονίδια και 548 πολυμορφισμοί εξετάστηκαν σε 330 ΜΓΣ (Πίνακας 13). Λεπτομερής καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών κάθε μελέτης παρέχεται στο παράρτημα (Πίνακας 20).

**Πίνακας 13:** Κύρια χαρακτηριστικά της σύνοψης πεδίου των γονιδίων και της προδιάθεσης εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.

| No. of genes | No. of polymorphisms | No. of meta-analyses | No. of data sets | Threshold for meta-analysis | No. of significant meta-analyses |
|--------------|----------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 196          | 548                  | 750                  | 404              | 3                           | 93 (20)                          |

## Αποτελέσματα κύριας ανάλυσης

**Πίνακας 14:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σύγκρισης διαβητικών έναντι ασθενών στις μετα-αναλύσεις του εκάστοτε πολυμορφισμού όσον αφορά το σύνολο των μελετών γενετικής συσχέτισης.

| Gene   | Variant                                  | RS         | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|--------|--|------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| ACACB  | (C>T)                                    | rs2268388  | 10          | 3222/2881          | 1.41               | 1.09   | 1.80   | 81.65              | 0              | 0.3            |
| ACACB  | All in HWE                               |            | 7           | 2424/2190          | 1.30               | 1.02   | 1.65   | 72.54              | 0              | 0.48           |
| ACACB  | A>C                                      | rs5186     | 3           | 596/561            | 1.59               | 1.28   | 1.98   | 0                  | 0.75           | 0.03           |
| ACACB  | All in HWE                               |            | 1           | 96/92              | 1.93               | 1.13   | 3.29   | na                 | na             | na             |
| ACE    | I>D                                      |            | 60          | 10254/9486         | 1.20               | 1.08   | 1.33   | 75.58              | 0              | 0.38           |
| ACE    | All in HWE                               | I>D        | 50          | 8200/7349          | 1.25               | 1.13   | 1.38   | 64.94              | 0              | 0.28           |
| ADRB3  |  |            | 3           | 891/481            | 0.79               | 0.59   | 1.05   | 0                  | 0.59           |                |
| ADRB3  |  | All in HWE | 3           |                    |                    |        |        |                    |                |                |
| AKR1B1 | (CA) <sub>n</sub>                        |            | 5           | 912/908            | 1.33               | 0.91   | 1.95   | 74.50              | 0              | 0.28           |
| AKR1B1 | All in HWE                               |            | 1           | 221/193            | 1.60               | 1.14   | 2.25   | 0.23               | 0.08           |                |
| AKR1B1 | C-106T                                   | rs759853   | 7           | 1149/1068          | 1.53               | 1.15   | 2.02   | 65.11              | 0.01           | 0.3            |
| AKR1B1 | All in HWE                               |            | 6           | 1064/922           | 1.51               | 1.08   | 2.10   | 70.38              | 0              | 0.33           |
| APOC1  | C>T                                      | rs4420638  | 3           | 1526/1620          | 1.47               | 1.27   | 1.70   | 0                  | 0.61           | 0.21           |
| CARS   | (G>A)                                    | rs451041   | 5           | 3061/3170          | 1.22               | 1.07   | 1.38   | 47.41              | 0.11           | 0.06           |
| CARS   | All in HWE                               |            | 4           | 2571/2230          | 1.25               | 1.07   | 1.45   | 50.50              | 0.11           | 0.06           |
| CCR5   | -59029 A>G                               | rs1799987  | 8           | 2125/2127          | 0,69               | 0,53   | 0,91   | 83,21              | 0,00           | 0,04           |
| CCR5   | All in HWE                               |            | 6           | 1789/1780          | 0,79               | 0,60   | 1,03   | 80,27              | 0,00           | 0,07           |
| CNDP1  | [CTG] <sub>5</sub> >[CTG] <sub>6/7</sub> | D18S880    | 7           | 3544/6792          | 1.13               | 1.03   | 1.23   | 2.77               | 0.40           | 0.09           |
| CNDP1  | All in HWE                               |            | 6           | 2664/2790          | 1.13               | 0.98   | 1.31   | 18.21              | 0.30           | 0.009          |
| ENPP1  | K173Q (A>C)                              | rs1044498  | 4           | 744/982            | 1.40               | 1.03   | 1.91   | 62.33              | 0.05           | 0.21           |
| ENPP1  | All in HWE                               |            | 3           |                    | 1.27               | 0.90   | 1.81   | 59.93              | 0.08           | 0.25           |
| EPO    | G>T                                      | rs1617640  | 3           | 1618/954           | 1,64               | 1,43   | 1,89   | 0,00               | 0,78           | 0,03           |
| GNB3   | C825T                                    |            | 4           | 705/532            | 1.09               | 0.86   | 1.38   | 23.89              | 0.27           |                |
| GNB3   |  | All in HWE | 3           | 575/455            | 1.03               | 0.79   | 1.34   | 26.31              | 0.26           |                |

|                     |                 |            |    |           |      |      |       |       |      |      |
|---------------------|-----------------|------------|----|-----------|------|------|-------|-------|------|------|
| <b>HMGA2</b>        | (G/C)           | rs1531343  | 3  | 1233/2125 | 1.49 | 1.23 | 1.81  | 0     | 0.41 | 0.45 |
| <b>IL1RN</b>        | 86 bp VNTR      | -          | 3  | 135/341   | 2,16 | 1,00 | 4,65  | 70,99 | 0,03 | 0,13 |
| <b>KCNQ1</b>        |                 | rs2237897  | 4  | 1539/2208 | 1.30 | 1.11 | 1.53  | 30.60 | 0.23 | 0.12 |
| <b>LOC101927627</b> | (A>G)           | rs1041466  | 4  | 2148/2312 | 1.26 | 1.05 | 1.51  | 41.94 | 0.16 | 0.02 |
| <b>LOC105370358</b> | (G>A)           | rs1411766  | 5  | 3062/3181 | 1.31 | 1.19 | 1.45  | 0     | 0.53 | 0.41 |
| <b>MTHFR</b>        | C677T           |            | 24 | 3378/3486 | 1.45 | 1.14 | 1.85  | 84.62 | 0    | 0.50 |
| <b>MTHFR</b>        | All in HWE      |            | 20 | 2842/2751 | 1.27 | 1.00 | 1.61  | 78.72 | 0    | 0.13 |
| <b>NOS3</b>         | T-786C          | rs2070744  | 6  | 1867/1673 | 1.21 | 1.06 | 1.39  | 16.84 | 0.31 | 0.13 |
| <b>NOS3</b>         | All in HWE      |            | 5  | 1672/1418 | 1.22 | 1.04 | 1.44  | 33.45 | 0.20 | 0.17 |
| <b>rs1866813</b>    |                 |            | 5  | 1798/1831 | 1.40 | 1.18 | 1.67  | 26.09 | 0.25 |      |
| <b>SDC2</b>         | BamHI T>G       |            | 3  | 485/231   | 0.70 | 0.52 | 0.93  | 0     | 0.45 | 0.14 |
| <b>SETD7</b>        |                 | rs2592970  | 3  | 1939/2222 | 0.90 | 0.81 | 0.997 | 0     | 0.44 | 0.3  |
| <b>SIRT1</b>        |                 | rs4746720  | 3  | 1354/1523 | 0.85 | 0.74 | 0.97  | 0     | 0.97 | 0.34 |
| <b>SLC12A3</b>      | +1870 G/A       |            | 3  | 1070/650  | 0.39 | 0.28 | 0.53  | 0     | 0.73 | 0.01 |
| <b>SLC12A3</b>      | All in HWE      |            | 2  | 558/334   | 0.36 | 0.23 | 0.57  | 0     | 0.52 | na   |
| <b>SLC2A1</b>       | XbaI(+)>XbaI(-) | rs841853   | 8  | 1118/1078 | 1.29 | 0.97 | 1.72  | 67.02 | 0    | 0.05 |
| <b>SLC2A1</b>       | All in HWE      |            | 5  | 618/587   | 1.54 | 1.09 | 2.16  | 57.70 | 0.05 | 0.13 |
| <b>UNC13B</b>       |                 | rs13293564 | 4  | 1573/1910 | 1.27 | 1.13 | 1.42  | 0     | 0.54 | 0.08 |

Πίνακας 15: Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σύγκρισης υγιών έναντι διαβητικών έναντι ασθενών με διαβητική νεφροπλαθία στις μετα-αναλύσεις του εκάστοτε πολυμορφισμού όσον αφορά το σύνολο των μελετών γενετικής συσχέτισης.

| GENE         | VARIANT    | RS        | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|--------------|------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| <b>AGT</b>   | M235T      | rs699     | 9           | 1156/1350/1243     | 1.21               | 1.02   | 1.45   | 65.91              | 0              | 0.11           |
| <b>APOE</b>  | E3>e2/e4   |           | 6           | 743/571/1171       | 1.57               | 1.03   | 2.40   | 86.26              | 0              | 0.4            |
| <b>MTHFR</b> | C677T      |           | 10          | 1345/1306/1903     | 1.44               | 1.13   | 1.83   | 84.45              | 0              | 0.3            |
| <b>MTHFR</b> | All in HWE |           | 6           |                    | 1.14               | 0.98   | 1.32   | 26.51              | 0.24           | 0.49           |
| <b>NOS3</b>  | G894T      | rs1799983 | 5           | 1085/775/1027      | 1.40               | 1.11   | 1.77   | 58.93              | 0.05           | 0.16           |
| <b>TGFB1</b> | T869C      | rs1800470 | 5           | 770/787/1332       | 1.36               | 1.08   | 1.70   | 73.19              | 0              | 0.24           |
| <b>TGFB1</b> | All in HWE |           | 4           | 706/727/1103       | 1.47               | 1.24   | 1.75   | 45.66              | 0.14           | 0.15           |

**Πίνακας 16:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σύγκρισης υγιών έναντι ασθενών με διαβητική νεφροπλαθεια στις μετα-αναλύσεις του εκάστοτε πολυμορφισμού όσον αφορά το σύνολο των μελετών γενετικής συσχέτισης.

| GENE   | VARIANT    | RS        | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|--------|------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| ACE    | I>D        |           | 30          | 3690/4927          | 1.24               | 1.02   | 1.52   | 83.20              | 0,00           | 0.03           |
| ACE    | All in HWE | I>D       | 29          | 3283/4695          | 1.26               | 1.02   | 1.55   | 82.87              | 0,00           | 0.01           |
| APOE   | E3>e2/e4   |           | 7           | 1109/1371          | 1.68               | 1.11   | 2.52   | 73.91              | 0              | 0.14           |
| MTHFR  | C677T      |           | 13          |                    | 1.68               | 1.15   | 2.47   | 88.17              | 0,00           | 0.35           |
| MTHFR  | All in HWE |           | 7           |                    | 1.21               | 0.86   | 1.70   | 69.13              | 0              | 0.32           |
| NOS3   | G894T      | rs1799983 | 8           | 1874/2122          | 1.96               | 1.35   | 2.84   | 83.00              | 0              |                |
| NOS3   | All in HWE |           | 7           | 1826/1852          | 1.84               | 1.26   | 2.70   | 83.62              | 0              |                |
| TCF7L2 | C>T        | rs7903146 | 4           | 1262/2526          | 2.19               | 1.69   | 2.83   | 70.75              | 0.02           | 0.44           |
| TCF7L2 | All in HWE |           | 3           | 685/1930           | 2.46               | 2.00   | 3.01   | 27.03              | 0.25           | 0.43           |
| TGFB1  | T869C      | rs1800470 | 6           | 814/1450           | 1.30               | 0.86   | 1.96   | 83.64              | 0              | 0.18           |
| TGFB1  | All in HWE |           | 4           | 706/1103           | 1.73               | 1.46   | 2.04   | 0                  | 0.41           | 0.21           |

**Πίνακας 17:** Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σύγκρισης διαβητικών έναντι ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια βάσει της κατανομής των αλληλομόρφων για το σύνολο των πολυμορφισμών όλων των μελετών γενετικής συσχέτισης.

| GENE   | VARIANT   | RS         | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P    | PE   |
|--------|-----------|------------|-------------|--------------------|-------|--------|--------|--------------------|------|------|
|        |           | rs4972593  | 4           | 1582/3499          | 1.23  | 1.06   | 1.43   | 27.22              | 0.25 |      |
| ACE    | T8968C    | rs4311     | 3           | 1042/1123          | 0.86  | 0.76   | 0.98   | 14.88              | 0.31 | 0.27 |
| ADIPOQ | -11391G>A | rs17300539 | 6           | 2629/3039          | 1.18  | 1.04   | 1.35   | 0                  | 0.46 |      |
| ATP1B2 |           | rs1642763  | 3           | 1176/1323          | 1.17  | 1.03   | 1.34   | 0                  | 0.45 | 0.14 |
| ATP1B2 |           | rs1642764  | 3           | 1176/1323          | 1.15  | 1.02   | 1.28   | 0                  | 0.81 | 0.07 |
| ATP2A3 |           | rs1062683  | 3           | 1176/1323          | 1.18  | 1.02   | 1.37   | 0                  | 0.54 | 0.3  |
| ATP2A3 |           | rs8068346  | 3           | 1176/1323          | 1.17  | 1.00   | 1.38   | 0                  | 0.39 | 0.3  |
| EDN1   |           | rs1794849  | 3           | 1176/1323          | 1.16  | 1.02   | 1.31   | 0                  | 0.62 | 0.08 |
| FLT4   |           | rs2242221  | 3           | 1176/1323          | 1.14  | 1.01   | 1.29   | 0                  | 0.38 | 0.43 |

|                     |          |            |   |           |             |             |             |       |       |      |
|---------------------|----------|------------|---|-----------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|------|
| GLO1                |          | rs7769206  | 3 | 1176/1323 | 1.22        | 1.02        | 1.47        | 0     | 0.73  | 0.07 |
| IGF2/INS/TH cluster |          | rs1004446  | 3 | 1176/1323 | 1.16        | 1.03        | 1.31        | 0     | 0.49  | 0.22 |
| IGF2/INS/TH cluster |          | rs4320932  | 3 | 1176/1323 | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.43  | 0.06 |
| KNG                 |          | rs1656922  | 3 | 1057/1127 | 1.13        | 1.00        | 1.27        | 0     | 0.90  | 0.36 |
| MMP-12              | -        | rs11225445 | 3 | 1640/1770 | 1,26        | 1,14        | 1,39        | 0,27  |       | 0,27 |
| MMP-3               | WTAPP1   | rs756544   | 3 | 1640/1770 | 0,82        | 0,75        | 0,90        | 0,46  |       | 0,46 |
| MMP-3               | WTAPP1   | rs11225434 | 3 | 1640/1770 | 0,83        | 0,75        | 0,91        | 0,46  |       | 0,46 |
| MMP-3               | WTAPP1   | rs1034375  | 3 | 3280/3540 | 0,76        | 0,64        | 0,91        | 0,38  |       | 0,38 |
| MMP-3               | WTAPP1   | rs7926920  | 3 | 820/885   | 0,82        | 0,75        | 0,90        | 0,46  |       | 0,46 |
| MMP-3               | -        | rs610950   | 3 | 1640/1770 | 0,55        | 0,44        | 0,68        | 0,36  |       | 0,36 |
| MMP-3               | -        | rs613804   | 3 | 1640/1770 | 0,58        | 0,46        | 0,72        | 0,37  |       | 0,37 |
| SLC2A2              |          | rs5400     | 3 | 1057/1127 | 0.82        | 0.69        | 0.98        | 0     | 0.54  | 0    |
| TIMP1               |          | ss95210393 | 3 | 1176/1323 | 0.88        | 0.78        | 0.99        | 0     | 0.73  | 0.46 |
| TIMP1               |          | rs6520277  | 3 | 1176/1323 | 1.18        | 1.05        | 1.33        | 10.75 | 0.33  | 0.3  |
| UNC13B              |          | rs13285401 | 3 | 1176/1323 | 0.88        | 0.79        | 0.99        | 0     | 0.49  | 0.1  |
| UNC13B              |          | rs10972365 | 3 | 1176/1323 | 0.82        | 0.72        | 0.93        | 0     | 0.46  | 0.41 |
| UNC13B              |          | rs17360668 | 3 | 1176/1323 | 0.80        | 0.68        | 0.93        | 24.65 | 0.27  | 0.45 |
| VEGFA               | C>A      | rs2146323  | 3 | 1176/1323 | <b>0,85</b> | <b>0,76</b> | <b>0,95</b> | 0,2   |       | 0,2  |
| XYLT1               | c.343G>T |            | 3 | 501/485   | 1.77        | 1.08        | 2.91        | 0     | 0.682 | 0.49 |

### Αποτελέσματα υπό αναλύσεων με βάση τον τύπο του διαβήτη και την εθνικότητα

**Πίνακας 18:** Αποτελέσματα υπό αναλύσεων με βάση τον τύπο του διαβήτη και την εθνικότητα.

| Diseased Controls-Cases |         |    |             |                    |                    |        |        |                    |                |
|-------------------------|---------|----|-------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|
| Gene                    | Variant | RS | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> |
| ACE                     | I/D     |    | 60          | 10254/9486         | 1,2                | 1,08   | 1,33   | 75,58              | 0              |
| All in HWE              |         |    | 50          | 8200/7349          | 1,25               | 1,13   | 1,38   | 64,94              | 0              |
| Caucasians              |         |    | 25          | 4176/4008          | 1,1                | 0,99   | 1,22   | 38,92              | 0,03           |
| Asians                  |         |    | 30          | 4654/4067          | 1,21               | 1,01   | 1,45   | 79,93              | 0              |
| T1DM                    |         |    | 19          | 2852/2973          | 1,1                | 0,96   | 1,25   | 43,68              | 0,02           |
| T2DM                    |         |    | 41          | 7402/6513          | 1,24               | 1,07   | 1,43   | 80,54              | 0              |
| <b>3 groups</b>         |         |    |             |                    |                    |        |        |                    |                |

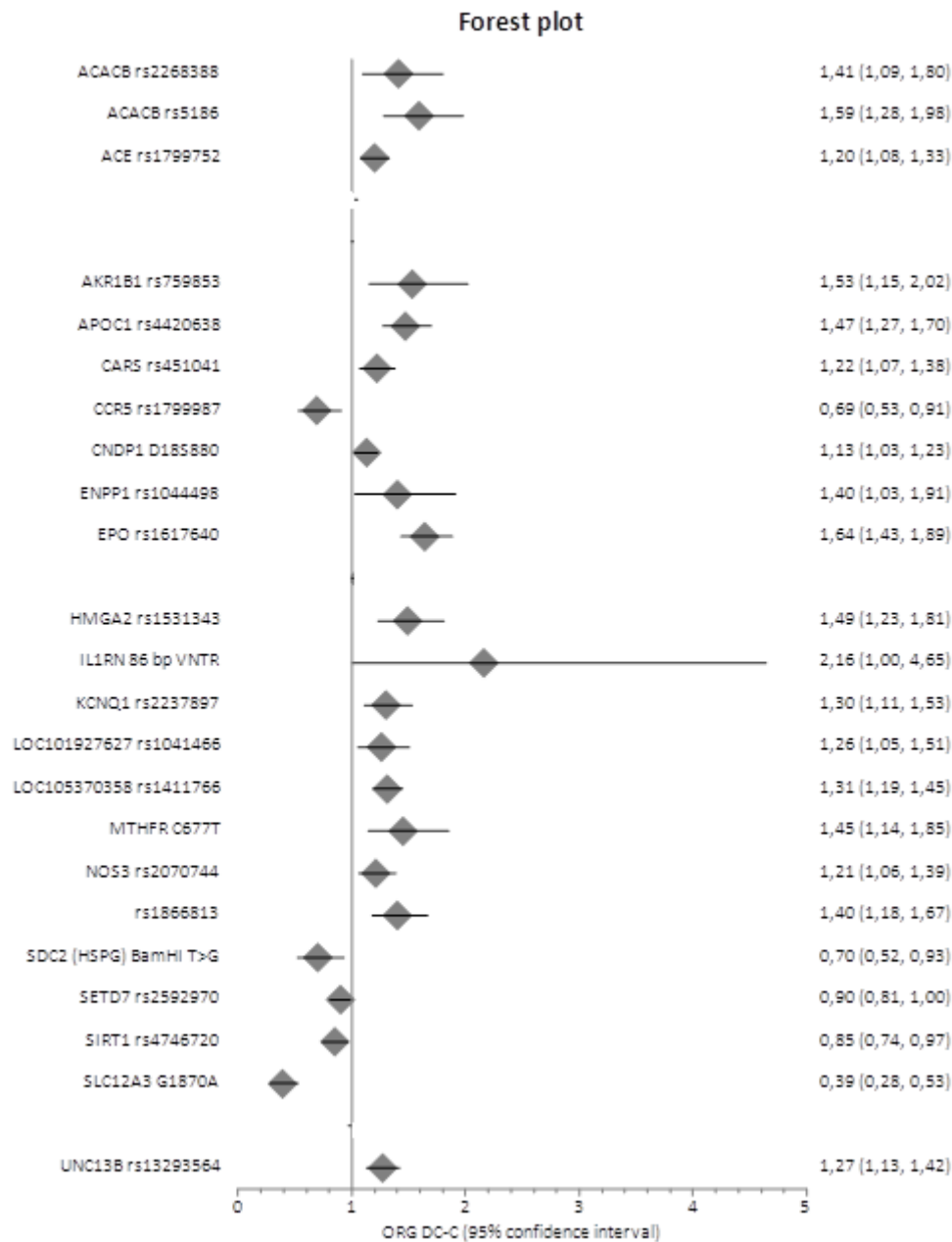
|                                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
|--------------------------------|----------------|-----------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| <b>ACE</b>                     | I>D            |           | 21                 | 2973/2622/3668            | 1,12                     | 0,94          | 1,34          | 88,33                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                | I>D       | 20                 | 2566/2437/3436            | 1,13                     | 0,94          | 1,37          | 88,32                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 7                  | 865/691/1075              | 1,03                     | 0,82          | 1,3           | 73,52                   | 0                    |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 12                 | 1394/1429/1745            | 1,06                     | 0,91          | 1,23          | 68,48                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 6                  | 815/575/1024              | 1,01                     | 0,78          | 1,31          | 77,09                   | 0                    |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 15                 | 2158/2047/2644            | 1,15                     | 0,92          | 1,44          | 89,81                   | 0                    |
| <b>HT-C</b>                    |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>ACE</b>                     | I>D            |           | 30                 | 3690/4927                 | 1,24                     | 1,02          | 1,52          | 83,2                    | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                | I>D       | 29                 | 3283/4695                 | 1,26                     | 1,02          | 1,55          | 82,87                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 10                 | 1051/1565                 | 1,14                     | 0,92          | 1,43          | 52,63                   | 0,03                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 18                 | 1925/2514                 | 1,17                     | 0,96          | 1,41          | 64,06                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 8                  | 908/1314                  | 1,1                      | 0,84          | 1,43          | 60,08                   | 0,01                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 22                 | 2782/3613                 | 1,29                     | 1             | 1,66          | 85,58                   | 0                    |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>Gene</b>                    | <b>Variant</b> | <b>RS</b> | <b>Studies (n)</b> | <b>Cases/Controls (n)</b> | <b>RE OR<sub>G</sub></b> | <b>95% LL</b> | <b>95% UL</b> | <b>I<sup>2</sup>(%)</b> | <b>P<sub>Q</sub></b> |
| <b>NOS3</b>                    | 4 b>a          | -         | 17                 | 3887/3196                 | 1,09                     | 0,96          | 1,23          | 24,04                   | 0,18                 |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 16                 | 3824/3130                 | 1,04                     | 0,94          | 1,15          | 0                       | 0,73                 |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 7                  | 2147/1659                 | 1,19                     | 0,96          | 1,46          | 50,17                   | 0,06                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 8                  | 1035/939                  | 1,04                     | 0,85          | 1,28          | 0                       | 0,51                 |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 5                  | 1600/1209                 | 1,24                     | 0,91          | 1,68          | 65,81                   | 0,02                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 12                 | 2287/1987                 | 1,04                     | 0,91          | 1,18          | 0                       | 0,62                 |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>NOS3</b>                    | G894T          | rs1799983 | 15                 | 3792/2965                 | 1,12                     | 0,91          | 1,39          | 78,36                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 13                 | 3560/2755                 | 1,18                     | 0,94          | 1,47          | 78,36                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 4                  | 1778/1105                 | 0,93                     | 0,81          | 1,06          | 0                       | 0,69                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 8                  | 1261/1219                 | 1,09                     | 0,7           | 1,69          | 83,23                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 3                  | 1404/870                  | 0,89                     | 0,76          | 1,03          | 0                       | 1                    |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 12                 | 2388/2095                 | 1,22                     | 0,92          | 1,61          | 80,31                   | 0,6                  |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>Gene</b>                    | <b>Variant</b> | <b>RS</b> | <b>Studies (n)</b> | <b>Cases/Controls (n)</b> | <b>RE OR<sub>G</sub></b> | <b>95% LL</b> | <b>95% UL</b> | <b>I<sup>2</sup>(%)</b> | <b>P<sub>Q</sub></b> |

|                                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
|--------------------------------|----------------|-----------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| <b>MTHFR</b>                   | C677T          |           | 24                 | 3378/3486                 | 1,45                     | 1,14          | 1,85          | 84,62                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 20                 | 2842/2751                 | 1,27                     | 1             | 1,61          | 78,72                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 9                  | 1198/1202                 | 1,2                      | 0,91          | 1,59          | 66,8                    | 0                    |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 13                 | 1985/1917                 | 1,31                     | 0,99          | 1,74          | 78,93                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 4                  | 372/667                   | 1,31                     | 0,88          | 1,95          | 64,75                   |                      |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 20                 | 3006/2819                 | 1,48                     | 1,11          | 1,96          | 86,31                   | 0                    |
| <b>3 groups</b>                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>MTHFR</b>                   | C677T          |           | 10                 | 1345/1306/1903            | 1,44                     | 1,13          | 1,83          | 84,45                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 6                  |                           | 1,14                     | 0,98          | 1,32          | 26,51                   | 0,24                 |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 5                  | 518/595/895               | 1,09                     | 0,95          | 1,25          | 64,84                   | 0,37                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 4                  | 734/444/608               | 1,76                     | 1,38          | 2,25          | 55,63                   | 0,08                 |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 2                  | 153/238/447               | 1,3                      | 1,04          | 1,61          | 0                       | 0,7                  |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 8                  | 1192/1068/1456            | 1,47                     | 1,09          | 1,98          | 87,47                   | 0                    |
| <b>Healthy Controls-Cases</b>  |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>MTHFR</b>                   | C677T          |           | 13                 | 1507/2503                 | 1,68                     | 1,15          | 2,47          | 88,17                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 7                  |                           | 1,21                     | 0,86          | 1,7           | 69,13                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 6                  | 585/1167                  | 1,31                     | 1,02          | 1,69          | 45,04                   | 0,11                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 6                  | 829/936                   | 1,63                     | 0,97          | 2,73          | 82,88                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 3                  | 174/647                   | 1,71                     | 1,24          | 2,37          | 83,06                   | 0,34                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 10                 | 1333/1856                 | 1,67                     | 1,03          | 2,71          | 90,93                   | 0                    |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>Gene</b>                    | <b>Variant</b> | <b>RS</b> | <b>Studies (n)</b> | <b>Cases/Controls (n)</b> | <b>RE OR<sub>G</sub></b> | <b>95% LL</b> | <b>95% UL</b> | <b>I<sup>2</sup>(%)</b> | <b>P<sub>Q</sub></b> |
| <b>AGT</b>                     | M235T          | rs699     | 24                 | 4642/4405                 | 1,2                      | 0,99          | 1,46          | 83,24                   | 0                    |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 17                 | 2808/2807                 | 1,07                     | 0,88          | 1,3           | 73,91                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 14                 | 2599/2351                 | 1,06                     | 0,94          | 1,18          | 19,4                    | 0,24                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 9                  | 1531/1649                 | 1,32                     | 0,79          | 2,22          | 91,08                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 10                 | 1478/1482                 | 1,12                     | 0,95          | 1,32          | 34,37                   | 0,13                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 14                 | 3164/2923                 | 1,25                     | 0,93          | 1,7           | 89,28                   | 0                    |
| <b>3 groups</b>                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>AGT</b>                     | M235T          | rs699     | 9                  | 1156/1350/1243            | 1,21                     | 1,02          | 1,45          | 65,91                   | 0,02                 |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 4                  | 827/835/725               | 1,15                     | 1,03          | 1,3           | 0                       | 0,94                 |

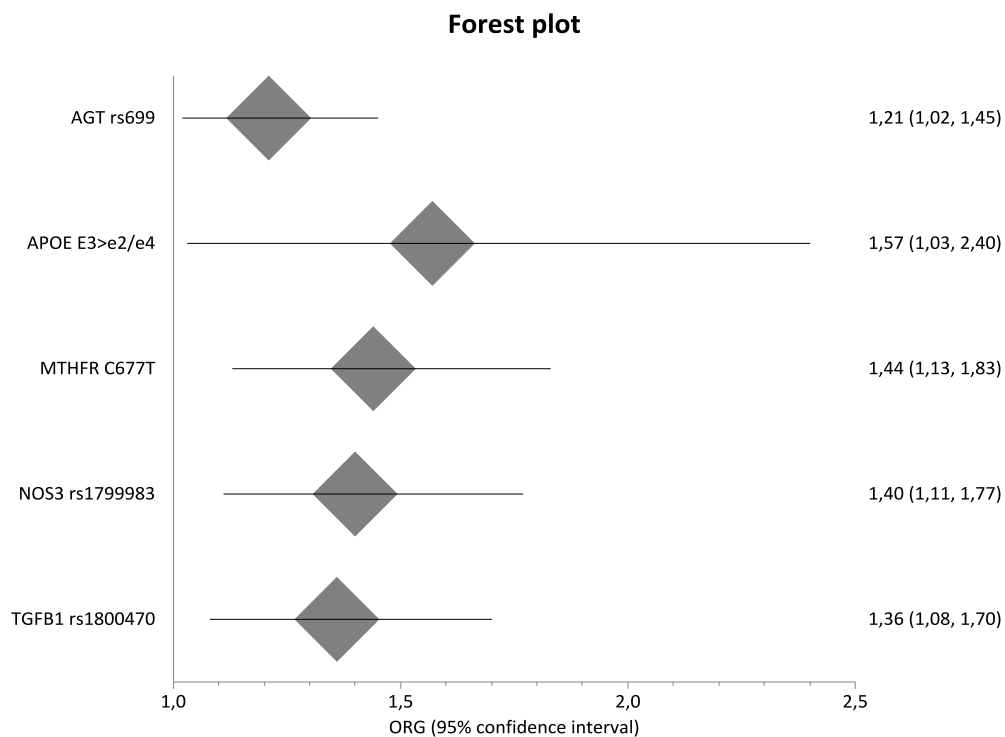
|                                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
|--------------------------------|----------------|-----------|--------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Asians</b>                  |                |           | 5                  | 329/515/518               | 1,23                     | 0,82          | 1,85          | 80,41                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 3                  | 517/482/495               | 1,19                     | 1,02          | 1,38          | 0                       | 0,99                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 6                  | 639/868/748               | 1,21                     | 0,9           | 1,64          | 78,5                    | 0                    |
| <b>HT-Cases</b>                |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>AGT</b>                     | M235T          | rs699     | 12                 | 1399/1759                 | 1,17                     | 0,87          | 1,58          | 76,47                   | 0                    |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 6                  | 941/1125                  | 1,09                     | 0,88          | 1,36          | 43,62                   | 0,11                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 6                  | 458/634                   | 1,38                     | 0,66          | 2,9           | 86,09                   | 0                    |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 4                  | 538/695                   | 1,1                      | 0,78          | 1,54          | 56,02                   | 0,08                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 8                  | 861/1064                  | 1,26                     | 0,79          | 2,01          | 82,46                   | 0                    |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>Gene</b>                    | <b>Variant</b> | <b>RS</b> | <b>Studies (n)</b> | <b>Cases/Controls (n)</b> | <b>RE OR<sub>G</sub></b> | <b>95% LL</b> | <b>95% UL</b> | <b>I<sup>2</sup>(%)</b> | <b>P<sub>Q</sub></b> |
| <b>AGTR1</b>                   | A1166C         | rs5186    | 23                 |                           | 1,04                     | 0,93          | 1,17          | 47,69                   | 0,01                 |
| <b>All in HWE</b>              |                |           | 20                 |                           | 0,96                     | 0,87          | 1,07          | 19,42                   | 0,21                 |
| <b>Caucasians</b>              |                |           | 13                 | 3915/2993                 | 0,94                     | 0,85          | 1,03          | 10,64                   | 0,34                 |
| <b>Asians</b>                  |                |           | 10                 | 2005/1987                 | 1,34                     | 1,13          | 1,58          | 17,73                   | 0,28                 |
| <b>T1DM</b>                    |                |           | 13                 | 3915/2993                 | 0,94                     | 0,85          | 1,03          | 10,64                   | 0,34                 |
| <b>T2DM</b>                    |                |           | 10                 | 2005/1987                 | 1,34                     | 1,13          | 1,58          | 18,06                   | 0,28                 |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>Gene</b>                    | <b>Variant</b> | <b>RS</b> | <b>Studies (n)</b> | <b>Cases/Controls (n)</b> | <b>RE OR<sub>G</sub></b> | <b>95% LL</b> | <b>95% UL</b> | <b>I<sup>2</sup>(%)</b> | <b>P<sub>Q</sub></b> |
| <b>APOE</b>                    | E3>e2/e4       |           | 13                 | 1341/1170                 | 1,07                     | 0,81          | 1,41          | 60,62                   | 0                    |
|                                |                |           | 6                  | 651/615                   | 1,06                     | 0,81          | 1,4           | 25,23                   | 0,24                 |
|                                |                |           | 5                  | 589/481                   | 1,15                     | 0,79          | 1,67          | 48,44                   | 0,1                  |
|                                |                |           | 4                  | 581/537                   | 1,06                     | 0,77          | 1,47          | 40,09                   | 0,17                 |
|                                |                |           | 9                  | 760/633                   | 1,06                     | 0,69          | 1,62          | 68,5                    | 0                    |
| <b>Diseased Controls-Cases</b> |                |           |                    |                           |                          |               |               |                         |                      |
| <b>TGFB1</b>                   | T869C          | rs1800470 | 11                 | 2408/2452                 | 1,16                     | 0,94          | 1,44          | 75,49                   | 0                    |
|                                |                |           | 8                  | 1930/1952                 | 1,08                     | 0,84          | 1,38          | 77,06                   | 0                    |
|                                |                |           | 5                  |                           | 1,05                     | 0,74          | 1,49          | 82,75                   | 0                    |
|                                |                |           | 4                  |                           | 1,37                     | 1,05          | 1,79          | 56                      | 0,08                 |
|                                |                |           | 4                  |                           | 0,86                     | 0,74          | 1             | 0                       | 0,43                 |
|                                |                |           | 7                  |                           | 1,38                     | 1,09          | 1,75          | 64,49                   | 0,01                 |



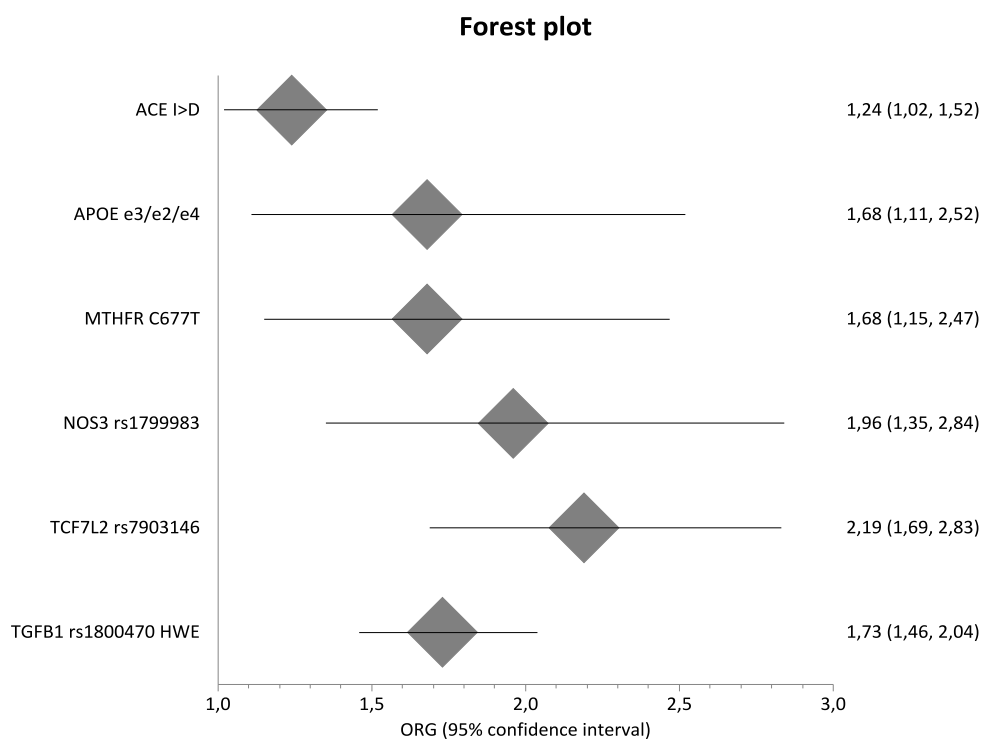
## Συγκεντρωτικά διαγράμματα



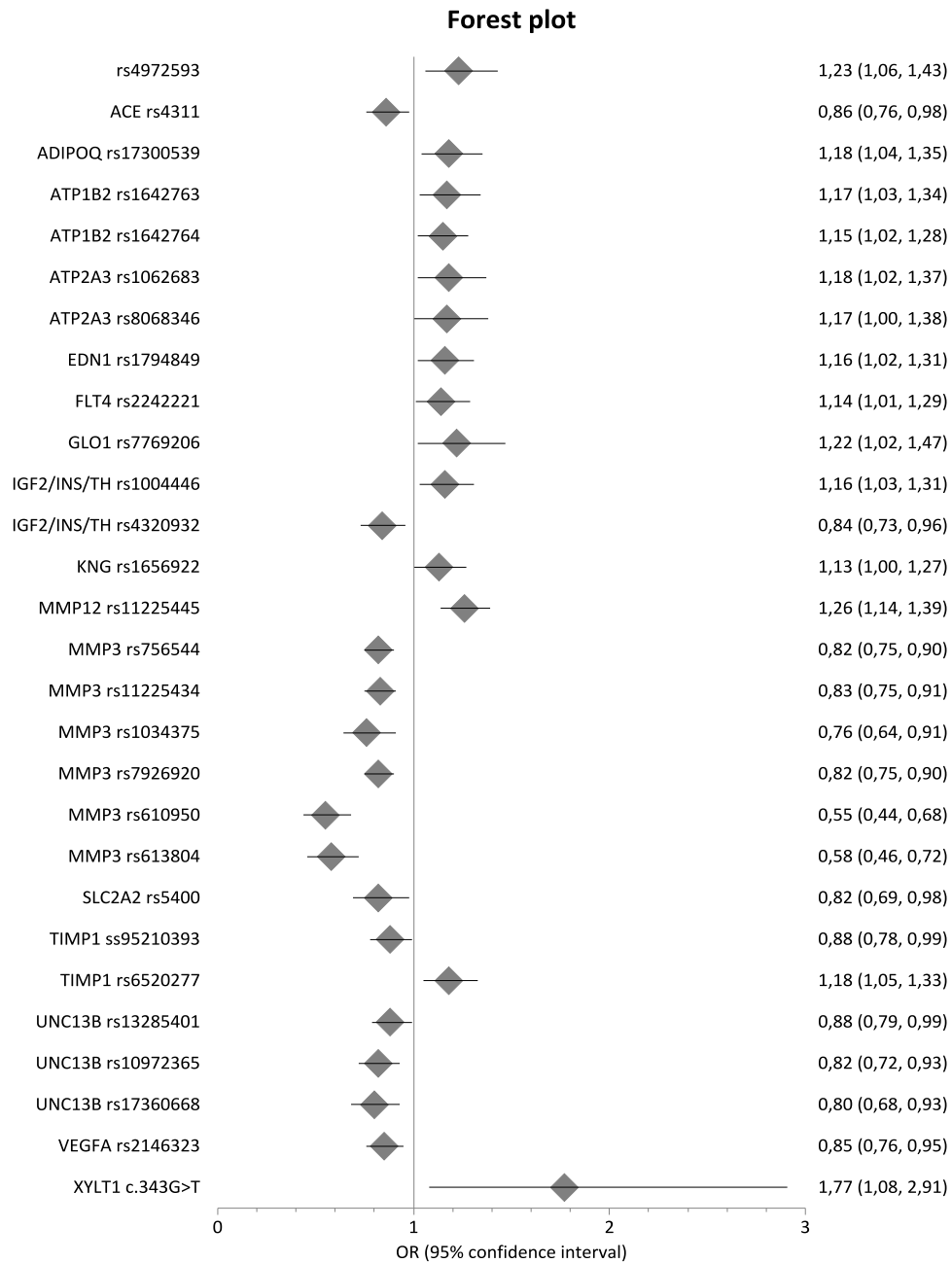
**Διάγραμμα 4:** Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται όλοι οι πολυμορφισμοί που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί στη σύγκριση DC-C μετά από ανάλυση γονοτύπων.



**Διάγραμμα 5:** Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται οι πολυμορφισμοί που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί μετά από σύγκριση HT-DC-C.



**Διάγραμμα 6:** Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται οι πολυμορφισμοί που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί μετά από σύγκριση HT-C.



**Διάγραμμα 7:** Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζονται οι πολυμορφισμοί που αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί μετά από σύγκριση DC-C μετά από ανάλυση των συχνοτήτων αλληλίων.

## Συζήτηση

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή πρωταρχικός σκοπός ήταν η σύνθεση όλων των διαθέσιμων δεδομένων ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης και μελετών γενετικής συσχέτισης τόσο υποψήφια γονιδίων όσο και σε ευρυγονιδιωματικό επίπεδο για την αναζήτηση της γενετικής υπόστασης που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες είχαν ανεπαρκή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσουν την ήπια γενετική επίδραση που θεωρείται ότι επιφέρουν συχνοί πολυμορφισμοί. Δεδομένου ότι η πιο ρεαλιστική γενετική συσχέτιση μεταξύ ενός πολυμορφικού τόπου και ενός πολύπλοκου νοσήματος, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, εκτιμάται ότι θα αποφέρει ένα OR τάξης μεγέθους μεταξύ 1.1 κι 1.5 με διάμεση τιμή ανά αντίγραφο του προδιαθεσικού αλληλίου τάξης 1.33, ένα μέγεθος δείγματος 10.000 ατόμων θα απαιτούνταν για να επιτευχθεί επαρκής ισχύς (>80%). Η μετα-ανάλυση έχει να προσφέρει ένα ξεκάθαρο και καθοριστικό ρόλο με την προοπτική της αυξημένης στατιστικής ισχύος μετά από άθροιση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητων αναλύσεων.

Η παρούσα σύνοψη πεδίου είναι η πιο πλήρης στο πεδίο της διαβητικής νεφροπάθειας, καθώς εξετάζει για πρώτη φορά τόσο μεγάλο αριθμό γονιδίων και αντίστοιχα γενετικών πολυμορφισμών και συγκεκριμένα διενεργήθηκαν μετα-αναλύσεις για 196 γονίδια και 548 πολυμορφισμούς. Μια ακόμη διαφορά σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μετα-αναλύσεις είναι το γεγονός ότι πραγματοποιήθηκαν τριών τύπων συγκρίσεις: υγιείς έναντι νεφροπαθών, διαβητικοί έναντι νεφροπαθών και υγιείς έναντι διαβητικών έναντι νεφροπαθών, με σκοπό να γίνει διαχωρισμός των γονιδίων των οποίων ο επιβαρυντικός ρόλος είναι ανεξάρτητος της παρουσίας διαβητικού περιβάλλοντος. Η συγκεκριμένη πληροφορία μπορεί να αναδείξει άγνωστες πτυχές της παθοφυσιολογίας της νόσου με την ελπίδα να οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα σε ανακάλυψη νέων θεραπειών που στοχεύουν σε μονοπάτια κοινά τόσο για τη νεφροπάθεια λόγω διαβήτη τύπου I όσο και τύπου II.

Στην παρούσα λοιπόν σύνοψη πεδίου 59 γενετικοί πολυμορφισμοί αποδείχθηκε ότι σχετίζονται με τη διαβητική νεφροπάθεια, οι 31 εκ των οποίων προέκυψαν από ανάλυση γονοτύπων και 28 από ανάλυση αλληλίων, καθώς δεν ήταν διαθέσιμες οι γονοτυπικές συχνότητες. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί εδράζονται σε 41 γονίδια, ενώ 2 ανήκουν σε περιοχές οι οποίες δεν είναι κοντά σε κάποιο γνωστό γονίδιο, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι δευτερεύουσας σημασίας. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί ανήκουν στα εξής 41 γονίδια: ACACB, ACE, ADIPOQ, AGT, AGTR1, AKR1B1, APOC1, APOE, ATP1B2, ATP2A3, CARS,

CCR5, CNDP1, EDN1, ENPP1, EPO, FLT4, GLO1, HMGA2, IL1RN, IGF2/INS/TH cluster, KCNQ1, KNG, LOC101927627, LOC105370358, MMP3, MMP12, MTHFR, NOS3, SDC2, SETD7, SIRT1, SLC12A3, SLC2A1, SLC2A2, TCF7L2, TGFB1, TIMP1, UNC13B, VEGFA και XYLT1, ενώ δε θα πρέπει να θεωρηθούν ελάσσονος σημασίας 2 πολυμορφισμοί που δεν ανήκουν ή δεν βρίσκονται κοντά σε κάποιο γνωστό γονίδιο (rs1866813, rs4972593). Από τα παραπάνω γονίδια, τα γονίδια IL1RN, KNG και SETD7 αποδείχθηκαν οριακά στατιστικά σημαντικά (Πίνακες 14-17). Στις υπο-αναλύσεις που έγιναν καθαρά διερευνητικά ώστε να εντοπιστεί στατιστική σημαντικότητα για κάποιο πολυμορφισμό σε συγκεκριμένο περιβάλλον, είτε διαβήτη τύπου I ή II, είτε σε Καυκάσιους ή Ασιάτες, ο πολυμορφισμός A1166C του γονιδίου AGTR1 ενώ δεν ήταν στατιστικά σημαντικός στην κύρια ανάλυση, αναδείχθηκε σημαντικός στην υπο-ανάλυση των Ασιατών και στην υπο-ανάλυση του διαβήτη τύπου II, όπως και ο T869C του γονιδίου TGFB1 στην περίπτωση της γονοτυπικής ανάλυσης στους διαβητικούς έναντι των νεφροπαθών όπου ενώ στην κύρια ανάλυση δεν ήταν σημαντικός, στις υπο-αναλύσεις Ασιατών και διαβήτη τύπου II προέκυψε στατιστικά σημαντικός. Ένα εύρημα το οποίο αξίζει να αναφερθεί είναι το γεγονός ότι τα γονίδια που προέκυψαν στατιστικά σημαντικά στις υπο-αναλύσεις στους Καυκάσιους προέκυψαν επίσης σημαντικά και στην υπο-ανάλυση του διαβήτη τύπου I (MTHFR, AGT), ενώ τα σημαντικά γονίδια στην υπο-ανάλυση των Ασιατών ήταν σημαντικά και στην υπο-ανάλυση του διαβήτη τύπου II (ACE, AGTR1, MTHFR, TGFB1) (Πίνακας 18). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, φλεγμονώδεις μηχανισμοί, η αγγειογένεση, το οξειδωτικό στρες, καθώς και επιγενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι θεωρείται ότι εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταβολικής μνήμης. Λειτουργικές μελέτες μένει να επιβεβαιώσουν ώστε να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος αυτών των πολυμορφισμών και των μονοπατιών στη διαβητική νεφροπάθεια. Από τους γενετικούς πολυμορφισμούς των γονιδίων FRMD3, CARS, ELMO1, CPVL και CHN2, οι οποίοι είχαν ανιχνευτεί για πρώτη φορά σε μελέτες ευρείας γενετικής συσχέτισης, μόνο το γονίδιο CARS παρέμεινε στατιστικά σημαντικό μετά τη μετα-ανάλυση. Ο ακριβής ρόλος αυτών των γονιδίων απαιτεί περαιτέρω διαλεύκανση, σίγουρα όμως πολλοί από τους πολυμορφισμούς που ανέδειξαν GWAS θα αποδειχτεί ότι δεν είναι πραγματικά υπεύθυνοι.

Η σύνοψη πεδίου που πραγματοποιήθηκε έχει σαφώς κάποιους περιορισμούς, ένας εκ των οποίων είναι το σφάλμα δημοσίευσης. Συγκεκριμένα, στην παρούσα μετα-ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά αποκλείοντας δεδομένα που έχουν παρουσιαστεί σε συνέδρια ή δεν δημοσιεύτηκαν λόγω του ότι δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον, στις περισσότερες μετα-

αναλύσεις συμμετείχε μικρός αριθμός μελετών, οπότε τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή. Σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτούνται και άλλες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η συμβολή τους στη γενετική ευπάθεια της νόσου. Επίσης, μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε μόνο σε πολυμορφισμούς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα από τρεις μελέτες και πάνω και λόγω αυτού του γεγονότος ίσως χάθηκαν πολυμορφισμοί οι οποίοι θα αποδεικνύονταν σημαντικοί και σε μετα-αναλύσεις δυο μελετών.

Οι μελέτες που συμμετείχαν στις μετα-αναλύσεις διέφεραν όσον αφορά την εθνικότητα των ατόμων, τον τύπο του διαβήτη και τον κλινικό φαινότυπο όσον αφορά την παρουσία ή μη εμμένουσας λευκωματινουρίας. Άλλες μελέτες συμπεριελάμβαναν άτομα με εμμένουσα πρωτεϊνουρία και άλλες συμπεριελάμβαναν και εμμένουσα μικρολευκωματινουρία. Καμία μελέτη όμως που συμπεριελάμβανε αποκλειστικά άτομα με λευκωματινουρία και όχι και άτομα με λευκωματουρία δεν συμπεριλήφθηκε, ώστε να μην υπάρξει υποεκτίμηση της γενετικής επίδρασης, καθώς η λευκωματινουρία όταν δεν είναι εμμένουσα είναι μια δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση. Σε μερικές αναλύσεις, η κλινική ετερογένεια συνοδεύτηκε και από στατιστική ετερογένεια της τάξεως του 91%. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ένα πλήρες αποδεκτό στατιστικό μέτρο που να εκτιμά ακριβώς την κλινική ετερογένεια. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων στη μετα-ανάλυση εκ των προτέρων στο οποίο η μεταβλητότητα του αποτελέσματος του προσδιοριστή οφείλεται τόσο στη μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κάθε μελέτη εξαιτίας του ότι χρησιμοποιούνται δείγματα και όχι πληθυσμοί-πηγή, όσο και στη μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων μελετών. Στο μοντέλο αυτό, ισχύει η υπόθεση ότι οι μελέτες που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση αποτελούν ένα τυχαίο δείγμα όλων των παρόμοιων μελετών, οπότε είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων. Προκειμένου να ληφθεί υπόψιν η ετερογένεια λόγω διαφορετικής καταγωγής και τύπου διαβήτη διενεργήθηκαν οι σχετικές υπο-αναλύσεις.

Ο προσδιορισμός των γενετικών πολυμορφισμών που συνεισφέρουν στη γενετική προδιάθεση της νόσου θα οδηγήσει σε ανακάλυψη νέων θεραπειών, αλλά και σε εγκυρότερους και αποτελεσματικότερους τρόπους πρόληψης και πρόγνωσης. Αυτές οι ανακαλύψεις θα δώσουν νέες προοπτικές στον τομέα της εξατομικευμένης ιατρικής βάσει του γενετικού υποστρώματος κάθε ασθενούς και θα επιτρέψουν την παροχή τόσο προληπτικών όσο και θεραπευτικών παρεμβάσεων σε επίπεδο ατομικού γονιδιώματος αυξάνοντας τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την ασφάλεια των θεραπειών. Είναι πολύ λογικό να ερευνώνται πολυμορφισμοί που έχουν αποδειχθεί στατιστικά σημαντικά

συσχετιζόμενοι με τη διαβητική νεφροπάθεια, όμως οι μελέτες ελεύθερες υποθέσεων οι οποίες εξετάζουν το σύνολο του γονιδιώματος είναι οι περισσότερες υποσχόμενες.

Στην παρούσα λοιπόν σύνοψη πεδίου 59 γενετικοί πολυμορφισμοί αποδείχθηκε ότι σχετίζονται με τη διαβητική νεφροπάθεια, 31 εκ των οποίων προέκυψαν από ανάλυση γονοτύπων και 28 από ανάλυση αλληλίων, καθώς δεν ήταν διαθέσιμες οι γονοτυπικές συχνότητες. Οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί εδράζονται σε 41 γονίδια, ενώ 2 ανήκουν σε περιοχές οι οποίες δεν είναι κοντά σε κάποιο γνωστό γονίδιο, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι δευτερεύουσας σημασίας. Χρήσιμη θα ήταν στο μέλλον η εξέταση απλότυπων, όπου εξετάζεται συνδυαστικά η συμβολή διαφορετικών πολυμορφισμών, καθώς επίσης και η μελέτη δεδομένων αποτελεσμάτων μικροσυστοιχιών ώστε να προκύψουν νεότερα δεδομένα και συνδυαστικά να δημιουργηθεί ο γενετικός χάρτης της διαβητικής νεφροπάθειας.

## ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΓΚΛΙΣΗ

**Ειδικός σκοπός 4: Η εφαρμογή τεχνικών γονιδιωματικής σύγκλισης στις σαρώσεις ευρείας γονιδιωματικής σύνδεσης (ΣΕΓΣ) και μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (ΜΕΓΣ) όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια.**

Μεθοδολογική προσέγγιση

Με τις ΜΕΓΣ η επιστημονική κοινότητα ευελπιστεί ότι η ατελής κατανόηση της παθοφυσιολογίας των πολυπαραγοντικών νοσημάτων θα πάψει να αποτελεί εμπόδιο στην επιτυχή αναζήτηση του γενετικού υπόβαθρου των πολυπαραγοντικών νοσημάτων. Παρόλα αυτά, αν και υπήρχαν αρχικές επιτυχίες αυτής της μεθοδολογικής προσέγγισης, τα αποτελέσματα και η συνεισφορά της δεν ήταν η αναμενόμενη.

Οι ΜΕΓΣ έχουν χαρακτηριστεί ως προσέγγιση «ελεύθερη υποθέσεων» (“hypothesis-free”) ή «αγνωστική». Στην πραγματικότητα, όμως, βασίζονται κι αυτές οι μελέτες σε κάποιες a priori υποθέσεις και ίσως αυτός είναι και ο λόγος της περιορισμένης επιτυχίας αυτών των μελετών (Εικόνα 17).

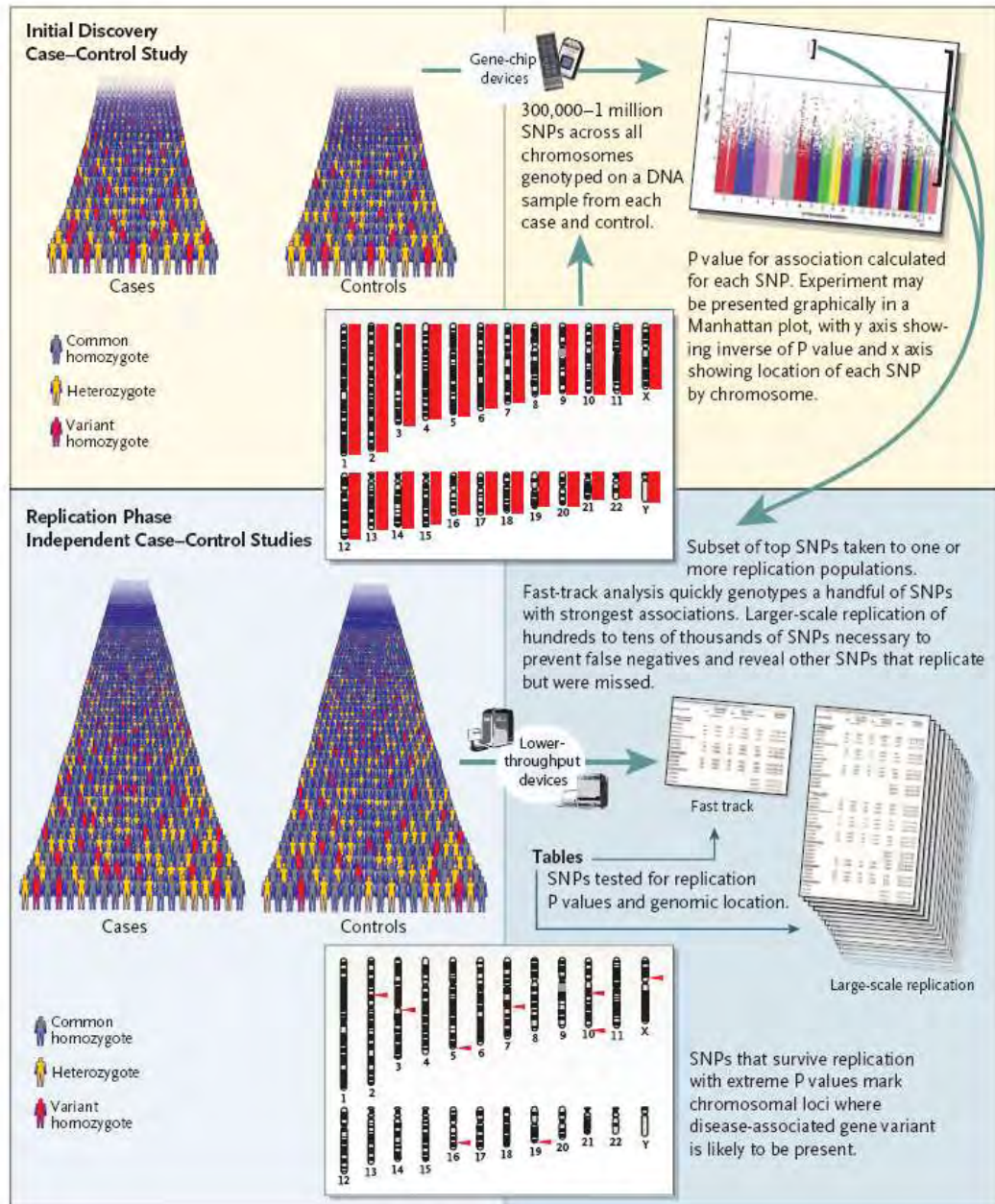
Μία από αυτές τις υποθέσεις είναι το γεγονός ότι βασίζονται στην «υπόθεση συχνού νοσήματος-συχνής παραλλαγής» σύμφωνα με την οποία τα πολυπαραγοντικά νοσήματα είναι αποτέλεσμα συνεργιστικής επίδρασης πολυάριθμων γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθένας από τους οποίους χαρακτηρίζεται από ήπια επίδραση στον φαινότυπο.

Μία ακόμη υπόθεση είναι ότι οι SNPs αποτελούν την υπεύθυνη μορφή γενετικής ποικιλομορφίας ή δύνανται να λειτουργήσουν ως ανιχνευτές αυτής. Είναι γεγονός ότι βάσει του σύγχρονου σχεδιασμού των ΜΕΓΣ παραμερίζονται άλλα είδη γενετικής ποικιλομορφίας, όπως δομικές παραλλαγές και επιγενετικές τροποποιήσεις.

Μία επιπλέον υπόθεση υποστηρίζει ότι η γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη πολυπαραγοντικών νοσημάτων οφείλεται στις κύριες (ανεξάρτητες) επιδράσεις των SNPs. Η συγκεκριμένη υπόθεση, όμως, έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τον ορισμό των πολυπαραγοντικών νοσημάτων. Κατά συνέπεια, όταν ένας SNP εξετάζεται απομονωμένα δεν θα ανιχνευθεί σε μια ΜΕΓΣ και η γενετική επίδραση θα υποεκτιμηθεί. Ένας από τους λόγους προέρχεται και από τη στατιστική ανάλυση αυτών των μελετών, αφού λόγω των πολλαπλών υποθέσεων που εξετάζονται εφαρμόζεται η διόρθωση Bonferroni για να



καταστεί αυστηρότερο το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και να γίνει αναγωγή των αποτελεσμάτων σε ευρυγονιδιωτικό επίπεδο.



Εικόνα 17: Σχηματική περιγραφή της διαδικασίας που ακολουθείται σε μια ΜΕΓΣ (Hardy & Singleton, 2009).

## Μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης στη διαβητική νεφροπάθεια –γονιδιωματική σύγκλιση.

Δεδομένα από τις διαθέσιμες ΜΕΓΣ στη διαβητική νεφροπάθεια παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 19). Συνολικά, 16 ανεξάρτητοι γενετικοί τόποι έχουν συσχετιστεί με διαβητική νεφροπάθεια, με ισχυρή στατιστική υποστήριξη, 6 εκ των οποίων είχαν προηγουμένως μελετηθεί από μελέτες υποψηφίου γονιδίου.

Προκειμένου να εξεταστεί η συμφωνία ευρημάτων μεταξύ ΣΕΓΣ και ΜΕΓΣ εφαρμόστηκε η τεχνική της γονιδιωματικής σύγκλισης (genomic convergence) στις διαθέσιμες μελέτες για τη διαβητική νεφροπάθεια. Η μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε σε ευρεία γονιδιωματική κλίμακα για πρώτη φορά το 2009 από το Εργαστήριο Βιομαθηματικών και επιχειρεί να εξετάσει τη συμφωνία δύο «αγνωστικών» μεθόδων και να προσδιορίσει γενετικούς τόπους με στατιστική υποστήριξη από 2 ανεξάρτητες μεθόδους με ανομοιογενή αποτελέσματα. Πρόκειται δηλαδή για μια μέθοδο ενοποίησης και συνδυασμού διαφορετικών ειδών πληροφοριών γενετικών αναλύσεων. Οι τόποι αυτοί θα μπορούσαν να σηματοδοτούν περιοχές υψηλής προτεραιότητας για μελέτες επαλήθευσης και λειτουργικότητας (Kitsios & Zintzaras 2009).

Ειδικότερα, η σύγκλιση ορίστηκε ως το ποσοστό των σημαντικών δεικτών που αναδείχθηκαν από τις GWAS και βρίσκονται μέσα σε περιοχές που αναδείχθηκαν από μεθόδους γενετικής σύνδεσης. Απόδειξη για την εμπλοκή ενός γενετικού τόπου μπορεί να θεωρηθεί ως πιο έγκυρη όταν υποστηρίζεται από ανεξάρτητες αλλά ταυτόχρονα αλληλεπικαλυπτόμενες ερευνητικές μεθοδολογίες, όπως μελέτες γενετικής σύνδεσης, μελέτες γενετικής συσχέτισης ή μελέτες έκφρασης, οι οποίες είναι δυνατόν να παρέχουν συγκλίνουσες ενδείξεις. Οι συγκλίνουσες ενδείξεις μπορούν με τη σειρά τους να αποτελέσουν πεδία έρευνας που χρήζουν προτεραιότητας, καθώς προέκυψαν από μια μεθοδολογία η οποία έχει περιορίσει αρκετά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς η απουσία γενετικής σύγκλισης δεν υποδεικνύει ύπαρξη ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, αφού οι GWLS και GWAS σχεδιάστηκαν να απαντούν διαφορετικά ερωτήματα. Η μεν πρώτη δύναται να εντοπίσει σπάνιους γενετικούς τόπους με μεγάλη επίδραση στον τελικό φαινότυπο, ενώ η δεύτερη μέθοδος εντοπίζει κοινά αλλήλια με μικρότερη επίδραση. Είναι γνωστή άλλωστε η υπόθεση κοινή ασθένεια/κοινή παραλλαγή (common disease/common variant) που χαρακτηρίζει τις μελέτες γενετικής συσχέτισης, σε αντίθεση με τις ΣΕΓΣ που ανιχνεύουν σπάνιους πολυμορφισμούς, όπου σε αυτή την περίπτωση μόνο μελέτες οικογενειών

μπορούν να παρέχουν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών ώστε να διερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης (Kitsios & Zintzaras 2009).

Για το λόγο αυτό, από όλες τις μελέτες ΣΕΓΣ σύνδεσης κατασκευάστηκαν διαστήματα εμπιστοσύνης σύνδεσης (1.0-LOD-unit-down) γύρω από κάθε πολυμορφικό δείκτη που εμφάνισε σημαντικότητα σε κάθε μελέτη, με μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στο εργαστήριο Βιομαθηματικών, όπως επίσης και στα χρωμοσωμικά τμήματα που ανέδειξε η μετα-ανάλυση. Επίσης καταγράφηκε η έκταση της γονιδιωματικής κάλυψης (σε ένα γονιδίωμα συνολικού μήκους 3487cM σύμφωνα με τον γενετικό χάρτη Marshfield) των μη αλληλεπικαλυπτόμενων διαστημάτων. Για τη διαβητική νεφροπάθεια, κατασκευάστηκαν 24 διαστήματα εμπιστοσύνης, τα οποία καλύπτουν 12.47% του γονιδιώματος, άρα κάθε πολυμορφισμός έχει 12.47% πιθανότητα να εδράζεται σε κάποιο από τα 24 διαστήματα εμπιστοσύνης LOD-1 intervals. Στη συνέχεια, εξετάστηκε το ποσοστό των σημαντικών SNPs από τις ΜΕΓΣ που εδραζόταν εντός τέτοιων διαστημάτων (ποσοστό γονιδιωματικής σύγκλισης). Στη διαβητική νεφροπάθεια, το ποσοστό αυτό ήταν 6.25%, το οποίο ελεγχόμενο με μια δοκιμασία z-test (συγκρινόμενο με τη γονιδιωματική σύγκλιση που αναμενόταν με βάση την τυχαιότητα και ισούταν με το ποσοστό γονιδιωματικής κάλυψης) φάνηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,0001$ ).

Τα ευρήματα που εμφανίζουν σύγκλιση θα μπορούσαν να εξεταστούν πιο επισταμένα σε μελλοντικές μελέτες, καθώς εμφανίζουν επαλήθευση/υποστήριξη από ανεξάρτητες πηγές δεδομένων (Kitsios & Zintzaras, 2009b). Παρόλο που η γονιδιωματική σύγκλιση είναι υποστηρικτική αληθών γενετικών επιδράσεων, η συνολικά παρατηρούμενη έλλειψη συμφωνίας μεταξύ ΣΕΓΣ και ΜΕΓΣ είναι ενδεικτική ότι οι δύο αυτοί τύποι μελετών είναι σχεδιασμένοι να απαντούν διαφορετικές ερωτήσεις και δεν είναι εξίσου κατάλληλοι για τη διαλεύκανση της γενετικής των πολυπαραγοντικών νοσημάτων (Kitsios & Zintzaras, 2009b).

**Πίνακας 19:** Οι γενετικοί πολυμορφισμοί που εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα σε μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης.

| First Author | Year | Trait   | Gene/<br>Region | Gene           | rs Number            | Risk Allele [Prevalence<br>in control] | OR/Beta [95% CI]   | p-Value            | platform                                       |
|--------------|------|---------|-----------------|----------------|----------------------|--|--------------------|--------------------|--|
| McDonough    | 2010 | DN      | 12q14.3         | MSRB3, HMGA2   | rs2358944(12q14.3)   | rs2358944-G[0.77]                      | 1.33[[1.18-1.49]]  | 4x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix [832,357]                           |
| McDonough    | 2010 | DN      | 22q12.2         | LIMK2          | rs2106294(22q12.2)   | rs2106294-T[0.94]                      | 1.75[[1.39-2.22]]  | 4x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix [832,357]                           |
| McDonough    | 2010 | DN      | 9q22.31         | AUH            | rs773506(9q22.31)    | rs773506-G[0.77]                       | 1.32[[1.18-1.49]]  | 6x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix [832,357]                           |
| McDonough    | 2010 | DN      | 6q24.3          | SASH1          | rs6930576(6q24.3)    | rs6930576-A[0.28]                      | 1.31[[1.18-1.45]]  | 7x10 <sup>-7</sup> | Affymetrix [832,357]                           |
| McDonough    | 2010 | DN      | 6q23.2          | RPS12          | rs7769051(6q23.2)    | rs7769051-A[0.29]                      | 1.28[[1.16-1.42]]  | 2x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix [832,357]                           |
| Freedman BI  | 2011 | ESRD    | NR              | NR             | null(NR)             | NR[NR]                                 | NR[NR]             | nullx10-null       | Affymetrix [832,357]                           |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 2q11.2          | AFF3           | rs7583877(2q11.2)    | rs7583877-C[0.3]                       | 1.29[[1.17-1.42]]  | 3x10 <sup>-7</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 4q34.1          | Intergenic     | rs11723864(4q34.1)   | rs11723864-G[0.11]                     | 1.51[[1.29-1.78] ] | 7x10 <sup>-7</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 14q22.3         | Intergenic     | rs878889(14q22.3)    | rs878889-A[0.13]                       | 1.43[[1.24-1.65] ] | 8x10 <sup>-7</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 12q24.31        | RNF10, COQ5    | rs614226(12q24.31)   | rs614226-C[0.83]                       | 1.35[[1.19-1.54] ] | 2x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 20q11.21        | Intergenic     | rs13045180(20q11.21) | rs13045180-T[0.19]                     | 1.28[[1.15-1.43] ] | 9x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 20q13.33        | RP5-1043L13.1  | rs11698685(20q13.33) | rs11698685-G[0.68]                     | 1.27[[1.15-1.39] ] | 1x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 8q24.13         | RP11-973F15.1  | rs4871297(8q24.13)   | rs4871297-A[0.52]                      | 1.23[[1.14-1.35] ] | 2x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 2q11.2          | AFF3           | rs7583877(2q11.2)    | rs7583877-C[0.29]                      | 1.29[[1.18-1.40]]  | 1x10 <sup>-8</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 15q26.1         | RGMA, MCTP2    | rs12437854(15q26.1)  | rs12437854-G[0.04]                     | 1.8[[1.48-2.17]]   | 2x10 <sup>-9</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 2q34            | ERBB4          | rs7588550(2q34)      | rs7588550-A[0.95]                      | 1.52[[1.30-1.79] ] | 2x10 <sup>-7</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Sandholm N   | 2012 | T1DM-DN | 20q13.33        | RP5, 1043L13.1 | rs6027506(20q13.33)  | rs6027506-A[0.63]                      | 1.22[[1.12-1.32] ] | 5x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix & Illumina [~2.5 Million] (imputed) |
| Maeda        | 2007 | DN      | 7p14.2          | ELMO1          | rs741301(7p14.2)     | rs741301-?[NR]                         | 2.67[[1.71-4.16]]  | 8x10 <sup>-6</sup> | NR [~80,000]                                   |
| Hanson       | 2007 | ESRD    | 8q24.21         | PVT1           | rs2648875(8q24.21)   | rs2648875-A[0.53]                      | 2.97[[1.90-4.65]]  | 2x10 <sup>-6</sup> | Affymetrix [115,352]                           |
| Pezzolesi    | 2009 | DN      | NR              | NR             | null(NR)             | NR[NR]                                 | NR[NR]             | nullx10-null       | Affymetrix [359,193]                           |
| Craig        | 2009 | ESRD    | NR              | NR             | null(NR)             | NR[NR]                                 | NR[NR]             | nullx10-null       | Illumina [474,050] (pooled)                    |

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

---

**Πίνακας 20:** Κατάλογος μελετών ανά εξεταζόμενο πολυμορφισμό των μετα-αναλύσεων των ειδικών σκοπών 2 και 3.

| Variant         | References   | Ethnicity     | PMID     | DM   | Trait | N   | Selection criteria                    | N   | Selection criteria   | N | Selection criteria | HWE HT | HWE DC | Analyses |
|-----------------|--------------|---------------|----------|------|-------|-----|---------------------------------------|-----|--|---|--------------------|--------|--------|----------|
| ACACB rs2268388 | Tang (2010)  | E. Asians     | 20519229 | T2DM | DN    | 295 | ESRD                                  | 300 | DM $\geq$ 10 yrs, pers. norm/ria                           |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 749 | DR and overt nephropathy              | 552 | Retinopathy, pers. norm/ria                                |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 199 | macr/ria                              | 212 | DM>7 yrs, norm/ria   |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 300 | ESRD                                  | 218 | DM>10 yrs and pers. norm/ria                               |   |                    |        | No     | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 177 | ESRD and DR                           | 196 | DM>15 yrs, DR and norm/ria                                 |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 481 | ESRD with overt proteinuria and/or DR | 427 | DM>5 yrs, norm/ria , serum Cr.<1.5mg/dl                    |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Maeda (2010) | E. Asians     | 20168990 | T2DM | DN    | 458 | pers. albuminuria                     | 442 | DM $\geq$ 15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs         |   |                    |        |        | DC-C     |
|                 | Shah (2013)  | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN    | 240 | macr/ria                              | 255 | DM $\geq$ 5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity |   | -                  |        | No     | DC-C     |
|                 | Shah (2013)  | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN    | 260 | macr/ria                              | 215 | DM $\geq$ 5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity |   | -                  |        | No     | DC-C     |
|                 | Shah (2013)  | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN    | 96  | macr/ria                              | 92  | DM $\geq$ 5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity |   | -                  |        |        |          |

|                     |                  |               |          |      |    |     |  |     |  |     |                                       |    |    |                     |
|---------------------|------------------|---------------|----------|------|----|-----|--|-----|--|-----|---------------------------------------|----|----|---------------------|
| <b>ACACB rs5186</b> | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN | 240 | macr/ria   | 255 | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity      |     | -                                     |    | No | DC-C                |
|                     | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN | 260 | macr/ria   | 215 | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity      |     | -                                     |    | No | DC-C                |
|                     | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN | 96  | macr/ria   | 92  | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity      |     | -                                     |    |    | DC-C                |
|                     |                  |               |          |      |    |     |  |     |  |     |                                       |    |    |                     |
| <b>ACE I/D</b>      | Parchwani (2015) | Asians        | 25646040 | T2DM | DN | 143 | pers. micro/macroalbuminuria                     | 166 | pers. norm/ria   |     | -                                     |    | No | DC-C                |
|                     | Fathi (2015)     | Asians        | 25834741 | T2DM | DN | 255 | pers. micr/ria                                   | 235 | pers. norm/ria   |     | -                                     |    |    | DC-C                |
|                     | Parchwani (2014) | Asians        | 26214998 |      | DN | 138 | pers. micro/macroalbuminuria                     | 142 | pers. norm/ria   |     | -                                     |    |    | DC-C                |
|                     | Ilic (2014)      | Caucasians    | 25109108 | T1DM | DN | 46  | pers. micro/macroalbuminuria                     | 33  | pers. norm/ria   |     | -                                     |    |    | DC-C                |
|                     | Kumar (2013)     | Asians        | 23846111 | T2DM | DN | 407 | pers. proteinuria> 500 mg/day                    | 185 | diabetics without nephropathy matched for age and gender | 232 | Healthy non-diabetics                 | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                     | El-Baz (2012)    | Africans      | 22554825 | T2DM | DN | 102 | micro/macroalbuminuria, DM≥10 yrs                | 100 | norm/ria , DM≥10 yrs                                     |     | -                                     |    | No | DC-C                |
|                     | Rahimi (2012)    | Asians        | 22026967 | T2DM | DN | 140 | pers. micro/macroalbuminuria                     | 72  | pers. norm/ria   |     | -                                     |    |    | DC-C                |
|                     | Al-Harbi (2011)  | Asians        | 21207118 | T2DM | DN | 110 | DN (from pers. proteinuria>0.1 g/day up to ESRD) | 250 | diabetics without nephropathy                            | 360 | Healthy non-diabetics matched for age |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                     | Felehgari (2011) | Asians        | 20830509 | T2DM | DN | 68  | pers. macr/ria                                   | 72  | pers. norm/ria   |     | -                                     |    |    | DC-C                |

|  |                     |            |          |      |              |     |  |     |   |     |  |  |    |                     |
|--|---------------------|------------|----------|------|--------------|-----|--|-----|---|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Rahimi (2011)       | Asians     | 20853144 | T2DM | DN           | 72  | pers. micr/ria   | 72  | pers. norm/ria matched for age and gender                     |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Jayapalan (2010)    | Asians     | 21031056 | T2DM | DN           | 127 | macr/ria or diabetic ESRF  | 81  | norm/ria  | 137 |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Currie (2010)       | Caucasians | 20854388 | T1DM | DN           | 718 | pers. proteinuria>0.5 g/24h, hypertension with/without meds, retinopathy | 749 | DM≥15 yrs, norm/ria, no anti-HT meds                          |     | -  |  | No | DC-C                |
|  | Palomo-Pinon (2009) | Mixed      | 19207872 | T2DM | albuminuria  | 235 | micro/macroalbuminuria   | 200 | norm/ria  |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Ahluwalia (2009)    | Asians     | 19108684 | T2DM | DN           | 240 | pers. macr/ria or CRF without microscopic hematuria                      | 200 | pers. norm/ria, no anti-HT meds matched for age and ethnicity |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Ezzidi (2009)       | Africans   | 19787680 | T2DM | DN           | 515 | diabetics with kidney damage   | 402 | pers. norm/ria  | 748 |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Nikzamid (2009)     | Asians     | 19502259 | T2DM | DN           | 177 | pers. micro/macroalbuminuria   | 145 | pers. norm/ria matched for gender, age, DM duration           |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Arfa (2008)         | Africans   | 18404607 | T2DM | DN           | 90  | DM≥10 yrs, pers. micro/macroalbuminuria                                  | 51  | DM≥10 yrs and norm/ria  | 103 |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Mollsten (2008)     | Caucasians | 18413189 | T1DM | DN           | 121 | pers. micro/macroalbuminuria   | 197 | DM≥20 yrs, norm/ria, no anti-HT meds                          |     | -  |  | No | DC-C                |
|  | Movva (2007)        | Asians     | 17616353 | T2DM | DN           | 174 | s. Cr.>1.5 or s. albumin>30 mg/dl, DN (Stage I to ESRD), ESRD: 77%       | 175 | DM≥10 yrs and norm/ria  | 111 | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Ng (2006)           | Caucasians | 16936219 | T2DM | DN           | 291 | pers. proteinuria or ESRD  | 167 | DM>6yrs and pers. norm/ria                                    |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Prasad (2006)       | Asians     | 16672053 | T2DM | diabetic CRI | 196 | DM≥2 years, moderate CRI (s. Cr. ≥3 mg/dl, macr/ria, DR)                 | 225 | pers. norm/ria, DM≥10 yrs                                     |     | -  |  |    | DC-C                |



|  |                    |                 |          |      |               |     |  |     |  |     |  |  |    |                     |
|--|--------------------|-----------------|----------|------|---------------|-----|--|-----|--|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Shestakova (2006)  | Caucasians      |          | T1DM | DN            | 63  | pers. macr/ria, with/without anti-HT meds                    | 66  | pers. norm/ria   | 96  | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Park (2005)        | E. Asians       | 16385653 | T2DM | diabetic ESRF | 103 | ESRF, dialysis   | 88  | DM>15 yrs, normal renal function and norm/ria matched for age, gender, BMI, HbA1c level, or lipid profiles |     | -  |  | No | DC-C                |
|  | Canani (2005)      | Latin Americans | 16108844 | T2DM | DN            | 373 | Incipient or overt nephropathy and DR                        | 609 | pers. norm/ria   |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Degirmenci (2005)  | Asians (Turkey) | 16178979 | T2DM | DN            | 65  | pers. micr/ria no ACEi and/or ARBs                           | 75  | pers. norm/ria without ACEi and/or ARBs  | 133 |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Shin Shin (2004)   | E. Asians       | 15331206 | T2DM | DN            | 118 | overt nephropathy or pers. micr/ria, DM>5 yrs                | 59  | norm/ria , DM>5 yrs  | 129 | non-diabetics                            |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | De Cosmo (2002)    | Caucasians      | 12147786 | T1DM | DN            | 75  | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 122 | pers. norm/ria , DM duration>15 yrs  |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Fradin (2002)      | Caucasians      | 11938025 | T2DM | DN            | 117 | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 118 | pers. norm/ria   |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Nakajima (2002)    | E. Asians       | 11756347 | T2DM | DN            | 132 | micro/macroalbuminuria excluding Cr. level $\geq 2.0$ mg/dl  | 269 | pers. norm/ria   |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Araz (2001)        | Asians (Turkey) | 11640993 | T2DM | DN            | 116 | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 123 | pers. norm/ria   | 138 | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Azar (2001)        | Caucasians      | 11428725 | T1DM | DN            | 52  | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD on dialysis             | 10  | DM>15 yrs with norm/ria  | 27  |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Viswanathan (2001) | Asians          | 11867868 | T2DM | DN            | 86  | pers. proteinuria, hypertension, DR, normal urine microscopy | 23  | pers. norm/ria , normal urine microscopy without hypertension and retinopathy                              |     | -  |  |    | DC-C                |

|  |                     |            |          |      |    |     |   |     | matched for gender, age, BMI, DM duration and hypertension, HbA1 values     |     |               |  |  |                     |
|--|---------------------|------------|----------|------|----|-----|---|-----|---|-----|---------------|--|--|---------------------|
|  | Hadjadj (2001)      | Caucasians | 11181802 | T1DM | DN | 59  | pers. micro/macroalbuminuria  | 251 | pers. norm/ria without hypertension   |     | -             |  |  | DC-C                |
|  | Thomas (2001)       | E. Asians  | 11200871 | T2DM | DN | 51  | macr/ria  | 255 | norm/ria  | 111 | non-diabetics |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Gohda (2001)        | E. Asians  | 11770799 | T2DM | DN | 536 | micr/ria, proteinuria, CRF, ESRD  | 212 | norm/ria  |     | -             |  |  | DC-C                |
|  | Wu (2000)           | E. Asians  | 11776100 | T2DM | DN | 71  | early-onset DN or clinical proteinuria or renal failure   | 41  | norm/ria  | 61  | non-diabetics |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | van Ittersum (2000) | Caucasians | 10862638 | T1DM | DN | 69  | pers. micro/macroalbuminuria  | 188 | pers. norm/ria  |     |               |  |  | DC-C                |
|  | De Cosmo (1999)     | Caucasians | 10495473 | T1DM | DN | 175 | DM>10 yrs, pers. micro/macroalbuminuria, DR   | 136 | DM>15 yrs, pers. norm/ria   | 200 | non-diabetics |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Miura (1999)        | E. Asians  | 10499884 | T1DM | DN | 32  | UAE>220 mg/g. Cr with increased s. Cr., ESRD, or hemodialysis, CAPD or renal transplantation (pers. UAE>200 mg/min) | 103 | UAE<12 mg/g. Cr (pers. UAE<10 mg/min) matched for gender, age, DM onset age |     |               |  |  | DC-C                |
|  | Vleming (1999)      | Caucasians | 10099885 | T1DM | DN | 79  | ESRD due to DN, recipients of pancreas and kidney mostly  | 82  | pers. norm/ria without ACE inhibition                                       |     |               |  |  | DC-C                |
|  | Tomino (1999)       | E. Asians  | 10364706 | T2DM | DN | 745 | micr/ria/ overt nephropathy   | 407 | DM>10 yrs, norm/ria   |     |               |  |  | DC-C                |
|  | Freire (1998)       | Asians     | 9794558  | T1DM | DN | 77  | pers. micro/macroalbuminuria, DM≥10 yrs   | 89  | pers. norm/ria, DM duration≥10 yrs  |     |               |  |  | DC-C                |
|  | Grzeszczak (1998)   | Caucasians | 9727375  | T2DM | DN | 462 | pers. micro/macroalbuminuria  | 254 | pers. norm/ria  |     |               |  |  | DC-C                |

|  |                  |            |         |      |    |     |  |     |  |     |  |  |    |                     |
|--|------------------|------------|---------|------|----|-----|--|-----|--|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Young (1998)     | E. Asians  | 9540028 | T2DM | DN | 20  | pers. micro/macroalbuminuria                                   | 54  | pers. norm/ria   | 183 | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Hanyu (1998)     | E. Asians  | 9509566 | T2DM | DN | 24  | micr/ria, DR   | 21  | norm/ria , DR matched for DM duration, HbA1c, blood pressure                             |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Huang (1998)     | Caucasians | 9730698 | T2DM | DN | 13  | pers. micr/ria   | 46  | pers. norm/ria   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Ringel (1997)    | Caucasians | 9049480 | T1DM | DN | 134 | pers. micro/macroalbuminuria                                   | 226 | pers. norm/ria   |     |  |  | No | DC-C                |
|  | Ringel (1997)    | Caucasians | 9049480 | T2DM | DN | 161 | pers. micro/macroalbuminuria                                   | 140 | pers. norm/ria   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Barnas (1997)    | Caucasians | 9084972 | T1DM | DN | 63  | pers. micr/ria or overt albuminuria or increased s. Cr. or RRT | 59  | pers. norm/ria   | 74  | non-diabetics matched for age            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Marre (1997)     | Caucasians | 9120002 | T1DM | DN | 233 | past or present macr/ria with or without anti-HT meds or RRT   | 157 | normal kidney function (pers. norm/ria and plasma Cr.<150µmol/liter without anti-HT meds | 346 | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Schmidt (1997)   | Caucasians | 9269698 | T2DM | DN | 61  | DM≥20 yrs, dialysis  | 149 | DM≥20 yrs, norm/ria and no hypertension  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Chowdhury (1996) | Caucasians | 8877296 | T1DM | DN | 242 | pers. macr/ria , DR without hypertension                       | 166 | pers. norm/ria , DM duration≥15 yrs  | 187 | non-diabetics matched for ethnicity      |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Nakajima (1996)  | E. Asians  | 8941475 | T2DM | DN | 101 | pers. micro/macroalbuminuria, retinopathy                      | 41  | pers. norm/ria matched for age, DM duration, HbA1c                                       |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Ohno (1996)      | E. Asians  | 8596493 | T2DM | DN | 79  | pers. micro/macroalbuminuria                                   | 53  | pers. norm/ria   | 74  | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|  |                        |                 |          |      |    |     |  |     |  |     |  |  |    |                     |
|--|------------------------|-----------------|----------|------|----|-----|--|-----|--|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Schmidt (1995)         | Caucasians      | 7783416  | T1DM | DN | 114 | pers. micr/ria, DM duration>10 yrs                                     | 133 | pers. norm/ria , DM duration>10 yrs  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Schmidt (1995)         | Caucasians      | 7783416  | T2DM | DN | 247 | pers. micr/ria, DM duration>10 yrs                                     | 208 | pers. norm/ria , DM duration>10 yrs  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Mizuir (1995)          | E. Asians       | 7477652  | T2DM | DN | 80  | micr/ria with renal biopsy/macr/ria and advanced DR before proteinuria | 31  | DM duration≥10 yrs and norm/ria matched for age                              | 76  |  |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Panagiotopoulos (1995) | Caucasians      | 8573745  | T2DM | DN | 50  | pers. micro/macroalbuminuria   | 115 | pers. norm/ria matched for arterial pressure, age, DM duration               | 51  | non-diabetics matched for arterial pressure , age, DM duration |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Tarnow (1995)          | Caucasians      | 7729604  | T1DM | DN | 198 | pers. macr/ria , retinopathy   | 190 | pers. norm/ria matched for gender, age, DM duration                          |     |  |  | No | DC-C                |
|  | Dudley (1995)          | Caucasians      | 8587251  | T2DM | DN | 158 | pers. micr/ria   | 158 | pers. norm/ria matched for age at DM diagnosis, gender, HbA1c, triglycerides |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Naresh (2009)          | Asians          | 20535249 | T2DM | DN | 30  | proteinuria>500 mg, DR   |     | -  | 30  | non-diabetics  |  |    | HT-C                |
|  | Arzu Ergen (2004)      | Asians (Turkey) | 15365253 | T2DM | DN | 25  | macr/ria , serum urea>50 mg/dl and Cr.>1 mg/dl                         |     | -  | 37  | non-diabetics  |  |    | HT-C                |
|  | Chang (2003)           | E. Asians       | 12728975 | T2DM | DN | 129 | ESRD   |     |  | 116 | non-diabetics matched for age, gender, blood-pressure          |  |    | HT-C                |

|  |                    |            |          |                   |         |     |  |     |   |     |                               |  |  |              |
|--|--------------------|------------|----------|-------------------|---------|-----|--|-----|---|-----|-------------------------------|--|--|--------------|
|  | Hsieh (2000)       | E. Asians  | 10862639 | T2DM              | DN      | 179 | overt proteinuria (>500 mg/day), with or without elevated ser. Cr., hypertension, under or on dialysis |     |   | 263 | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C         |
|  | Kimura (1998)      | E. Asians  | 9844142  | T2DM              | DN      | 98  | overt proteinuria, impaired renal function, DR or ESRD requiring dialysis                              |     | -   | 177 | non-diabetics                 |  |  | HT-C         |
|  | Hibberd (1997)     | Caucasians | 9025006  | T1DM              | DN      | 72  | pers. macr/ria, DR   |     | -   | 90  | non-diabetics                 |  |  | HT-C         |
|  | Ha (1997)          | E. Asians  | 9285899  | T2DM              | DN      | 70  | DM≥10 yrs, macr/ria and hypertension   |     | -   | 146 | non-diabetics                 |  |  | HT-C         |
|  | Zsom (2011)        | Caucasians | 22111818 | T1DM              | d. ESRD | 21  | d. ESRD  |     | -   | 200 | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C         |
|  | Zsom (2011)        | Caucasians | 22111818 | T2DM              | d. ESRD | 93  | d. ESRD  |     | -   |     | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C         |
|  | Blech (2011)       | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN      | 556 | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM, DM>10 yrs   | 873 | norm/ria, DM>10 yrs   |     |                               |  |  | Alleles DC-C |
|  | Hadjadj (2007)     | Caucasians | 17376814 | T1DM              | DN      | 380 | pers. albuminuria with or without renal failure  | 382 | pers. norm/ria and no ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers |     |                               |  |  | Alleles DC-C |
|  | Hadjadj (2007)     | Caucasians | 17376814 | T1DM              | DN      | 385 | pers. albuminuria with or without renal failure  | 468 | pers. norm/ria and no ACEi or ARBs                                    |     |                               |  |  | Alleles DC-C |
|  | Hadjadj (2007)     | Caucasians | 17376814 | T1DM              | DN      | 277 | pers. albuminuria with or without renal failure  | 273 | pers. norm/ria and no ACEi or ARBs                                    |     |                               |  |  | Alleles DC-C |
|  | Buraczynska (2006) | Caucasians | 16384824 |                   | ESRD    | 141 | ESRD on dialysis due to DM   |     | -   | 520 | non-diabetics                 |  |  | Alleles HT-C |

|                   |                  |            |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |     |                       |
|-------------------|------------------|------------|----------|------|----|-----|--|-----|--|-----|---------------|--|-----|-----------------------|
|                   | Lee (2006)       | E. Asians  | 16324912 | T2DM | DN | 127 | micro/macroalbuminuria   | 244 | norm/ria   | 178 | non-diabetics |  |     | Alleles DC-C/<br>HT-C |
|                   | Gutiérrez (1997) | Caucasians | 9258285  | T2DM | DN | 60  | pers. micro/macroalbuminuria   | 100 | norm/ria matched for gender, age, BMI, DM duration, HbA1c, lipidic profile                     | 90  | non-diabetics |  |     | Alleles DC-C/<br>HT-C |
|                   | Marre (1994)     | Caucasians | 8314010  | T1DM | DN | 62  | pers. micr/ria without permanent hypertension or pers. macr/ria with DR  | 62  | pers. norm/ria matched for gender, age, DM duration, DR severity                               |     |               |  |     | Alleles DC-C          |
|                   |                  |            |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |     |                       |
| <b>ACE rs4311</b> | Currie (2010)    | Caucasians | 20854388 | T1DM | DN | 718 | pers. proteinuria>0.5 g/24h, hypertension with/without meds, retinopathy | 749 | DM≥15 yrs, norm/ria with no anti-HT meds   |     | -             |  | No  | DC-C                  |
|                   | Ahluwalia (2009) | Asians     | 19108684 | T2DM | DN | 240 | pers. macr/ria or CRF without microscopic hematuria                      | 200 | pers. norm/ria excluding micr/ria and those on anti-HT treatment matched for age and ethnicity |     | -             |  | Yes | DC-C                  |
|                   | Osawa (2007)     | E. Asians  | 17143591 | T2DM | DN | 747 | overt nephropathy and DR   | 557 | norm/ria and DR  |     | -             |  | Yes | DC-C                  |
|                   | Hadjadj (2007)   | Caucasians | 17376814 | T1DM | DN | 380 | pers. albuminuria with or without renal failure                          | 382 | pers. norm/ria and no ACEi or ARBs   |     |               |  |     | Alleles DC-C          |
|                   | Hadjadj (2007)   | Caucasians | 17376814 | T1DM | DN | 385 | pers. albuminuria with or without renal failure                          | 468 | pers. norm/ria and no ACEi or ARBs   |     |               |  |     | Alleles DC-C          |
|                   | Hadjadj (2007)   | Caucasians | 17376814 | T1DM | DN | 277 | pers. albuminuria with or without renal failure                          | 273 | pers. norm/ria and no ACEi or ARBs   |     |               |  |     | Alleles DC-C          |
|                   |                  |            |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |     |                       |

|                               |                   |                |          |      |    |     |   |     |   |     |  |  |  |                         |
|-------------------------------|-------------------|----------------|----------|------|----|-----|---|-----|---|-----|--|--|--|-------------------------|
| <b>ACE<br/>rs180076<br/>4</b> | Hadjadj<br>(2007) | Caucasian<br>s | 17376814 | T1DM | DN | 380 | pers. albuminuria with<br>or without renal<br>failure | 382 | pers. norm/ria and<br>no ACEi or ARBs                   |     |  |  |  | Alleles DC-C            |
|                               | Hadjadj<br>(2007) | Caucasian<br>s | 17376814 | T1DM | DN | 385 | pers. albuminuria with<br>or without renal<br>failure | 468 | pers. norm/ria and<br>no ACEi or ARBs                   |     |  |  |  | Alleles DC-C            |
|                               | Hadjadj<br>(2007) | Caucasian<br>s | 17376814 | T1DM | DN | 277 | pers. albuminuria with<br>or without renal<br>failure | 273 | pers. norm/ria and<br>no ACEi or ARBs                   |     |  |  |  | Alleles DC-C            |
|                               |                   |                |          |      |    |     |   |     |   |     |  |  |  |                         |
| <b>ADIPOQ<br/>T45G</b>        | Sikka (2014)      | Asians         | 24655058 | T2DM | DN | 145 | d. ESRD   | 152 | only diabetics  | 203 | non-<br>diabetics<br>matched<br>for<br>gender,<br>ethnicity        |  |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|                               | El-Shal<br>(2014) | Africans       | 24469713 | T2DM | DN | 196 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria                   | 100 | pers. norm/ria<br>matched for<br>gender, DM<br>duration | 209 | non-<br>diabetics<br>matched<br>for<br>gender,<br>ethnic<br>origin |  |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|                               | Chung<br>(2014)   | E. Asians      | 24894086 | T2DM | DN | 420 | pers. micr/ria  | 422 | pers. norm/ria  |     |  |  |  | DC-C                    |
|                               | Ranjbar<br>(2011) |                | -        | T2DM | DN | 28  | pers. micr/ria  | 205 | only diabetics  | 99  | non-<br>diabetics  |  |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|                               | Ma (2007)         | Caucasian<br>s | 17189871 | T1DM | DN | 196 | DN  | 236 | pers. norm/ria  | 187 | non-<br>diabetics  |  |  | Alleles DC-C            |
|                               | Vionnet<br>(2006) | Caucasian<br>s | 17065357 | T1DM | DN | 390 | pers. albuminuria                                     | 385 | pers. norm/ria ,<br>DM≥15yrs                            |     |  |  |  | Alleles DC-C            |
|                               | Vionnet<br>(2006) | Caucasian<br>s | 17065357 | T1DM | DN | 387 | pers. albuminuria                                     | 469 | pers. norm/ria ,<br>DM≥15yrs                            |     |  |  |  | Alleles DC-C            |

|                             |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |               |  |  |              |
|-----------------------------|----------------|------------|----------|-------------------|----|-----|---|-----|--|-----|---------------|--|--|--------------|
|                             | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 280 | pers. albuminuria   | 273 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Blech (2011)   | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556 | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM,, DM>10 yrs | 873 | norm/ria , DM>10 yrs   |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |               |  |  |              |
| <b>ADIPOQ G276T</b>         | Ma (2007)      | Caucasians | 17189871 | T1DM              | DN | 196 | DN  | 236 | pers. norm/ria   | 187 | non-diabetics |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 390 | pers. albuminuria   | 385 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 387 | pers. albuminuria   | 469 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 280 | pers. albuminuria   | 273 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Blech (2011)   | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556 | micr/ria, proteinuria or dialysis due to DM, DM>10 yrs          | 873 | norm/ria , DM>10 yrs   |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Jorsal (2008)  | Caucasians | 18496510 | T1DM              | DN | 438 | pers. albuminuria   | 440 | pers. norm/ria , DM duration≥15 yrs matched for age, gender, DM duration |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |               |  |  |              |
| <b>ADIPOQ - 11426A&gt;G</b> | Zhang (2009)   | Caucasians | 18599322 | T1DM              | DN | 578 | pers. proteinuria or ESRD                                       | 599 | DM>10yrs, pers. norm/ria   |     |               |  |  | Alleles DC-C |
|                             | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 390 | pers. albuminuria   | 385 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |               |  |  | Alleles DC-C |



|                          |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |  |  |  |  |              |
|--------------------------|----------------|------------|----------|-------------------|----|-----|---|-----|--|--|--|--|--|--------------|
|                          | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 387 | pers. albuminuria   | 469 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 280 | pers. albuminuria   | 273 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Jorsal (2008)  | Caucasians | 18496510 | T1DM              | DN | 438 | pers. albuminuria   | 440 | pers. norm/ria , DM duration≥15 yrs matched for age, gender, DM duration |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |  |  |  |  |              |
| <b>ADIPOQ rs17300539</b> | Zhang (2009)   | Caucasians | 18599322 | T1DM              | DN | 578 | pers. proteinuria or ESRD                                       | 599 | DM>10yrs, pers. norm/ria   |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 390 | pers. albuminuria   | 385 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 387 | pers. albuminuria   | 469 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 280 | pers. albuminuria   | 273 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Blech (2011)   | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556 | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM,, DM>10 yrs | 873 | norm/ria , DM>10 yrs   |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          | Jorsal (2008)  | Caucasians | 18496510 | T1DM              | DN | 438 | pers. albuminuria   | 440 | pers. norm/ria , DM duration≥15 yrs matched for age, gender, DM duration |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|                          |                |            |          |                   |    |     |   |     |  |  |  |  |  |              |
| <b>ADIPOQ rs266729</b>   | Vionnet (2006) | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 390 | pers. albuminuria   | 385 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |  |  |  |  | Alleles DC-C |

|                               |                   |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |   |  |  |                     |
|-------------------------------|-------------------|------------|----------|-------------------|----|-----|---|-----|--|-----|---|--|--|---------------------|
|                               | Vionnet (2006)    | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 387 | pers. albuminuria   | 469 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |   |  |  | Alleles DC-C        |
|                               | Vionnet (2006)    | Caucasians | 17065357 | T1DM              | DN | 280 | pers. albuminuria   | 273 | pers. norm/ria , DM≥15yrs  |     |   |  |  | Alleles DC-C        |
|                               | Blech (2011)      | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556 | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM,, DM>10 yrs | 873 | norm/ria , DM>10 yrs   |     |   |  |  | Alleles DC-C        |
|                               | Jorsal (2008)     | Caucasians | 18496510 | T1DM              | DN | 438 | pers. albuminuria   | 440 | pers. norm/ria , DM duration≥15 yrs matched for age, gender, DM duration |     |   |  |  | Alleles DC-C        |
|                               |                   |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |   |  |  |                     |
| <b>ADRB3 Trp64Arg</b>         | Grzeszczak (1999) | Caucasians | 10333060 | T2DM              | DN | 456 | pers. micr/ria/overt proteinuria or CRF                         | 249 | norm/ria   |     |   |  |  | DC-C                |
|                               | Nakajima (2000)   | E. Asians  | 10841014 | T2DM              | DN | 99  | pers. micro/macroalbuminuria                                    | 41  | pers. norm/ria   |     |   |  |  | DC-C                |
|                               | Tarnow 1999       | Caucasians | 10328466 | T1DM              | DN | 336 | pers. macr/ria  | 191 | pers. norm/ria   |     |   |  |  | DC-C                |
|                               |                   |            |          |                   |    |     |   |     |  |     |   |  |  |                     |
| <b>AGER (RAGE) -374T&gt;A</b> | Lindholm (2006)   | Caucasians | 16969646 | T1DM              | DN | 126 | pesristent macr/ria   | 449 | DM≥10yrs, pers. norm/ria   | 205 | non-diabetics                                 |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                               | Lindholm (2006)   | Caucasians | 16969646 | T2DM              | DN | 204 | pesristent macr/ria   | 988 | DM≥10yrs, pers. norm/ria   | 205 | non-diabetics                                 |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                               | Kanková (2005)    | Caucasians | 15790669 | T2DM              | DN | 198 | pers. micro/macroalbuminuria                                    | 179 | pers. norm/ria and normal plasma Cr. matched for age, gender, origin     | 228 | non-diabetics matched for age, gender, origin |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|                             |                  |             |          |      |    |     |   |     |  |     |  |  |    |      |
|-----------------------------|------------------|-------------|----------|------|----|-----|---|-----|--|-----|--|--|----|------|
|                             | Lindholm (2008)  | Caucasian s | 18575614 | T1DM | DN | 113 | pers. micro/macroalbuminuria                        | 340 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10yrs   |     |  |  | No | DC-C |
|                             | Lindholm (2008)  | Caucasian s | 18575614 | T2DM | DN | 314 | pers. micro/macroalbuminuria                        | 442 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10yrs   |     |  |  |    | DC-C |
|                             | Lindholm (2008)  | Caucasian s | 18575614 | T1DM | DN | 113 | pers. micro/macroalbuminuria                        | 342 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10yrs   |     |  |  | No | DC-C |
|                             | Lindholm (2008)  | Caucasian s | 18575614 | T2DM | DN | 314 | pers. micro/macroalbuminuria                        | 438 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10yrs   |     |  |  |    | DC-C |
|                             |                  |             |          |      |    |     |   |     |  |     |  |  |    |      |
| <b>AGER (RAGE) Gly82Ser</b> | Kanková (2005)   | Caucasian s | 15790669 | T2DM | DN | 198 | pers. micro/macroalbuminuria                        | 179 | pers. norm/ria and normal plasma Cr. matched for age, gender, origin                           | 228 | non-diabetics matched for age, gender, origin    |  |    | DC-C |
|                             | Prevost (2004)   | Caucasian s | 15803111 | T1DM | DN | 230 | macr/ria , proliferative DR                         | 154 | norm/ria , p. Cr.<150 $\mu$ mol/L, proliferative DR  | 351 | non-diabetics matched for age, gender, ethnicity |  |    | DC-C |
|                             | Poirier (2001)   | Caucasian s | 11334430 | T1DM | DN | 199 | pers. albuminuria                                   | 193 | longstanding DM, pers. norm/ria matched for age, gender, DM duration                           |     |  |  |    | DC-C |
|                             |                  |             |          |      |    |     |   |     |  |     |  |  |    |      |
| <b>AGT M235T</b>            | Ahluwalia (2009) | Asians      | 19108684 | T2DM | DN | 240 | pers. macr/ria or CRF without microscopic hematuria | 200 | pers. norm/ria excluding micr/ria and those on anti-HT treatment matched for age and ethnicity |     | -  |  |    | DC-C |

|  |                  |                 |          |      |              |     |   |     |   |     |  |  |    |                     |
|--|------------------|-----------------|----------|------|--------------|-----|---|-----|---|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Osawa (2007)     | E. Asians       | 17143591 | T2DM | DN           | 747 | overt nephropathy and DR  | 557 | norm/ria and DR   |     | -  |  | No | DC-C                |
|  | Prasad (2006)    | Asians          | 16672053 | T2DM | diabetic CRI | 196 | DM duration≥2 years, moderate CRI (serum Cr. ≥3 mg/dl, macr/ria, DR)              | 225 | pers. norm/ria, DM≥10 yrs   |     | -  |  | No | DC-C                |
|  | Fradin (2002)    | Caucasians      | 11938025 | T2DM | DN           | 117 | pers. micro/macroalbuminuria  | 118 | pers. norm/ria  |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Wu (2000)        | E. Asians       | 11776100 | T2DM | DN           | 71  | early-onset DN or clinical proteinuria or renal failure                           | 41  | norm/ria  | 61  | non-diabetics                            |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Reis (2011)      | Asians (Turkey) | 21500980 | T2DM |              | 111 | pers. macr/ria  | 108 | pers. norm/ria  | 206 | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Zychma (2000)    | Caucasians      | 11096141 | T2DM | DN           | 450 | pers. micr/ria/overt nephropathy/CRF  | 243 | pers. norm/ria  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Mollsten (2008)  | Caucasians      | 18413189 | T1DM | DN           | 121 | pers. micro/macroalbuminuria  | 197 | DM≥20 yrs, norm/ria, no anti-HT meds  |     | -  |  |    | DC-C                |
|  | Ringel (1997)    | Caucasians      | 9049480  | T1DM | DN           | 134 | pers. micro/macroalbuminuria  | 226 | pers. norm/ria  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Ringel (1997)    | Caucasians      | 9049480  | T2DM | DN           | 161 | pers. micro/macroalbuminuria  | 140 | pers. norm/ria  |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Chowdhury (1996) | Caucasians      | 8877296  | T1DM | DN           | 242 | pers. macr/ria, DR without other kidney or urinary tract disease and hypertension | 166 | pers. norm/ria, DM duration≥15 yrs  | 187 | non-diabetics matched for ethnicity      |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Ohno (1996)      | E. Asians       | 8596493  | T2DM | DN           | 79  | pers. micro/macroalbuminuria  | 53  | pers. norm/ria  | 74  | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Marre (1997)     | Caucasians      | 9120002  | T1DM | DN           | 233 | past or present macr/ria with or without anti-HT meds or RRT                      | 157 | normal kidney function (pers. norm/ria and plasma Cr.<150µmol/liter without anti-HT | 346 | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C                |

|  |                     |                    |          |      |    |     |  |     | treatment   |     |               |  |     |                     |
|--|---------------------|--------------------|----------|------|----|-----|--|-----|---|-----|---------------|--|-----|---------------------|
|  | Miura (1999)        | E. Asians          | 10499884 | T1DM | DN | 32  | UAE>220 mg/g. Cr with increased serum Cr., ESRD, or hemodialysis, CAPD or renal transplantation (pers. UAE>200 mg/min) | 103 | UAE<12 mg/g. Cr (pers. UAE<10 mg/min) matched for gender, age, DM onset age                                       |     |               |  |     | DC-C                |
|  | van Ittersum (2000) | Caucasians         | 10862638 | T1DM | DN | 69  | pers. micro/macroalbuminuria   | 188 | pers. norm/ria  |     |               |  |     | DC-C                |
|  | Thomas (2001)       | E. Asians          | 11200871 | T2DM | DN | 51  | macr/ria   | 255 | norm/ria  | 111 | non-diabetics |  |     | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Young (1998)        | E. Asians          | 9540028  | T2DM | DN | 20  | pers. micro/macroalbuminuria   | 54  | pers. norm/ria  | 183 | non-diabetics |  |     | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Mtiraoui (2011)     | Africans (Tunisia) | 21421655 | T2DM |    | 512 | pers. micro/macroalbuminuria   | 405 | pers. norm/ria matched for gender, age, BMI, waist-to-hip ratio, prevalence of hypertension, age at disease onset |     |               |  | No  | DC-C                |
|  | Schmidt (1996)      | Caucasians         | 8918618  | T1DM | DN | 180 | DM duration≥10 yrs, pers. micr/ria with or without elevated s. Cr. or dialysis   | 243 | DM duration≥10 yrs, pers. norm/ria  | 230 | non-diabetics |  | No  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Schmidt (1996)      | Caucasians         | 8918618  | T2DM | DN | 310 | DM duration≥10 yrs, pers. micr/ria with or without elevated s. Cr. or dialysis   | 353 | DM duration≥10 yrs, pers. norm/ria  | 230 | non-diabetics |  | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Freire (1998)       | Caucasians         | 9535411  | T2DM | DN | 117 | DM duration≥10 yrs, pers. proteinuria  | 125 | DM duration≥10 yrs, pers. norm/ria  |     |               |  |     | DC-C                |
|  | Fogarty (1996)      | Caucasians         | 8772723  | T1DM | DN | 95  | DM duration≥10 yrs, pers. proteinuria with or without impaired renal function or ESRD                                  | 100 | DM duration≥20 yrs, pers. norm/ria matched for age of onset, DM duration, and age                                 | 80  | non-diabetics |  | No  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|  |                  |            |          |      |         |     |                              |     |   |     |   |  |    |                    |
|--|------------------|------------|----------|------|---------|-----|------------------------------|-----|---|-----|---|--|----|--------------------|
|  |                  |            |          |      |         |     |                              |     | at recruitment  |     |   |  |    |                    |
|  | Tarnow (1996)    | Caucasians | 8593944  | T1DM | DN      | 195 | DN                           | 185 | pers. norm/ria matched for age, gender, DM duration                           |     |   |  |    | DC-C               |
|  | Ilic (2014)      | Caucasians | 25109108 | T1DM | DN      | 46  | pers. micro/macroalbuminuria | 33  | pers. norm/ria  |     | -   |  | No | DC-C               |
|  | Chang (2003)     | E. Asians  | 12728975 | T2DM | DN      | 129 | ESRD                         |     |   | 116 | non-diabetics matched for age, gender, blood-pressure |  |    | HT-C               |
|  | Zsom (2011)      | Caucasians | 22111818 | T1DM | d. ESRD | 21  | d. ESRD                      |     | -   | 200 | non-diabetics matched for age                         |  |    | HT-C               |
|  | Zsom (2011)      | Caucasians | 22111818 | T2DM | d. ESRD | 93  | d. ESRD                      |     | -   |     | non-diabetics matched for age                         |  |    | HT-C               |
|  | Gutiérrez (1997) | Caucasians | 9258285  | T2DM | DN      | 60  | pers. micro/macroalbuminuria | 100 | norm/ria matched for gender, age, BMI, duration of DM, HbA1c, lipidic profile | 90  | non-diabetics   |  |    | Alleles DC-C/ HT-C |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN      | 489 | pers. macr/ria               | 463 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs   |     |   |  |    | Alleles DC-C       |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN      | 387 | pers. macr/ria               | 469 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs   |     |   |  |    | Alleles DC-C       |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN      | 300 | pers. macr/ria               | 391 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs   |     |   |  |    | Alleles DC-C       |
|  | Doria (1996)     | Caucasians | 8621207  | T1DM | DN      | 305 | pers. micro/macroalbuminuria | 75  | pers. norm/ria , DM duration > 15 yrs   | 83  | non-diabetics   |  |    | Alleles DC-C/ HT-C |

|                  |                    |                    |          |                   |              |     |   |     |   |     |  |  |     |              |
|------------------|--------------------|--------------------|----------|-------------------|--------------|-----|---|-----|---|-----|--|--|-----|--------------|
|                  | Blech (2011)       | Asians             | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN           | 556 | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM,, DM>10 yrs       | 873 | norm/ria , DM>10 yrs  |     |  |  |     | Alleles DC-C |
|                  | Buraczynska (2006) | Caucasians         | 16384824 |                   | ESRD         | 141 | ESRD on dialysis due to DM  |     | -   | 520 | non-diabetics                            |  |     | Alleles HT-C |
|                  |                    |                    |          |                   |              |     |   |     |   |     |  |  |     |              |
| <b>AGT T174M</b> | Ahluwalia (2009)   | Asians             | 19108684 | T2DM              | DN           | 240 | pers. macr/ria or CRF without microscopic hematuria                   | 200 | pers. norm/ria excluding micr/ria and those on anti-HT treatment matched for age and ethnicity                    |     | -  |  | Yes | DC-C         |
|                  | Prasad (2006)      | Asians             | 16672053 | T2DM              | diabetic CRI | 196 | DM duration≥2 years, moderate CRI (serum Cr. ≥3 mg/dl, macr/ria , DR) | 225 | pers. norm/ria , DM≥10 yrs  |     | -  |  | Yes | DC-C         |
|                  | Wu (2000)          | E. Asians          | 11776100 | T2DM              | DN           | 71  | early-onset DN or clinical proteinuria or renal failure               | 41  | norm/ria  | 61  | non-diabetics                            |  | Yes | DC-C         |
|                  | Marre (1997)       | Caucasians         | 9120002  | T1DM              | DN           | 233 | past or present macr/ria with or without anti-HT meds or RRT          | 157 | normal kidney function (pers. norm/ria and plasma Cr.<150µmol/liter without anti-HT treatment                     | 346 | non-diabetics matched for age and gender |  | Yes | DC-C         |
|                  | Miraoui (2011)     | Africans (Tunisia) | 21421655 | T2DM              |              | 512 | pers. micro/macroalbuminuria  | 405 | pers. norm/ria matched for gender, age, BMI, waist-to-hip ratio, prevalence of hypertension, age at disease onset |     |  |  | Yes | DC-C         |
|                  | Tarnow (1996)      | Caucasians         | 8593944  | T1DM              | DN           | 195 | DN  | 185 | pers. norm/ria matched for age, gender, DM duration   |     |  |  | Yes | DC-C         |

AGT rs2478522/rs3827749, PPPARG rs3856806/rs1800571, TGFB1 rs1982073/rs2241717, AKR1B1 rs2361634/rs5918764/ss95212308, CCR5 rs2734648, VEGFA rs2146323/rs3024997/rs3025000, SOD1 rs3216079, SOD2 rs5746136/rs2855116, IGF2/INS/TH cluster (rs3213223, rs3213225, rs3213232, rs680, rs1003483, rs1004446, rs2585, rs3802971, rs4244808, rs4320932, rs734351, rs7924316, rs2070762, rs7113485), ADD1 (rs2285084, rs4961, rs17777371), ADD2 (rs2287099, rs2287095), ADD3 (rs12268910, rs3731566), ADRB1 (rs1801253, rs1801252), ADRB2 (rs1042718, rs1042713), ADRBK1 rs2071007, ADRBK2 rs3817819, ANGPT1 (rs6469108, ss95210423, rs2507799), ANGPT2 (ss95210423, rs3020221, rs1961222, rs1982386), CTGF (rs12529636, rs9493150), DRD1 (rs5326, rs4532), DRD2 (rs12363125, rs2283265), EDN1 (rs2070699, rs1800543, rs5369, rs1794849, rs1629862), EDN2 (rs11210280, rs6674101, rs11572342, rs5800, rs11210278), EDN3 rs11570357, EGF rs10002971, EGFR (rs2072454, rs13222549, rs2692456), GLO1 (rs2736654, rs7769206, rs1049346), HNF4A (rs1884614, rs2144908, rs3818247), HSD11B2 rs5479, IGFBP1 rs4619, IGFBP3 (rs2471551, ss95211008, ss95212739, rs6670), IGFBP4 rs11555390, IGFBP5 rs11575195, IGFBP6 (ss95210418, rs9658618), INPPL1 (rs2276047, rs2276048, rs9886), KNG (rs1050274, rs1469859, rs5029999, rs1656922, rs2304456, rs1622922, rs1624569), LGALS3BP (ss95213495, ss95211872), MIOX (rs3747273, rs2232885, rs2232879), NOS1 (rs3741476, rs3741475), PARP1 (rs1805414, rs1136410, rs2271349, rs2271347), PON2 (rs12026, rs7493), SLC12A3 (rs11643718, ss95210287, rs37031, rs37030, rs1529927), SMAD3 (rs2289791, rs11629568, rs2289261, ss95213933), SPP1 (ss76877789, rs4754, rs1126772), UCP1 (rs7688743, rs2071416, rs2270565), UNC13B (rs661712, rs2282001, rs2281999, ss95210605, ss95213168, rs13285401, rs10972365, rs4879877, rs4111859, rs3904435, rs12685290, rs17360668, rs10972396, rs10972397, rs7851161, rs10758301, rs10121009, rs10114937, rs10758303, rs17296428, rs12684897, rs1927962, rs12339582, rs12726, rs10814234), AKR1B10 (rs4732035, rs10350593, rs10378078, rs2303312, rs10373019, rs7800848), ADORA3 (rs35511654, rs2229155, rs1415792), ADRA1A (rs1383914, rs1048101), ADRA1B rs3729604, ADRA1D (rs2236554, rs709024), ADRA2A rs553668, AGPAT2 (ss95211016, rs9411215, rs4880119, rs6951, rs10320), ALOX12 (rs1126667, rs434473), ALOX5 (rs2303885, rs2029253, rs10900215, rs3740107), ANG ss76866573, ATF2 rs2302663, ATP1A2 (rs2854248, rs1023420, rs4017977), ATP1B1 (rs1892094, rs1200157, rs1200138), ATP1B2 (ss95213588, rs1642763, rs1642764), ATP2A2 (ss95213588, ss95212412), ATP2A3 (rs1062683, rs8068346, rs1043246), BIRC2 ss95212545, CD36 (rs3173798, rs3173803, ss95212623, ss95210901), CYP2E1 (ss95211433, rs2480256, rs6413419, rs915908), DGKA (rs7297871, rs2291615), ENO1 (rs2071412, rs2781066, rs2038904), ENO2 (rs3213434, rs1061223), FGF1 rs34002, FGFR1 (rs2280846, rs3925, rs4647905), FGFR2 (rs2278202, rs3135810, rs1047100), FLT1 (rs2296284, rs3751395, rs9551471), FLT4 (rs2242221, rs399108), FN1(rs2577289, rs7592898, rs1053238, rs1250203, rs2289200), GAPD rs2886093, GATA2 (rs2713603, rs2713604, rs3803), GATA3 (rs2277228, ss95210827), GATA4 (rs2409814, rs10503425, rs3729851, rs12156163), GCG (rs5645, rs6732914), GCGR rs1801483, GPD2 (rs2116665, ss95212205, ss95213202, rs297581), HAGH (rs238678, rs238679, rs2076452), IGF1R (rs2229765, rs2593053), IGF2R (rs894817, rs609207, rs648253, rs22748490), ITGA3 (rs16948646, rs2078864, rs1062484), ITGB1 (rs1935647, rs2245844, rs11009151, rs2256455, rs7079624, rs2298141, rs2230396, ss95210293, ss95211114), LTA (rs2857713, rs1041981), MSR1 (rs351572, rs6986419), NFATC1 (rs9518, rs16958940, rs8097537, rs9966033), NFATC2 (rs2273642, rs6021231, rs228840), NFATC3 (rs1073632, rs8060893), OGT rs3736670, PDGFB (rs9622979, rs4821877, rs2285100), PDGFRA (ss95210906, rs869978, rs12511976), PDGFRB (rs740750, ss95212947, rs2304061, rs2302273), PLA2G7 rs1051931, PRKCD (rs2306571, rs11546559, rs2306572, ss95210314), RAP1B rs3213921, RELA (rs11227247, rs11820062), RXRG (rs2281986, rs157865, rs2134095, rs283690), SCNN1A (rs11614164, rs2228576, rs3741914), SCNN1B (rs238547, rs2303153), SCNN1G (rs4247210, rs5732, rs5728), SELE (rs5359, rs2205850, rs5361, rs2076059, rs1534904, ss95212776, rs5368, rs5355), SKG (rs3215438, rs1743965, rs1743966), SLC02A1 (rs10935090, rs4640563, rs4241362, ss95213481), SLC25A4 ss95210842, SLC9A1 rs5810, SLC9A2 rs6757258, SLC9A3 (rs2244223, rs2244240, ss95212731), SLC9A3R1 rs734232, SORD (rs3110657, rs1042217), SREBF1 rs2297508, TIE rs2275180, TIMM44 (ss95213459, ss95210700, ss95212875, rs9676352), TIMP1 (ss95210393, rs1043428, rs6520277), TIMP2 (rs8176329, ss95212005), TIMP3 ss95210378, UBA52 (rs2302055, rs6554), VASP (rs10995, rs3810334), WNK1 (rs956868, rs17755373, rs2255390), WNK2 (rs7032194, rs10821093, ss95213137, rs10761203), WNK3 ss95210758, TGFB1 (rs1571589, rs928180), VEGFB rs12366035, VEGFC rs585706, NOX4 (rs490934, ss95210746, ss95210752, ss95212324, rs3816123

|  |                 |            |          |      |    |     |                |     |                            |  |  |  |  |              |
|--|-----------------|------------|----------|------|----|-----|----------------|-----|----------------------------|--|--|--|--|--------------|
|  | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN | 489 | pers. macr/ria | 463 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs |  |  |  |  | Alleles DC-C |
|  | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN | 387 | pers. macr/ria | 469 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs |  |  |  |  | Alleles DC-C |



|                     |                  |               |          |      |              |     |  |     |  |    |               |  |    |                     |
|---------------------|------------------|---------------|----------|------|--------------|-----|--|-----|--|----|---------------|--|----|---------------------|
|                     | Tregouet (2008)  | Caucasians    | 18633107 | T1DM | DN           | 300 | pers. macr/ria   | 391 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs   |    |               |  |    | Alleles DC-C        |
| <b>AGTR1 A1166C</b> | Currie (2010)    | Caucasians    | 20854388 | T1DM | DN           | 718 | pers. proteinuria>0.5 g/24h, hypertension with/without meds, retinopathy | 749 | DM≥15 yrs, norm/ria with no anti-HT meds   |    | -             |  |    | DC-C                |
|                     | Ahluwalia (2009) | Asians        | 19108684 | T2DM | DN           | 240 | pers. macr/ria or CRF without microscopic hematuria                      | 200 | pers. norm/ria excluding micr/ria and those on anti-HT treatment matched for age and ethnicity |    | -             |  | No | DC-C                |
|                     | Osawa (2007)     | E. Asians     | 17143591 | T2DM | DN           | 747 | overt nephropathy and DR   | 557 | norm/ria and DR  |    | -             |  |    | DC-C                |
|                     | Prasad (2006)    | Asians        | 16672053 | T2DM | diabetic CRI | 196 | DM duration≥2 years, moderate CRI (serum Cr. ≥3 mg/dl, macr/ria , DR)    | 225 | pers. norm/ria , DM≥10 yrs   |    | -             |  |    | DC-C                |
|                     | Fradin (2002)    | Caucasians    | 11938025 | T2DM | DN           | 117 | pers. micro/macroalbuminuria   | 118 | pers. norm/ria   |    | -             |  |    | DC-C                |
|                     | Wu (2000)        | E. Asians     | 11776100 | T2DM | DN           | 71  | early-onset DN or clinical proteinuria or renal failure                  | 41  | norm/ria   | 61 | non-diabetics |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                     | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN           | 240 | macr/ria   | 255 | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity  |    | -             |  | No | DC-C                |
|                     | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN           | 260 | macr/ria   | 215 | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity  |    | -             |  | No | DC-C                |
|                     | Shah (2013)      | Asian Indians | 23081748 | T2DM | DN           | 96  | macr/ria   | 92  | DM≥5 yrs, pers. norm/ria matched for age, ethnicity  |    | -             |  |    | DC-C                |
|                     | Mollsten (2011)  | Caucasians    | 21316998 | T1DM | DN           | 359 | pers. micr/ria   | 577 | DM>15 yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds  |    |               |  |    | DC-C                |

|  |                     |            |          |      |    |     |  |     |   |     |  |  |  |                     |
|--|---------------------|------------|----------|------|----|-----|--|-----|---|-----|--|--|--|---------------------|
|  | Mollsten (2011)     | Caucasians | 21316998 | T1DM | DN | 325 | pers. micr/ria   | 665 | DM>15 yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds   |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Mollsten (2011)     | Caucasians | 21316998 | T1DM | DN | 880 | overt nephropathy  |     |   |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Mollsten (2011)     | Caucasians | 21316998 | T1DM | DN | 610 | overt nephropathy  |     |   |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Mollsten (2008)     | Caucasians | 18413189 | T1DM | DN | 121 | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 197 | DM≥20 yrs, norm/ria , no anti-HT meds   |     | -  |  |  | DC-C                |
|  | Marre (1997)        | Caucasians | 9120002  | T1DM | DN | 233 | past or present macr/ria with or without anti-HT meds or RRT | 157 | normal kidney function (pers. norm/ria and plasma Cr.<150µmol/liter without anti-HT treatment | 346 | non-diabetics matched for age and gender |  |  | DC-C                |
|  | van Ittersum (2000) | Caucasians | 10862638 | T1DM | DN | 69  | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 188 | pers. norm/ria  |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Thomas (2001)       | E. Asians  | 11200871 | T2DM | DN | 51  | macr/ria   | 255 | norm/ria  | 111 | non-diabetics                            |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Young (1998)        | E. Asians  | 9540028  | T2DM | DN | 20  | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 54  | pers. norm/ria  | 183 | non-diabetics                            |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | <i>Doria (1997)</i> | Caucasians | 9389421  | T1DM | DN | 73  | micro/macroalbuminuria                                       | 79  | DM≥15 yrs, normoalbuminuria   |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Savage (1999)       | Caucasians | 10328465 | T1DM | DN | 95  | DM duration>10 yrs, pers. proteinuria                        | 97  | DM>20 yrs, pers. norm/ria , no anti-HT treatment  |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Tarnow (1996)       | Caucasians | 8671962  | T1DM | DN | 198 | DN   | 190 | pers. norm/ria matched for gender, age, DM duration   |     |  |  |  | DC-C                |
|  | Ilic (2014)         | Caucasians | 25109108 | T1DM | DN | 46  | pers. micro/macroalbuminuria                                 | 33  | pers. norm/ria  |     | -  |  |  | DC-C                |

|   |                  |            |          |      |         |     |   |     |                                   |     |                                  |  |  |                     |
|---|------------------|------------|----------|------|---------|-----|---|-----|-----------------------------------|-----|----------------------------------|--|--|---------------------|
|   | Moradi (2015)    | Asians     | 26310144 | T2DM | DN      | 94  | pers. micro/macroalbuminuria                    | 41  | pers. norm/ria matched for gender | 98  | non-diabetics matched for gender |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|   | Zsom (2011)      | Caucasians | 22111818 | T1DM | d. ESRD | 21  | d. ESRD   |     | -                                 | 200 | non-diabetics matched for age    |  |  | HT-C                |
|   | Zsom (2011)      | Caucasians | 22111818 | T2DM | d. ESRD | 93  | d. ESRD   |     | -                                 |     | non-diabetics matched for age    |  |  | HT-C                |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 390 | pers. albuminuria                               | 385 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 387 | pers. albuminuria                               | 469 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 280 | pers. albuminuria                               | 273 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   | Chowdhury (1997) | Caucasians | 9371475  | T1DM | DN      | 264 | pers. proteinuria, retinopathy and hypertension |     | -                                 | 212 | non-diabetics                    |  |  | HT-C                |
| <b>AGTR1 rs1492078/rs275653 /rs2276736/rs1800766/rs5182, ADIPOQ (Y111H and +2019 delA), IL12A (rs583911, rs2243135, IL12A_6489, rs2243136, rs568408), SLC2A2 (rs7620326, SLC2A2_25887, rs1499821, rs5400, SLC2A2_12567), TNFSF10 (rs1131542, rs17600346, rs6775921, rs1823227, rs2270417, rs2270418</b> |                  |            |          |      |         |     |   |     |                                   |     |                                  |  |  |                     |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 390 | pers. albuminuria                               | 385 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 387 | pers. albuminuria                               | 469 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   | Vionnet (2006)   | Caucasians | 17065357 | T1DM | DN      | 280 | pers. albuminuria                               | 273 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15yrs  |     |                                  |  |  | alleles DC-C        |
|   |                  |            |          |      |         |     |   |     |                                   |     |                                  |  |  |                     |

|                          |                     |               |          |      |        |     |   |     |   |     |               |    |  |                     |
|--------------------------|---------------------|---------------|----------|------|--------|-----|---|-----|---|-----|---------------|----|--|---------------------|
| <b>AKR1B1<br/>C-106T</b> | Neamat-Allah (2001) | Caucasians    | 11703436 | T1DM | DN     | 77  | pers. proteinuria   | 85  | DM $\geq$ 15 yrs, norm/ria  | 67  | non-diabetics |    |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Neamat-Allah (2001) | Caucasians    | 11703436 | T2DM | DN     | 85  | pers. proteinuria   | 148 | DM $\geq$ 15 yrs, norm/ria  | 67  | non-diabetics | No |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Neamat-Allah (2001) | Caucasians    | 11703436 | T1DM | DN     | 126 | pers. proteinuria   | 116 | DM $\geq$ 15 yrs, norm/ria  | 188 | non-diabetics |    |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Neamat-Allah (2001) |               | 11703436 | T2DM | DN     | 182 | pers. proteinuria   | 145 | DM $\geq$ 15 yrs, norm/ria  | 124 | non-diabetics |    |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Gosek (2005)        | Caucasians    | 15637423 | T2DM | DN     | 282 | pers. micr/ria/proteinuria  | 162 | DM $\geq$ 10 yrs, norm/ria  |     |               |    |  | DC-C                |
|                          | Moczulski (2000)    | Caucasians    | 10746480 | T1DM | DN     | 221 | ESRD or pers. proteinuria   | 193 | pers. norm/ria  |     |               |    |  | DC-C                |
|                          | Prasad (2010)       | Asian Indians | 20353610 | T2DM | DN     | 196 | CRI, serum Cr. $\geq$ 3.0 mg/dl   | 225 | normal renal function and norm/ria, DM $\geq$ 10 yrs matched for age, ethnicity |     |               |    |  | DC-C                |
|                          | Sivenius (2004)     | Caucasians    | 15569136 | T2DM | DN     | 13  | DN  |     | -   | 126 | non-diabetics |    |  | HT-C                |
|                          | Shah (1998)         | Caucasians    | 9709964  | T1DM | Mexico | 31  | pers. micro/macroalbuminuria  | 27  | pers. norm/ria  | 33  | non-diabetics |    |  | Alleles DC-C/HT-C   |
|                          | Shah (1998)         | Caucasians    | 9709964  | T1DM | Italy  | 21  | transplant of kidney and/or pancreas or pers. micr/ria or clinical proteinuria    | 25  | pers. norm/ria  | 21  | non-diabetics |    |  | Alleles DC-C/HT-C   |
|                          | Dyer (1999)         | Caucasians    | 10491768 | T1DM | DN     | 211 | pers. macr/ria, DR without other kidney or urinary tract disease and hypertension | 129 | DM $\geq$ 15 yrs and pers. norm/ria   |     |               |    |  | Alleles DC-C        |
|                          | Isermann (2000)     | Caucasians    | 10831660 | T1DM | DN     | 47  | pers. micr/ria, retinopathy   | 42  | DM $>$ 20 yrs, pers. norm/ria   |     |               |    |  | Alleles DC-C        |

|   |                  |            |          |      |    |     |  |     |   |     |               |  |    |                   |
|---|------------------|------------|----------|------|----|-----|--|-----|---|-----|---------------|--|----|-------------------|
|   | Moczulski 1999   | Caucasians | 10027585 | T2DM | DN | 295 | pers. micro/macroalbuminuria                                     | 179 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10 yrs                   |     |               |  |    | Alleles DC-C      |
|   | Maeda 1999       | E. Asians  | 10334324 | T2DM | DN | 216 | pers. micro/macroalbuminuria                                     | 123 | pers. norm/ria , DM $>$ 5 yrs                       |     |               |  |    | Alleles DC-C      |
|   | Ng (2001)        | Caucasians | 11182213 | T1DM | DN | 15  | DM $<$ 15 yrs, albuminuria and DR                                | 49  | DM $>$ 15 yrs, norm/ria                             | 42  | non-diabetics |  |    | Alleles DC-C/HT-C |
|   | Ichikawa (1999)  | E. Asians  | 10510950 | T2DM | DN | 41  | pers. micro/macroalbuminuria                                     |     | -   | 90  | non-diabetics |  |    | Alleles HT-C      |
|   |                  |            |          |      |    |     |  |     |   |     |               |  |    |                   |
| <b>AKR1B1 (CA)n in 5' UTR (z&gt;.....&gt;z-2)</b> | Lajer (2004)     | Caucasians | 15270790 | T1DM | DN | 431 | pers. macr/ria , retinopathy                                     | 468 | DM $>$ 15 yrs and pers. norm/ria                    |     |               |  | No | DC-C              |
|   | Park (2002)      | E. Asians  | 11796181 | T2DM | DN | 48  | DM $\geq$ 10 yrs, macr/ria and DR                                | 38  | DM $>$ 10 yrs with norm/ria and without retinopathy |     |               |  | No | DC-C              |
|   | Liu (2002)       | E. Asians  | 11874426 | T2DM | DN | 137 | pers. micro/macroalbuminuria                                     | 128 | pers. norm/ria                                      |     |               |  | No | DC-C              |
|   | Heesom (1997)    | Caucasians | 9000706  | T1DM | DN | 75  | pers. proteinuria without hematuria or infection and retinopathy | 81  | only diabetics                                      | 102 | non-diabetics |  | No | DC-C              |
|   | Moczulski (2000) | Caucasians | 10746480 | T1DM | DN | 221 | ESRD or pers. proteinuria  | 193 | pers. norm/ria                                      |     |               |  |    | DC-C              |
|   |                  |            |          |      |    |     |  |     |   |     |               |  |    |                   |
|   |                  |            |          |      |    |     |  |     |   |     |               |  |    |                   |
| <b>APOC1 rs4420638</b>                            | McKay (2013)     | Caucasians | 23555584 | T1DM | DN | 718 | pesistent proteinuria, hypertension, DR                          | 749 | T1DM $\geq$ 15yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds |     |               |  |    | DC-C              |

|                      |                  |                     |          |      |    |     |  |     |  |     |                               |  |     |                     |
|----------------------|------------------|---------------------|----------|------|----|-----|--|-----|--|-----|-------------------------------|--|-----|---------------------|
|                      | McKnight (2009)  | Caucasians          | 19336575 | T1DM | DN | 597 | DM≥10 yrs prior onset of pers. proteinuria, hypertension and retinopathy | 502 | DM>15 yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds                           |     |                               |  |     | DC-C                |
|                      | McKnight (2009)  | Caucasians          | 19336575 | T1DM | DN | 267 | DM≥10 yrs prior onset of pers. proteinuria, hypertension and retinopathy | 442 | DM>15 yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds                           |     |                               |  |     | DC-C                |
|                      |                  |                     |          |      |    |     |  |     |  |     |                               |  |     |                     |
| <b>APOE E3/e2/e4</b> | Erdogan (2009)   | Caucasians (Turkey) | 19542737 | T2DM | DN | 46  | pers. micr/ria without angiotensin receptor blocker or ACE treatment     | 56  | pers. norm/ria without angiotensin receptor blocker or ACE treatment | 35  | non-diabetics matched for age |  | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                      | Leiva (2007)     | Mixed               | 17481771 | T2DM | DN | 56  | hemodialysis, hypertension, insulin                                      | 29  | pers. norm/ria without hypolipemiant meds but under ACEi             |     |                               |  | Yes | DC-C                |
|                      | Kwon (2007)      | E. Asians           | 17624465 | T2DM | DN | 36  | (pers.) micr/ria, normal renal function                                  | 58  | norm/ria   | 88  | non-diabetics                 |  | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                      | Liu (2003)       | E. Asians           | 14674716 | T2DM | DN | 218 | pers. micr/ria, severe nephropathy                                       | 80  | DM≥10yrs, (pers.) norm/ria   | 87  | non-diabetics                 |  | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                      | Tarnow (2000)    | Caucasians          | 10809802 | T1DM | DN | 198 | diabetic glomerulosclerosis, pers. macr/ria, retinopathy                 | 192 | pers. norm/ria matched for age, gender, DM duration                  |     |                               |  | Yes | DC-C                |
|                      | Onuma (1996)     | Caucasians          | 8829124  | T1DM | DN | 41  | overt proteinuria  | 74  | pers. norm/ria   |     |                               |  | Yes | DC-C                |
|                      | Akarsu (2001)    | Caucasians          | -        | T2DM | DN | 24  | pers. micr/ria   | 22  | pers. norm/ria   |     |                               |  | Yes | DC-C                |
|                      | Chowdhury (1998) | Caucasians          | 9519726  | T1DM | DN | 252 | pers. macr/ria, retinopathy, hypertension                                | 197 | pers. norm/ria   | 346 | non-diabetics matched for     |  | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|                      |                   |                  |          |      |    |     |   |     |  |     |               |     |                     |  |
|----------------------|-------------------|------------------|----------|------|----|-----|---|-----|--|-----|---------------|-----|---------------------|--|
|                      |                   |                  |          |      |    |     |   |     |  |     | ethnicity     |     |                     |  |
|                      | Ha (1999)         | E. Asians        | 10489223 | T2DM | DN | 74  | macr/ria  | 93  | pers. norm/ria , normal renal function                 |     |               | Yes | DC-C                |  |
|                      | Shcherback (2001) | Caucasians       | 11495633 | T1DM | DN | 74  | persisting proteinuria or persisting high albuminuria | 92  | pers. norm/ria   |     |               | Yes | DC-C                |  |
|                      | Eto (1995)        | E. Asians        | 8835322  | T2DM | DN | 146 | micr/ria or macr/ria or renal failure                 | 135 | norm/ria   | 576 | non-diabetics | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |  |
|                      | Satirapoj (2013)  | E. Asians        | 24163986 | T2DM | DN | 115 | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD                  | 115 | pers. norm/ria   |     |               | Yes | DC-C                |  |
|                      | Atta (2015)       | Africans (Egypt) | 26662731 | T2DM | DN | 45  | pers. micr/ria  | 45  | pers. norm/ria   | 45  | non-diabetics | Yes | DC-C, HT-DC-C, HT-C |  |
|                      | Ng (2006)         | E. Asians        | 16813599 | T2DM | DN | 374 | pers. macr/ria  |     | -  | 200 | non-diabetics |     | HT-C                |  |
|                      |                   |                  |          |      |    |     |   |     |  |     |               |     |                     |  |
| <b>CARS rs739401</b> | Maeda (2010)      | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 749 | pers. proteinuria and DR                              | 552 | pers. norm/ria , DR                                    |     |               |     | DC-C                |  |
|                      | Maeda (2010)      | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 449 | pers. proteinuria and DR                              | 965 | pers. norm/ria , DR                                    |     |               | No  | DC-C                |  |
|                      | Maeda (2010)      | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 300 | pers. proteinuria and DR                              | 218 | pers. norm/ria , DR                                    |     |               |     | DC-C                |  |
|                      | Pezzolesi (2009)  | Caucasians       | 19252134 | T1DM | DN | 820 | pers. proteinuria or ESRD                             | 885 | DM duration ≥ 15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs |     |               |     | DC-C                |  |
|                      |                   |                  |          |      |    |     |   |     |  |     |               |     |                     |  |
| <b>CARS rs451041</b> | Maeda (2010)      | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 749 | pers. proteinuria and DR                              | 552 | pers. norm/ria , DR                                    |     |               |     | DC-C                |  |

|                          |                  |                 |          |      |         |     |   |     |   |     |                             |    |    |                     |
|--------------------------|------------------|-----------------|----------|------|---------|-----|---|-----|---|-----|-----------------------------|----|----|---------------------|
|                          | Maeda (2010)     | E. Asians       | 20460425 | T2DM | DN      | 449 | pers. proteinuria and DR                | 965 | pers. norm/ria , DR   |     |                             |    | No | DC-C                |
|                          | Maeda (2010)     | E. Asians       | 20460425 | T2DM | DN      | 300 | pers. proteinuria and DR                | 218 | pers. norm/ria , DR   |     |                             |    |    | DC-C                |
|                          | Pezzolesi (2009) | Caucasians      | 19252134 | T1DM | DN      | 820 | pers. proteinuria or ESRD               | 885 | DM duration≥15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs  |     |                             |    |    | DC-C                |
|                          | Pezzolesi (2011) | Caucasians      | 21412220 | T2DM | DN      | 743 | pers. micr/ria/proteinuria, ESRD        | 646 | DM duration>5 yrs and pers. norm/ria  |     |                             |    |    | DC-C                |
|                          |                  |                 |          |      |         |     |   |     |   |     |                             |    |    |                     |
| <b>CCL2 - 2518A&gt;G</b> | Karadeniz (2010) | Asians (Turkey) | 20960176 | T2DM | DN      | 43  | pers. micr/ria, no ACE or ARB treatment | 43  | pers. norm/ria  | 105 | non-diabetics               |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Ahluwalia (2009) | Asians          | 19357773 | T2DM | DN      | 240 | albuminuria                             | 255 | pers. norm/ria , matched age and ethnicity  |     |                             |    | No | DC-C                |
|                          | Moon (2007)      | E. Asians       | 17982227 | T2DM | DN      | 112 | diabetic kidney failure                 | 112 | norm/ria , Cr. clearance≥ 90mL/min/m <sup>2</sup> and DM duration>10 yrs, matched age, gender | 230 | healthy                     |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Joo (2007)       | E. Asians       | 17728497 | T2DM | d. ESRD | 177 | ESRD                                    | 184 | DM>15yrs, pers. norm/ria  |     |                             |    |    | DC-C                |
|                          | Raina (2014)     | Asians          | 25154422 | T2DM | d. ESRD | 145 | d. ESRD                                 | 205 | Without ESRD  | 221 | Healthy                     |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                          | Bagci (2015)     | Asians (Turkey) | 25655256 | NR   | CRF     | 58  | CRF                                     | -   | norm/ria  | 194 | Healthy matched age, gender | No |    | HT-C                |
|                          |                  |                 |          |      |         |     |   |     |   |     |                             |    |    |                     |



|                                   |                        |                                     |          |        |                     |     |  |     |  |     |                   |  |    |              |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|----------|--------|---------------------|-----|--|-----|--|-----|-------------------|--|----|--------------|
| <b>CCL5<br/>rs210753<br/>8</b>    | Pettigrew<br>(2010)    | Caucasian<br>s                      | 20203694 | T1DM   | DN                  | 267 | pers. proteinuria  | 442 | pers. norm/ria<br>,DM≥15yrs                      |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   | Nakajima<br>(2003)     | E. Asians                           | 12610055 | T2DM   | DN                  | 95  | pers. macr/ria   | 355 | pers. norm/ria                                   |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   |                        |                                     |          |        |                     | 166 | pers. micr/ria   |     |  |     |                   |  |    |              |
|                                   | Joo<br>(2007)          | E.<br>Asians                        | 17728497 | T2DM   | d.<br>ESR<br>D      | 177 | ESRD   | 184 | DM>15yrs, pers.<br>norm/ria                      |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   |                        |                                     |          |        |                     |     |  |     |  |     |                   |  |    |              |
| <b>CCR5<br/>-59029<br/>A&gt;G</b> | Pettigrew<br>(2010)    | Caucasian<br>s                      | 20203694 | T1DM   | DN                  | 267 | pers. proteinuria  | 442 | pers. norm/ria<br>,DM≥15yrs                      |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   | Ahluwalia<br>(2009)    | Asians                              | 19357773 | T2DM   | DN                  | 240 | albuminuria  | 255 | pers. norm/ria ,<br>matched age and<br>ethnicity |     |                   |  | No | DC-C         |
|                                   | Ahluwalia<br>(2009)    | Asians                              | 19357773 | T2DM   | DN                  | 96  | albuminuria  | 92  | pers. norm/ria ,<br>matched age and<br>ethnicity |     |                   |  | No | DC-C         |
|                                   | Prasad<br>(2007)       | Asians                              | 17428349 | Type 2 | diabe<br>tic<br>CRI | 196 | AER≥200 mg/l, serum<br>Cr.≥3 mg/dl                           | 225 | norm/ria , DM≥10<br>yrs                          |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   | Mlynarski<br>(2005)    | American<br>Caucasian<br>s (Joslin) | 16249462 | T1DM   | DN                  | 496 | overt proteinuria or<br>ESRD                                 | 298 | pers. norm/ria ,<br>DM>15yrs                     |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   | Nakajima<br>(2003)     | E. Asians                           | 12610055 | T2DM   | DN                  | 261 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria                          | 355 | pers. norm/ria                                   |     |                   |  |    | DC-C         |
|                                   | Nakajima<br>(2002)     | E. Asians                           | 11756347 | T2DM   | DN                  | 132 | micro/macroalbuminu<br>riaexcluding Cr. level<br>≥ 2.0 mg/dl | 269 | pers. norm/ria                                   |     | -                 |  |    | DC-C         |
|                                   | Buraczynsk<br>a (2012) | Caucasian<br>s                      | 22325341 | T2DM   | DN                  | 441 | pers. macr/ria   | 196 | DM≥10yrs, pers.<br>norm/ria                      | 596 | non-<br>diabetics |  |    | DC-C         |
|                                   | Tregouet<br>(2008)     | Caucasian<br>s                      | 18633107 | T1DM   | DN                  | 489 | pers. macr/ria   | 463 | pers. norm/ria ,<br>DM≥15 yrs                    |     |                   |  |    | Alleles DC-C |

|                   |                  |                              |          |                   |    |      |  |      |  |     |         |  |    |   |
|-------------------|------------------|------------------------------|----------|-------------------|----|------|--|------|--|-----|---------|--|----|---|
|                   | Tregouet (2008)  | Caucasians                   | 18633107 | T1DM              | DN | 387  | pers. macr/ria   | 469  | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                 |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Tregouet (2008)  | Caucasians                   | 18633107 | T1DM              | DN | 300  | pers. macr/ria   | 391  | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                 |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Blech (2011)     | Asians                       | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556  | microalbuminuria, proteinuria or dialysis, DM>10 yrs           | 873  | norm/ria , DM>10 yrs                       |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Yadav (2014)     | Asians                       | 24433479 | T2DM              | DN | 202  | eGFR<60ml/min,proteinuria >500 mg/day sustained for ≥ 3 months |      |  | 197 | Healthy |  |    | HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
| <b>CCR5 rs333</b> | Pettigrew (2010) | Caucasians                   | 20203694 | T1DM              | DN | 267  | pers. proteinuria  | 442  | pers. norm/ria ,DM≥15yrs                   |     |         |  |    | DC-C  |
|                   | Ahluwalia (2009) | E. Asians                    | 19357773 | T2DM              | DN | 240  | albuminuria  | 255  | pers. norm/ria , matched age and ethnicity |     |         |  | No | DC-C  |
|                   | Ahluwalia (2009) | E. Asians                    | 19357773 | T2DM              | DN | 96   | albuminuria  | 92   | pers. norm/ria , matched age and ethnicity |     |         |  |    | DC-C  |
|                   | Mlynarski (2005) | American Caucasians (Joslin) | 16249462 | T1DM              | DN | 496  | overt proteinuria or ESRD                                      | 298  | pers. norm/ria , DM>15yrs                  |     |         |  | No | DC-C  |
|                   |                  |                              |          |                   |    |      |  |      |  |     |         |  |    |   |
| <b>CDKN2 A/B</b>  | Fagerholm (2012) | Caucasians                   | 22643932 | T1DM              | DN | 1320 | pers. miicro/macr/ria or ESRD                                  | 1234 | DM≥15 yrs, pers. norm/ria                  |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Fagerholm (2012) | Caucasians                   | 22643932 | T1DM              | DN | 747  | pers. miicro/macr/ria or ESRD                                  | 808  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria                  |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Fagerholm (2012) | Caucasians                   | 22643932 | T1DM              | DN | 516  | pers. miicro/macr/ria or ESRD                                  | 376  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria                  |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |
|                   | Fagerholm (2012) | Caucasians                   | 22643932 | T1DM              | DN | 231  | pers. miicro/macr/ria or ESRD                                  | 298  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria                  |     |         |  |    | Alleles DC-C                                |

| CPVL/CHN2 (nearest gene) rs39059, LOC101927627 rs1041466, LOC105370358 rs6492208, LOC105370359 rs7989848 |  |                  |          |      |    |      |  |      |   |  |  |     |      |
|--|--|------------------|----------|------|----|------|--|------|---|--|--|-----|------|
|  | Maeda (2010)   | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 749  | pers. proteinuria and DR                         | 552  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Maeda (2010)   | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 449  | pers. proteinuria and DR                         | 965  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Maeda (2010)   | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 300  | pers. proteinuria and DR                         | 218  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Pezzolesi (2009)                                       | Caucasians       | 19252134 | T1DM | DN | 820  | pers. proteinuria or ESRD                        | 885  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs           |  |  |     | DC-C |
| CHN2 rs39075, FRMD3 rs1888747/ rs10868025, LOC105370358 rs1411766, LOC105370359 rs9521445                |  |                  |          |      |    |      |  |      |   |  |  |     |      |
|  | Maeda (2010)   | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 749  | pers. proteinuria and DR                         | 552  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Maeda (2010)   | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 449  | pers. proteinuria and DR                         | 965  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Maeda (2010) )- Study 3                                | E. Asians        | 20460425 | T2DM | DN | 300  | pers. proteinuria and DR                         | 218  | pers. norm/ria , DR                                   |  |  |     | DC-C |
|  | Pezzolesi (2009)                                       | Caucasians       | 19252134 | T1DM | DN | 820  | pers. proteinuria or ESRD                        | 885  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs           |  |  |     | DC-C |
|  | Pezzolesi (2011)                                       | Caucasians       | 21412220 | T2DM | DN | 743  | pers. micr/ria/proteinuria, ESRD                 | 646  | DM>5 yrs and pers. norm/ria                           |  |  |     | DC-C |
|  |  |                  |          |      |    |      |  |      |   |  |  |     |      |
|  | <b>CNDP1 rs129644 54 (T&gt;G)/ rs723913 2 (C&gt;A)</b> | Kurashige (2013) | 23342076 | T2DM | DN | 1205 | overt nephropathy with pers. proteinuria or ESRD | 1535 | pers. norm/ria and DR or DM>10 yrs and pers. norm/ria |  |  | Yes | DC-C |

|                      |                       |            |          |      |         |      |  |      |  |  |  |  |     |      |
|----------------------|-----------------------|------------|----------|------|---------|------|--|------|--|--|--|--|-----|------|
|                      | Ahluwalia (2011)      | Caucasians | 21573905 | T2DM | DN      | 880  | pers. micro/macroalbuminuria, GAD(-)                 | 4008 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria, GAD(-)  |  |  |  | Yes | DC-C |
|                      | Craig (2009) (GoKinD) | Caucasians | 19929986 | T1DM | DN-ESRD | 462  | DM≥10 yrs, pers. proteinuria or ESRD                 | 470  | DM≥15 yrs, norm/ria, no ACEi or ARBs and anti-HT meds matched for gender, age of DM onset, DM duration and smoking behaviour/history                 |  |  |  | Yes | DC-C |
|                      |                       |            |          |      |         |      |  |      |  |  |  |  |     |      |
| <b>CNDP1 D18S880</b> | Kurashige (2013)      | E. Asians  | 23342076 | T2DM | DN      | 1205 | overt nephropathy with pers. proteinuria or ESRD     | 1535 | pers. norm/ria and DR or DM>10 yrs and pers. norm/ria  |  |  |  |     | DC-C |
|                      | Ahluwalia (2011)      | Caucasians | 21573905 | T2DM | DN      | 880  | pers. micro/macroalbuminuria, GAD(-)                 | 4008 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria, GAD(-)  |  |  |  | No  | DC-C |
|                      | Craig (2009) (GoKinD) | Caucasians | 19929986 | T1DM | DN-ESRD | 462  | DM≥10 yrs, pers. proteinuria or ESRD                 | 470  | DM≥15 yrs, norm/ria, no ACEi or ARBs and anti-hypertensive meds matched for gender, age of diabetes onset, DM duration and smoking behaviour/history |  |  |  |     | DC-C |
|                      | Wanic (2008) Joslin   | Caucasians | 18753673 | T1DM | DN      | 656  | ESRD, pers. proteinuria                              | 613  | DM≥15 yrs, pers. norm/ria  |  |  |  |     | DC-C |
|                      | Janssen (2005)        | Caucasians | 16046297 | T2DM | DN      | 77   | macr/ria, dialysis, DR at the onset of renal disease | 63   | DM>15yrs, norm/ria under no treatment with ACEi or ARBs with retinopathy at the onset of renal disease   |  |  |  |     | DC-C |

|                         |                     |                    |          |      |           |      |   |     |  |      |                                  |  |  |              |
|-------------------------|---------------------|--------------------|----------|------|-----------|------|---|-----|--|------|----------------------------------|--|--|--------------|
|                         | Janssen (2005)      | Caucasians         | 16046297 | T1DM | DN        | 21   | macr/ria , dialysis, DR at the onset of renal disease                               | 36  | DM>15yrs, norm/ria under no treatment with ACEi or ARBs with retinopathy at the onset of renal disease |      |                                  |  |  | DC-C         |
|                         | Mooyaart (2010)     | Caucasians         | 20332346 | T2DM | DN        | 270  | DR and macr/ria , dialysis  | 655 | pers. norm/ria , no ACEi   | 472  | non-diabetics matched for gender |  |  | DC-C         |
|                         |                     |                    |          |      |           |      |   |     |  |      |                                  |  |  |              |
| <b>CNDP1 D18S880</b>    | Freedman (2007)     | European Americans | 17205963 | T2DM | DN-ESRD   | 165  | ESRD, proliferative or background retinopathy and DM>5yrs prior to ESRD onset       | 258 | norm/ria, DM >5yrs   | 306  | non-diabetics                    |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)     | Caucasians         | 18633107 | T1DM | DN        | 489  | pers. macr/ria  | 463 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs   |      |                                  |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)     | Caucasians         | 18633107 | T1DM | DN        | 387  | pers. macr/ria  | 469 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs   |      |                                  |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)     | Caucasians         | 18633107 | T1DM | DN        | 300  | pers. macr/ria  | 391 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs   |      |                                  |  |  | Alleles DC-C |
|                         |                     |                    |          |      |           |      |   |     |  |      |                                  |  |  |              |
| <b>CNDP1 rs62621182</b> | McDonough (2009)    | African Americans  | 19373489 | T2DM | d. ESRD   | 380  | renal replacement therapy, DR and/or ≥100 mg/dl proteinuria                         |     | -  | 364  | non-diabetics                    |  |  | alleles HT-C |
|                         | Cooke Bailey (2014) | African Americans  | 24385048 | T2DM | T2DM-ESRD | 2172 | renal histologic evidence of DN or DM≥5 yrs prior RRT, DR or proteinuria≥500mg/24 h |     | -  | 1721 | non-diabetics                    |  |  | alleles HT-C |

|   |                     |                    |          |      |            |      |   |     |                           |      |               |  |  |  |
|---|---------------------|--------------------|----------|------|------------|------|---|-----|---------------------------|------|---------------|--|--|--|
|   | Cooke Bailey (2014) | European Americans | 24385048 | T2DM | T2D M-ESRD | 568  | renal histologic evidence of DN or DM≥5 yrs prior RRT, DR or proteinuria≥500mg/24 h |     | -                         | 897  | non-diabetics |  |  | alleles HT-C   |
|   |                     |                    |          |      |            |      |   |     |                           |      |               |  |  |  |
| <b>CNDP2 rs349163 25</b>                          | McDonough (2009)    | African Americans  | 19373489 | T2DM | d. ESRD    | 380  | renal replacement therapy, DR and/or ≥100 mg/dl proteinuria                         |     | -                         | 364  | non-diabetics |  |  | Alleles HC-C   |
|   | Cooke Bailey (2014) | African Americans  | 24385048 | T2DM | T2D M-ESRD | 2172 | renal histologic evidence of DN or DM≥5 yrs prior RRT, DR or proteinuria≥500mg/24 h |     | -                         | 1721 | non-diabetics |  |  | Alleles HC-C   |
|   | Cooke Bailey (2014) | European Americans | 24385048 | T2DM | T2D M-ESRD | 568  | renal histologic evidence of DN or DM≥5 yrs prior RRT, DR or proteinuria≥500mg/24 h |     | -                         | 897  | non-diabetics |  |  | Alleles HC-C   |
| <b>CTNNB1 rs115644 65</b>                         | Kavanagh (2011)     | Caucasians         | 21876774 | T1DM | DN         | 651  | proteinuria (>0.5 g/24 h), DM≥10 yrs  | 700 | DM>15 yrs, pers. norm/ria |      |               |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)          |
|   |                     |                    |          |      |            |      |   |     |                           |      |               |  |  |  |
| <b>CTNNB1 rs269167 8, rs115644 47, rs413538 5</b> | Kavanagh (2013)     | Caucasians         | 23777469 | T1DM | DN         | 700  | pers. proteinuria (>0.5g protein/24h), DM≥10 yrs                                    | 732 | pers. norm/ria, DM≥15 yrs |      |               |  |  | Alleles DC-C, (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|   |                     |                    |          |      |            |      |   |     |                           |      |               |  |  |  |

|                                   |                      |                |          |      |                     |     |   |     |   |     |  |  |    |      |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|----------|------|---------------------|-----|---|-----|---|-----|--|--|----|------|
| <b>CYBA<br/>rs4673</b>            | Lim (2006)           | E.<br>Asians   | 16922713 | T2DM | DN                  | 306 | overt DN,<br>proteinuria $\geq$ 1.0 g/day,<br>elevated s. Cr.                   | 306 | ACR $\leq$ 3.3 mg/mmol<br>and normal s. Cr.         |     |  |  |    | DC-C |
|                                   | Santos<br>(2005)     | Brazil         | 16358232 | T2DM | DN                  | 148 | pers. macr/ria or<br>ESRD   | 201 | pers. norm/ria                                      |     |  |  |    | DC-C |
|                                   |                      |                |          |      |                     | 119 | pers. micr/ria  |     |   |     |  |  |    |      |
|                                   | Hodgkinson<br>(2003) | Caucasian<br>s | 14578247 | T1DM | DN                  | 117 | pers.<br>proteinuria(>0.5g/day)   | 70  | pers. norm/ria ,<br>T1DM $\geq$ 20yrs               | 131 | healthy  |  |    | DC-C |
|                                   | Name<br>(2014)       | Asians         | 25041504 | T2DM | DN                  | 155 | pers. macr/ria , DR   | 162 | pers. norm/ria                                      |     |  |  |    | DC-C |
|                                   |                      |                |          |      |                     |     |   |     |   |     |  |  |    |      |
| <b>CYP11B2<br/>rs179999<br/>8</b> | Ko (2008)            | E. Asians      | 18771471 | T2DM | DN                  | 102 | pers. micr/ria/overt<br>proteinuria   | 71  | pers. norm/ria<br>matched for age,<br>gender        | 71  | non-<br>diabetics<br>matched<br>for age,<br>gender |  |    | DC-C |
|                                   | Lajer (2006)         | Caucasian<br>s | 16759311 | T1DM | DN                  | 422 | pers. albuminuria,<br>retinopathy   | 479 | DM>15 yrs and<br>pers. norm/ria                     |     |  |  |    | DC-C |
|                                   | Prasad<br>(2006)     | Asians         | 16672053 | T2DM | diabe<br>tic<br>CRI | 196 | DM $\geq$ 2 years,<br>moderate CRI (s. Cr.<br>$\geq$ 3 mg/dl, macr/ria ,<br>DR) | 225 | pers. norm/ria ,<br>DM $\geq$ 10 yrs                |     | -  |  |    | DC-C |
|                                   | Mollsten<br>(2008)   | Caucasian<br>s | 18413189 | T1DM | DN                  | 121 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria   | 197 | DM $\geq$ 20 yrs,<br>norm/ria , no anti-<br>HT meds |     | -  |  |    | DC-C |
|                                   |                      |                |          |      |                     |     |   |     |   |     |  |  |    |      |
| <b>ENPP1<br/>rs104449<br/>8</b>   | Lin (2011)           | E. Asians      | 21198320 | T2DM | DN                  | 215 | pers. macr/ria  | 201 | pers. norm/ria                                      |     |  |  | No | DC-C |
|                                   | Wu (2009)            | E. Asians      | 19506043 | T2DM | DN                  | 216 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria, DM>5 yrs                                   | 178 | pers. norm/ria<br>matched age                       |     |  |  |    | DC-C |

|                       |                             |                   |          |           |           |     |  |     |  |     |               |  |  |   |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------|----------|-----------|-----------|-----|--|-----|--|-----|---------------|--|--|---|
|                       | Leitao (2008)               | Caucasians        | 18176722 | T2DM      | DN        | 150 | macr/ria   | 479 | norm/ria                                     | 149 | non-diabetics |  |  | DC-C, HT-C                                  |
|                       | Leitao (2008)               | Africans          | 18176722 | T2DM      | DN        | 164 | macr/ria   | 124 | norm/ria                                     | 91  | non-diabetics |  |  | DC-C, HT-C                                  |
|                       | Keene (2008)                | African Americans | 18184924 | T2DM      | T2DM-ESRD | 577 | DM≥5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     | -  | 596 | non-diabetics |  |  | HT-C  |
|                       |                             |                   |          |           |           |     |  |     |  |     |               |  |  |   |
| <b>EPO rs1617640</b>  | Tong (2008)                 | Caucasians        | 18458324 | T2DM      |           | 374 | ESRD   | 239 | norm/ria , DM≥15 yrs, matched age, ethnicity |     |               |  |  | DC-C  |
|                       | Tong (2008)-GoKinD cohort A | Caucasians        | 18458324 | T1DM      |           | 365 | ESR  | 574 | norm/ria                                     |     |               |  |  | DC-C  |
|                       | Tong (2008)-GoKinD cohort B | Caucasians        | 18458324 | T1DM      |           | 500 | nephropathy (macr/ria)   |     |  |     |               |  |  |   |
|                       | Tong (2008)-Boston cohort   | Caucasians        | 18458324 | T1DM      |           | 379 | nephropathy (macr/ria or ESRD)                                     | 141 | norm/ria , DM duration≥15 yrs                |     |               |  |  | DC-C  |
|                       | Alwohhaaib (2014)           | Asians            | 24821155 | T2DM      | DN        | 38  | on dialysis due to DN  | 64  | diabetics without evidence of DN             |     |               |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                       |                             |                   |          |           |           |     |  |     |  |     |               |  |  |   |
| <b>ESR1 rs7774230</b> | Leak (2008) - set 1         | African Americans | 18560894 | T2DM-ESRD | DN        | 294 | DM≥5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 311 | non-diabetics |  |  | HT-C  |



|                      |                          |                         |          |           |           |     |   |     |  |     |               |  |  |  |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------|-----------|-----------|-----|---|-----|--|-----|---------------|--|--|--|
|                      | Keene (2008)             | African Americans       | 18305958 | T2DM-ESRD | T2DM-ESRD | 577 | DM $\geq$ 5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 596 | non-diabetics |  |  | HT-C   |
|                      | Gallagher (2007)-round 2 | African Americans       | 17327435 | T2DM-ESRD |           | 851 | DM $\geq$ 5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 635 | non-diabetics |  |  | HT-C   |
|                      |                          |                         |          |           |           |     |   |     |  |     |               |  |  |  |
| <b>ESR1rs3020411</b> | Leak (2008) - set 1      | African Americans       | 18560894 | T2DM-ESRD | DN        | 294 | DM $\geq$ 5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 311 | non-diabetics |  |  | HT-C   |
|                      | Leak (2008) - set 2      | African Americans       | 18560894 | T2DM-ESRD |           | 283 | DM $\geq$ 5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 282 | non-diabetics |  |  | HT-C   |
|                      | Keene (2008)             | African Americans       | 18305958 | T2DM-ESRD | T2DM-ESRD | 577 | DM $\geq$ 5 yrs prior RRT, background or greater DR and/or 3+ proteinuria |     |  | 596 | non-diabetics |  |  | HT-C   |
|                      |                          |                         |          |           |           |     |   |     |  |     |               |  |  |  |
| <b>GHR</b>           | Gu (2008)                | ~92% Europeans (GoKinD) | 18820897 | T1DM      |           | 663 | pers. proteinuria or ESRD   | 622 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs              |     |               |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)                |
|                      |                          |                         |          |           |           |     |   |     |  |     |               |  |  |  |
| <b>GHRLrs696217</b>  | Lee (2006)               | E. Asians               | 16793966 | T2DM      | DN        | 69  | renal dysfunction Scr>1.5 mg/dl   | 69  | Normal renal function matched age, gender, BMI |     |               |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)                |
|                      | Zhuang (2014)            | E. Asians               | 24132517 | T2DM      | DN        | 238 | pers. macr/ria  | 228 | DM $\geq$ 10 yrs, pers. norm/ria               | 291 | Healthy       |  |  | HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |

|  |                     |                |          |      |          |     |  |     |  |     |         |  |    |  |
|--|---------------------|----------------|----------|------|----------|-----|--|-----|--|-----|---------|--|----|--|
| <b>GNB3<br/>C825T</b>  | Shcherbak<br>(2001) | Caucasian<br>s | 11322658 | T1DM | DN       | 74  | DM≥5 yrs, pers.<br>proteinuria or pers.<br>high albuminuria or<br>under treatment for<br>renal disease | 92  | DM≥5 yrs, pers.<br>norm/ria                    |     |         |  |    | DC-C   |
|  | Zychma<br>(2000)    |                | 10970984 |      |          | 155 | pers. micr/ria   | 163 | pers. norm/ria ,<br>DM≥10 yrs                  |     |         |  |    | DC-C   |
|  | Bluthner<br>1999    | Caucasian<br>s | 10200987 | T2DM | ESR<br>D | 77  | hemodialysis,<br>retinopathy   | 130 | norm/ria                                       |     |         |  | No | DC-C   |
|  | Fogarty<br>1998     | Caucasian<br>s | 9833937  | T1DM | DN       | 216 | pers. proteinuria or<br>ESRD   | 200 | pers. norm/ria ,<br>DM>15 yrs                  |     |         |  |    | DC-C   |
|  |                     |                |          |      |          |     |  |     |  |     |         |  |    |  |
| <b>HLA-<br/>DQA1<br/>0101,<br/>0301, 05,<br/>Other</b>                               | Chowdhury<br>(1999) | Caucasian<br>s | 10491764 | T1DM | DN       | 182 | nephropathy  | 126 | without proteinuria,<br>DM> 20 yrs             |     |         |  |    | Alleles DC-C<br>(μόνο στις<br>αναλύσεις<br>ειδικού σκοπού<br>2)                    |
|  | Ma (2014)           | E. Asians      | 23671871 | T2DM | DN       | 210 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria  | 100 | DM≥10 yrs, pers.<br>norm/ria                   | 100 | healthy |  |    | Alleles HT-DC-<br>C, DC-C, HT-C<br>(μόνο στις<br>αναλύσεις<br>ειδικού σκοπού<br>2) |
|  |                     |                |          |      |          |     |  |     |  |     |         |  |    |  |
| <b>HLA-<br/>DQB1<br/>0201,<br/>0301,<br/>0302, 05,<br/>0602,<br/>0603,<br/>Other</b> | Chowdhury<br>(1999) | Caucasian<br>s | 10491764 | T1DM | DN       | 182 | nephropathy  | 126 | without proteinuria,<br>DM duration> 20<br>yrs |     |         |  |    | Alleles DC-C<br>(μόνο στις<br>αναλύσεις<br>ειδικού σκοπού<br>2)                    |

|                       |                                   |                |          |      |    |     |                                     |      |   |     |                                       |  |  |  |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------|----------|------|----|-----|-------------------------------------|------|---|-----|---------------------------------------|--|--|--|
|                       | Ma (2014)                         | E. Asians      | 23671871 | T2DM | DN | 210 | pers. micro/macroalbuminuria        | 100  | DM≥10 yrs, pers. norm/ria                 | 100 | healthy                               |  |  | Alleles HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                       |                                   |                |          |      |    |     |                                     |      |   |     |                                       |  |  |  |
| <b>HMG2-rs1531343</b> | Alkayyali (2013)- SDR Cohort      | Caucasians     | 23111731 | T2DM | DN | 947 | pers. micro/ macr/ria , ESRD        | 1282 | pers. norm/ria                            |     |                                       |  |  | DC-C   |
|                       | Alkayyali (2013)- Steno Cohort    | Caucasians     | 23111731 | T2DM | DN | 172 | macr/ria                            | 173  | pers. norm/ria                            |     |                                       |  |  | DC-C   |
|                       | Alkayyali (2013)- Go-DARTS Cohort | Caucasians     | 23111731 | T2DM | DN | 114 | macr/ria                            | 670  | pers. norm/ria                            |     |                                       |  |  | DC-C   |
|                       |                                   |                |          |      |    |     |                                     |      |   |     |                                       |  |  |  |
| <b>HP rs72294371</b>  | Wobeto (2009)                     | 93% Caucasians | 19455468 | T1DM | DN | 103 | pers. micro/ macr/ria and DR        | 51   | DM≥10 yrs and norm/ria                    | 142 | non-diabetics                         |  |  | DC-C   |
|                       | Conway (2007)                     | Caucasians     | 17220636 | T1DM | DN | 224 | proteinuria, DR                     | 285  | DM>15yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds |     |                                       |  |  | DC-C   |
|                       | Koda (2002)                       | E. Asians      | 12187922 | T2DM | DN | 70  | pers. micr/ria or overt albuminuria | 63   | pers. norm/ria                            |     |                                       |  |  | DC-C   |
|                       | Awadallah (2008)                  | Arabs          | 18413152 | T2DM | DN | 37  | pers. macr/ria                      |      | -   | 108 | non-diabetics matched for age, gender |  |  | DC-C   |
|                       | Bessa (2007)                      | Africans       | 17822661 | T2DM | DN | 40  | micro/ macr/ria and DR              | 20   | norm/ria                                  | 20  | non-diabetics matched for age, gender |  |  | DC-C   |

|  |                             |                  |          |      |    |     |                                      |     |   |     |               |  |    |  |
|--|-----------------------------|------------------|----------|------|----|-----|--------------------------------------|-----|---|-----|---------------|--|----|--|
|  | Costacou (2009)             | Caucasians       | 19720796 | T1DM | DN | 62  | pers. macr/ria                       | 163 | pers. norm/ria , DM>15 yrs                                      |     |               |  |    | DC-C   |
|  |                             |                  |          |      |    |     |                                      |     |   |     |               |  |    |  |
| <b>HSPA1A (rs1008438, rs1043618), HSPA1B rs1061581</b> | Buraczynska (2009)          | Caucasians       | 18518860 | T2DM | DN | 452 | pers. macr/ria under dialysis        | 132 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria , 30% with retinopathy                | 340 | healthy       |  |    | HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|  |                             |                  |          |      |    |     |                                      |     |   |     |               |  |    |  |
| <b>ICAM1 rs5498</b>                                    | Abu Seman (2015)            | Asians           | 26255081 | T2DM | DN | 303 | macr/ria and ESRD                    | 277 | norm/ria  | 562 | non-diabetics |  | No | DC-C   |
|  | Ma (2008) (GoKinD)          | 91.8 % Europeans | 18505543 | T1DM | DN | 662 | pers. proteinuria or ESRD, DM≥10 yrs | 620 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                                      |     |               |  |    | DC-C   |
|  | Ma (2006)                   | Caucasians       | 16978373 | T1DM | DN | 196 | pers. micr/ria                       | 236 | pers. norm/ria  | 187 | healthy       |  | No | DC-C   |
|  | Kamiuchi (2002)             | E. Asians        | 12027924 | T2DM | DN | 43  | overt proteinuria                    | 45  | pers. norm/ria , DM≥10yrs, matched age                          |     |               |  |    | DC-C   |
|  |                             |                  |          |      |    | 43  | pers. micr/ria                       |     |   |     |               |  |    |  |
|  |                             |                  |          |      |    |     |                                      |     |   |     |               |  |    |  |
| <b>IGF2BP2 rs4402960</b>                               | Gu (2012)-GoKinD Collection | Caucasians       | 22770937 | T1DM | DN | 559 | pers. proteinuria or ESRD            | 580 | DM≥15 yrs, pers. norm/ria , never use of ACE inhibitors or ARBs |     |               |  |    | Alleles DC-C   |
|  | Gu (2012)-GoKinD Czech      | Caucasians       | 22770937 | T1DM | DN | 707 | pers. micro/macr/ria or CKD or ESRD  | 928 | DM≥20 yrs, pers. norm/ria , never use of ACEi or                |     |               |  |    | Alleles DC-C   |

|                       |                   |            |          |      |    |      |  |      |   |     |   |    |    |   |
|-----------------------|-------------------|------------|----------|------|----|------|--|------|---|-----|---|----|----|---|
|                       | Swedish           |            |          |      |    |      |  |      | ARBs  |     |   |    |    |   |
|                       | Fagerholm (2012)  | Caucasians | 22643932 | T1DM | DN | 1320 | pers. micro/macr/ria or ESRD                     | 1234 | DM≥15 yrs, pers. norm/ria   |     |   |    |    | Alleles DC-C  |
| <b>IL1B-511C/T</b>    | Lee (2005)        | E. Asians  | 16174285 | T2DM | DN | 124  | Progressive kidney failure                       | 126  | No evidence of nephropathy, DM>10 yrs                                   |     |   |    |    | Alleles DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                       | Lee (2004)        | E. Asians  | 15286433 | T2DM | DN | 95   | progressive diabetic kidney failure              | 126  | pers. norm/ria , normal GFR, DM>10yrs, matched age, gender              |     |   |    |    | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)         |
|                       | Stefanidis (2014) | Caucasians | 24839897 | T2DM | DN | 173  | pers. albuminuria with or without elevated s. Cr | 186  | pers. norm/ria, normal s. Cr, matched DM                                |     |   |    |    | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)         |
| <b>IL10 rs1800872</b> | Arababadi (2012)  | Asians     | 21909800 | T2DM | DN | 100  | overt albuminuria                                | 100  | pers. norm/ria , matched DM duration, gender, age, socioeconomic status | 100 | Healthy, matched DM duration, gender, age, socioeconomic status |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|                       | Kung (2010)       | E. Asians  | 20809684 | T2DM | DN | 24   | DN   | 23   | normal renal function, matched age, gender, ethnicity                   | 25  | Healthy, matched age, gender, ethnicity                         | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|                       | Mtiraoui (2009)   | Africans   | 19031431 | T2DM | DN | 515  | pers. micr/ria, p. Cr.>176 μmol/L                | 402  | pers. norm/ria , matched gender, age                                    | 748 | Healthy, matched gender,  |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |

|   |                  |                 |          |      |      |         |   |     |   |     |   |    |    |   |
|---|------------------|-----------------|----------|------|------|---------|---|-----|---|-----|---|----|----|---|
|   |                  |                 |          |      |      |         |   |     |   |     | age                                     |    |    |   |
|   | Lee (2005)       | E. Asians       | 16174285 | T2DM | DN   | 124     | Progressive kidney failure                    | 126 | No evidence of nephropathy, DM>10 yrs                                       |     |   |    |    | Alleles DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|   |                  |                 |          |      |      |         |   |     |   |     |   |    |    |   |
| <b>IL10 rs1800896</b>                                 | Erdogan (2012)   | Asians (Turkey) | 21861711 | T2DM | DN   | 43      | With nephropathy                              | 48  | Without nephropathy   | 112 | healthy                                 | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|   | Kung (2010)      | E. Asians       | 20809684 | T2DM | DN   | 24      | DN  | 23  | normal renal function, matched age, gender, ethnicity                       | 25  | Healthy, matched age, gender, ethnicity | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|   | Mtiraoui (2009)  | Africans        | 19031431 | T2DM | DN   | 515     | pers. micr/ria, p. Cr.>176 μmol/L             | 402 | pers. norm/ria, matched gender, age   | 748 | Healthy, matched gender, age            |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|   | Babel (2006)     | Caucasians      | 17173255 | T2DM | ESRD | 44      | d. ESRD                                       |     | -   | 118 | healthy                                 | No |    | HT-C  |
|   |                  |                 |          |      |      |         |   |     |   |     |   |    |    |   |
| <b>IL1RN 86 bp VNTR in intron 2 IL1RN*1&gt; 2/3/4</b> | Loughrey (1998)  | Caucasians      | 10049523 | IDDM | DN   | 95 (NR) | proteinuria (≥300mg/24h), DM≥10yrs            | 96  | albuminuria<20μg/min, DM>20 yrs, matched age at onset of DM and DM duration | 210 |   |    |    | DC-C  |
|   | Blakemore (1996) | Caucasians      | 8786086  | T1DM | DN   | 23      | Pers. proteinuria and impaired renal function | 125 | Without complications   | 261 | Healthy, matched ethnicity              |    |    | DC-C  |
|   | Blakemore (1996) | Caucasians      | 8786086  | T2DM |      | 17      | Pers. proteinuria and impaired renal function | 120 | Without complications   |     |   |    |    | DC-C  |

|   |                         |   |          |      |    |     |   |     |   |     |                              |  |    |   |
|---|-------------------------|---|----------|------|----|-----|---|-----|---|-----|------------------------------|--|----|---|
|   | Lee (2005)              | E. Asians   | 16174285 | T2DM | DN | 124 | Progressive kidney failure                  | 126 | No evidence of nephropathy, DM>10 yrs   |     |                              |  |    | Alleles DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
| <b>IL4 -590 C&gt;T</b>  | Kazemi Arababadi (2010) | Asians  | 20852371 | T2DM | DN | 100 | proteinuria≥500 mg/24 h,GFR<25 mL/min/73 m2 |     |   | 150 | Healthy, matched age, gender |  |    | HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)         |
| <b>IL6 rs180079 5</b>   | Abrahamian (2007)       | Caucasians  | 17286233 | T2DM | DN | 44  | pers. macr/ria                              | 66  | pers. norm/ria  |     |                              |  |    | DC-C  |
|   | Papaoikonomou (2013)    | Caucasians  | 23871133 | T2DM | DN | 59  | pers. macr/ria                              | 240 | pers. norm/ria  |     |                              |  | No | DC-C  |
|   |                         |   |          |      |    | 94  | pers. micr/ria                              |     |   |     |                              |  |    |   |
|   | Ng (2008)               | Caucasians  | 18496509 |      |    | 295 | Pers. proteinuria or CRF or d. ESRD         | 174 | Pers. norm/ria, DM≥7 yrs, Comparable gender composition, age at DM diagnosis, HbA1c |     |                              |  |    | DC-C  |
|   | Leak (2010)             | mostly African Americans, but also European Americans and YRI | 20144192 | T2DM | DN | 577 | RRT and/or proteinuria                      |     |   | 596 | healthy                      |  |    | HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)         |
| <b>IL6 rs12700386, rs1800797, rs2069830, rs2069835, rs1474347, rs1524107, rs2069840, rs1554606, rs2069842, rs2069843, rs2069860, rs2069849, rs2069861, rs10242595, rs11766273</b> |                         |   |          |      |    |     |   |     |   |     |                              |  |    |   |

|  |                 |  |          |      |    |     |                                     |     |   |     |  |  |  |   |
|--|-----------------|--|----------|------|----|-----|-------------------------------------|-----|---|-----|--|--|--|---|
|  | Leak (2010)     | mostly African Americans , but also European Americans and YRI | 20144192 | T2DM | DN | 577 | RRT and/or proteinuria              |     |   | 596 | healthy  |  |  | HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)               |
|  |                 |  |          |      |    |     |                                     |     |   |     |  |  |  |   |
| <b>IL6 rs1800796</b>   | Leak (2010)     | mostly African Americans , but also European Americans and YRI | 20144192 | T2DM | DN | 577 | RRT and/or proteinuria              |     |   | 596 | healthy  |  |  | HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)               |
|  | Kitamura (2002) | E. Asians  | 12647840 | T2DM | DN | 154 | pers. macr/ria                      | 162 | pers. norm/ria , DM≥10 yrs  | 142 | Healthy, comparable gender, age, DM duration, BMI, HbA1c, cholesterol s. Cr. |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)               |
|  |                 |  |          |      |    | 138 | pers. micr/ria                      |     |   |     |  |  |  |   |
|  | Ng (2008)       | Caucasians   | 18496509 |      |    | 295 | Pers. proteinuria or CRF or d. ESRD | 174 | Pers. norm/ria, DM≥7 yrs, Comparable gender, age at DM diagnosis, HbA1c |     |  |  |  | DC-C  |
| <b>IL6R (rs4845617, rs1386821, rs8192282, rs6694817, rs7518199, rs4845371, rs8192284, rs2228146, rs2229238, rs4072391)</b> |                 |  |          |      |    |     |                                     |     |   |     |  |  |  |   |
|  | Wang (2005)     | African Americans  | 15562008 | T2DM | DN | 150 | ESRD or macr/ria                    | 125 | norm/ria  | 129 | healthy  |  |  | Alleles DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |



|                        |                              |                     |          |      |             |     |                                      |     |                                   |     |                      |  |  |  |
|------------------------|------------------------------|---------------------|----------|------|-------------|-----|--------------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|----------------------|--|--|--|
| <b>INS rs689</b>       | Tregouet (2008)              | Caucasians          | 18633107 | T1DM | DN          | 489 | pers. macr/ria                       | 463 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |                      |  |  | Alleles DC-C   |
|                        | Tregouet (2008)              | Caucasians          | 18633107 | T1DM | DN          | 387 | pers. macr/ria                       | 469 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |                      |  |  | Alleles DC-C   |
|                        | Tregouet (2008)              | Caucasians          | 18633107 | T1DM | DN          | 300 | pers. macr/ria                       | 391 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |                      |  |  | Alleles DC-C   |
|                        | Cordovado (2008)             | Caucasians          | 18039812 | T1DM | DN          | 829 | pers. proteinuria or ESRD            | 904 | norm/ria                          |     |                      |  |  | Alleles DC-C   |
|                        |                              |                     |          |      |             |     |                                      |     |                                   |     |                      |  |  |  |
| <b>KCNQ1 rs2237897</b> | Lim (2012)                   | E. Asians (Chinese) | 22696034 | T2DM | albuminuria | 49  | macr/ria                             | 509 | norm/ria                          |     |                      |  |  | DC-C   |
|                        | Ohshige (2010)               | E. Asians           | 20056949 | T2DM | DN          | 754 | overt DN and DR                      | 558 | DR without any renal dysfunction  |     |                      |  |  | DC-C   |
|                        | Ohshige (2010)-Replication 1 | E. Asians           | 20056949 | T2DM | DN          | 449 | overt DN and DR                      | 965 | DR and norm/ria                   |     |                      |  |  | DC-C   |
|                        | Ohshige (2010)-Replication 2 | E. Asians           | 20056949 | T2DM | DN          | 310 | ESRD                                 | 224 | DM>10 yrs with norm/ria           |     |                      |  |  | DC-C   |
|                        |                              |                     |          |      |             |     |                                      |     |                                   |     |                      |  |  |  |
| <b>MALT1 rs2874116</b> | Turki (2013)                 |                     | 23727064 | T2DM | DN          | 353 | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD | 547 | pers. norm/ria , matched age      | 748 | Healthy, matched age |  |  | Alleles HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |

| MMP-3 rs756544, rs11225434, rs1034375, rs7926920, rs610950, rs613804, MMP12 rs11225445                          |                         |                   |          |      |      |     |   |     |   |     |               |    |  |  |
|---|-------------------------|-------------------|----------|------|------|-----|---|-----|---|-----|---------------|----|--|--|
|   | Kure (2011)<br>(GoKinD) | Caucasians        | 21277817 | T1DM | DN   | 820 | pers. proteinuria or ESRD                       | 885 | norm/ria, DM $\geq$ 15 yrs matched gender             |     |               |    |  | Alleles DC-C   |
|   |                         |                   |          |      |      |     |   |     |   |     |               |    |  |  |
| <b>MMP9 (AC)n repeat</b>  | Maeda (2001)            | E. Asians         | 11576356 | T2DM | DN   | 63  | overt nephropathy                               | 32  | norm/ria, DM $\geq$ 20 yrs                            | 72  | healthy       |    |  | Alleles HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|   |                         |                   |          |      |      | 155 | pers. micr/ria                                  |     |   |     |               |    |  |  |
| MMP9 (-2119 C>T, -1919 C>T, -1562 C>T, Ala20Val, Arg279Gln, Pro574Arg, Gly607Gly, Gln668Arg, Val694Val, +6 C>T) |                         |                   |          |      |      |     |   |     |   |     |               |    |  |  |
|   | Hirakawa (2003)         | Caucasians        | 12830465 | T2DM | ESRD | 75  | diabetic ERSD                                   |     |   | 95  | healthy       |    |  | (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2)                             |
|   |                         | African Americans |          | T2DM | ESRD | 91  | diabetic ERSD                                   |     |   | 86  | healthy       |    |  |  |
|   |                         |                   |          |      |      |     |   |     |   |     |               |    |  |  |
| <b>MTHFR C677T</b>  | Kumar (2013)            | Asians            | 23846111 | T2DM | DN   | 407 | pers. proteinuria> 500 mg/day                   | 185 | diabetics without nephropathy matched for age, gender | 232 | non-diabetics | No |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C  |
|   | El-Baz (2012)           | Africans          | 22554825 | T2DM | DN   | 102 | micro/macroalbuminuria, DM $\geq$ 10 yrs        | 100 | norm/ria, DM $\geq$ 10 yrs                            |     | -             |    |  | DC-C   |
|   | Nemr (2010)(Lena nese)  | Asians            | 20524928 | T2DM | DN   | 252 | microalbuminuria/mac r/ria and/or increased Cr. | 309 | DM>2 yrs, pers. norm/ria                              |     |               | No |  | DC-C   |

|  |                           |                         |          |      |          |     |  |     |  |     |  |    |    |  |                         |
|--|---------------------------|-------------------------|----------|------|----------|-----|--|-----|--|-----|--|----|----|--|-------------------------|
|  | Nemr (2010)<br>(Bahraini) | Asians                  | 20524928 | T2DM | DN       | 224 | microalbuminuria/mac<br>r/ria and/or increased<br>Cr.                                | 328 | DM>2 yrs, pers.<br>norm/ria                  |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Rahimi<br>(2010)          | Asians                  | 20800057 | T2DM | DN       | 140 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria  | 72  | norm/ria matched<br>for age, gender          |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Ukinc<br>(2009)           | Caucasian<br>s (Turkey) | 19598005 | T2DM | DN       | 22  | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria, decreased CrCl,<br>hypertension                 | 30  | norm/ria                                     |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Maeda<br>(2008)           | E. Asians               | 18280442 | T2DM | DN       | 72  | micro/macroalbuminu<br>ria   | 87  | norm/ria                                     |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Eroglu<br>(2007)          | Caucasian<br>s (Turkey) | 17354258 | T2DM | DN       | 47  | micr/ria   | 56  | norm/ria                                     | 128 | non-<br>diabetics                                  |    |    |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|  | Boger<br>(2007)           | Caucasian<br>s          | 17005529 | T2DM | ESR<br>D | 439 | d. ESRD  | 482 | pers. norm/ria                               |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Mtiraoui<br>(2007)        | Africans<br>(Tunisia)   | 16828193 | T2DM | DN       | 93  | (pers.) micr/ria and/or<br>high plasma Cr.   | 267 | pers. norm/ria<br>matched fao age,<br>gender | 400 | non-<br>diabetics<br>matched<br>for age,<br>gender | No | No |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|  | Sun (2004)                | E. Asians               | 15126006 | T2DM | DN       | 124 | pers.<br>micro/macroalbuminu<br>ria  | 96  | DM>5 yrs, (pers.)<br>norm/ria                | 130 | non-<br>diabetics<br>matched<br>fao age            | No | No |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|  | Ksiazek<br>(2004)         | Caucasian<br>s          | 14737040 | T2DM | DN       | 171 | pers. macr/ria (2<br>consecutive days)<br>under dialysis or in<br>pre-dialysis stage | 155 | without<br>nephropathy                       | 170 | non-<br>diabetics                                  |    |    |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |
|  | Makita<br>(2003)          | Caucasian<br>s          | 12776270 | T1DM | DN       | 88  | d. ESRD  | 310 | DM≥15 yrs and<br>pers. norm/ria              |     |  |    |    |  | DC-C                    |
|  | Blüthner<br>(1999)        | Caucasian<br>s          | 10052477 | T1DM | DN       | 102 | pers. micr/ria   | 148 | without<br>nephropathy                       | 150 | non-<br>diabetics<br>matched<br>for age,<br>gender |    |    |  | DC-C, HT-DC-<br>C, HT-C |

|  |                      |            |          |      |             |     |  |     |  |     |                                       |    |    |                     |
|--|----------------------|------------|----------|------|-------------|-----|--|-----|--|-----|---------------------------------------|----|----|---------------------|
|  | Blüthner (1999)      | Caucasians | 10052477 | T2DM | DN          | 147 | pers. micr/ria   | 146 | without nephropathy  | 150 | non-diabetics matched for age, gender |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Shpichinetsky (2000) | Asians     | 11015479 | T2DM | DN          | 55  | pers. micro/macroalbuminuria                             | 43  | pers. norm/ria gender, age, DM duration, s. Cr., s. folate or s. B12 |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Neugebauer (1998)    | E. Asians  | 9708759  | T2DM | DN          | 67  | Pers. proteinuria or ESRD                                | 63  | norm/ria   | 146 | non-diabetics                         | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Odawara (1999)       | E. Asians  | 10333059 | T2DM | DN          | 143 | DN   | 131 | norm/ria   |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Yoshioka (2004)      | E. Asians  | 15317615 | T2DM | DN          | 40  | pers. macr/ria   | 207 | pers. norm/ria   |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Shcherbak (1999)     | Caucasians | 10562465 | T1DM | DN          | 51  | pers. micro/macroalbuminuria                             | 90  | pers. norm/ria   | 297 | non-diabetics                         |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Fujita (1999)        | E. Asians  | 10765003 | T2DM | DN          | 62  | pers. macr/ria   | 68  | pers. norm/ria with proliferative DR matched for age                 |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Smyth (1999)         | Caucasians | 10209988 | T1DM | DN          | 131 | DM duration>10 yrs, pers. proteinuria >0.5g/24h          | 119 | DM>20 yrs, pers. norm/ria  |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Movva 2011           | E. Asians  | 21186995 | T2DM | DN          | 136 | pers. micr/ria or macr/ria (mostly ESRD on hemodialysis) | 100 | DM>8 yrs, pers. norm/ria   | 100 | non-diabetics matched for age, gender |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Makiishi 2003        | E. Asians  | 14582038 | T2DM | DN          | 220 | DN   | 228 | diabetics without nephropathy  |     |                                       |    |    | DC-C                |
|  | Hasegawa (2003)      | E. Asians  | 12784186 | T2DM | diabetic RF | 48  | renal failure without macroangiopathy                    |     | -  | 200 | non-diabetics                         |    |    | HT-C                |
|  | Zsom (2011)          | Caucasians | 22111818 | T1DM | d. ESRD     | 21  | d. ESRD  |     | -  | 200 | non-diabetics matched for age         | No |    | HT-C                |

|                      |                        |                    |          |      |            |     |   |     |  |     |                                       |    |    |              |
|----------------------|------------------------|--------------------|----------|------|------------|-----|---|-----|--|-----|---------------------------------------|----|----|--------------|
|                      | Zsom (2011)            | Caucasians         | 22111818 | T2DM | d. ESRD    | 93  | d. ESRD   |     | -  |     | non-diabetics matched for age         | No |    | HT-C         |
|                      |                        |                    |          |      |            |     |   |     |  |     |                                       |    |    |              |
| <b>MTHFR A1298C</b>  | El-Baz (2012)          | Africans           | 22554825 | T2DM | DN         | 102 | micro/macroalbuminuria, DM≥10 yrs   | 100 | Norm/ria, DM≥10 yrs  |     | -                                     |    |    | DC-C         |
|                      | Nemr (2010)(Lenaese)   | Asians             | 20524928 | T2DM | DN         | 252 | microalbuminuria/mac r/ria and/or increased Cr.                                     | 309 | DM>2 yrs, pers. norm/ria   |     |                                       |    |    | DC-C         |
|                      | Nemr (2010) (Bahraini) | Asians             | 20524928 | T2DM | DN         | 224 | microalbuminuria/mac r/ria and/or increased Cr.                                     | 328 | DM>2 yrs, pers. norm/ria   |     |                                       |    |    | DC-C         |
|                      | Rahimi (2010)          | Asians             | 20800057 | T2DM | DN         | 140 | pers. micro/macroalbuminuria  | 72  | norm/ria matched for age, gender                                     |     |                                       |    |    | DC-C         |
|                      | Mtiraoui (2007)        | Africans (Tunisia) | 16828193 | T2DM | DN         | 93  | (pers.) micr/ria and/or high plasma Cr.   | 267 | pers. norm/ria matched fao age, gender                               | 400 | non-diabetics matched for age, gender |    | No | DC-C         |
|                      | Shpichinetsky (2000)   | Asians             | 11015479 | T2DM | DN         | 55  | pers. micro/macroalbuminuria  | 43  | pers. norm/ria gender, age, DM duration, s. Cr., s. folate or s. B12 |     |                                       |    | No | DC-C         |
|                      |                        |                    |          |      |            |     |   |     |  |     |                                       |    |    |              |
| <b>MYH9 rs735853</b> | Cooke (2012)           | European Americans | 21968013 | T2DM | T2D M-ESRD | 536 | T2DM-ESRD, DR and/or proteinuria>500mg/24 h   | 467 | norm/ria, s. Cr.≤1.5mg/dl  | 960 | non-diabetics                         |    |    | Alleles HC-C |
|                      | Freedman (2009)        | African Americans  | 19567477 | T2DM | T2D M-ESRD | 751 | renal biopsy proven DN or patients in dialysis with DRand/or proteinuria>500mg/24 h | 227 | DM≥10 yrs, normal s. Cr. and norm/ria matched for age, gender        | 925 | non-diabetics matched for gender      |    |    | Alleles HC-C |

|                             |                              |                   |          |      |            |     |   |     |                                      |      |                                     |  |    |  |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------|----------|------|------------|-----|---|-----|--------------------------------------|------|-------------------------------------|--|----|--|
|                             | McDonough (2011)             | African Americans | 21150874 | T2DM | T2D M-ESRD | 965 | DM≥5 yrs prior RRT, background or greater DR, and/or ≥100 mg/dl proteinuria |     |                                      | 1029 | non-diabetics matched for ethnicity |  |    | Alleles HC-C   |
|                             | McDonough (2011)-Replication | African Americans | 21150874 | T2DM | T2D M-ESRD | 709 | DM≥5 yrs prior RRT, background or greater DR, and/or ≥100 mg/dl proteinuria |     |                                      | 690  | non-diabetics matched for ethnicity |  |    | Alleles HC-C   |
|                             |                              |                   |          |      |            |     |   |     |                                      |      |                                     |  |    |  |
| <b>NFAT5</b>                | Kavanagh (2013)              | Caucasians        | 23777469 | T1DM | DN         | 700 | pers. proteinuria (>0.5g protein/24h), DM≥10 yrs                            | 732 | pers. norm/ria, DM≥15 yrs            |      |                                     |  |    | Alleles DC-C, (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                             |                              |                   |          |      |            |     |   |     |                                      |      |                                     |  |    |  |
| <b>NOS2 (AAAT)4 &gt;5/6</b> | Liao (2006)                  | Asians            | 17070441 | T2DM | DN         | 81  | macr/ria with or without elevated s.Cr.                                     | 65  | norm/ria, normal s. Cr. levels       |      |                                     |  |    | DC-C   |
|                             | Liao (2006)                  | Asians            | 17070441 | T2DM | DN         | 51  | macr/ria with or without elevated s.Cr.                                     | 20  | norm/ria, normal s. Cr. levels       |      |                                     |  |    | DC-C   |
|                             | Liao (2006)                  | Asians            | 17070441 | T2DM | DN         | 26  | macr/ria with or without elevated s. Cr.                                    | 11  | norm/ria, normal s.Cr. levels        |      |                                     |  |    | DC-C   |
|                             |                              |                   |          |      |            |     |   |     |                                      |      |                                     |  |    |  |
| <b>NOS3 G894T</b>           | Rahimi (2012)                | Asians            | 22026967 | T2DM | DN         | 140 | pers. micro/macroalbuminuria  | 72  | norm/ria                             |      |                                     |  | No | DC-C   |
|                             | Shin Shin (2004)             | E. Asians         | 15331206 | T2DM | DN         | 118 | overt nephropathy or pers. micr/ria, DM>5 yrs                               | 59  | norm/ria, DM>5 yrs                   | 129  | non-diabetics                       |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                  |
|                             | Shoukry (2012)               | Africans          | 22313046 | T2DM | DN         | 200 | pers. macr/ria  | 200 | DM≥10 yrs, norm/ria, no anti-HT meds |      |                                     |  |    | DC-C   |

|  |                  |                      |          |      |              |     |   |     |   |     |  |  |    |                     |
|--|------------------|----------------------|----------|------|--------------|-----|---|-----|---|-----|--|--|----|---------------------|
|  | Bessa (2011)     | Africans             | 21854353 | T2DM | DN           | 40  | ESRD, pers. proteinuria, CrCl<15 mL/min, hemodialysis | 40  | norm/ria , normal renal function  | 20  | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Mollsten (2009)  | Caucasians           | 19246226 | T1DM | DN           | 458 | pers. macr/ria , DR                                   | 319 | DM≥20 yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Ahluwalia (2008) | Asian Indians        | 18401556 | T2DM | DN           | 195 | macr/ria  | 255 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria <10mg/l under no anti-HT treatment matched for age, gender, ethnicity |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Ezzidi (2008)    | Africans             | 18413207 | T2DM | DN           | 515 | confirmed DN, AER>30 mg and/or Cr>176 µmol/l          | 402 | pers. norm/ria matched for age, gender  | 748 | non-diabetics matched for age and gender |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Tiwari (2009)    | Asian Indians        | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 90  | moderate CRI, pers.ly s. Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR     | 75  | DM≥10 yrs and s. Cr<2 mg/dl   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Tiwari (2009)    | Asian Indians        | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 106 | moderate CRI, serum Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR          | 149 | DM≥10 yrs and serum Cr<2 mg/dl with no history of kidney diseases                               |     |  |  | No | DC-C                |
|  | Mollsten (2006)  | Caucasians           | 17101543 | T1DM | DN           | 805 | pers. microalbuminuria or macr/ria or ESRD            | 358 | DM≥20 yrs, norm/ria , no anti-HT meds   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Mollsten (2006)  | Caucasians           | 17101543 | T1DM | DN           | 150 | pers. microalbuminuria or macr/ria or ESRD            | 197 | DM≥20 yrs, norm/ria , no anti-HT meds   |     |  |  |    | DC-C                |
|  | Santos (2009)    | Caucasian-Brazilians | 21255858 | T2DM | DN           | 376 | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD                  | 241 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria   | 100 | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Mackawy (2014)   | Asians               | 25606424 | T2DM | DN           | 40  | pers. micr/ria  | 40  | DM>10 yrs, pers. norm/ria   | 40  | non-diabetics                            |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Huo 2014         | E. Asians            | 25227524 | T2DM | DN           | 431 | urinary albumin>500 mg/L and ACR>300 mg/g             | 420 | negative dipstick urinary protein and urinary   |     |  |  |    | DC-C                |

|                  |                  |               |          |      |         |     |  |     |  |     |  |     |   |                     |
|------------------|------------------|---------------|----------|------|---------|-----|--|-----|--|-----|--|-----|---|---------------------|
|                  |                  |               |          |      |         |     |  |     | albumin<10 mg/L  |     |  |     |   |                     |
|                  | Name (2014)      | Asians        | 25041504 | T2DM | DN      | 155 | pers. macr/ria , DR                          | 162 | pers. norm/ria   |     |  |     |   | DC-C                |
|                  | Nagase (2003)    | E. Asians     | 12701818 | NR   | d. ESRD | 71  | d. ESRD, under dialysis                      |     | -  | 248 | non-diabetics                            | No  | - | HT-C                |
|                  | McKnight (2010)  | Caucasians    | 20962522 | T1DM | DN      | 718 | pers. proteinuria, hypertension, retinopathy | 749 | DM>15 yrs, norm/ria  |     |  |     |   | HT-C                |
|                  | Thaha (2008)     | Asians        | 18793530 | T2DM | ESRD    | 100 | d. ESRD                                      |     | -  | 100 | non-diabetics                            |     |   | HT-C                |
|                  |                  |               |          |      |         |     |  |     |  |     |  |     |   |                     |
| <b>NOS3 4b/a</b> | Rahimi (2013)    | Asians        | 23594559 | T2DM | DN      | 121 | pers. micro/macroalbuminuria                 | 52  | pers. norm/ria   | 101 | non-diabetics                            | Yes |   | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                  | Shoukry (2012)   | Africans      | 22313046 | T2DM | DN      | 200 | pers. macr/ria                               | 200 | DM≥10 yrs, norm/ria , no anti-HT meds  |     |  |     |   | DC-C                |
|                  | Ahluwalia (2008) | Asian Indians | 18401556 | T2DM | DN      | 195 | macr/ria                                     | 255 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria <10mg/l, no anti-HT treatment matched for age, gender, ethnicity |     |  |     |   | DC-C                |
|                  | Ezzidi (2008)    | Africans      | 18413207 | T2DM | DN      | 515 | confirmed DN, AER>30 mg and/or Cr>176 µmol/l | 402 | pers. norm/ria matched for age, gender   | 748 | non-diabetics matched for age and gender | Yes |   | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                  | Mollsten (2006)  | Caucasians    | 17101543 | T1DM | DN      | 805 | pers. microalbuminuria or macr/ria or ESRD   | 358 | DM≥20 yrs, norm/ria , no anti-HT meds  |     |  |     |   | DC-C                |
|                  | Mollsten (2006)  | Caucasians    | 17101543 | T1DM | DN      | 150 | pers. microalbuminuria or macr/ria or ESRD   | 197 | DM≥20 yrs, norm/ria , no anti-HT meds  |     |  |     |   | DC-C                |



|  |                   |                       |          |      |         |     |   |     |   |     |  |     |    |                     |
|--|-------------------|-----------------------|----------|------|---------|-----|---|-----|---|-----|--|-----|----|---------------------|
|  | Rippin (2003)     | Caucasians            | 12687343 | T1DM | DN      | 464 | overt proteinuria, hypertension and DR      | 396 | DM≥50 yrs and no nephropathy  |     |  |     |    | DC-C                |
|  | Shimizu (2002)    | E. Asians             | 12413777 | T2DM | DN      | 107 | overt proteinuria, normal s. Cr.            | 203 | DM>10 yrs, normal renal function, norm/ria matched for age and gender | 114 | non-diabetics matched for age and gender | Yes |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Shestakova (2006) | Caucasians            |          | T1DM | DN      | 63  | pers. macr/ria with or without anti-HT meds | 66  | pers. norm/ria  | 96  | non-diabetics                            |     | No | DC-C                |
|  | Neugebauer (2000) | E. Asians             | 10868974 | T2DM | DN      | 133 | pers. micr/ria/proteinuria, DM≥5 yrs        | 82  | pers. norm/ria , DM≥5 yrs   | 155 | non-diabetics                            | Yes |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Santos (2009)     | Caucasian-Brazilians  | 21255858 | T2DM | DN      | 376 | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD        | 241 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria   | 100 | non-diabetics                            | Yes |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Degen (2001)      | Caucasians            | 11209024 | T1DM | DN      | 130 | DM≥10 yrs, pers. micr/ria                   | 194 | pers. norm/ria  |     |  |     |    | DC-C                |
|  | Degen (2001)      | Caucasians            | 11209024 | T2DM | DN      | 197 | DM≥10 yrs, pers. micr/ria                   | 217 | pers. norm/ria  |     |  |     |    | DC-C                |
|  | Fujita (2000)     | E. Asians             | 10741691 | T2DM | DN      | 102 | macr/ria and proliferative DR               | 65  | norm/ria and proliferative DR   |     |  |     |    | DC-C                |
|  | Lin (2002)        | E. Asians             | 12138290 | T2DM | DN      | 80  | DN with or without CRF                      | 48  |   | 70  | non-diabetics                            | Yes |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Mohseni 2011      | Asians                | 21256614 | T2DM | DN      | 20  | pers. micr/ria                              | 71  | norm/ria  | 96  | non-diabetics                            | Yes |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Narne (2014)      | Asians                | 25041504 | T2DM | DN      | 155 | pers. macr/ria , DR                         | 162 | pers. norm/ria  |     |  |     |    | DC-C                |
|  | Bellini (2007)    | Caucasians-Brazilians | 17498125 | NR   | DN      | 37  | DN  |     | -   | 94  | non-diabetics                            |     |    | HT-C                |
|  | Nagase (2003)     | E. Asians             | 12701818 | NR   | d. ESRD | 71  | d. ESRD, under dialysis                     |     | -   | 248 | non-diabetics                            |     | -  | HT-C                |

|                    |                  |                      |          |      |         |     |  |     |   |     |  |    |  |            |
|--------------------|------------------|----------------------|----------|------|---------|-----|--|-----|---|-----|--|----|--|------------|
|                    | Lamniou (2004)   | Caucasians           | 15727257 | NR   | DN      | 77  | d. ESRD                                      |     | -   | 295 | non-diabetics                            |    |  | HT-C       |
|                    | Asakimori (2001) | E. Asians            | 11549906 | NR   | ESRD    | 295 | d. ESRD                                      |     | -   | 189 | non-diabetics                            |    |  | HT-C       |
|                    |                  |                      |          |      |         |     |  |     |   |     |  |    |  |            |
| <b>NOS3 T-786C</b> | Shoukry (2012)   | Africans             | 22313046 | T2DM | DN      | 200 | pers. macr/ria                               | 200 | DM≥10 yrs, norm/ria, no anti-HT meds  |     |  |    |  | DC-C       |
|                    | Ahluwalia (2008) | Asian Indians        | 18401556 | T2DM | DN      | 195 | macr/ria                                     | 255 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria <10mg/l under no anti-HT treatment matched for age, gender, ethnicity |     |  | No |  | DC-C       |
|                    | Ezzidi (2008)    | Africans             | 18413207 | T2DM | DN      | 515 | confirmed DN, AER>30 mg and/or Cr>176 µmol/l | 402 | pers. norm/ria matched for age, gender  | 748 | non-diabetics matched for age and gender |    |  | DC-C, HT-C |
|                    | Santos (2009)    | Caucasian-Brazilians | 21255858 | T2DM | DN      | 376 | pers. micro/macroalbuminuria or ESRD         | 241 | DM≥10 yrs, pers. norm/ria   | 100 | non-diabetics                            |    |  | DC-C, HT-C |
|                    | Narne (2014)     | Asians               | 25041504 | T2DM | DN      | 155 | pers. macr/ria, DR                           | 162 | pers. norm/ria and negative for dipstick urinary protein  |     |  |    |  | DC-C       |
|                    | Huo 2014         | E. Asians            | 25227524 | T2DM | DN      | 431 | urinary albumin>500 mg/L and ACR>300 mg/g    | 420 | negative dipstick urinary protein and urinary albumin<10 mg/L                                   |     |  |    |  | DC-C       |
|                    | Bazaaz (2010)    | Caucasians           | 20565248 | T1DM | DN      | 88  | DM duration>3 yrs, pers. macr/ria            |     |   | 104 | non-diabetics                            |    |  | HT-C       |
|                    | Zsom (2011)      | Caucasians           | 22111818 | T1DM | d. ESRD | 21  | d. ESRD                                      |     | -   | 200 | non-diabetics matched for age            |    |  | HT-C       |

|                    |                  |               |          |      |              |     |   |     |  |     |                               |  |    |      |
|--------------------|------------------|---------------|----------|------|--------------|-----|---|-----|--|-----|-------------------------------|--|----|------|
|                    | Zsom (2011)      | Caucasians    | 22111818 | T2DM | d. ESRD      | 93  | d. ESRD   |     | -  |     | non-diabetics matched for age |  |    | HT-C |
|                    | Asakimori (2002) | E. Asians     | 12138283 | ND   | DN           | 74  | d. ESRD   |     | -  | 187 | non-diabetics                 |  |    | HT-C |
|                    |                  |               |          |      |              |     |   |     |  |     |                               |  |    |      |
| <b>NPHS2 R229Q</b> | Ihalmo (2008)    | Caucasians    | 17968527 | T1DM | DN           | 368 | pers. macr/ria                                    | 459 | DM≥15 yrs, pers. norm/ria  |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Tonna (2008)     | Caucasians    | 18823551 | T1DM | ESRD         | 20  | macr/ria  | 21  | norm/ria   |     |                               |  | No | DC-C |
|                    | Tonna (2008)     | Caucasians    | 18823551 | T2DM | ESRD         | 89  | macr/ria  | 150 | norm/ria   |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Tonna (2008)     | Caucasians    | 18823551 | T1DM | ESRD         | 455 | macr/ria  | 824 | norm/ria   |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Tonna (2008)     | Caucasians    | 18823551 | T1DM | DN           | 6   | macr/ria  | 51  | norm/ria   |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Tonna (2008)     | Caucasians    | 18823551 | T2DM | DN           | 46  | macr/ria  | 228 | norm/ria   |     |                               |  |    | DC-C |
|                    |                  |               |          |      |              |     |   |     |  |     |                               |  |    |      |
| <b>PON1 rs662</b>  | Tiwari (2009)    | Asian Indians | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 90  | moderate CRI, pers.ly s. Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR | 75  | DM≥10 yrs and s. Cr<2 mg/dl  |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Tiwari (2009)    | Asian Indians | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 106 | moderate CRI, s. Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR         | 149 | DM≥10 yrs and s. Cr<2 mg/dl  |     |                               |  |    | DC-C |
|                    | Murata (2004)    | E. Asians     | 15270786 | T2DM | DN           | 148 | pers. micr/ria or proteinuria and DR              | 92  | DM≥10 yrs without retinopathy or proteinuria matched for DM diagnosis age, |     |                               |  |    | DC-C |

|                      |              |               |          |      |         |     |                                   |     |                                  |     |                               |  |  |      |
|----------------------|--------------|---------------|----------|------|---------|-----|-----------------------------------|-----|----------------------------------|-----|-------------------------------|--|--|------|
|                      |              |               |          |      |         |     |                                   |     | gender, DM duration              |     |                               |  |  |      |
|                      | Araki (2000) | Caucasians    | 11151764 | T1DM | DN      | 188 | pers. proteinuria or ESRD         | 179 | DM $\geq$ 15 yrs, pers. norm/ria |     |                               |  |  | DC-C |
|                      | Zsom (2011)  | Caucasians    | 22111818 | T1DM | d. ESRD | 21  | d. ESRD                           |     | -                                | 200 | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C |
|                      | Zsom (2011)  | Caucasians    | 22111818 | T2DM | d. ESRD | 93  | d. ESRD                           |     | -                                |     | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C |
|                      | Ergun (2011) | Caucasians    | 20820904 | T2DM | DN      | 41  | pers. micr/ria, overt proteinuria |     |                                  | 80  | non-diabetics                 |  |  | HT-C |
|                      |              |               |          |      |         |     |                                   |     |                                  |     |                               |  |  |      |
| <b>PON1 rs854560</b> | Hofer (2006) | Caucasians    | 16949520 | T1DM | DN      | 10  | pers. micr/ria                    | 138 | pers. norm/ria                   |     |                               |  |  | DC-C |
|                      | Kao (2002)   | 93% Caucasian | 11918623 | T1DM | DN      | 16  | pers. micr/ria                    | 236 | pers. AER < 7.5 $\mu$ g/min      |     |                               |  |  | DC-C |
|                      | Araki (2000) | Caucasians    | 11151764 | T1DM | DN      | 188 | pers. proteinuria or ESRD         | 179 | DM $\geq$ 15 yrs, pers. norm/ria |     |                               |  |  | DC-C |
|                      | Zsom (2011)  | Caucasians    | 22111818 | T1DM | d. ESRD | 21  | d. ESRD                           |     | -                                | 200 | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C |
|                      | Zsom (2011)  | Caucasians    | 22111818 | T2DM | d. ESRD | 93  | d. ESRD                           |     | -                                |     | non-diabetics matched for age |  |  | HT-C |
|                      | Ergun (2011) | Caucasians    | 20820904 | T2DM | DN      | 41  | pers. micr/ria, overt proteinuria |     |                                  | 80  | non-diabetics                 |  |  | HT-C |

|                   |                 |                         |          |      |         |     |   |     |  |     |                                     |    |    |  |              |
|-------------------|-----------------|-------------------------|----------|------|---------|-----|---|-----|--|-----|-------------------------------------|----|----|--|--------------|
|                   |                 |                         |          |      |         |     |   |     |  |     |                                     |    |    |  |              |
| <b>PPARG P12A</b> | Liu (2010)      | E. Asians (Han Chinese) | 19837787 | T2DM | DN      | 532 | pers. micr/ria, DR or overt albuminuria         | 228 | DM≥10yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds                |     |                                     |    |    |  | DC-C         |
|                   | Jorsal (2008)   | Caucasians              | 18467141 | T1DM | DN      | 415 | pers. macr/ria, retinopathy                     | 428 | DM≥15yrs, pers. norm/ria, no treatment with ACEi or ARBs |     |                                     |    |    |  | DC-C         |
|                   | Erdogan (2007)  | Caucasians              | 17681394 | T2DM | DN      | 43  | pers. micr/ria, no ACE or ARB treatment         | 48  | pers. norm/ria, no ACEi or ARBs                          | 50  | non-diabetics                       | No |    |  | DC-C, HT-C   |
|                   | Herrmann (2002) | Caucasians              | 12145184 | T2DM | DN      | 241 | pers. macr/ria, ESRF                            | 203 | pers. norm/ria   |     |                                     |    |    |  | DC-C         |
|                   | Wu (2009)       | E. Asians               | 19506043 | T2DM | DN      | 216 | pers. micro/macroalbuminuria, DM duration>5 yrs | 178 | pers. norm/ria matched age                               |     |                                     |    | No |  | DC-C         |
|                   | Yang (2014)     | Caucasians              | 24587794 | T1DM | DN      | 116 | pers. macr/ria, T1DM≥10 yrs                     | 81  | pers. negative Albustix, T1DM≥20 yrs, no retinopathy     | 151 | non-diabetics matched for ethnicity |    |    |  | DC-C, HT-C   |
|                   | Zhang (2012)    | Asian Indians           | 22619290 | T2DM | DN      | 141 | pers. macr/ria                                  | 255 | norm/ria   |     |                                     |    |    |  | DC-C         |
|                   | Sale (2007)     | African-Americans       | 17601994 | T2DM | DN      | 577 | RRT, DR and or proteinuria                      |     | -  | 596 | non-diabetics                       |    |    |  | HT-C         |
|                   | Chao (2015)     | E. Asians               | 25784779 | NR   | d. ESRD | 698 | ESRD  |     | -  | 782 | non-diabetics                       |    |    |  | HT-C         |
|                   |                 |                         |          |      |         |     |   |     |  |     |                                     |    |    |  |              |
| <b>PPARG P12A</b> | Caramori (2003) | Caucasians (Brazilians) | 14633865 | T2DM | DN      | 104 | pers. macr/ria, serum Cr.>2.0 mg/dl             | 212 | DM≥10yrs, pers. norm/ria                                 |     |                                     |    |    |  | Alleles DC-C |

|  |                  |            |          |                   |    |      |   |      |                                   |     |         |  |  |   |
|--|------------------|------------|----------|-------------------|----|------|---|------|-----------------------------------|-----|---------|--|--|---|
|  | Fagerholm (2012) | Caucasians | 22643932 | T1DM              | DN | 1320 | pers. micro/macr/ria or ESRD  | 1234 | DM $\geq$ 15 yrs, pers. norm/ria  |     |         |  |  | Alleles DC-C                                |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM              | DN | 489  | pers. macr/ria  | 463  | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |         |  |  | Alleles DC-C                                |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM              | DN | 387  | pers. macr/ria  | 469  | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |         |  |  | Alleles DC-C                                |
|  | Tregouet (2008)  | Caucasians | 18633107 | T1DM              | DN | 300  | pers. macr/ria  | 391  | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |         |  |  | Alleles DC-C                                |
|  | Blech (2011)     | Asians     | 21533139 | mostly T2DM, T1DM | DN | 556  | microalbuminuria, proteinuria or dialysis due to DM,, DM>10 yrs             | 873  | norm/ria , DM>10 yrs              |     |         |  |  | Alleles DC-C                                |
|  |                  |            |          |                   |    |      |   |      |                                   |     |         |  |  |   |
| <b>PRKCB c.-1504C&gt;T, c.-546C&gt;G</b>   | Pettigrew (2008) | Caucasians | 18937679 | T1DM              | DN | 838  | proteinuria, DM $\geq$ 10 yrs   | 854  | norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs       |     |         |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|  | Araki (2003)     | Caucasians | 12874455 | T1DM              | DN | 231  | pers. proteinuria or d. ESRD excluding micr/ria or intermittent proteinuria | 220  | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |         |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
| <b>PRKCB-1440G/T, -348A/G, -287C/T, -238C/G, Exon 1C/A, Exon 10C/T, Exon 16C/T</b> |                  |            |          |                   |    |      |   |      |                                   |     |         |  |  |   |
|  | Araki (2003)     | Caucasians | 12874455 | T1DM              | DN | 231  | pers. proteinuria or d. ESRD  | 220  | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs |     |         |  |  | DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
| <b>PRKCSH rs501257, rs34100, rs34088, rs313624, rs160840, rs311788, rs311778</b>   |                  |            |          |                   |    |      |   |      |                                   |     |         |  |  |   |
|  | Hoverfelt (2010) | Caucasians | 20490454 | T1DM              | DN | 267  | d. ESRD   | 1060 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs | 703 | Healthy |  |  |   |

|                            |                |                    |          |      |              |     |  |     |   |    |               |  |  |  |  |  |  |  |                     |
|----------------------------|----------------|--------------------|----------|------|--------------|-----|--|-----|---|----|---------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------------|
|                            |                |                    |          |      |              |     |  |     |   |    |               |  |  |  |  |  |  |  |                     |
| <b>REN C-4063T</b>         | Prasad (2006)  | Asians             | 16672053 | T2DM | diabetic CRI | 196 | DM≥2 yrs, moderate CRI (serum Cr. ≥3 mg/dl, macr/ria , DR) | 225 | pers. norm/ria , DM≥10 yrs  |    | -             |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            | Miraoui (2011) | Africans (Tunisia) | 21421655 | T2DM | DN           | 512 | pers. micro/macroalbuminuria                               | 405 | pers. norm/ria matched for gender, age, BMI, waist-to-hip ratio, prevalence of hypertension, age at disease onset |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            | Deinum 1999    | Caucasians         | 10462269 | T1DM | DN           | 199 | pers. macr/ria , retinopathy                               | 192 | pers. norm/ria matched for age, gender, DM duration   |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            |                |                    |          |      |              |     |  |     |   |    |               |  |  |  |  |  |  |  |                     |
| <b>SDC2 BamHI T&gt;G</b>   | Liu (2003)     | E. Asians          | 14674716 | T2DM | DN           | 218 | pers. micr/ria, severe nephropathy                         | 80  | DM≥10yrs, (pers.) norm/ria  | 87 | non-diabetics |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            | Fujita (1999)  | E. Asians          | 10586428 |      | DN           | 102 | pers. macr/ria   | 64  | norm/ria and DR   |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            | Hansen (1997)  | Caucasians         | 9313766  | T1DM | DN           | 170 | pers. macr/ria   | 89  | pers. norm/ria , DM>20 yrs  |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |
|                            |                |                    |          |      |              |     |  |     |   |    |               |  |  |  |  |  |  |  |                     |
| <b>SERPINE 1 rs1799768</b> | Xu (2016)      | E. Asians          | 26616527 | T2DM | DN           | 33  | macr/ria   | 44  | norm/ria  |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                            | Prasad (2010)  | Asian Indians      | 20353610 | T2DM | DN           | 196 | CRI, serum Cr. ≥3.0 mg/dl                                  | 225 | normal renal function and norm/ria , DM duration≥10 yrs matched for age, ethnicity                                |    |               |  |  |  |  |  |  |  | DC-C                |

|  |   |                |             |          |      |     |   |                        |  |   |               |  |    |                     |
|--|---|----------------|-------------|----------|------|-----|---|------------------------|--|---|---------------|--|----|---------------------|
|  | Martin (2007)   | Caucasian s    | 17263760    | T1DM     | DN   | 222 | DM≥10 yrs, pers. proteinuria, DR, no evidence of non-diabetic renal disease | 361                    | DM>15 yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds, background DR  | 86  | non-diabetics |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Tarnow (2000)   | Caucasian s    | 10809802    | T1DM     | DN   | 198 | diabetic glomerulosclerosis, pers. macr/ria, retinopathy                    | 192                    | pers. norm/ria age, gender, DM duration                    |   |               |  | No | DC-C                |
|  | Wong (2000)   | E. Asians      | 10652041    | T2DM     | DN   | 95  | pers. micro/macroalbuminuria or dialysis                                    | 46                     | pers. norm/ria, DM duration>12 yrs matched for age, gender |   |               |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | De Cosmo (1999)   | Caucasian s    | 10495473    | T1DM     | DN   | 175 | micro/macroalbuminuria, retinopathy   | 136                    | norm/ria, DM>15 yrs  | 200                                       | non-diabetics |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Kimura (1998)   | E. Asians      | 9844142     | T2DM     | DN   | 98  | overt proteinuria, impaired renal function, DR or ESRD requiring dialysis   |                        | -  | 177                                       | non-diabetics |  |    | HT-C                |
|  |   |                |             |          |      |     |   |                        |  |   |               |  |    |                     |
|  | <b>SETD7 rs11100112, rs2592970, rs2725790, SUV39H1 rs3373</b> | Syreeni (2011) | Caucasian s | 21896933 | T1DM | DN  | 810   | pers. macr/ria or ESRD | 1070   | DM≥15yrs, pers. norm/ria                  |               |  |    | DC-C                |
|  |   | Syreeni (2011) | Caucasian s | 21896933 | T1DM | DN  | 452   | macr/ria or ESRD       | 432  | DM≥15yrs, pers. norm/ria                  |               |  |    | DC-C                |
|  |   | Syreeni (2011) | Caucasian s | 21896933 | T1DM | DN  | 718   | DN                     | 749  | DM≥15yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds |               |  |    | DC-C                |
| <b>SIRT1 rs12778366, rs3740051, rs2236318, rs2236319, rs10823108, rs10997868, rs2273773, rs3818292, rs3818291, rs4746720, rs10823116, SIRT2 rs1001413, rs892034, rs2015, rs2241703, rs2082435, rs11575003, rs2053071, SIRT3 rs11246002, rs2293168, rs3216, rs10081, rs511744, rs6598074, rs4758633, rs11246007, rs3782117, rs3782116, rs3782115, rs1023430, rs536715, rs3829998, SIRT4 rs6490288, rs7298516, rs3847968, rs12424555, rs7137625, rs2261612, rs2070873, SIRT5 rs9382227, rs2804916, rs2804918, rs9370232, rs4712047, rs3734674, rs11751539, rs3757261, rs2253217, SIRT6 rs350852, rs7246235, rs107251, rs350844</b> |   |                |             |          |      |     |   |                        |  |   |               |  |    |                     |



|                                 |                   |                    |          |      |    |     |   |     |   |     |                                    |  |    |                     |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|----------|------|----|-----|---|-----|---|-----|------------------------------------|--|----|---------------------|
|                                 | Maeda (2011)      | E. Asians          | 21331741 | T2DM | DN | 749 | overt nephropathy, DR                     | 558 | DR, pers. norm/ria                                  |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 | Maeda (2011)      | E. Asians          | 21331741 | T2DM | DN | 449 | overt diabetic nephropathy, DR            | 965 | DR and norm/ria                                     |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 | Maeda (2011)      | E. Asians          | 21331741 | T2DM | DN | 300 | ESRD, CRF                                 | 224 | DM>10yrs and pers. norm/ria                         |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 |                   |                    |          |      |    |     |   |     |   |     |                                    |  |    |                     |
| <b>SLC12A3<br/>1870 G/A</b>     | Tanaka (2003)     | E. Asians          | 14578305 | T2DM | DN | 94  | overt nephropathy and DR or CRF           | 94  | no evidence of renal disease, DR                    |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 | Tanaka (2003)     | E. Asians          | 14578305 | T2DM | DN | 466 | overt nephropathy and DR or CRF           | 266 | no evidence of renal disease, DR                    |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 | Tanaka (2003)     | E. Asians          | 14578305 | T2DM | DN | 553 | overt nephropathy and DR or CRF           | 317 | no evidence of renal disease, DR                    |     |                                    |  | No | DC-C                |
|                                 |                   |                    |          |      |    |     |   |     |   |     |                                    |  |    |                     |
| <b>SLC2A1<br/>rs8418<br/>53</b> | Stefanidis (2009) | Caucasians         | 19822956 | T2DM | DN | 92  | pers. albuminuria                         | 56  | DM>15 yrs, pers. norm/ria matched for age, BMI      | 92  | non-diabetics matched for age, BMI |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                                 | Makni (2008)      | Africans (Tunisia) | 18821326 | T2DM | DN | 126 | pers. albuminuria, retinopathy            | 273 | DM>10 yrs, norm/ria                                 |     |                                    |  | No | DC-C                |
|                                 | Ng (2002)         | Caucasians         | 12086959 | T1DM | DN | 262 | pers. macr/ria or d. ESRD                 | 230 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                          |     |                                    |  |    | DC-C                |
|                                 | Hodgkinson (2001) | Caucasians         | 11231353 | T1DM | DN | 70  | pers. proteinuria, retinopathy, DM≥10 yrs | 44  | DM≥ 20 yrs, pers. norm/ria                          | 104 | non-diabetics                      |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                                 | Tarnow (2001)     | Caucasians         | 11477169 | T1DM | DN | 199 | pers. macr/ria , retinopathy              | 192 | pers. norm/ria matched for gender, age, DM duration |     |                                    |  |    | DC-C                |

|                         |                   |                       |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |    |                     |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|----------|------|----|-----|--|-----|--|-----|---------------|--|----|---------------------|
|                         | Liu (1999)        | E. Asians             | 10231446 | T2DM | DN | 64  | pers. albuminuria or proteinuria with or without impaired renal function | 45  | only diabetics   | 124 | non-diabetics |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                         | Grzeszczak (2001) | Caucasians            | 11168944 | T2DM | DN | 282 | pers. micr/ria/proteinuria/CRF   | 162 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 10 yrs  | 194 | non-diabetics |  | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                         | Gutierrez (1998)  | Caucasians            | 9789717  | T2DM | DN | 60  | pers. micro/macroalbuminuria   | 100 | pers. norm/ria matched for gender, age, BMI, DM duration and HbA1c and lipidic profile | 90  | non-diabetics |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|                         |                   |                       |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |    |                     |
| <b>SLC2A1 rs1385129</b> | Marques (2015)    | Caucasians-Brazilians | 25701507 | T1DM | DN | 203 | pers. micro/macroalbuminuria   | 249 | pers. norm/ria and serum Cr.<1.7mg/dl  |     |               |  |    | DC-C                |
|                         | Amini (2015)      | Asians                | 26337659 | T2DM | DN | 126 | pers. micr/ria   | 150 | pers. norm/ria   |     |               |  | No | DC-C                |
|                         | Makni (2008)      | Africans (Tunisia)    | 18821326 | T2DM | DN | 126 | pers. albuminuria, retinopathy   | 273 | DM>10 yrs, norm/ria  |     |               |  |    | DC-C                |
|                         | Ng (2002)         | Caucasians            | 12086959 | T1DM | DN | 262 | pers. macr/ria or d. ESRD  | 230 | pers. norm/ria , DM duration $\geq$ 15 yrs   |     |               |  |    | DC-C                |
|                         |                   |                       |          |      |    |     |  |     |  |     |               |  |    |                     |
| <b>SLC2A1 rs841847</b>  | Makni (2008)      | Africans (Tunisia)    | 18821326 | T2DM | DN | 126 | pers. albuminuria, retinopathy   | 273 | DM>10 yrs, norm/ria  |     |               |  |    | DC-C                |
|                         | Marques (2015)    | Caucasians-Brazilians | 25701507 | T1DM | DN | 203 | pers. micro/macroalbuminuria   | 249 | pers. norm/ria and serum Cr.<1.7mg/dl  |     |               |  |    | DC-C                |
|                         | Ng (2002)         | Caucasians            | 12086959 | T1DM | DN | 262 | pers. macr/ria or d. ESRD  | 230 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs  |     |               |  |    | DC-C                |



|                            |                        |            |          |      |    |     |                              |      |   |     |                                     |    |              |
|----------------------------|------------------------|------------|----------|------|----|-----|------------------------------|------|---|-----|-------------------------------------|----|--------------|
|                            | Houldsworth (2015)     | Caucasians | 25858271 | T1DM | DN | 73  | pers. proteinuria            | 62   | pers. norm/ria , DM>20 yrs                  | 135 | non-diabetics matched for ethnicity | No | DC-C         |
|                            | Tregouet (2008)        | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN | 489 | pers. macr/ria               | 463  | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                  |     |                                     |    | Alleles DC-C |
|                            | Tregouet (2008)        | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN | 387 | pers. macr/ria               | 469  | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                  |     |                                     |    | Alleles DC-C |
|                            | Tregouet (2008)        | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN | 300 | pers. macr/ria               | 391  | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                  |     |                                     |    | Alleles DC-C |
|                            | Liu (2009)             | E. Asians  | 18989629 | T2DM | DN | 154 | pers. micro/macroalbuminuria | 103  | DM≥10 yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds | 172 | non-diabetics                       |    | Alleles DC-C |
|                            | Lee (2006)             | E. Asians  | 16324912 | T2DM | DN | 127 | micro/macroalbuminuria       | 244  | norm/ria                                    | 178 | non-diabetics                       |    | Alleles DC-C |
|                            |                        |            |          |      |    |     |                              |      |   |     |                                     |    |              |
| <b>SUV39H2 rs173538 56</b> | Syreeni (2011)-Denmark | Caucasians | 21896933 | T1DM | DN | 810 | pers. macr/ria or ESRD       | 1070 | DM≥15yrs, pers. norm/ria                    |     |                                     | No | DC-C         |
|                            | Syreeni (2011)-Finland | Caucasians | 21896933 | T1DM | DN | 452 | macr/ria or ESRD             | 432  | DM≥15yrs, pers. norm/ria                    |     |                                     | No | DC-C         |
|                            | Syreeni (2011)-France  | Caucasians | 21896933 | T1DM | DN | 718 | DN                           | 749  | DM≥15yrs, pers. norm/ria , no anti-HT meds  |     |                                     |    | DC-C         |
|                            |                        |            |          |      |    |     |                              |      |   |     |                                     |    |              |
| <b>SUV39H2 rs790081 4</b>  | Syreeni (2011)-Denmark | Caucasians | 21896933 | T1DM | DN | 810 | pers. macr/ria or ESRD       | 1070 | DM≥15yrs, pers. norm/ria                    |     |                                     |    | DC-C         |
|                            | Syreeni (2011)-Finland | Caucasians | 21896933 | T1DM | DN | 452 | macr/ria or ESRD             | 432  | DM≥15yrs, pers. norm/ria                    |     |                                     |    | DC-C         |

|                          |                        |                   |          |           |    |     |                            |      |   |     |                                       |  |    |                     |
|--------------------------|------------------------|-------------------|----------|-----------|----|-----|----------------------------|------|---|-----|---------------------------------------|--|----|---------------------|
|                          | Syreeni (2011)-France  | Caucasians        | 21896933 | T1DM      | DN | 718 | DN                         | 749  | DM≥15yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds |     |                                       |  | No | DC-C                |
|                          |                        |                   |          |           |    |     |                            |      |   |     |                                       |  |    |                     |
| <b>SUV39H2rs12572872</b> | Syreeni (2011)-Denmark | Caucasians        | 21896933 | T1DM      | DN | 810 | pers. macr/ria or ESRD     | 1070 | DM≥15yrs, pers. norm/ria                  |     |                                       |  |    | DC-C                |
|                          | Syreeni (2011)-Finland | Caucasians        | 21896933 | T1DM      | DN | 452 | macr/ria or ESRD           | 432  | DM≥15yrs, pers. norm/ria                  |     |                                       |  |    | DC-C                |
|                          | Syreeni (2011)-France  | Caucasians        | 21896933 | T1DM      | DN | 718 | DN                         | 749  | DM≥15yrs, pers. norm/ria, no anti-HT meds |     |                                       |  |    | DC-C                |
|                          |                        |                   |          |           |    |     |                            |      |   |     |                                       |  |    |                     |
| <b>TCF7L2rs7903146</b>   | Wu (2009)              | E. Asians         | 19506048 | T2DM      |    |     |                            |      |   |     |                                       |  |    | DC-C                |
|                          | Buraczynska (2011)     | Caucasians        | 21641671 | T2DM      | DN | 432 | pers. macr/ria             | 154  | pers. norm/ria                            | 924 | non-diabetics                         |  |    | DC-C, HT-C          |
|                          | Hussain (2014)         | Asians            | 25185853 | T2DM      | DN | 55  | pers. macr/ria             | 68   | DM>10 yrs, norm/ria                       | 82  | non-diabetics matched for age, gender |  |    | DC-C, HT-C          |
|                          | Sale (2007)            | African-Americans | 17601994 | T2DM      | DN | 577 | RRT, DR and or proteinuria |      | -   | 596 | non-diabetics                         |  | No | HT-C                |
|                          | Buraczynska (2014)     | Caucasians        | 24574000 | NR (T2DM) | DN | 198 | DN                         |      |   | 924 | non-diabetics                         |  |    | HT-C                |
|                          |                        |                   |          |           |    |     |                            |      |   |     |                                       |  |    |                     |
| <b>TGFB1T869C</b>        | El-Sherbini (2013)     | Africans          | 23399816 | T2DM      | DN | 49  | pers. macro/micr/ria       | 50   | pers. norm/ria                            | 98  | Healthy, matched age, gender          |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|  |                              |                        |          |      |      |     |   |     |  |     |                        |    |    |                     |
|--|------------------------------|------------------------|----------|------|------|-----|---|-----|--|-----|------------------------|----|----|---------------------|
|  | Mou (2011)                   | E. Asians              | 21910069 | T2DM | DN   | 180 | stage III, IV, and V  | 180 | normal renal function  |     |                        |    | No | DC-C                |
|  | Valladares-Salgado (2010)    | Mixed (Mexico)         | 20883286 | T2DM | DN   | 233 | albuminuria (stage II, III, IV, and V)                      | 206 | norm/ria   |     |                        |    |    | DC-C                |
|  | Jahromi (2010)               | caucasians             | 20039825 | T1DM | DN   | 64  | pers. proteinuria   | 60  | norm/ria   | 229 | newborn babies         | No |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Ahluwalia (2009)-North India | E. Asians              | 19357773 | T2DM | DN   | 240 | albuminuria   | 255 | pers. norm/ria , matched age and ethnicity   |     |                        |    | No | DC-C                |
|  | Ahluwalia (2009)-South India | E. Asians              | 19357773 | T2DM | DN   | 96  | albuminuria   | 92  | pers. norm/ria , matched age and ethnicity   |     |                        |    |    |                     |
|  | Buraczynska (2007)           | caucasians             | 17622752 | T2DM | DN   | 245 | pers. macr/ria , on dialysis, DM> 10 yrs                    | 168 | uncomplicated, DM>10 yrs   | 400 | healthy                |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | McKnight (2007)              | caucasians             | 17319955 | T1DM | DN   | 272 | proteinuria excluding micr/ria                              | 367 | norm/ria excluding micr/ria, DM≥15 yrs, matched DM duration  |     |                        |    |    | DC-C                |
|  | Patel (2005)                 | caucasians             | 15606694 | T1DM | DN   | 420 | pers. proteinuria excluding micr/ria                        | 410 | norm/ria , insulin≥50 yrs  |     |                        |    |    | DC-C                |
|  | Wong (2003)                  | E. Asians              | 12675860 | T2DM | DN   | 58  | pers. micr/ria or macr/ria with or without renal impairment | 65  | pers. norm/ria , normal renal function, DM>10 yrs, matched DM duration, age, gender, retinopathy, BP, diabetic control | 90  | healthy                |    | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Ng (2003)                    | Caucasians (eyr. Amer) | 12500218 | T1DM | DN   | 298 | pers. proteinuria or d. ESRD                                | 263 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs   |     |                        |    |    | DC-C                |
|  | Raina (2015)                 | E. Asians              | 25871499 | T2DM | DN   | 354 | ESRD  | 444 | norm/ria   | 515 | Healthy matched gender |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |
|  | Babel (2006)                 | Caucasians             | 17173255 | T2DM | ESRD | 44  | d. ESRD   |     | -  | 118 | healthy                | No |    | HT-C                |

|                       |                           |                        |          |      |              |     |   |     |   |     |                              |  |    |      |
|-----------------------|---------------------------|------------------------|----------|------|--------------|-----|---|-----|---|-----|------------------------------|--|----|------|
|                       |                           |                        |          |      |              |     |   |     |   |     |                              |  |    |      |
| <b>TGFB1 C-509T</b>   | Buraczynska (2007)        | Caucasians             | 17622752 | T2DM | DN           | 245 | pers. macr/ria , on dialysis, DM> 10 yrs  | 168 | uncomplicated, DM>10 yrs                                      | 400 | healthy                      |  |    | DC-C |
|                       | Prasad (2007)             | Asians                 | 17428349 | T2DM | diabetic CRI | 196 | AER≥200 mg/l, s. Cr.≥3 mg/dl              | 225 | norm/ria , DM≥10 yrs  |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | McKnight (2007)           | Caucasians             | 17319955 | T1DM | DN           | 272 | DM≥10 yrs before the onset of proteinuria | 367 | DM≥15 yrs, norm/ria , no anti-HT meds matched for DM duration |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | Ng (2003)                 | caucasians (eyr. Amer) | 12500218 | T1DM | DN           | 298 | pers. proteinuria or d. ESRD              | 263 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                                    |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | Raina (2015)              | E. Asians              | 25871499 | T2DM | DN           | 354 | ESRD                                      | 444 | norm/ria  | 515 | Healthy matched gender       |  | No | DC-C |
|                       |                           |                        |          |      |              |     |   |     |   |     |                              |  |    |      |
| <b>TGFB1 Arg25Pro</b> | El-Sherbini (2013)        | Africans               | 23399816 | T2DM | DN           | 49  | pers. macro/micr/ria                      | 50  | pers. norm/ria  | 98  | Healthy, matched age, gender |  |    | DC-C |
|                       | Valladares-Salgado (2010) | Mixed (Mexico)         | 20883286 | T2DM | DN           | 233 | albuminuria (stage II, III, IV, and V)    | 206 | norm/ria  |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | McKnight (2007)           | Caucasians             | 17319955 | T1DM | DN           | 272 | DM≥10 yrs before the onset of proteinuria | 367 | DM≥15 yrs, norm/ria , no anti-HT meds matched for DM duration |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | Patel (2005)              | Caucasians             | 15606694 | T1DM | DN           | 420 | pers. proteinuria, hypertension and DR    | 410 | insulin≥50 yrs, norm/ria                                      |     |                              |  |    | DC-C |
|                       | Ng (2003)                 | caucasians (eyr. Amer) | 12500218 | T1DM | DN           | 298 | pers. proteinuria or d. ESRD              | 263 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                                    |     |                              |  |    | DC-C |
|                       |                           |                        |          |      |              |     |   |     |   |     |                              |  |    |      |

|                         |                           |                        |          |        |              |     |  |     |  |     |                                     |  |  |              |
|-------------------------|---------------------------|------------------------|----------|--------|--------------|-----|--|-----|--|-----|-------------------------------------|--|--|--------------|
| <b>TGFB1 G-800A</b>     | Valladares-Salgado (2010) | Mixed (Mexico)         | 20883286 | T2DM   | DN           | 233 | albuminuria (stage II, III, IV, and V)           | 206 | norm/ria   |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         | Prasad (2007)             | Asians                 | 17428349 | Type 2 | diabetic CRI | 196 | AER $\geq$ 200 mg/l, s. Cr. $\geq$ 3 mg/dl       | 225 | norm/ria , DM $\geq$ 10 yrs  |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         | McKnight (2007)           | Caucasians             | 17319955 | T1DM   | DN           | 272 | DM $\geq$ 10 yrs before the onset of proteinuria | 367 | DM $\geq$ 15 yrs, norm/ria , no anti-HT meds matched for DM duration |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         | Ng (2003)                 | Caucasians (eyr. Amer) | 12500218 | T1DM   | DN           | 298 | pers. proteinuria or d. ESRD                     | 263 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs                                    |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         |                           |                        |          |        |              |     |  |     |  |     |                                     |  |  |              |
| <b>TGFB1 C788T</b>      | Patel (2005)              | Caucasians             | 15606694 | T1DM   | DN           | 420 | pers. proteinuria, hypertension and DR           | 410 | insulin $\geq$ 50 yrs, norm/ria                                      |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         | Ng (2003)                 | Caucasians (eyr. Amer) | 12500218 | T1DM   | DN           | 298 | pers. proteinuria or d. ESRD                     | 263 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs                                    |     |                                     |  |  | DC-C         |
|                         | Pociot (1998)             | Caucasians             | 9848784  | T1DM   | DN           | 170 | pers. macr/ria                                   | 99  | (pers.) norm/ria , DM duration $>$ 20 yrs                            | 105 | non-diabetics matched for ethnicity |  |  | DC-C         |
|                         |                           |                        |          |        |              |     |  |     |  |     |                                     |  |  |              |
| <b>TGFB1 rs817918 1</b> | Tong (2008)               | Caucasians             | 18458324 | T2DM   | DN           | 374 | ESRD   | 239 | norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs, matched age, ethnicity                  |     |                                     |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)           | Caucasians             | 18633107 | T1DM   | DN           | 489 | pers. macr/ria                                   | 463 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs                                    |     |                                     |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)           | Caucasians             | 18633107 | T1DM   | DN           | 387 | pers. macr/ria                                   | 469 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs                                    |     |                                     |  |  | Alleles DC-C |
|                         | Tregouet (2008)           | Caucasians             | 18633107 | T1DM   | DN           | 300 | pers. macr/ria                                   | 391 | pers. norm/ria , DM $\geq$ 15 yrs                                    |     |                                     |  |  | Alleles DC-C |



|                                |                    |            |          |        |              |     |                                 |     |   |     |   |    |    |   |
|--------------------------------|--------------------|------------|----------|--------|--------------|-----|---------------------------------|-----|---|-----|---|----|----|---|
|                                |                    |            |          |        |              |     |                                 |     |   |     |   |    |    |   |
| <b>TGFB2 rs279910 3 A&gt;G</b> | Lim (2009)         | E. Asians  | 19415232 | T2DM   | DN           | 487 | overt DN                        | 445 | ACR≤3.3 mg/mmol, pers. normal s. Cr.                  |     |   |    |    | Alleles DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                                |                    |            |          |        |              |     |                                 |     |   |     |   |    |    |   |
| <b>TNF -308G&gt;A</b>          | Kung (2010)        | E. Asians  | 20809684 | T2DM   | DN           | 24  | DN                              | 23  | normal renal function, matched age, gender, ethnicity | 25  | Healthy, matched age, gender, ethnicity | No | No | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|                                | Prasad (2007)      | Asians     | 17428349 | Type 2 | diabetic CRI | 196 | AER≥200 mg/l, serum Cr.≥3 mg/dl | 225 | norm/ria , DM≥10 yrs                                  |     |   |    |    | DC-C  |
|                                | Lindholm (2008)    | Caucasians | 18575614 | T1DM   | DN           | 113 | pers. macr/ria or micr/ria      | 340 | pers. norm/ria , DM≥10yrs                             |     |   |    | No | DC-C  |
|                                | Lindholm (2008)    | Caucasians | 18575614 | T2DM   | DN           | 314 | pers. macr/ria or micr/ria      | 442 | pers. norm/ria , DM≥10yrs                             |     |   |    |    | DC-C  |
|                                | Lindholm (2008)    | Caucasians | 18575614 | T1DM   | DN           | 113 | pers. macr/ria or micr/ria      | 342 | pers. norm/ria , DM≥10yrs                             |     |   |    | No | DC-C  |
|                                | Lindholm (2008)    | Caucasians | 18575614 | T2DM   | DN           | 314 | pers. macr/ria or micr/ria      | 438 | pers. norm/ria , DM≥10yrs                             |     |   |    |    | DC-C  |
|                                | Sikka (2014)       | Asians     | 24655058 | T2DM   | DN           | 145 | d. ESRD                         | 152 | DM only matched gender, ethnicity                     | 203 | Healthy, matched gender, ethnicity      |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|                                | Dabhi (2015)       | Asians     | 25732517 | T2DM   | DN           | 188 | pers. micr/ria or proteinuria   | 214 | Norm/ria  | 235 | healthy                                 |    |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C                                 |
|                                | Buraczynska (2004) | Caucasians | 15600254 | NR     | DN           | 37  | diabetics under dialysis        |     |   | 115 | healthy                                 |    |    | HT-C  |

|                                    |                 |            |          |      |      |     |   |     |   |     |                             |  |  |   |
|------------------------------------|-----------------|------------|----------|------|------|-----|---|-----|---|-----|-----------------------------|--|--|---|
|                                    | Babel (2006)    | Caucasians | 17173255 | T2DM | ESRD | 44  | d. ESRD   |     | -   | 118 | healthy                     |  |  | HT-C  |
|                                    | Lee (2005)      | E. Asians  | 16174285 | T2DM | DN   | 124 | Progressive kidney failure  | 126 | No evidence of nephropathy, DM>10 yrs               |     |                             |  |  | Alleles DC-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|                                    |                 |            |          |      |      |     |   |     |   |     |                             |  |  |   |
| <b>TNF-863C&gt;A , -1031T&gt;C</b> | Gupta (2015)    | E. Asians  | 25704106 | T2DM | DN   | 100 | micr/ria, proteinuria, retinopathy (pre-dialysis stage), DM>5 yrs | 100 | norm/ria , DM≥10 yrs, matched age, gender           | 100 | healthy matched age, gender |  |  | HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις σκοπού 2)  |
|                                    |                 |            |          |      |      |     |   |     |   |     |                             |  |  |   |
| <b>UNC13B rs13293564</b>           | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN   | 489 | pers. macr/ria  | 463 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                          |     |                             |  |  | DC-C  |
|                                    | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN   | 387 | pers. macr/ria  | 469 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                          |     |                             |  |  | DC-C  |
|                                    | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN   | 300 | pers. macr/ria  | 391 | pers. norm/ria , DM≥15 yrs                          |     |                             |  |  | DC-C  |
|                                    | Tregouet (2008) | Caucasians | 18633107 | T1DM | DN   | 412 | pers. macr/ria  | 614 | DM≥15 yrs, pers. norm/ria , no ACEi or ARBs         |     |                             |  |  | DC-C  |
|                                    |                 |            |          |      |      |     |   |     |   |     |                             |  |  |   |
| <b>VDR Apal G&gt;T</b>             | Martin (2010)   | Caucasians | 19783860 | T1DM | DN   | 655 | DM≥10 yrs, pers. proteinuria>0.5 g/24h, DR                        | 674 | DM>15 yrs, pers. norm/ria and under no anti-HT meds |     |                             |  |  | DC-C  |
|                                    | Zhang (2012)    | E. Asians  | 22245613 | T2DM | DN   | 95  | large amount of albuminuria                                       | 122 | DM, norm/ria  | 100 | non-diabetics               |  |  | DC-C  |

|                          |                     |               |          |      |              |     |  |     |   |     |   |  |    |                     |
|--------------------------|---------------------|---------------|----------|------|--------------|-----|--|-----|---|-----|---|--|----|---------------------|
|                          | Nostratabadi (2010) | Asians        | 20727043 | T2DM | DN           | 100 | DN   | 100 | only diabetics  | 100 | non-diabetics<br>DM duration, gender, age, socioeconomic status |  | No | DC-C                |
|                          |                     |               |          |      |              |     |  |     |   |     |   |  |    |                     |
| <b>VEGFA G405C</b>       | Nikzamir (2012)     | Asians        | 21562766 | T2DM | DN           | 255 | pers. micr/ria, plasma Cr.<2 mg/dl                           | 235 | pers. norm/ria , plasma Cr.<2 mg/dl matched for age, gender, BMI, Chol, FBS, GFR, retinopathy |     |   |  |    | DC-C                |
|                          | McKnight (2007)     | Caucasians    | 17616354 | T1DM | DN           | 242 | proteinuria>0.5g/24h, DM≥10 yrs and DR                       | 301 | DM≥15 yrs, norm/ria, no anti-HT meds  | 400 | non-diabetics   |  |    | DC-C                |
|                          | Buraczynska (2007)  | Caucasians    | 17121786 | T2DM | DN           | 245 | pers. macr/ria of whom 43% with DR                           | 91  | DM≥10 yrs, no nephropathy   | 493 | non-diabetics   |  |    | DC-C                |
|                          |                     |               |          |      |              |     |  |     |   |     |   |  |    |                     |
| <b>VEGFA -1499C&gt;T</b> | McKnight (2007)     | Caucasians    | 17616354 | T1DM | DN           | 242 | proteinuria>0.5g/24h, DM≥10 yrs and DR                       | 301 | DM≥15 yrs, norm/ria, no anti-HT meds  | 400 | non-diabetics   |  |    | DC-C                |
|                          | Tiwari (2009)       | Asian Indians | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 90  | moderate CRI, pers. s. Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR              | 75  | DM≥10 yrs and s. Cr<2 mg/dl   |     |   |  |    | DC-C                |
|                          | Tiwari (2009)       | Asian Indians | 18413200 | T2DM | Diabetic CRI | 106 | moderate CRI, s. Cr≥2 mg/dl, DM≥2 yrs, DR                    | 149 | DM≥10 yrs and s. Cr<2 mg/dl   |     |   |  |    | DC-C                |
|                          |                     |               |          |      |              |     |  |     |   |     |   |  |    |                     |
| <b>VEGFA -2549 I/D</b>   | Yang (2003)         | Caucasians    | 12505748 | T1DM | DN           | 102 | DM≥10 yrs, pers. proteinuria, retinopathy, without hematuria | 66  | DM≥20 yrs without retinopathy or proteinuria  | 141 | non-diabetics   |  |    | DC-C, HT-DC-C, HT-C |

|  |                    |            |          |      |    |     |                                    |     |  |     |                                       |  |  |  |
|--|--------------------|------------|----------|------|----|-----|------------------------------------|-----|--|-----|---------------------------------------|--|--|--|
|  | Buraczynska (2007) | Caucasians | 17121786 | T2DM | DN | 245 | pers. macr/ria of whom 43% with DR | 91  | DM $\geq$ 10 yrs, no nephropathy   | 493 | non-diabetics                         |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C  |
|  | Dabhi (2015)       | Asians     | 26118134 | T2DM | DN | 102 | pers. micr/ria or proteinuria      | 103 | diabetics with norm/ria  | 143 | non-diabetics                         |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C  |
|  | Amle (2015)        | Asians     | 25909076 | T2DM | DN | 40  | macr/ria                           | 40  | only diabetics   | 40  | non-diabetics matched for age, gender |  |  | DC-C, HT-DC-C, HT-C  |
|  |                    |            |          |      |    |     |                                    |     |  |     |                                       |  |  |  |
| <b>VEGF rs3025039</b>                  | Kim (2009)         | E. Asians  | 19796028 | T2DM | DN | 43  | diabetics with overt proteinuria   | 238 | DM, persistent norm/ria  | 408 | healthy                               |  |  | HT-DC-C, DC-C, HT-C (μόνο στις αναλύσεις ειδικού σκοπού 2) |
|  |                    |            |          |      |    | 41  | diabetics with CRF                 |     |  |     |                                       |  |  |  |
|  |                    |            |          |      |    |     |                                    |     |  |     |                                       |  |  |  |
| <b>XYLT1 c.343G&gt;T, c.1989T&gt;C</b> | Schön (2005)       | Caucasians | 16164625 | T1DM | DN | 48  | pers. albuminuria, retinopathy     | 48  | norm/ria   | 104 | non-diabetics                         |  |  | Alleles DC-C   |
|  | Schön (2006)       | Caucasians | 17003309 | T1DM | DN | 453 | pers. macr/ria, retinopathy        | 459 | pers. norm/ria, normal renal function matched for gender, age, DM duration, nephropathy, retinopathy, A1C, BMI, hypertension |     |                                       |  |  | Alleles DC-C   |
|  | Bahr (2006)        | Caucasians | 16759312 | T1DM | DN | 48  | pers. micr/ria                     | 26  | norm/ria   | 13  | non-diabetics                         |  |  | Alleles DC-C   |

|   |                    |                |          |      |    |     |                                   |      |  |     |                   |  |  |              |
|---|--------------------|----------------|----------|------|----|-----|-----------------------------------|------|--|-----|-------------------|--|--|--------------|
|   |                    |                |          |      |    |     |                                   |      |  |     |                   |  |  |              |
| <b>XYLT2<br/>c.2402C&gt;<br/>G, IVS6-<br/>9T&gt;C</b> | Schön<br>(2005)    | Caucasian<br>s | 16164625 | T1DM | DN | 48  | pers. albuminuria,<br>retinopathy | 48   | norm/ria   | 104 | non-<br>diabetics |  |  | Alleles DC-C |
|   | Schön<br>(2006)-   | Caucasian<br>s | 17003309 | T1DM | DN | 453 | pers. macr/ria,<br>retinopathy    | 459  | pers. norm/ria ,<br>normal renal<br>function matched<br>for gender, age,<br>DM duration,<br>nephropathy,<br>retinopathy, A1C,<br>BMI, hypertension |     |                   |  |  | Alleles DC-C |
|   | Hendig<br>(2008)   | Caucasian<br>s | 18789912 | T1DM | DN | 358 | pers. albuminuria,<br>retinopathy | 339  | norm/ria   |     |                   |  |  | Alleles DC-C |
|   |                    |                |          |      |    |     |                                   |      |  |     |                   |  |  |              |
| <b>rs497259<br/>3</b>                                 | Sandholm<br>(2013) | Caucasian<br>s | 24029427 | T1DM | DN | 645 | ESRD                              | 1590 | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  | Alleles DC-C |
|   | Sandholm<br>(2013) | Caucasian<br>s | 24029427 | T1DM | DN | 259 | ESRD                              | 903  | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  |              |
|   | Sandholm<br>(2013) | Caucasian<br>s | 24029427 | T1DM | DN | 508 | ESRD                              | 821  | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  |              |
|   | Sandholm<br>(2013) | Caucasian<br>s | 24029427 | T1DM | DN | 170 | macr/ria                          | 185  | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  |              |
|   |                    |                |          |      |    |     |                                   |      |  |     |                   |  |  |              |
| <b>rs186681<br/>3</b>                                 | He (2009)          | Caucasian<br>s | 19084216 | T1DM | DN | 162 | macr/ria, retinopathy             | 215  | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  | DC-C         |
|   | He (2009)          | Caucasian<br>s | 19084216 | T1DM | DN | 73  | ESRD, retinopathy                 | 215  | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs   |     |                   |  |  | DC-C         |

|  |           |                |          |      |    |     |                       |     |                              |  |  |  |  |      |
|--|-----------|----------------|----------|------|----|-----|-----------------------|-----|------------------------------|--|--|--|--|------|
|  | He (2009) | Caucasian<br>s | 19084216 | T1DM | DN | 459 | macr/ria, retinopathy | 628 | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs |  |  |  |  | DC-C |
|  | He (2009) | Caucasian<br>s | 19084216 | T1DM | DN | 80  | macr/ria, retinopathy | 107 | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs |  |  |  |  | DC-C |
|  | He (2009) | Caucasian<br>s | 19084216 | T1DM | DN | 718 | macr/ria, retinopathy | 749 | pers. norm/ria,<br>DM>15 yrs |  |  |  |  | DC-C |

anti-HT: anti-HT, BP: blood pressure, CKD: chronic kidney disease, CRF: chronic renal failure, DM: diabetes mellitus, DN: diabetic nephropathy, DR: diabetic retinopathy, E. Asians: East Asians, ESRD: end-stage renal disease, macr/ria: macroalbuminuria, micr/ria: microalbuminuria, d. ESRD: diabetic ESRD, ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs: angiotensin II receptor blockers, RRT: renal replacement therapy DR: diabetic retinopathy, T1DM: Type 1 diabetes mellitus, T2DM: Type 2 diabetes mellitus

## Αποτελέσματα ποιοτικής και ποσοτικής σύνθεσης των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 2.

**Πίνακας 21:** Αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης διαβητικών έναντι ασθενών με ΔΝ με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| GENE  | RS name/variant        | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>O</sub> | P <sub>E</sub> |
|-------|------------------------|-------------|--------------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| ACTN4 | rs979972 (G>A)         | 1           | 360/446            | 1.17               | 0.93   | 1.48   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs888995 (C>T)         | 1           | 365/454            | 1.10               | 0.80   | 1.52   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs6508813 (C>A)        | 1           | 366/457            | 1.11               | 0.86   | 1.43   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs973009 (A>G)         | 1           | 365/457            | 1.01               | 0.71   | 1.43   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs2112650 (C>A)        | 1           | 364/454            | 1.06               | 0.79   | 1.41   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs4802744 (A>G)        | 1           | 366/458            | 1.17               | 0.89   | 1.53   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs749701 (C>T)         | 1           | 366/454            | 1.18               | 0.93   | 1.49   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs749702 (C>T)         | 1           | 367/456            | 0.99               | 0.71   | 1.37   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs2086148 (G>A)        | 1           | 365/458            | 0.60               | 0.32   | 1.14   | na                 | na             | na             |
| ACTN4 | rs1060186 (G>A)        | 1           | 362/448            | 1.17               | 0.91   | 1.52   | na                 | na             | na             |
|       |                        |             |                    |                    |        |        |                    |                |                |
| BMP2  | rs1980499 (-4277C>T)   | 2           | 835/910            | 1.12               | 0.95   | 1.31   | 0.00               | 0.38           | na             |
|       | All in HWE             | 1           | 259/435            | 1.23               | 0.94   | 1.60   | na                 | na             | na             |
| BMP2  | rs1005464 (+5375G>A)   | 2           | 850/930            | 1.07               | 0.86   | 1.33   | 28.85              | 0.24           | na             |
| BMP2  | rs3178250 (+9428T>C)   | 2           | 860/943            | 1.02               | 0.84   | 1.23   | 0.00               | 0.90           | na             |
| BMP2  | rs235772 (+11946T>C)   | 2           | 856/938            | 1.04               | 0.84   | 1.28   | 40.01              | 0.20           | na             |
|       |                        |             |                    |                    |        |        |                    |                |                |
| BMP4  | rs762642 (-4114G>T)    | 2           | 854/921            | 0.95               | 0.75   | 1.19   | 46.37              | 0.17           | na             |
| BMP4  | rs17563 (+1419C>T)     | 2           | 852/928            | 0.97               | 0.78   | 1.21   | 43.58              | 0.18           | na             |
|       |                        |             |                    |                    |        |        |                    |                |                |
| BMP7  | rs2208404 (-2558T>C)   | 2           | 854/927            | 0.93               | 0.79   | 1.09   | 0.00               | 0.76           | na             |
| BMP7  | rs6025429 (+82130A>G)  | 2           | 856/932            | 1.18               | 0.74   | 1.89   | 59.67              | 0.12           | na             |
| BMP7  | rs17480735 (+95693C>T) | 2           | 843/923            | 1.03               | 0.80   | 1.33   | 0.00               | 0.36           | na             |
| BMP7  | rs6014947 (+96679G>A)  | 2           | 853/915            | 1.03               | 0.87   | 1.20   | 0.00               | 0.41           | na             |
|       |                        |             |                    |                    |        |        |                    |                |                |
| CCL2  | rs1024611 (-2518 A>G)  | 5           | 704/784            | 1.07               | 0.75   | 1.52   | 70.22              | 0.01           | 0.47           |
|       | All in HWE             | 4           | 464/529            | 1.05               | 0.63   | 1.73   | 77.52              | 0.00           | 0.46           |
| CCL2  | rs3917887 (Ins./Del.)  | 2           | 336/347            | 2.08               | 1.61   | 2.68   | 0.00               | 0.32           | na             |
|       | All in HWE             | 0           |                    |                    |        |        |                    |                |                |
|       |                        |             |                    |                    |        |        |                    |                |                |

|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
|-------|------------------------------|---|-----------|------|------|------|-------|------|------|
| CCL5  | rs2107538 (-403G>A)          | 3 | 703/978   | 0.95 | 0.77 | 1.18 | 28.46 | 0.25 | 0.46 |
| CCL5  | ss161639200 (T>A)            | 1 | 266/439   | 1.19 | 0.83 | 1.70 | na    | na   | na   |
| CCL5  | rs9898132 (C>T)              | 1 | 266/442   | 0.90 | 0.60 | 1.35 | na    | na   | na   |
| CCL5  | rs2280788 (-28C>G)           | 2 | 437/539   | 1.00 | 0.76 | 1.32 | 0.00  | 0.82 | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| CCR2  | Val64Ile                     | 2 | 328/494   | 0.95 | 0.42 | 2.16 | 82.49 | 0.02 | na   |
| CCR2  | G46295A                      | 1 | 175/183   | 0.93 | 0.63 | 1.36 | na    | na   | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| CCR5  | rs7637813 (A>G)              | 1 | 266/440   | 1.26 | 0.96 | 1.65 | na    | na   | na   |
| CCR5  | rs10577983 (CTAT<br>Ins/Del) | 1 | 262/439   | 1.20 | 0.93 | 1.56 | na    | na   | na   |
| CCR5  | rs2227010 (A>G)              | 1 | 254/431   | 1.00 | 0.77 | 1.30 | na    | na   | na   |
| CCR5  | rs1799987 (-59029 A>G)       | 8 | 2125/2127 | 0.69 | 0.53 | 0.91 | 83.21 | 0.00 | 0.04 |
|       | All in HWE                   | 6 | 1789/1780 | 0.79 | 0.60 | 1.03 | 80.27 | 0.00 | 0.07 |
| CCR5  | rs333 (32 bp Ins/Del)        | 4 | 1097/1081 | 1.26 | 0.71 | 2.23 | 87.64 | 0.00 | 0.11 |
|       | All in HWE                   | 2 | 361/528   | 0.84 | 0.60 | 1.16 | 0.00  | 0.81 | na   |
| CCR5  | rs17765882 (C>T)             | 1 | 254/431   | 0.65 | 0.41 | 1.02 | na    | na   | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| GHR   | fl>d3                        | 1 | 663/622   | 1.02 | 0.83 | 1.25 | na    | na   | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| GHSR  | rs9819506 (C>T)              | 1 | 215/178   | 0.85 | 0.60 | 1.20 | na    | na   | na   |
| GHSR  | rs490683 (G>C)               | 1 | 215/177   | 1.34 | 0.95 | 1.89 | na    | na   | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| ICAM1 | rs1799969 (G241R)            | 1 | 659/620   | 0.91 | 0.70 | 1.19 | na    | na   | na   |
| ICAM1 | rs281432 (C>G)               | 1 | 195/235   | 0.86 | 0.62 | 1.22 | na    | na   | na   |
| ICAM1 | rs5498 (K469E)               | 3 | 944/897   | 0.93 | 0.79 | 1.09 | 0.00  | 0.71 | 0.35 |
|       | All in HWE                   | 2 | 748/663   | 0.95 | 0.80 | 1.14 | 0.00  | 0.61 | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| IL6   | rs1800795 (-174 G>C)         | 3 | 481/474   | 0.87 | 0.70 | 1.09 | 0.00  | 0.60 | 0.06 |
|       | All in HWE                   | 2 | 328/234   | 0.85 | 0.63 | 1.13 | 0.00  | 0.33 | na   |
| IL6   | rs1800796 (-634C>G)          | 2 | 580/332   | 1.30 | 0.86 | 1.96 | 39.75 | 0.20 | na   |
|       | All in HWE                   | 1 | 292/162   | 1.56 | 1.05 | 2.32 | na    | na   | na   |
| IL6   | rs2069840 (C>G)              | 1 | 286/171   | 1.04 | 0.74 | 1.47 | na    | na   | na   |
| IL6   | rs2069861 (C>T)              | 1 | 286/170   | 0.61 | 0.35 | 1.07 | na    | na   | na   |
| IL6   | rs2069827 (G>T)              | 1 | 287/170   | 1.42 | 0.79 | 2.57 | na    | na   | na   |
| IL6   | rs2069837 (A>G)              | 1 | 286/169   | 1.17 | 0.71 | 1.93 | na    | na   | na   |
|       |                              |   |           |      |      |      |       |      |      |
| IL8   | rs4073 (-251 T>A)            | 2 | 336/347   | 1.60 | 1.23 | 2.09 | 0.00  | 0.54 | na   |



|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
|--------|------------------------|---|-----------|------|------|------|-------|------|------|
|        | All in HWE             | 1 | 240/255   | 1.52 | 1.11 | 2.08 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| TGFBR2 | C747G                  | 1 | 241/322   | 0.87 | 0.50 | 1.50 | na    | na   | na   |
| TGFBR2 | G1149A                 | 1 | 241/322   | 2.35 | 0.81 | 6.81 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| VEGFA  | rs2010963 (G405C)      | 3 | 742/627   | 0.92 | 0.61 | 1.38 | 76.61 | 0.01 | 0.45 |
| VEGFA  | rs833061 (-1499 C>T)   | 3 | 435/524   | 1.28 | 0.63 | 2.57 | 88.86 | 0.00 | 0.16 |
| VEGFA  | rs699947 (-2578 C>A)   | 1 | 242/301   | 1.10 | 0.82 | 1.48 | na    | na   | na   |
| VEGFA  | rs35569394 (I/D -2549) | 4 | 489/300   | 1.34 | 0.85 | 2.12 | 66.93 | 0.03 | 0.11 |
|        | All in HWE             | 4 |           |      |      |      |       |      |      |
| VEGFA  | rs6921438 (G>A)        | 2 | 1230/847  | 0.87 | 0.75 | 1.01 | 0.00  | 0.95 | na   |
| VEGFA  | rs10738760 (A>G)       | 2 | 1223/843  | 0.98 | 0.85 | 1.14 | 0.00  | 0.40 | na   |
| VEGFA  | rs3025039 (C936T)      | 1 | 84/238    | 0.60 | 0.34 | 1.07 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| EPO    | rs1617640 (G>T)        | 3 | 1618/954  | 1.64 | 1.43 | 1.89 | 0.00  | 0.78 | 0.03 |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| IL1B   | rs16944 (C-511T)       | 2 | 268/312   | 1.77 | 1.32 | 2.37 | 0.00  | 0.88 | na   |
| IL1B   | rs1143634 (T3954C)     | 1 | 95/96     | 2.23 | 1.28 | 3.88 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| IL10   | rs1800872 (-592 C>A)   | 3 | 639/525   | 1.20 | 0.73 | 1.99 | 60.82 | 0.08 | 0.2  |
|        | All in HWE             | 2 |           | 1.15 | 0.64 | 2.08 | 76.85 | 0.04 | na   |
| IL10   | rs1800896 (-1082 A>G)  | 3 | 582/473   | 1.19 | 0.95 | 1.48 | 0.00  | 0.43 | 0.28 |
|        | All in HWE             | 1 | 515/402   | 1.22 | 0.97 | 1.53 | na    | na   | na   |
| IL10   | rs1800871 (C-819T)     | 2 | 539/425   | 0.73 | 0.58 | 0.93 | 0.00  | 0.83 | na   |
|        | All in HWE             | 1 | 515/402   | 0.73 | 0.58 | 0.93 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| HSPA1A | rs1008438 (-110 A>C)   | 1 | 452/132   | 2.51 | 1.78 | 3.56 | na    | na   | na   |
| HSPA1A | rs1043618 (+190 G>C)   | 1 | 452/132   | 1.79 | 1.26 | 2.54 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| HSPA1B | rs1061581 (+1267 A>G)  | 1 | 452/132   | 4.79 | 3.23 | 7.10 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| BID    | rs181390 (G>A)         | 1 | 440/441   | 1.57 | 1.23 | 2.00 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |           |      |      |      |       |      |      |
| PRKCB  | rs3760106 (c.-1504C>T) | 2 | 1069/1074 | 1.28 | 0.83 | 1.96 | 75.94 | 0.04 | na   |
| PRKCB  | rs2575390 (c.-546C>G)  | 2 | 1070/1074 | 1.29 | 0.83 | 2.02 | 81.41 | 0.02 | na   |
| PRKCB  | -1440G/T               | 1 | 231/222   | 1.27 | 0.57 | 2.83 | na    | na   | na   |
| PRKCB  | rs550840391 (-348A>G)  | 1 | 231/220   | 1.36 | 1.00 | 1.87 | na    | na   | na   |
| PRKCB  | -287C/T                | 1 | 231/219   | 0.74 | 0.54 | 1.01 | na    | na   | na   |

|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
|--------|------------------------------|----|-----------|------|------|------|-------|--------|------|
| PRKCB  | -238C/G                      | 1  | 231/222   | 1.11 | 0.78 | 1.57 | na    | na     | na   |
| PRKCB  | Exon 1C/A                    | 1  | 231/220   | 1.36 | 0.94 | 1.98 | na    | na     | na   |
| PRKCB  | Exon 10C/T                   | 1  | 231/220   | 1.36 | 0.94 | 1.98 | na    | na     | na   |
| PRKCB  | Exon 16C/T                   | 1  | 231/220   | 0.77 | 0.55 | 1.10 | na    | na     | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| TGFB1  | rs1800470 (T869C)            | 11 | 2408/2452 | 1.16 | 0.94 | 1.44 | 75.49 | 0      | 0.31 |
|        | All in HWE                   | 8  | 1930/1952 | 1.08 | 0.84 | 1.38 | 77.06 | 0      | 0.44 |
| TGFB1  | rs1800471 (G915C)            | 5  | 1268/1188 | 1.09 | 0.79 | 1.51 | 36.70 | 0.18   | 0.1  |
| TGFB1  | rs1800468 (-800 ncSNP (G>A)) | 4  | 987/1056  | 1.10 | 0.87 | 1.39 | 0.00  | 0.67   | 0.33 |
| TGFB1  | rs111033611 (Tyr81His)       | 1  | 240/255   | 1.15 | 0.54 | 2.46 | na    | na     | na   |
| TGFB1  | rs1800469 (-509 ncSNP (C>T)) | 5  | 1362/1462 | 1.09 | 0.95 | 1.26 | 0     | 0.54   | 0.32 |
| TGFB1  | rs1800469 (-509 ncSNP (C>T)) | 4  | 1007/1018 | 1.03 | 0.87 | 1.22 | 0     | 0.63   | 0    |
| TGFB1  | rs1800999 (72InsC)           | 1  | 272/367   | 1.06 | 0.71 | 1.57 | na    | na     | na   |
| TGFB1  | rs1800472 (Thr263Ile)        | 3  | 847/700   | 1.21 | 0.65 | 2.23 | 40.58 | 0.19   | 0.22 |
| TGFB1  | rs55659002 (713-8delC)       | 2  | 455/348   | 1.28 | 0.58 | 2.83 | 0.00  | 0.86   | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| TNF    | rs1800629 (-308G>A)          | 6  |           | 1.01 | 0.84 | 1.23 | 0.00  | 0.61   | 0.34 |
|        | All in HWE                   | 4  |           | 0.98 | 0.78 | 1.23 | 2.11  | 0.38   | 0.32 |
| TNF    | -863C>A                      | 1  | 100/100   | 0.45 | 0.26 | 0.79 | na    | na     | na   |
| TNF    | -1031T>C                     | 1  | 100/100   | 4.59 | 2.17 | 9.71 | na    | na     | na   |
| LTA    | rs1041981 (T60N)             | 2  | 427/782   | 1.02 | 0.69 | 1.49 | 67.80 | 0.08   | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| IL1A   | rs1800587 (C-889T)           | 2  | 283/310   | 2.09 | 1.49 | 2.92 | 0.00  | 0.44   | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| IL1R1  | C>T in exon 1B               | 1  | 95/96     | 1.06 | 0.65 | 1.74 | na    | na     | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| IL1RN  | 86 bp VNTR                   | 3  | 135/341   | 2.16 | 1.00 | 4.65 | 70.99 | 0.03   | 0.13 |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| CTNNB1 | rs11564465 (C>T)             | 1  | 651/699   | 0.91 | 0.76 | 1.09 | na    | na     | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| CYBA   | rs4673 (C242T)               | 4  | 844/770   | 1.74 | 0.95 | 3.18 | 88.2  | P<0.01 | 0.34 |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| CYBA   | rs9932581 (-930 A>G)         | 1  | 306/306   | 1.03 | 0.79 | 1.36 | na    | na     | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| CYBA   | A640G                        | 1  | 117/106   | 0.74 | 0.46 | 1.18 | na    | na     | na   |
|        |                              |    |           |      |      |      |       |        |      |
| PRKCSH | rs501257 (C/T)               | 1  | 267/1060  | 0.96 | 0.78 | 1.16 | na    | na     | na   |
| PRKCSH | rs34100 (A/G)                | 1  | 267/1060  | 0.86 | 0.61 | 1.21 | na    | na     | na   |

|        |                     |   |          |      |      |      |       |      |    |
|--------|---------------------|---|----------|------|------|------|-------|------|----|
| PRKCSH | rs34088 (C/T)       | 1 | 267/1060 | 0.89 | 0.71 | 1.11 | na    | na   | na |
| PRKCSH | rs313624 (C/T)      | 1 | 267/1060 | 1.16 | 0.99 | 1.35 | na    | na   | na |
| PRKCSH | rs160840 (A/G)      | 1 | 267/1060 | 0.95 | 0.73 | 1.23 | na    | na   | na |
| PRKCSH | rs311788 (A/T)      | 1 | 267/1060 | 0.76 | 0.58 | 1.01 | na    | na   | na |
| PRKCSH | rs311778 (C/G)      | 1 | 267/1060 | 0.75 | 0.57 | 0.99 | na    | na   | na |
|        |                     |   |          |      |      |      |       |      |    |
| GHRL   | rs696217 (Leu72Met) | 2 | 307/297  | 0.44 | 0.24 | 0.81 | 51.73 | 0.15 | na |
|        |                     |   |          |      |      |      |       |      |    |
| MMP9   | rs17576 (Arg279Gln) | 2 | 336/347  | 1.95 | 1.51 | 2.52 | 0.00  | 0.74 | na |
|        | All in HWE          | 0 |          |      |      |      |       |      | na |

na: non-applicable

**Πίνακας 22:** Αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης υγιών έναντι διαβητικών έναντι ασθενών με ΔN με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| GENE   | RS name/variant        | Studies (n) | Cases/DC/HT  | RE OR <sub>G</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|--------|------------------------|-------------|--------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| CCL2   | rs1024611 (-2518 A>G)  | 3           | 300/360/556  | 0.94               | 0.75   | 1.17   | 35.85              | 0.21           | 0.28           |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| CCR5   | rs1799987 (-59029 A>G) | 1           | 441/196/596  | 0.58               | 0.49   | 0.69   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| ICAM1  | rs281432 (C>G)         | 1           | 195/235/187  | 0.78               | 0.61   | 0.98   | na                 | na             | na             |
| ICAM1  | rs5498 (K469E)         | 1           | 196/234/187  | 0.81               | 0.63   | 1.03   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| IL6    | rs1800796 (-634C>G)    | 1           | 292/162/142  | 1.40               | 1.05   | 1.86   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| VEGFA  | rs35569394 (I/D -2549) | 4           | 489/300/817  | 1.11               | 0.83   | 1.47   | 69.3               | 0.02           | 0.10           |
|        | All in HWE             | 4           |              |                    |        |        |                    |                |                |
| VEGFA  | rs2010963 (G405C)      | 1           | 245/91/493   | 1.12               | 0.89   | 1.40   | na                 | na             | na             |
| VEGFA  | rs3025039 (C936T)      | 1           | 84/238/408   | 0.95               | 0.72   | 1.26   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| IL10   | rs1800872 (-592 C>A)   | 3           | 639/525/873  | 0.94               | 0.43   | 2.02   | 92.24              | 0.00           | 0.39           |
|        | All in HWE             | 2           | 615/502/848  | 0.79               | 0.31   | 1.97   | 96.01              | 0.00           | na             |
| IL10   | rs1800896 (-1082 A>G)  | 3           | 582/473/885  | 1.01               | 0.89   | 1.16   | 0.00               | 0.98           | 0.27           |
|        | All in HWE             | 1           | 515/402/748  | 1.02               | 0.89   | 1.17   | na                 | na             | na             |
| IL10   | rs1800871 (-819 C>T)   | 2           | 539/425/773  | 1.29               | 1.11   | 1.50   | 0.00               | 0.97           | na             |
|        | All in HWE             | 1           | 515/402/748  | 1.29               | 1.11   | 1.50   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| HSPA1A | rs1008438 (-110 A>C)   | 1           | 452/132/340  | 2.08               | 1.70   | 2.54   | na                 | na             | na             |
| HSPA1A | rs1043618 (+190 G>C)   | 1           | 452/132/340  | 1.75               | 1.43   | 2.14   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| HSPA1B | rs1061581 (+1267 A>G)  | 1           | 452/132/340  | 4.48               | 3.63   | 5.54   | na                 | na             | na             |
|        |                        |             |              |                    |        |        |                    |                |                |
| TGFB1  | rs1800470 (T869C)      | 5           | 770/787/1332 | 1.36               | 1.08   | 1.70   | 73.19              | 0.01           | 0.24           |

|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
|--------|------------------------|---|--------------|------|------|------|-------|------|------|
|        | All in HWE             | 4 |              | 1.47 | 1.24 | 1.75 | 45.66 | 0.14 | 0.45 |
| TGFB1  | rs1800471 (G915C)      | 1 | 49/50/98     | 1.11 | 0.63 | 1.97 | na    | na   | na   |
| TGFB1  | rs1800469 (-509 (C>T)) | 2 | 600/612/915  | 1.22 | 1.07 | 1.39 | 0     | 0.65 | na   |
| TGFB1  | All in HWE             | 0 |              |      |      |      |       |      |      |
| TGFB1  | rs1800472 (Thr263Ile)  | 1 | 170/98/105   | 0.93 | 0.38 | 2.30 | na    | na   | na   |
| TGFB1  | rs55659002 (713-8delC) | 1 | 170/99/105   | 1.17 | 0.54 | 2.54 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| TNF    | rs1800629 (-308G>A)    | 3 |              | 0.90 | 0.69 | 1.19 | 0.00  | 0.71 | 0.48 |
|        | All in HWE             | 2 |              | 0.90 | 0.68 | 1.19 | 0.00  | 0.41 | na   |
| TNF    | -863C>A                | 1 | 100/100/100  | 1.06 | 0.75 | 1.50 | na    | na   | na   |
| TNF    | -1031T>C               | 1 | 100/100/100  | 1.57 | 0.98 | 2.51 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| IL1B   | rs1143634 (T3954C)     | 1 | 95/96/210    | 1.47 | 1.05 | 2.04 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| IL1RN  | 86 bp VNTR             | 2 | 40/245/261   | 1.32 | 0.83 | 2.11 | 71.28 | 0.06 | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| CYBA   | rs4673 (C242T)         | 1 | 117/106/131  | 4.21 | 3.05 | 5.82 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| CYBA   | A640G                  | 1 | 117/106/131  | 0.84 | 0.61 | 1.16 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| PRKCSH | rs501257 (C/T)         | 1 | 267/1060/703 | 1.06 | 0.93 | 1.22 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs34100 (A/G)          | 1 | 267/1060/703 | 1.08 | 0.85 | 1.37 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs34088 (C/T)          | 1 | 267/1060/703 | 0.97 | 0.83 | 1.13 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs313624 (C/T)         | 1 | 267/1060/703 | 1.02 | 0.91 | 1.14 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs160840 (A/G)         | 1 | 267/1060/703 | 1.01 | 0.85 | 1.21 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs311788 (A/T)         | 1 | 267/1060/703 | 0.98 | 0.82 | 1.19 | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs311778 (C/G)         | 1 | 267/1060/703 | 0.98 | 0.82 | 1.18 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| GHRL   | rs696217 (Leu72Met)    | 1 | 238/228/291  | 0.79 | 0.62 | 1.00 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |              |      |      |      |       |      |      |
| IL1A   | rs1800587 (C-889T)     | 1 | 188/214/235  | 2.30 | 1.69 | 3.13 | na    | na   | na   |

na: non-applicable

**Πίνακας 23:** Αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης υγιών έναντι ασθενών με ΔΝ με βάση την κατανομή γενοτύπων.

| GENE | RS name/variant        | Studies (n) | Cases/Controls | RE OR <sub>E</sub> | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|------|------------------------|-------------|----------------|--------------------|--------|--------|--------------------|----------------|----------------|
| CCR5 | rs1799987 (-59029 A>G) | 2           | 643/793        | 0.52               | 0.41   | 0.66   | 30.43              | 0.23           | na             |
|      | All in HWE             | 2           |                |                    |        |        |                    |                |                |
| IL4  | rs2243250 (-590 C>T)   | 1           | 100/150        | 1.14               | 0.66   | 1.95   | na                 | na             | na             |
| IL6  | rs12700386 (G>C)       | 1           | 575/593        | 1.03               | 0.81   | 1.32   | na                 | na             | na             |
| IL6  | rs1800797 (G>A)        | 1           | 566/579        | 0.80               | 0.56   | 1.15   | na                 | na             | na             |
| IL6  | rs1800796 (-634C>G)    | 2           | 866/735        | 1.26               | 0.99   | 1.60   | 4.93               | 0.31           | na             |

|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
|--------|------------------------|---|----------|------|------|------|-------|------|------|
| IL6    | rs1800795 (-174 G>C)   | 1 | 575/593  | 0.80 | 0.56 | 1.13 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069830 (Pro86Ser)   | 1 | 572/592  | 0.94 | 0.69 | 1.29 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069835 (A>G)        | 1 | 575/593  | 1.01 | 0.75 | 1.35 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs1474347 (A>C)        | 1 | 575/593  | 1.04 | 0.81 | 1.34 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs1524107 (G>A)        | 1 | 575/593  | 1.18 | 0.87 | 1.60 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069840 (C>G)        | 1 | 575/593  | 1.06 | 0.83 | 1.35 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs1554606 (C>A)        | 1 | 568/590  | 1.07 | 0.88 | 1.31 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069842 (G>A)        | 1 | 573/593  | 1.11 | 0.81 | 1.53 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069843 (G>A)        | 1 | 552/570  | 1.18 | 0.90 | 1.55 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069860 (T>A)        | 1 | 574/593  | 1.03 | 0.18 | 5.98 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069849 (G>A)        | 1 | 575/593  | 1.12 | 0.87 | 1.45 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs2069861 (G>A)        | 1 | 574/593  | 0.85 | 0.42 | 1.73 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs10242595 (G>A)       | 1 | 575/593  | 0.96 | 0.79 | 1.16 | na    | na   | na   |
| IL6    | rs11766273 (G>A)       | 1 | 575/593  | 0.66 | 0.34 | 1.28 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| CCL2   | rs1024611 (-2518 A>G)  | 4 | 358/750  | 0.87 | 0.66 | 1.15 | 31.08 | 0.23 | 0.03 |
| CCL2   | All in HWE             | 3 | 300/556  | 0.93 | 0.69 | 1.26 | 29.50 | 0.24 | 0.12 |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| ICAM1  | rs281432 (C>G)         | 1 | 195/187  | 0.69 | 0.48 | 0.98 | na    | na   | na   |
| ICAM1  | rs5498 (K469E)         | 1 | 196/187  | 0.74 | 0.52 | 1.05 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| IL10   | rs1800872 (-592 C>A)   | 3 | 639/873  | 0.86 | 0.29 | 2.55 | 92.02 | 0.00 | 0.34 |
|        | All in HWE             | 2 | 615/848  | 0.65 | 0.16 | 2.63 | 95.90 | 0.00 | na   |
| IL10   | rs1800896 (-1082 A>G)  | 4 | 626/999  | 1.07 | 0.89 | 1.28 | 0.00  | 0.72 | 0.43 |
|        | All in HWE             | 1 | 515/748  | 1.05 | 0.86 | 1.28 | na    | na   | na   |
| IL10   | rs1800871 (C-819T)     | 2 | 539/773  | 1.35 | 1.09 | 1.68 | 0.00  | 0.93 | na   |
|        | All in HWE             | 1 | 515/748  | 1.35 | 1.08 | 1.68 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| VEGFA  | rs35569394 (I/D -2549) | 4 | 489/817  | 1.18 | 0.78 | 1.77 | 70.91 | 0.02 | 0.09 |
|        | All in HWE             | 4 |          |      |      |      |       |      |      |
| VEGFA  | rs2010963 (G405C)      | 1 | 245/493  | 1.15 | 0.87 | 1.51 | na    | na   | na   |
| VEGFA  | rs3025039 (C936T)      | 1 | 84/408   | 0.68 | 0.39 | 1.20 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| HSPA1A | rs1008438 (-110 A>C)   | 1 | 452/340  | 2.45 | 1.90 | 3.16 | na    | na   | na   |
| HSPA1A | rs1043618 (+190 G>C)   | 1 | 452/340  | 1.98 | 1.54 | 2.56 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| HSPA1B | rs1061581 (+1267 A>G)  | 1 | 452/340  | 6.87 | 5.13 | 9.21 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |          |      |      |      |       |      |      |
| TGFB1  | rs1800470 (T869C)      | 6 | 814/1450 | 1.30 | 0.86 | 1.96 | 83.64 | 0    | 0.18 |
|        | All in HWE             | 4 | 706/1103 | 1.73 | 1.46 | 2.04 | 0     | 0.41 | 0.21 |
| TGFB1  | rs1800471 (G915C)      | 2 | 93/212   | 1.19 | 0.66 | 2.15 | 0.00  | 0.91 | na   |
|        | All in HWE             | 0 |          |      |      |      |       |      |      |
| TGFB1  | rs1800469 (-509 (C>T)) | 2 | 600/915  | 1.33 | 1.10 | 1.60 | 0     | 0.48 | na   |
| TGFB1  | rs1800469 (-509 (C>T)) | 0 |          |      |      |      |       |      |      |
| TGFB1  | rs1800472 (Thr263Ile)  | 1 | 170/105  | 0.77 | 0.29 | 2.07 | na    | na   | na   |

|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
|--------|------------------------|---|---------|-------|------|-------|-------|------|------|
| TGFB1  | rs55659002 (713-8delC) | 1 | 170/105 | 1.19  | 0.41 | 3.43  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| TNF    | rs1800629 (-308G>A)    | 5 |         | 1.00  | 0.69 | 1.45  | 21.44 | 0.28 | 0.36 |
|        | All in HWE             | 4 |         | 1.00  | 0.66 | 1.53  | 41.08 | 0.17 | 0.33 |
| TNF    | -863C>A                | 1 | 100/100 | 1.11  | 0.61 | 2.03  | na    | na   | na   |
| TNF    | -1031T>C               | 1 | 100/100 | 1.82  | 1.00 | 3.33  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| IL1B   | rs1143634 (T3954C)     | 1 | 95/210  | 1.94  | 1.23 | 3.07  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| IL1RN  | 86 bp VNTR             | 2 | 40/261  | 3.41  | 1.93 | 6.00  | 0.00  | 0.56 | na   |
|        | All in HWE             | 2 |         |       |      |       |       |      |      |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| CYBA   | rs4673 (C242T)         | 1 | 117/131 | 10.19 | 5.87 | 17.68 | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| CYBA   | A640G                  | 1 | 117/131 | 0.78  | 0.50 | 1.22  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| NOX3   | rs163005 (G/A)         | 1 | 301/311 | 1.03  | 0.77 | 1.36  | na    | na   | na   |
| NOX3   | rs12524299 (G/A)       | 1 | 301/311 | 1.34  | 0.97 | 1.85  | na    | na   | na   |
| NOX3   | rs231958 (G/A)         | 1 | 301/311 | 1.04  | 0.80 | 1.37  | na    | na   | na   |
| NOX3   | rs1016259 (C/A)        | 1 | 301/311 | 0.98  | 0.72 | 1.33  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| PRKCSH | rs501257 (C/T)         | 1 | 267/703 | 1.11  | 0.90 | 1.37  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs34100 (A/G)          | 1 | 267/703 | 1.17  | 0.78 | 1.76  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs34088 (C/T)          | 1 | 267/703 | 0.96  | 0.75 | 1.22  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs313624 (C/T)         | 1 | 267/703 | 1.02  | 0.86 | 1.21  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs160840 (A/G)         | 1 | 267/703 | 1.03  | 0.78 | 1.36  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs311788 (A/T)         | 1 | 267/703 | 1.00  | 0.73 | 1.38  | na    | na   | na   |
| PRKCSH | rs311778 (C/G)         | 1 | 267/703 | 1.00  | 0.73 | 1.38  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| GHRL   | rs696217 (Leu72Met)    | 1 | 238/291 | 0.66  | 0.45 | 0.96  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |
| IL1A   | rs1800587 (C-889T)     | 1 | 188/235 | 3.43  | 2.18 | 5.40  | na    | na   | na   |
| GHRL   | rs696217 (Leu72Met)    | 1 | 238/291 | 0.66  | 0.45 | 0.96  | na    | na   | na   |
|        |                        |   |         |       |      |       |       |      |      |

na: non-applicable

**Πίνακας 24:** Αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης διαβητικών έναντι ασθενών με ΔΝ με βάση την κατανομή αλληλομόρφων.

| Gene | RS name/variant        | Studies (n) | Cases/Controls | ORp  | LL   | UL   | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|------|------------------------|-------------|----------------|------|------|------|--------------------|----------------|----------------|
| CCR5 | rs1799987 (-59029 A>G) | 4           | 1732/2196      | 1.04 | 0.87 | 1.25 | 75.11              | P<0.01         | 0.13           |
| CCR5 | rs2734648 (G>T)        | 3           | 1176/1323      | 1.11 | 0.93 | 1.32 | 56.14              | 0.10           | 0.25           |
| EPO  | rs1617640 (G>T)        | 1           | 76/128         | 2.06 | 0.81 | 5.26 | na                 | na             | na             |

|          |   |   |         |      |      |      |       |      |    |
|----------|---|---|---------|------|------|------|-------|------|----|
| GSK3B    | rs11917714 (T/C)  | 1 | 700/732 | 1.15 | 0.95 | 1.40 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs11929668 (G/C)  | 1 | 700/732 | 0.80 | 0.66 | 0.98 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs17204365 (C/T)  | 1 | 700/732 | 1.00 | 0.65 | 1.53 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs17810235 (T/C)  | 1 | 700/732 | 1.20 | 1.03 | 1.41 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs17471 (A/T)   | 1 | 700/732 | 0.88 | 0.67 | 1.14 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs11927974 (A/G)  | 1 | 700/732 | 0.88 | 0.67 | 1.14 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs334538 (A/G)  | 1 | 700/732 | 0.87 | 0.72 | 1.06 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs12053912 (T/A)  | 1 | 700/732 | 1.17 | 0.95 | 1.44 | na    | na   | na |
| GSK3B    | rs334543 (C/A)  | 1 | 700/732 | 0.88 | 0.75 | 1.02 | na    | na   | na |
| HLA-DQA1 | 0101.0301.05. Other   | 2 | 392/226 | 0.72 | 0.34 | 1.53 | 81.85 | 0.02 | na |
|          | DQA1*0302>0101.0102.0<br>103.0104.0201.0.301.050<br>1.0401.0601 |   |         |      |      |      |       |      | na |
| HLA-DQB1 | 0201.0301.0302.05.<br>0602.0603. Other                          | 2 | 392/226 | 1.13 | 0.87 | 1.46 | 0     | 0.77 | na |
|          | DQB1*0303>0201.0301.0<br>302.0401.0501.0601.0602                |   |         |      |      |      |       |      | na |
| IL1B     | rs16944 (C-511T)  | 1 | 117/126 | 1.57 | 1.10 | 2.25 | na    | na   | na |
| IL1RN    | 86 bp VNTR  | 2 | 206/252 | 2.91 | 1.64 | 5.16 | 0     | 0.92 | na |
| IL6R     | rs4845617 (G/A)   | 1 | 150/125 | 1.57 | 1.08 | 2.27 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs1386821 (T/G)   | 1 | 150/125 | 0.90 | 0.50 | 1.62 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs8192282 (Ala:<br>GCG/GCA)                                     | 1 | 150/125 | 1.30 | 0.66 | 2.55 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs6694817 (C/T)   | 1 | 150/125 | 1.05 | 0.72 | 1.52 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs7518199 (A/C)   | 1 | 150/125 | 1.04 | 0.66 | 1.62 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs4845371 (C/T)   | 1 | 150/125 | 1.08 | 0.76 | 1.53 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs8192284 (D358A:<br>GAT/GCT)                                   | 1 | 150/125 | 1.00 | 0.62 | 1.62 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs2228146 (V385I:<br>GTT/ATT)                                   | 1 | 150/125 | 0.06 | 0.02 | 0.18 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs2229238 (C/T)   | 1 | 150/125 | 1.41 | 0.91 | 2.17 | na    | na   | na |
| IL6R     | rs4072391 (C/T)   | 1 | 150/125 | 1.01 | 0.70 | 1.46 | na    | na   | na |
| IL10     | rs1800872 (-592 C>A)  | 1 | 116/112 | 0.71 | 0.47 | 1.06 | na    | na   | na |
| MALT1    | rs2874116   | 1 | 353/547 | 1.66 | 1.37 | 2.00 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs12921716 (A/G)  | 1 | 700/732 | 1.14 | 0.88 | 1.48 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs4783720 (C/T)   | 1 | 700/732 | 1.08 | 0.88 | 1.32 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs17297207 (G/A)  | 1 | 700/732 | 0.70 | 0.51 | 0.96 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs11639947 (T/C)  | 1 | 700/732 | 0.77 | 0.64 | 0.93 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs1064825 (A/G)   | 1 | 700/732 | 0.82 | 0.60 | 1.14 | na    | na   | na |
| NFAT5    | rs7359336 (G/A)   | 1 | 700/732 | 1.09 | 0.94 | 1.26 | na    | na   | na |
| TGFB2    | rs2799103 (A>G)   | 1 | 487/467 | 1.92 | 1.31 | 2.84 | na    | na   | na |

|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
|---------|---------------------|---|-----------|------|------|------|-------|--------|------|
| TNF     | rs1800629 (-308G>A) | 1 | 122/125   | 0.35 | 0.13 | 0.89 | na    | na     | na   |
| VEGFB   | rs12366035 (C>T)    | 3 | 1176/1323 | 0.91 | 0.67 | 1.22 | 82.58 | P<0.01 | 0.02 |
| VEGFC   | rs585706 (G>A)      | 3 | 1176/1323 | 1.12 | 0.80 | 1.57 | 64.36 | 0.06   | 0.04 |
| VEGFA   | rs2146323 (C>A)     | 3 | 1176/1323 | 0.85 | 0.76 | 0.95 | 0     | 0.81   | 0.2  |
| VEGFA   | rs3024997 (G>A)     | 3 | 1176/1323 | 1.03 | 0.90 | 1.18 | 19.85 | 0.29   | 0.27 |
| VEGFA   | rs3025000 (C>T)     | 3 | 1176/1323 | 1.01 | 0.89 | 1.14 | 0     | 0.46   | 0.18 |
|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
| TGFB1   | rs2241715           | 1 | 374/239   | 0.53 | 0.39 | 0.70 | na    | na     | na   |
| TGFB1   | rs8179181 (C>T)     | 4 | 1550/1562 | 1.13 | 0.96 | 1.34 | 48.99 | 0.12   | 0.47 |
| TGFB1   | rs1982073 (C>T)     | 3 | 1176/1323 | 1.03 | 0.92 | 1.16 | 0     | 0.68   | 0.13 |
| TGFB1   | rs2241717 (G>T)     | 3 | 1176/1323 | 0.96 | 0.83 | 1.11 | 41.27 | 0.18   | 0.43 |
|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
| TGFBR1  | rs1571589 (A>G)     | 3 | 1176/1323 | 1.02 | 0.88 | 1.18 | 0     | 0.58   | 0.18 |
| TGFBR1  | rs928180 (A>G)      | 3 | 1176/1323 | 1.05 | 0.77 | 1.44 | 63.75 | 0.06   | 0.37 |
|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
| IL12A   | rs583911            | 3 | 1057/1127 | 0.99 | 0.87 | 1.11 | 0     | 0.659  | 0    |
| IL12A   | IL12A_6489          | 3 | 1057/1127 | 0.95 | 0.80 | 1.12 | 0     | 0.46   | 0.01 |
| IL12A   | rs2243136           | 3 | 1057/1127 | 0.92 | 0.76 | 1.11 | 0     | 0.37   | 0.48 |
| IL12A   | rs568408            | 3 | 1057/1127 | 0.96 | 0.81 | 1.14 | 0     | 0.97   | 0.47 |
| IL12A   | rs2243135           | 3 | 1057/1127 | 0.98 | 0.86 | 1.12 | 13.14 | 0.32   | 0.01 |
| TNFSF10 | rs1131542           | 3 | 1057/1127 | 0.93 | 0.81 | 1.05 | 0     | 0.82   | 0.36 |
| TNFSF10 | rs17600346          | 3 | 1057/1127 | 1.02 | 0.75 | 1.37 | 0     | 0.67   | 0.17 |
| TNFSF10 | rs6775921           | 3 | 1057/1127 | 0.94 | 0.81 | 1.09 | 0     | 0.71   | 0.28 |
| TNFSF10 | rs1823227           | 3 | 1057/1127 | 1.03 | 0.90 | 1.19 | 0     | 0.65   | 0.49 |
| TNFSF10 | rs2270417           | 3 | 1057/1127 | 1.04 | 0.91 | 1.19 | 0     | 0.72   | 0.38 |
| TNFSF10 | rs2270418           | 3 | 1057/1127 | 1.08 | 0.90 | 1.30 | 0     | 0.71   | 0.46 |
|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
| CTNNB1  | rs2691678 (C/T)     | 1 | 700/732   | 1.00 | 0.84 | 1.18 | na    | na     | na   |
| CTNNB1  | rs11564447 (G/T)    | 1 | 700/732   | 0.99 | 0.68 | 1.44 | na    | na     | na   |
| CTNNB1  | rs4135385 (G/A)     | 1 | 700/732   | 1.06 | 0.89 | 1.26 | na    | na     | na   |
|         |                     |   |           |      |      |      |       |        |      |
| MMP1    | rs470226            | 1 | 820/885   | 1.20 | 0.89 | 1.61 | na    | na     | na   |
| MMP1    | rs11225422          | 1 | 820/885   | 0.49 | 0.27 | 0.89 | na    | na     | na   |
| MMP1    | rs1939008           | 1 | 820/885   | 1.05 | 0.91 | 1.21 | na    | na     | na   |
| MMP1    | rs521898            | 1 | 820/885   | 1.42 | 1.07 | 1.89 | na    | na     | na   |
| MMP1    | rs470215            | 1 | 820/885   | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na    | na     | na   |



|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
|--------|------------|---|---------|------|------|------|----|----|----|
| MMP1   | rs470747   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP1   | rs470558   |   | 820/885 | 1.20 | 0.89 | 1.61 | na | na | na |
| MMP1   | rs484915   | 1 | 820/885 | 1.13 | 0.99 | 1.29 | na | na | na |
| MMP1   | rs12289128 | 1 | 820/885 | 0.88 | 0.69 | 1.12 | na | na | na |
| MMP1   | rs603050   | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.78 | 1.05 | na | na | na |
| MMP1   | rs470530   | 1 | 820/885 | 0.92 | 0.75 | 1.12 | na | na | na |
| MMP1   | rs11225429 | 1 | 820/885 | 0.76 | 0.60 | 0.98 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP2   | rs837531   | 1 | 820/885 | 1.09 | 0.90 | 1.33 | na | na | na |
| MMP2   | rs837537   | 1 | 820/885 | 1.09 | 0.90 | 1.33 | na | na | na |
| MMP2   | rs11643163 | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs837543   | 1 | 820/885 | 2.00 | 1.12 | 3.56 | na | na | na |
| MMP2   | rs7189232  | 1 | 820/885 | 1.02 | 0.63 | 1.65 | na | na | na |
| MMP2   | rs11643630 | 1 | 820/885 | 0.92 | 0.80 | 1.05 | na | na | na |
| MMP2   | rs243866   | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.81 | 1.11 | na | na | na |
| MMP2   | rs1477017  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs865094   | 1 | 820/885 | 1.07 | 0.90 | 1.28 | na | na | na |
| MMP2   | rs11646643 | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs1053605  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.78 | 1.28 | na | na | na |
| MMP2   | rs9302671  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs243849   | 1 | 820/885 | 1.17 | 0.97 | 1.41 | na | na | na |
| MMP2   | rs243845   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs243839   | 1 | 820/885 | 1.07 | 0.90 | 1.28 | na | na | na |
| MMP2   | rs12708952 | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP2   | rs1583585  | 1 | 820/885 | 1.04 | 0.91 | 1.19 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-28 | rs9896368  | 1 | 820/885 | 0.88 | 0.69 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-28 | rs11868785 | 1 | 820/885 | 0.92 | 0.75 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-28 | rs4251719  | 1 | 820/885 | 0.92 | 0.75 | 1.12 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-27 | rs2212488  | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27 | rs948217   | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27 | rs11225377 | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27 | rs2701988  | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27 | rs2846702  | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |

|                   |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
|-------------------|------------|---|---------|------|------|------|----|----|----|
| MMP-27            | rs2846703  | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.91 | 1.22 | na | na | na |
| MMP-27            | rs17099419 | 1 | 820/885 | 0.84 | 0.64 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-27            | rs2846364  | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27            | rs2701994  | 1 | 820/885 | 1.01 | 0.79 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-27            | rs17099427 | 1 | 820/885 | 0.99 | 0.73 | 1.35 | na | na | na |
| MMP-27            | rs11225388 | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.90 | 1.23 | na | na | na |
| MMP-27            | rs12279227 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.77 | 1.30 | na | na | na |
|                   |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-26            | rs1378738  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.14 | na | na | na |
| MMP-26            | rs2124447  | 1 | 820/885 | 1.20 | 0.98 | 1.46 | na | na | na |
| MMP-26            | rs7104839  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-26            | rs7104280  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.85 | 1.18 | na | na | na |
| MMP-26            | rs7108624  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-26            | rs11035045 | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.91 | 1.21 | na | na | na |
| MMP-26            | rs11035046 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-26            | rs10837104 | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-26            | rs10837107 | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-26.<br>OR51L1 | rs10837108 | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-26            | rs11035064 | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-26            | rs2445290  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.83 | 1.20 | na | na | na |
| MMP-26            | rs11035088 | 1 | 820/885 | 0.93 | 0.77 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-26            | rs11035102 | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.72 | 1.12 | na | na | na |
|                   |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-25            | rs1061019  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-25            | rs7188573  | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-25            | rs13335800 | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-25            | rs1554999  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
|                   |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-24            | rs17092456 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.80 | 1.25 | na | na | na |
| MMP-24            | rs6060310  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.49 | 1.89 | na | na | na |
| MMP-24            | rs2425024  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-24            | rs1555322  | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.75 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-24            | rs6060341  | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.79 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-24            | rs2297789  | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.79 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-24            | rs619865   | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.72 | 1.12 | na | na | na |

|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
|--------|------------|---|---------|------|------|------|----|----|----|
| MMP-24 | rs2250205  | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.79 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-24 | rs2425046  | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.72 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-24 | rs2425047  | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.79 | 1.11 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-20 | rs4754855  | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.73 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-20 | rs9651711  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-20 | rs11225332 | 1 | 820/885 | 1.09 | 0.95 | 1.25 | na | na | na |
| MMP-20 | rs9787933  | 1 | 820/885 | 0.88 | 0.69 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-20 | rs1711439  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-20 | rs751547   | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-20 | rs1784407  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-20 | rs1784408  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-20 | rs2509015  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-20 | rs2701967  | 1 | 820/885 | 0.85 | 0.73 | 0.99 | na | na | na |
| MMP-20 | rs2701968  | 1 | 820/885 | 0.85 | 0.73 | 0.99 | na | na | na |
| MMP-20 | rs11606477 | 1 | 820/885 | 1.06 | 0.90 | 1.25 | na | na | na |
| MMP-20 | rs7119077  | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.73 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-20 | rs10895328 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-20 | rs7129777  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.14 | na | na | na |
| MMP-20 | rs7129790  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.14 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-19 | rs2242295  | 1 | 820/885 | 1.07 | 0.90 | 1.27 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-17 | rs7134349  | 1 | 820/885 | 1.27 | 1.01 | 1.61 | na | na | na |
| MMP-17 | rs11246838 | 1 | 820/885 | 1.14 | 0.89 | 1.45 | na | na | na |
| MMP-17 | rs10794440 | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.77 | 1.05 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-16 | rs17718917 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.78 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-16 | rs9650034  | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.91 | 1.22 | na | na | na |
| MMP-16 | rs2616482  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.14 | na | na | na |
| MMP-16 | rs2664370  | 1 | 820/885 | 1.13 | 0.99 | 1.30 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17646751 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.86 | 1.16 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17719657 | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.90 | 1.22 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17719818 | 1 | 820/885 | 1.02 | 0.63 | 1.65 | na | na | na |
| MMP-16 | rs2616493  | 1 | 820/885 | 1.22 | 1.05 | 1.43 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10504852 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |

|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
|--------|------------|---|---------|------|------|------|----|----|----|
| MMP-16 | rs17663841 | 1 | 820/885 | 1.19 | 1.01 | 1.41 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17720271 | 1 | 820/885 | 1.19 | 1.01 | 1.41 | na | na | na |
| MMP-16 | rs2664355  | 1 | 820/885 | 0.88 | 0.77 | 1.01 | na | na | na |
| MMP-16 | rs2616511  | 1 | 820/885 | 0.89 | 0.76 | 1.05 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17720712 | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.75 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-16 | rs16878818 | 1 | 820/885 | 0.86 | 0.67 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-16 | rs16878834 | 1 | 820/885 | 0.86 | 0.67 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-16 | rs1879199  | 1 | 820/885 | 0.76 | 0.62 | 0.93 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17666091 | 1 | 820/885 | 1.16 | 0.96 | 1.39 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17722407 | 1 | 820/885 | 0.70 | 0.52 | 0.93 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10504848 | 1 | 820/885 | 0.70 | 0.52 | 0.93 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17728649 | 1 | 820/885 | 0.83 | 0.61 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-16 | rs16880322 | 1 | 820/885 | 0.67 | 0.43 | 1.03 | na | na | na |
| MMP-16 | rs6994019  | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.77 | 1.05 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10955542 | 1 | 820/885 | 0.89 | 0.76 | 1.05 | na | na | na |
| MMP-16 | rs7835822  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.84 | 1.20 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10096812 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.84 | 1.20 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17667265 | 1 | 820/885 | 0.83 | 0.61 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-16 | rs17729255 | 1 | 820/885 | 0.86 | 0.67 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-16 | rs1915023  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.84 | 1.20 | na | na | na |
| MMP-16 | rs16880925 | 1 | 820/885 | 1.02 | 0.63 | 1.65 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10504846 | 1 | 820/885 | 0.73 | 0.56 | 0.95 | na | na | na |
| MMP-16 | rs7821897  | 1 | 820/885 | 1.20 | 0.98 | 1.46 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10094702 | 1 | 820/885 | 1.12 | 0.95 | 1.32 | na | na | na |
| MMP-16 | rs4961087  | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-16 | rs10504845 | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.80 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-16 | rs4559289  | 1 | 820/885 | 0.90 | 0.72 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-16 | rs4548227  | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.82 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-16 | rs35175011 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.85 | 1.18 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-15 | rs3743562  | 1 | 820/885 | 1.06 | 0.90 | 1.25 | na | na | na |
| MMP-15 | rs9926693  | 1 | 820/885 | 0.95 | 0.80 | 1.11 | na | na | na |
| MMP-15 | rs12597233 | 1 | 820/885 | 0.94 | 0.79 | 1.11 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-14 | rs3751488  | 1 | 820/885 | 0.89 | 0.76 | 1.05 | na | na | na |

|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
|--------|------------|---|---------|------|------|------|----|----|----|
| MMP-14 | rs4982689  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.86 | 1.16 | na | na | na |
| MMP-14 | rs10132585 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-13 | rs7115014  | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-13 | rs10502008 | 1 | 820/885 | 0.89 | 0.76 | 1.05 | na | na | na |
| MMP-13 | rs660161   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-13 | rs11225485 | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.73 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-13 | rs3819089  | 1 | 820/885 | 1.15 | 0.96 | 1.38 | na | na | na |
| MMP-13 | rs2252070  | 1 | 820/885 | 0.88 | 0.76 | 1.01 | na | na | na |
| MMP-13 | rs671188   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-13 | rs659383   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.84 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-13 | rs655316   | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.79 | 1.05 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-11 | rs1076123  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.82 | 1.21 | na | na | na |
| MMP-11 | rs2267029  | 1 | 820/885 | 0.86 | 0.67 | 1.12 | na | na | na |
| MMP-11 | rs2073390  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.77 | 1.30 | na | na | na |
| MMP-11 | rs17630758 | 1 | 820/885 | 0.86 | 0.72 | 1.03 | na | na | na |
| MMP-11 | rs17003912 | 1 | 820/885 | 1.09 | 0.90 | 1.33 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-10 | rs507001   | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.78 | 1.27 | na | na | na |
| MMP-10 | rs17099524 | 1 | 820/885 | 0.79 | 0.57 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-10 | rs470344   | 1 | 820/885 | 0.96 | 0.83 | 1.10 | na | na | na |
| MMP-10 | rs10791595 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.87 | 1.15 | na | na | na |
| MMP-10 | rs17099547 | 1 | 820/885 | 0.67 | 0.43 | 1.03 | na | na | na |
| MMP-10 | rs12789483 | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.83 | 1.20 | na | na | na |
| MMP-10 | rs11225417 | 1 | 820/885 | 1.42 | 1.07 | 1.89 | na | na | na |
| MMP-10 | rs17099555 | 1 | 820/885 | 1.07 | 0.90 | 1.26 | na | na | na |
| MMP-10 | rs470171   | 1 | 820/885 | 0.91 | 0.79 | 1.05 | na | na | na |
| MMP-10 | rs17099562 | 1 | 820/885 | 0.67 | 0.43 | 1.03 | na | na | na |
| MMP-10 | rs486055   | 1 | 820/885 | 1.16 | 0.96 | 1.39 | na | na | na |
|        |            |   |         |      |      |      |    |    |    |
| MMP-8  | rs1940461  | 1 | 820/885 | 1.00 | 0.77 | 1.30 | na | na | na |
| MMP-8  | rs1892886  | 1 | 820/885 | 1.05 | 0.90 | 1.23 | na | na | na |
| MMP-8  | rs6590986  | 1 | 820/885 | 1.04 | 0.91 | 1.19 | na | na | na |
| MMP-8  | rs7105686  | 1 | 820/885 | 1.27 | 1.01 | 1.61 | na | na | na |
| MMP-8  | rs17099462 | 1 | 820/885 | 1.04 | 0.91 | 1.20 | na | na | na |

|       |                   |          |                  |             |             |             |       |      |             |
|-------|-------------------|----------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------|------|-------------|
|       |                   |          |                  |             |             |             |       |      |             |
| MMP-7 | rs520100          | 1        | 820/885          | 0.94        | 0.81        | 1.11        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs2510488         | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs598693          | 1        | 820/885          | 0.89        | 0.76        | 1.05        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs11225297        | 1        | 820/885          | 1.10        | 0.89        | 1.36        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs14983           | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.18        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs2187364         | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs2156528         | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs17352054        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs1996352         | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs11225307        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs10502001        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.85        | 1.17        | na    | na   | na          |
| MMP-7 | rs11225308        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.86        | 1.17        | na    | na   | na          |
| -     | rs12418815        | 1        | 820/885          | 0.86        | 0.67        | 1.12        | na    | na   | na          |
| -     | rs11225314        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.84        | 1.20        | na    | na   | na          |
|       |                   |          |                  |             |             |             |       |      |             |
| MMP-3 | rs479095          | 1        | 820/885          | 0.90        | 0.77        | 1.05        | na    | na   | na          |
| MMP-3 | rs499459          | 1        | 820/885          | 0.92        | 0.76        | 1.12        | na    | na   | na          |
| MMP-3 | rs495366          | 1        | 820/885          | 0.90        | 0.77        | 1.05        | na    | na   | na          |
| MMP-3 | rs650108          | 1        | 820/885          | 0.86        | 0.74        | 1.00        | na    | na   | na          |
| MMP-3 | rs17361668        | 1        | 820/885          | 1.00        | 0.82        | 1.22        | na    | na   | na          |
| MMP-3 | <u>rs756544</u>   | <u>3</u> | <u>1640/1770</u> | <u>0.82</u> | <u>0.75</u> | <u>0.90</u> | 0     | 0.83 | <u>0.46</u> |
| MMP-3 | <u>rs11225434</u> | <u>3</u> | <u>1640/1770</u> | 0.83        | 0.75        | 0.91        | 0     | 0.65 | 0.46        |
| MMP-3 | <u>rs12804136</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs7117506</u>  | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.76        | 0.60        | 0.98        | 0     | 1    | na          |
| MMP-3 | <u>rs12801529</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs10895365</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs1034375</u>  | <u>3</u> | <u>3280/3540</u> | 0.76        | 0.64        | 0.91        | 0     | 1    | <u>0.38</u> |
| MMP-3 | <u>rs7126392</u>  | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs12792871</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs7926920</u>  | <u>3</u> | <u>820/885</u>   | 0.82        | 0.75        | 0.90        | 0     | 0.51 | <u>0.46</u> |
| MMP-3 | <u>rs17099622</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 1.66        | 1.12        | 2.46        | 18.96 | 0.27 | na          |
| MMP-3 | <u>rs1010698</u>  | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs12277638</u> | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.76        | 0.60        | 0.98        | 0     | 1    | na          |
| MMP-3 | <u>rs4754884</u>  | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs595840</u>   | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs639752</u>   | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs520540</u>   | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.37 | na          |
| MMP-3 | <u>rs3025066</u>  | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 1.61        | 1.15        | 2.25        | 0     | 0.72 | na          |
| MMP-3 | <u>rs591058</u>   | <u>2</u> | <u>820/885</u>   | 0.84        | 0.73        | 0.96        | 0     | 0.73 | na          |

|        |                            |   |           |       |                      |        |       |      |                      |
|--------|----------------------------|---|-----------|-------|----------------------|--------|-------|------|----------------------|
| MMP-3  | <a href="#">rs602128</a>   | 2 | 820/885   | 0.82  | 0.72                 | 0.94   | 0     | 0.54 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs679620</a>   | 2 | 820/885   | 0.82  | 0.72                 | 0.94   | 0     | 0.54 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs678815</a>   | 2 | 820/885   | 0.82  | 0.72                 | 0.94   | 0     | 0.54 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs3025090</a>  | 2 | 820/885   | 0.76  | 0.60                 | 0.98   | 0     | 1    | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs3025089</a>  | 2 | 820/885   | 0.58  | 0.18                 | 1.83   | 70.85 | 0.06 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs645419</a>   | 2 | 820/885   | 0.86  | 0.75                 | 0.98   | 0     | 0.58 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs610950</a>   | 3 | 1640/1770 | 0.55  | 0.44                 | 0.68   | 0     | 0.41 | <a href="#">0.36</a> |
| MMP-3  | <a href="#">rs613804</a>   | 3 | 1640/1770 | 0.58  | 0.46                 | 0.72   | 0     | 0.84 | <a href="#">0.37</a> |
| MMP-3  | <a href="#">rs615098</a>   | 2 | 820/885   | 0.83  | 0.69                 | 0.98   | 0     | 0.48 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs626750</a>   | 2 | 820/885   | 0.83  | 0.69                 | 0.98   | 0     | 0.48 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs629946</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs641857</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-3  | <a href="#">rs1034374</a>  | 2 | 820/885   | 0.76  | 0.60                 | 0.98   | 0     | 1    | na                   |
|        |                            |   |           |       |                      |        |       |      |                      |
| MMP-12 | <a href="#">rs12808148</a> | 1 | 820/885   | 1.16  | 0.97                 | 1.39   | na    | na   | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs17368814</a> | 1 | 820/885   | 1.09  | 0.90                 | 1.33   | na    | na   | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs11225458</a> | 1 | 820/885   | 0.95  | 0.82                 | 1.11   | na    | na   | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs586701</a>   | 2 | 820/885   | 0.83  | 0.69                 | 0.98   | 0     | 0.48 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs615932</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs660599</a>   | 2 | 820/885   | 0.83  | 0.69                 | 0.98   | 0     | 0.48 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs674546</a>   | 2 | 820/885   | 0.83  | 0.69                 | 0.98   | 0     | 0.48 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs660727</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs484171</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | <a href="#">0.44</a> | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs686375</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs626729</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs505770</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs476391</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs644552</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs651159</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs652438</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs1277718</a>  | 2 | 820/885   | 0.53  | 0.34                 | 0.81   | 42.11 | 0.19 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs501371</a>   | 2 | 820/885   | 0.53  | 0.34                 | 0.81   | 42.11 | 0.19 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs636648</a>   | 2 | 820/885   | 0.60  | 0.44                 | 0.81   | 0     | 0.61 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs1940937</a>  | 2 | 820/885   | 0.77  | 0.64                 | 0.93   | 0     | 0.67 | na                   |
| MMP-12 | <a href="#">rs11225445</a> | 3 | 1640/1770 | 1.26  | 1.14                 | 1.39   | 0     | 0.92 | <a href="#">0.27</a> |
|        |                            |   |           |       |                      |        |       |      |                      |
| NOX1   | <a href="#">rs2071756</a>  | 1 | 487/445   | 21.26 | 1.25                 | 361.26 | na    | na   | na                   |
|        |                            |   |           |       |                      |        |       |      |                      |
| NOX4   | <a href="#">rs490934</a>   | 3 | 1176/1323 | 0.91  | 0.58                 | 1.42   | 78.82 | 0.01 | 0.33                 |
| NOX4   | <a href="#">ss95210746</a> | 3 | 1176/1323 | 0.70  | 0.10                 | 4.99   | 51.17 | 0.13 | 0.24                 |
| NOX4   | <a href="#">ss95210752</a> | 3 | 1176/1323 | 3.66  | 0.49                 | 27.09  | 0     | 0.47 | 0.03                 |
| NOX4   | <a href="#">ss95212324</a> | 3 | 1176/1323 | 1.13  | 0.16                 | 7.99   | 0     | 0.57 | 0.17                 |

|      |                     |          |               |      |      |      |       |      |      |
|------|---------------------|----------|---------------|------|------|------|-------|------|------|
| NOX4 | rs3816123           | 3        | 1176/1323     | 1.09 | 0.88 | 1.36 | 69.89 | 0.04 | 0.19 |
|      |                     |          |               |      |      |      |       |      |      |
| MMP9 | rs8114050           | 1        | 820/885       | 1.04 | 0.91 | 1.19 | na    | na   | na   |
| MMP9 | rs11696804          | 1        | 820/885       | 1.09 | 0.95 | 1.25 | na    | na   | na   |
| MMP9 | rs6065912           | 1        | 820/885       | 1.00 | 0.82 | 1.22 | na    | na   | na   |
|      |                     |          |               |      |      |      |       |      |      |
| MMP9 | <u>(AC)n repeat</u> | <u>1</u> | <u>218/32</u> | 1.89 | 1.11 | 3.23 | na    | na   | na   |

IL12A\_6489: Contig position NT\_005612.14: 66208231, na: non-applicable

**Πίνακας 25:** Αποτελέσματα μελετών γενετικής συσχέτισης υγιών έναντι ασθενών με ΔΝ με βάση την κατανομή αλληλομόρφων.

| Gene     | RS name/variant   | Studies (n) | Cases/Controls | ORp  | LL   | UL   | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> | P <sub>E</sub> |
|----------|---|-------------|----------------|------|------|------|--------------------|----------------|----------------|
| IL6R     | rs4845617 (G/A)   | 1           | 150/129        | 1.22 | 0.86 | 1.74 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs1386821 (T/G)   | 1           | 150/129        | 0.72 | 0.41 | 1.26 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs8192282 (Ala: GCG/GCA)                                | 1           | 150/129        | 0.89 | 0.48 | 1.64 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs6694817 (C/T)   | 1           | 150/129        | 0.87 | 0.60 | 1.25 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs7518199 (A/C)   | 1           | 150/129        | 1.02 | 0.66 | 1.59 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs4845371 (C/T)   | 1           | 150/129        | 0.80 | 0.56 | 1.12 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs8192284 (D358A: GAT/GCT)                              | 1           | 150/129        | 0.97 | 0.60 | 1.57 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs2228146 (V385I: GTT/ATT)                              | 1           | 150/129        | 0.23 | 0.06 | 0.82 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs2229238 (C/T)   | 1           | 150/129        | 0.95 | 0.64 | 1.42 | na                 | na             | na             |
| IL6R     | rs4072391 (C/T)   | 1           | 150/129        | 0.79 | 0.55 | 1.12 | na                 | na             | na             |
| IL12RB1  | rs372889  | 2           | 1674/1719      | 1.24 | 1.13 | 1.37 | 0                  | 0.57           | na             |
| MALT1    | rs2874116   | 2           | 1382/1775      | 1.32 | 1.11 | 1.56 | 49.87              | 0.16           | na             |
| PRKCE    | rs6743119   | 2           | 1674/1719      | 0.76 | 0.64 | 0.90 | 32.00              | 0.23           | na             |
| PRKCE    | rs2595214   | 2           | 1674/1719      | 0.78 | 0.51 | 1.18 | 78.65              | 0.03           | na             |
| PRKCE    | rs7573407   | 2           | 1674/1719      | 0.77 | 0.55 | 1.07 | 67.61              | 0.08           | na             |
| TNFRSF9  | rs161811  | 2           | 1674/1719      | 1.29 | 0.98 | 1.69 | 71.43              | 0.06           | na             |
| TNFRSF19 | rs9510795   | 2           | 1674/1719      | 0.83 | 0.75 | 0.92 | 10.71              | 0.29           | na             |
| HLA-DQA1 | DQA1*0302>0101.0102.0103.0104.0201.0.301.0501.0401.0601 | 1           | 210/100        | 0.54 | 0.31 | 0.96 | na                 | na             | na             |
| HLA-DQB1 | DQB1*0303>0201.0301.0302.0401.0501.0601.0602            | 1           | 210/100        | 0.83 | 0.56 | 1.23 | na                 | na             | na             |
| MMP9     | rs1805088 (Ala20Val)                                    | 1           | 75/95          | 0.63 | 0.11 | 3.48 | na                 | na             | na             |



|      |                         |   |         |      |      |      |       |      |    |
|------|-------------------------|---|---------|------|------|------|-------|------|----|
| MMP9 | rs1802909 (Cys674Cys)   | 1 | 91/86   | 0.94 | 0.13 | 6.78 | na    | na   | na |
| MMP9 | -2012 C>T               | 1 | 91/86   | 1.21 | 0.77 | 1.91 | na    | na   | na |
| MMP9 | -633 T>G                | 1 | 91/86   | 1.32 | 0.83 | 2.09 | na    | na   | na |
| MMP9 | rs28763885 (Gly15Gly)   | 1 | 91/86   | 0.37 | 0.07 | 1.94 | na    | na   | na |
| MMP9 | -2119 C>T               | 1 | 75/95   | 0.46 | 0.12 | 1.78 | na    | na   | na |
| MMP9 | rs3918278 (-1919 C>T)   | 2 | 166/181 | 1.00 | 0.72 | 1.39 | 0     | 0.98 | na |
| MMP9 | rs563971640 (-1562 C>T) | 2 | 166/181 | 0.99 | 0.62 | 1.57 | 0     | 0.97 | na |
| MMP9 | rs17576 (Arg279Gln)     | 2 | 166/181 | 1.12 | 0.81 | 1.53 | 0     | 0.52 | na |
| MMP9 | rs2250889 (Pro574Arg)   | 2 | 166/181 | 0.90 | 0.55 | 1.47 | 0     | 0.54 | na |
| MMP9 | rs13969 (Gly607Gly)     | 2 | 166/181 | 1.16 | 0.85 | 1.57 | 0     | 0.50 | na |
| MMP9 | rs17577 (Gln668Arg)     | 2 | 166/181 | 1.19 | 0.78 | 1.80 | 0     | 0.46 | na |
| MMP9 | rs13925 (Val694Val)     | 2 | 166/181 | 0.99 | 0.60 | 1.63 | 30.03 | 0.23 | na |
| MMP9 | +6 C>T                  | 2 | 166/181 | 1.05 | 0.71 | 1.57 | 31.10 | 0.23 | na |
| MMP9 | (AC)n repeat            | 1 | 218/72  | 0.95 | 0.65 | 1.39 | na    | na   | na |

na: non-applicable

**Πίνακας 26:** Επεξήγηση των συντομογραφιών των ονομάτων των στατιστικά σημαντικών γονιδίων στη σύνοψη πεδίου του ειδικού σκοπού 2.

**CCL2:** C-C motif chemokine ligand 2; **CCR5:** C-C motif chemokine receptor 5; **IL6:** interleukin 6; **IL8:** interleukin 8; **EPO:** erythropoietin; **IL1A:** interleukin 1 alpha; **IL1B:** interleukin 1 beta; **IL10:** interleukin 10; **IL1RN:** interleukin 1 receptor antagonist; **GHRL:** ghrelin and obestatin prepropeptide; **MMP9:** matrix metalloproteinase 9; **TGFB1:** transforming growth factor beta 1; **VEGFA:** vascular endothelial growth factor A; **MMP3:** matrix metalloproteinase 3; **MMP12:** matrix metalloproteinase 12; **IL12RB1:** interleukin 12 receptor subunit beta 1; **PRKCE:** protein kinase C epsilon; **TNF:** tumor necrosis factor; **TNFRSF19:** TNF receptor superfamily member 19



### Αποτελέσματα ποσοτικής σύνθεσης των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 3.

**Πίνακας 27:** Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όλων των πολυμορφισμών για την ύπαρξη συσχέτισης με τη διαβητική νεφροπάθεια σε πάσχοντες και διαβητικούς (Diseased controls-cases)

| VARIANT              | RS         | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE ORG | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | P <sub>Q</sub> SE | PE   |
|----------------------|------------|-------------|--------------------|--------|--------|--------|--------------------|-------------------|------|
| (FRMD3) - (C>G)      | rs1888747  | 5           | 3066/3172          | 1,12   | 0,9    | 1,39   | 79,33              | 0,00              | 0,33 |
| (FRMD3) - All in HWE |            | 5           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| (FRMD3) - (G>A)      | rs10868025 | 5           | 3067/3185          | 1,13   | 0,93   | 1,36   | 76,75              | 0,00              | 0,31 |
| (FRMD3) - All in HWE |            | 5           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| ACACB (C>T)          | rs2268388  | 10          | 3222/2881          | 1,41   | 1,09   | 1,8    | 81,65              | 0,00              | 0,3  |
| ACACB All in HWE     |            | 7           | 2424/2190          | 1,3    | 1,02   | 1,65   | 72,54              | 0,00              | 0,48 |
| ACACB A>C            | rs5186     | 3           | 596/561            | 1,59   | 1,28   | 1,98   | 0                  | 0,75              | 0,03 |
| ACACB All in HWE     |            | 1           | 96/92              | 1,93   | 1,13   | 3,29   | na                 | na                | na   |
| ACE I>D              |            | 60          | 10254/948          | 1,2    | 1,08   | 1,33   | 75,58              | 0,00              | 0,38 |
| ACE All in HWE I>D   |            | 50          | 8200/7349          | 1,25   | 1,13   | 1,38   | 64,94              | 0,00              | 0,28 |
| ACE T8968C           | rs4311     | 3           | 1677/1519          | 0,92   | 0,69   | 1,24   | 81,28              | 0,00              | 0,38 |
| ADIPOQ T45G          | rs2241766  | 4           | 789/879            | 1,33   | 0,57   | 3,11   | 91,43              | 0,00              | 0,37 |
| ADIPOQ All in HWE    |            | 4           |                    |        |        |        |                    |                   | 0,37 |
| ADRB3                |            | 3           | 891/481            | 0,79   | 0,59   | 1,05   | 0                  | 0,59              | 0,08 |
| ADRB3 All in HWE     |            | 3           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| AGER Gly82Ser        | rs2070600  | 3           |                    | 0,71   | 0,4    | 1,27   | 28,49              | 0,25              | 0,39 |
| AGER All in HWE      |            | 3           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| AGER -374T>A         |            | 5           |                    | 1,1    | 0,78   | 1,55   | 80,67              | 0,00              | 0,1  |
| AGER All in HWE      |            | 5           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| AGT M235T            | rs699      | 24          | 4642/4405          | 1,2    | 0,99   | 1,46   | 83,24              | 0,00              | 0,47 |
| AGT All in HWE       |            | 17          | 2808/2807          | 1,07   | 0,88   | 1,3    | 73,91              | 0,00              | 0,37 |
| AGT C3889T (T174M)   | rs4762     | 6           | 1444/1267          | 1,07   | 0,89   | 1,27   | 0                  | 0,43              | 0,14 |
| AGTR1 A1166C         | rs5186     | 23          |                    | 1,04   | 0,93   | 1,17   | 47,69              | 0,01              | 0,46 |
| AGTR1 All in HWE     |            | 20          |                    | 0,96   | 0,87   | 1,07   | 19,42              | 0,21              | 0,50 |
| AKR1B1 (CA)n         |            | 5           | 912/908            | 1,33   | 0,91   | 1,95   | 74,5               | 0,00              | 0,28 |
| AKR1B1 All in HWE    |            | 1           | 221/193            | 1,6    | 1,14   | 2,25   | na                 | na                | na   |
| AKR1B1 C-106T        | rs759853   | 7           | 1149/1068          | 1,53   | 1,15   | 2,02   | 65,11              | 0,01              | 0,3  |
| AKR1B1 All in HWE    |            | 6           | 1064/922           | 1,51   | 1,08   | 2,1    | 70,38              | 0,00              | 0,33 |
| APOC1 C>T            | rs4420638  | 3           | 1526/1620          | 1,47   | 1,27   | 1,7    | 0                  | 0,61              | 0,21 |
| APOC1 All in HWE     |            | 3           |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| APOE E3>e2/e4        |            | 13          | 1341/1170          | 1,07   | 0,81   | 1,41   | 60,62              | 0,00              | 0,22 |
| APOE All in HWE      |            | 13          |                    |        |        |        |                    |                   |      |
| CARS (T>C)           | rs739401   | 4           | 2304/2507          | 1,13   | 0,93   | 1,38   | 71,95              | 0,01              | 0,12 |
| CARS All in HWE      |            | 3           | 1823/1578          | 1,17   | 0,92   | 1,5    | 73,72              | 0,02              | 0,13 |
| CARS (G>A)           | rs451041   | 5           | 3061/3170          | 1,22   | 1,07   | 1,38   | 47,41              | 0,11              | 0,06 |
| CARS All in HWE      |            | 4           | 2571/2230          | 1,25   | 1,07   | 1,45   | 50,5               | 0,11              | 0,06 |
| CCL2 -2518 A>G       | rs1024611  | 5           | 704/784            | 1,07   | 0,75   | 1,52   | 70,22              | 0,01              | 0,47 |
| CCL2 All in HWE      |            | 4           | 464/529            | 1,05   | 0,63   | 1,73   | 77,52              | 0,00              | 0,46 |

|                     |  |            |   |           |      |      |      |       |      |             |
|---------------------|--|------------|---|-----------|------|------|------|-------|------|-------------|
| <b>CCL5</b>         | RANTES -<br>403G>A                       | rs2107538  | 3 | 703/978   | 0,95 | 0,77 | 1,18 | 28,46 | 0,25 | 0,46        |
| <b>CCL5</b>         | All in HWE                               |            | 3 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>CCR5</b>         | -59029<br>A>G                            | rs1799987  | 8 | 2125/2127 | 0,69 | 0,53 | 0,91 | 83,21 | 0,00 | 0,04        |
| <b>CCR5</b>         | All in HWE                               |            | 6 | 1789/1780 | 0,79 | 0,6  | 1,03 | 80,27 | 0,00 | 0,07        |
| <b>CCR5</b>         | 32 bp<br>Ins/Del                         | rs333      | 4 | 1097/1081 | 1,26 | 0,71 | 2,23 | 87,64 | 0,00 | 0,11        |
| <b>CCR5</b>         | All in HWE                               |            | 2 | 361/528   | 0,84 | 0,6  | 1,16 | 0     | 0,81 |             |
| <b>CHN2</b>         | (A>G)                                    | rs39075    | 5 | 3054/3154 | 1,01 | 0,81 | 1,27 | 84,79 | 0,00 | 0,2         |
| <b>CHN2</b>         | All in HWE                               |            | 5 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>CNDP1</b>        | c,841+225<br>T>G                         | rs12964454 | 3 |           | 0,98 | 0,88 | 1,08 | 21,25 | 0,28 | 0,27        |
| <b>CNDP1</b>        | All in HWE                               |            | 3 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>CNDP1</b>        | c,303+102<br>C>A                         | rs7239132  | 3 |           | 1,01 | 0,92 | 1,1  | 0     | 0,52 | 0,28        |
| <b>CNDP1</b>        | All in HWE                               |            | 3 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>CNDP1</b>        | [CTG] <sub>6</sub> >[CTG] <sub>6/7</sub> | D18S880    | 7 | 3544/6792 | 1,13 | 1,03 | 1,23 | 2,77  | 0,40 | 0,09        |
| <b>CNDP1</b>        | All in HWE                               |            | 6 | 2664/2790 | 1,13 | 0,98 | 1,31 | 18,21 | 0,30 | 0,009       |
| <b>CPVL/CHN2</b>    | (G>A)                                    | rs39059    | 4 | 2289/2520 | 1,04 | 0,79 | 1,36 | 85,83 | 0,00 | 0,2         |
| <b>CPVL/CHN2</b>    | All in HWE                               |            | 4 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>CYBA</b>         | C242T                                    | rs4673     | 4 | 844/770   | 1,74 | 0,95 | 3,18 | 88,2  | 0,00 | 0,27        |
| <b>CYP11B2</b>      | -344 T>C                                 | rs1799998  | 4 | 839/971   | 0,86 | 0,65 | 1,13 | 58,94 | 0,06 | <b>0,39</b> |
| <b>CYP11B2</b>      | All in HWE                               |            | 4 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>ENPP1</b>        | K173Q                                    | rs1044498  | 4 | 744/982   | 1,4  | 1,03 | 1,91 | 62,33 | 0,05 | <b>0,21</b> |
| <b>ENPP1</b>        | All in HWE                               |            | 3 |           | 1,27 | 0,9  | 1,81 | 59,93 | 0,08 | <b>0,25</b> |
| <b>EPO</b>          | G>T                                      | rs1617640  | 3 | 1618/954  | 1,64 | 1,43 | 1,89 | 0     | 0,78 | 0,03        |
| <b>GNB3</b>         | C825T                                    |            | 4 | 705/532   | 1,09 | 0,86 | 1,38 | 23,89 | 0,27 | 0,12        |
| <b>GNB3</b>         | All in HWE                               |            | 3 | 575/455   | 1,03 | 0,79 | 1,34 | 26,31 | 0,26 | 0,28        |
| <b>HMGA2</b>        | (G/C)                                    | rs1531343  | 3 | 1233/2125 | 1,49 | 1,23 | 1,81 | 0     | 0,41 | <b>0,45</b> |
| <b>HMGA2</b>        | All in HWE                               |            | 3 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>HP</b>           | HP <sup>1</sup> >HP <sup>2</sup>         | rs72294371 | 6 | 520/690   | 1,23 | 0,9  | 1,67 | 43,24 | 0,12 | <b>0,42</b> |
| <b>HP</b>           | All in HWE                               |            | 6 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>ICAM1</b>        | K469E                                    | rs5498     | 4 | 1247/1174 | 0,81 | 0,61 | 1,08 | 62,32 | 0,05 | 0,47        |
| <b>ICAM1</b>        | All in HWE                               |            | 2 | 748/663   | 0,95 | 0,8  | 1,14 | 0     | 0,61 |             |
| <b>IL10</b>         | -592 C>A                                 | rs1800872  | 3 | 639/525   | 1,2  | 0,73 | 1,99 | 60,82 | 0,08 | 0,2         |
| <b>IL10</b>         | All in HWE                               |            | 2 |           | 1,15 | 0,64 | 2,08 | 76,85 | 0,04 |             |
| <b>IL10</b>         | -1082 A>G                                | rs1800896  | 3 | 582/473   | 1,19 | 0,95 | 1,48 | 0     | 0,43 | 0,28        |
| <b>IL10</b>         | All in HWE                               |            | 1 | 515/402   | 1,22 | 0,97 | 1,53 | na    | na   | na          |
| <b>IL1RN</b>        | 86 bp VNTR<br>IL1RN*1>2/3/<br>4          | -          | 3 | 135/341   | 2,16 | 1    | 4,65 | 70,99 | 0,03 | 0,13        |
| <b>IL6</b>          | G(-174)C                                 | rs1800795  | 3 | 481/474   | 0,87 | 0,7  | 1,09 | 0     | 0,60 | 0,06        |
| <b>IL6</b>          | All in HWE                               |            | 2 | 328/234   | 0,85 | 0,63 | 1,13 | 0     | 0,33 |             |
| <b>KCNQ1</b>        |  | rs2237897  | 4 | 1539/2208 | 1,3  | 1,11 | 1,53 | 30,6  | 0,23 | <b>0,12</b> |
| <b>KCNQ1</b>        | All in HWE                               |            | 4 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>LOC101927627</b> | (A>G)                                    | rs1041466  | 4 | 2148/2312 | 1,26 | 1,05 | 1,51 | 41,94 | 0,16 | 0,02        |
| <b>LOC101927627</b> | All in HWE                               |            | 4 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>LOC105370358</b> | (G>A)                                    | rs1411766  | 5 | 3062/3181 | 1,31 | 1,19 | 1,45 | 0     | 0,53 | 0,41        |
| <b>LOC105370358</b> | All in HWE                               |            | 5 |           |      |      |      |       |      |             |
| <b>LOC105370358</b> | (C>T)                                    | rs6492208  | 4 |           | 1,15 | 0,94 | 1,41 | 75,46 | 0,01 | 0,33        |
| <b>LOC105370358</b> | All in HWE                               |            | 4 |           |      |      |      |       |      |             |

|              |                               |            |    |           |      |      |      |       |      |             |
|--------------|-------------------------------|------------|----|-----------|------|------|------|-------|------|-------------|
| LOC105370359 | (G>A)                         | rs7989848  | 4  |           | 1,17 | 0,97 | 1,42 | 70,51 | 0,02 | 0,38        |
| LOC105370359 | All in HWE                    |            | 4  |           |      |      |      |       |      |             |
| LOC105370359 | (C>A)                         | rs9521445  | 5  |           | 1,09 | 0,86 | 1,38 | 85,77 | 0,00 | 0,5         |
| LOC105370359 | All in HWE                    |            | 5  |           |      |      |      |       |      |             |
| MTHFR        | C677T                         |            | 24 | 3378/3486 | 1,45 | 1,14 | 1,85 | 84,62 | 0,00 | 0,50        |
| MTHFR        | All in HWE                    |            | 20 | 2842/2751 | 1,27 | 1    | 1,61 | 78,72 | 0,00 | 0,13        |
| MTHFR        | A1298C                        |            | 6  |           | 1,27 | 1    | 1,63 | 50,5  | 0,07 | 0,07        |
| MTHFR        | All in HWE                    |            | 4  |           | 1,32 | 0,93 | 1,89 | 69,75 | 0,02 | 0,03        |
| NOS2         | (AAAT)4>5<br>/6               |            | 3  | 162/96    | 1,31 | 0,32 | 5,28 | 0     | 0,84 | -           |
| NOS2         | All in HWE                    |            | 0  |           |      |      |      |       |      |             |
| NOS3         | G894T                         | rs1799983  | 15 | 3792/2965 | 1,12 | 0,91 | 1,39 | 78,36 | 0,00 | 0,28        |
| NOS3         | All in HWE                    |            | 13 | 3560/2755 | 1,18 | 0,94 | 1,47 | 78,36 | 0,00 | 0,16        |
| NOS3         | Intron 4<br>b>a               | -          | 17 | 3887/3196 | 1,09 | 0,96 | 1,23 | 24,04 | 0,18 | 0,17        |
| NOS3         | All in HWE                    |            | 16 | 3824/3130 | 1,04 | 0,94 | 1,15 | 0     | 0,73 | 0,28        |
| NOS3         | T-786C                        | rs2070744  | 6  | 1867/1673 | 1,21 | 1,06 | 1,39 | 16,84 | 0,31 | 0,13        |
| NOS3         | All in HWE                    |            | 5  | 1672/1418 | 1,22 | 1,04 | 1,44 | 33,45 | 0,20 | 0,17        |
| NPHS2        | R229Q                         |            | 6  | 983/1732  | 0,99 | 0,74 | 1,31 | 0     | 0,59 | 0,19        |
| NPHS2        | All in HWE                    |            | 5  | 963/1711  | 0,96 | 0,72 | 1,29 | 0     | 0,70 | 0,47        |
| PON1         | Q192R                         | rs662      | 4  | 522/478   | 1,19 | 0,95 | 1,48 | 0     | 0,47 | 0,49        |
| PON1         | All in HWE                    |            | 4  |           |      |      |      |       |      |             |
| PON1         | Leu54Met                      | rs854560   | 3  | 214/510   | 0,61 | 0,33 | 1,13 | 44,77 | 0,16 | <b>0,05</b> |
| PON1         | All in HWE                    |            | 3  |           |      |      |      |       |      |             |
| PPARG        | Pro12Ala                      | rs1801282  | 7  |           | 0,86 | 0,65 | 1,14 | 47,08 | 0,08 | 0,06        |
| PPARG        | All in HWE                    |            | 6  |           | 0,87 | 0,63 | 1,2  | 54,38 | 0,05 | 0,12        |
| PPARG        | C478T                         |            | 1  | 43/91     | 0,88 | 0,33 | 2,36 | na    | na   | na          |
| PPARG        |                               |            |    |           |      |      |      |       |      |             |
| REN          | C-4063T                       |            | 3  | 907/822   | 1,02 | 0,76 | 1,37 | 49,08 | 0,14 | <b>0,22</b> |
| REN          | All in HWE                    |            | 3  |           |      |      |      |       |      |             |
| rs1866813    |                               |            | 5  | 1798/1831 | 1,4  | 1,18 | 1,67 | 26,09 | 0,25 | 0,01        |
| rs1866813    | All in HWE                    |            | 5  |           |      |      |      |       |      |             |
| SDC2         | BamHI T>G                     |            | 3  | 485/231   | 0,7  | 0,52 | 0,93 | 0     | 0,45 | <b>0,14</b> |
| SDC2         | All in HWE                    |            | 3  |           |      |      |      |       |      |             |
| SERPINE1     | c,-821_<br>820insG<br>(4G>5G) | rs1799768  | 6  | 917/1001  | 0,88 | 0,75 | 1,02 | 0     | 0,51 | <b>0,07</b> |
| SERPINE1     | All in HWE                    |            | 4  | 626/764   | 0,88 | 0,74 | 1,06 | 0     | 0,98 | <b>0,17</b> |
| SETD7        |                               | rs11100112 | 3  | 1940/2226 | 0,88 | 0,77 | 1    | 15,66 | 0,31 | <b>0,4</b>  |
| SETD7        |                               | rs2592970  | 3  | 1939/2222 | 0,9  | 0,81 | 1    | 0     | 0,44 | <b>0,3</b>  |
| SETD7        |                               | rs2725790  | 3  | 1936/2170 | 0,91 | 0,8  | 1,02 | 0     | 0,58 | <b>0,25</b> |
| SIRT1        |                               | rs12778366 | 3  | 1331/1524 | 1    | 0,83 | 1,2  | 0     | 0,65 | <b>0,12</b> |
| SIRT1        |                               | rs3740051  | 3  | 1345/1520 | 1,09 | 0,95 | 1,25 | 0     | 0,81 | <b>0,01</b> |
| SIRT1        |                               | rs2236318  | 3  | 1354/1524 | 0,9  | 0,75 | 1,08 | 0     | 0,90 | <b>0,18</b> |
| SIRT1        |                               | rs2236319  | 3  | 1337/1513 | 1,13 | 0,99 | 1,3  | 0     | 0,74 | <b>0,08</b> |
| SIRT1        |                               | rs10823108 | 3  | 1360/1537 | 1,13 | 0,99 | 1,29 | 0     | 0,73 | <b>0,03</b> |
| SIRT1        |                               | rs10997868 | 3  | 1361/1539 | 1,03 | 0,89 | 1,21 | 0     | 0,91 | <b>0,47</b> |
| SIRT1        |                               | rs2273773  | 3  | 1323/1490 | 1,11 | 0,97 | 1,27 | 0     | 0,65 | <b>0,04</b> |
| SIRT1        |                               | rs3818292  | 3  | 1343/1516 | 1,14 | 1    | 1,31 | 0     | 0,80 | <b>0,05</b> |
| SIRT1        |                               | rs3818291  | 3  | 1352/1535 | 0,99 | 0,83 | 1,19 | 0     | 0,56 | <b>0,17</b> |
| SIRT1        |                               | rs4746720  | 3  | 1354/1523 | 0,85 | 0,74 | 0,97 | 0     | 0,97 | <b>0,34</b> |

|         |                 |            |   |           |      |      |      |       |      |             |
|---------|-----------------|------------|---|-----------|------|------|------|-------|------|-------------|
| SIRT1   |                 | rs10823116 | 3 | 1357/1536 | 1,06 | 0,89 | 1,27 | 42,97 | 0,17 | <b>0,1</b>  |
| SIRT2   |                 | rs1001413  | 3 | 1340/1518 | 0,99 | 0,85 | 1,17 | 28,14 | 0,25 | <b>0,14</b> |
| SIRT2   |                 | rs892034   | 3 | 1352/1520 | 1,07 | 0,88 | 1,31 | 33,47 | 0,22 | <b>0,08</b> |
| SIRT2   |                 | rs2015     | 3 | 1346/1515 | 0,96 | 0,84 | 1,1  | 0     | 0,92 | <b>0,49</b> |
| SIRT2   |                 | rs2241703  | 3 | 1328/1486 | 1,09 | 0,94 | 1,27 | 0     | 0,98 | <b>0,24</b> |
| SIRT2   |                 | rs2082435  | 3 | 1355/1528 | 0,98 | 0,85 | 1,13 | 0     | 0,47 | <b>0,03</b> |
| SIRT2   |                 | rs11575003 | 3 | 1366/1535 | 0,98 | 0,82 | 1,17 | 0     | 0,78 | <b>0,2</b>  |
| SIRT2   |                 | rs2053071  | 3 | 1359/1527 | 0,95 | 0,84 | 1,09 | 0     | 0,50 | <b>0,03</b> |
| SIRT3   |                 | rs11246002 | 3 | 1359/1541 | 1,15 | 0,97 | 1,37 | 0     | 0,93 | <b>0,01</b> |
| SIRT3   |                 | rs2293168  | 3 | 1343/1509 | 0,98 | 0,85 | 1,12 | 0     | 0,46 | <b>0,12</b> |
| SIRT3   |                 | rs3216     | 3 | 1347/1528 | 0,97 | 0,81 | 1,16 | 17,6  | 0,30 | <b>0,08</b> |
| SIRT3   |                 | rs10081    | 3 | 1330/1517 | 0,94 | 0,82 | 1,07 | 0     | 0,37 | <b>0,1</b>  |
| SIRT3   |                 | rs511744   | 3 | 1345/1528 | 0,99 | 0,87 | 1,13 | 0     | 0,74 | <b>0,43</b> |
| SIRT3   |                 | rs6598074  | 3 | 1342/1517 | 1,01 | 0,85 | 1,19 | 0     | 0,81 | <b>0,38</b> |
| SIRT3   |                 | rs4758633  | 3 | 1317/1481 | 0,94 | 0,82 | 1,08 | 0     | 0,81 | <b>0,08</b> |
| SIRT3   |                 | rs11246007 | 3 | 1338/1497 | 0,94 | 0,8  | 1,11 | 0     | 0,97 | <b>0,26</b> |
| SIRT3   |                 | rs3782117  | 3 | 1356/1528 | 0,96 | 0,79 | 1,16 | 25,44 | 0,26 | <b>0,15</b> |
| SIRT3   |                 | rs3782116  | 3 | 1356/1517 | 1,08 | 0,94 | 1,24 | 0     | 0,88 | <b>0,2</b>  |
| SIRT3   |                 | rs3782115  | 3 | 1352/1523 | 1,05 | 0,91 | 1,2  | 0     | 0,79 | <b>0,1</b>  |
| SIRT3   |                 | rs1023430  | 3 | 1353/1538 | 1,02 | 0,89 | 1,17 | 0     | 0,65 | <b>0,4</b>  |
| SIRT3   |                 | rs536715   | 3 | 1339/1513 | 1    | 0,87 | 1,14 | 0     | 0,79 | <b>0,19</b> |
| SIRT3   |                 | rs3829998  | 3 | 1329/1510 | 0,97 | 0,82 | 1,15 | 0     | 0,64 | <b>0,43</b> |
| SIRT4   |                 | rs6490288  | 3 | 1353/1532 | 0,97 | 0,78 | 1,21 | 0     | 0,44 | <b>0,1</b>  |
| SIRT4   |                 | rs7298516  | 3 | 1365/1543 | 0,91 | 0,55 | 1,53 | 0     | 0,89 | <b>0,48</b> |
| SIRT4   |                 | rs3847968  | 3 | 1355/1530 | 0,98 | 0,76 | 1,26 | 12,86 | 0,32 | <b>0,11</b> |
| SIRT4   |                 | rs12424555 | 3 | 1355/1530 | 1,01 | 0,73 | 1,41 | 47,72 | 0,15 | <b>0,05</b> |
| SIRT4   |                 | rs7137625  | 3 | 1368/1543 | 1,06 | 0,69 | 1,62 | 62,71 | 0,07 | <b>0,24</b> |
| SIRT4   |                 | rs2261612  | 3 | 1355/1532 | 0,96 | 0,84 | 1,09 | 0     | 0,64 | <b>0,12</b> |
| SIRT4   |                 | rs2070873  | 3 | 1351/1501 | 0,96 | 0,85 | 1,1  | 0     | 0,77 | <b>0,18</b> |
| SIRT5   |                 | rs9382227  | 3 | 1356/1533 | 1,03 | 0,89 | 1,2  | 0     | 0,42 | <b>0,36</b> |
| SIRT5   |                 | rs2804916  | 3 | 1355/1524 | 0,97 | 0,82 | 1,15 | 0     | 0,61 | <b>0,44</b> |
| SIRT5   |                 | rs2804918  | 3 | 1343/1527 | 1,01 | 0,88 | 1,16 | 0     | 0,69 | <b>0,49</b> |
| SIRT5   |                 | rs9370232  | 3 | 1356/1519 | 0,99 | 0,86 | 1,13 | 0     | 0,82 | <b>0,04</b> |
| SIRT5   |                 | rs4712047  | 3 | 1351/1523 | 0,93 | 0,74 | 1,18 | 67,33 | 0,05 | <b>0,47</b> |
| SIRT5   |                 | rs3734674  | 3 | 1335/1508 | 1,05 | 0,8  | 1,38 | 63,29 | 0,07 | <b>0,41</b> |
| SIRT5   |                 | rs11751539 | 3 | 1352/1533 | 1    | 0,87 | 1,16 | 10,37 | 0,33 | <b>0,05</b> |
| SIRT5   |                 | rs3757261  | 3 | 1353/1536 | 1,08 | 0,83 | 1,42 | 62,73 | 0,07 | <b>0,42</b> |
| SIRT5   |                 | rs2253217  | 3 | 1361/1539 | 0,85 | 0,67 | 1,07 | 0     | 0,54 | <b>0,09</b> |
| SIRT6   |                 | rs350852   | 3 | 1346/1519 | 0,94 | 0,82 | 1,08 | 0     | 0,43 | <b>0,44</b> |
| SIRT6   |                 | rs7246235  | 3 | 1348/1536 | 0,97 | 0,74 | 1,27 | 65,4  | 0,06 | <b>0,27</b> |
| SIRT6   |                 | rs107251   | 3 | 1340/1526 | 0,98 | 0,85 | 1,12 | 0     | 0,41 | <b>0,47</b> |
| SIRT6   |                 | rs350844   | 3 | 1308/1488 | 0,98 | 0,85 | 1,14 | 4,91  | 0,35 | <b>0,47</b> |
| SLC12A3 | +1870 G/A       |            | 3 | 1070/650  | 0,39 | 0,28 | 0,53 | 0     | 0,73 | <b>0,01</b> |
| SLC12A3 | All in HWE      |            | 2 | 558/334   | 0,36 | 0,23 | 0,57 | 0     | 0,52 |             |
| SLC2A1  | XbaI(+)>XbaI(-) | rs841853   | 8 | 1118/1078 | 1,29 | 0,97 | 1,72 | 67,02 | 0,00 | <b>0,05</b> |
| SLC2A1  | All in HWE      |            | 5 | 618/587   | 1,54 | 1,09 | 2,16 | 57,7  | 0,05 | <b>0,13</b> |
| SLC2A1  | HaeIII C>T      | rs1385129  | 4 | 716/899   | 0,74 | 0,35 | 1,57 | 92,05 | 0,00 | <b>0,18</b> |
| SLC2A1  | All in HWE      |            | 3 | 590/749   | 1,14 | 0,73 | 1,76 | 74,96 | 0,02 | <b>0,11</b> |
| SLC2A1  | Enh2 SNP1 G>A   | rs841847   | 3 | 591/752   | 1,65 | 0,78 | 3,51 | 92,21 | 0,00 | <b>0,16</b> |

|         |                        |            |    |           |      |      |      |       |      |              |  |
|---------|------------------------|------------|----|-----------|------|------|------|-------|------|--------------|--|
| SLC2A1  | All in HWE             |            | 3  |           |      |      |      |       |      |              |  |
| SLC2A1  | Enh2 SNP2<br>C>T       | rs841848   | 3  | 588/750   | 1,18 | 0,95 | 1,45 | 0     | 0,62 | <b>0,35</b>  |  |
| SLC2A1  | All in HWE             |            | 3  |           |      |      |      |       |      |              |  |
| SOD2    | Val16Ala               | rs4880     | 8  | 1740/1306 | 0,96 | 0,79 | 1,17 | 46,87 | 0,07 | <b>0,43</b>  |  |
| SOD2    | All in HWE             |            | 5  | 1538/1104 | 1    | 0,77 | 1,31 | 68,42 | 0,01 | <b>0,32</b>  |  |
| SUV39H1 |                        | rs3373     | 3  | 781/1186  | 1,01 | 0,8  | 1,27 | 44,23 | 0,17 | <b>0,14</b>  |  |
| SUV39H1 | All in HWE             |            |    |           |      |      |      |       |      |              |  |
| SUV39H2 |                        | rs17353856 | 3  | 1934/2185 | 0,88 | 0,73 | 1,07 | 42,7  | 0,17 | <b>0,45</b>  |  |
| SUV39H2 | All in HWE             |            | 1  | 696/743   | 0,99 | 0,79 | 1,25 | na    | na   | na           |  |
| SUV39H2 |                        | rs7900814  | 3  | 1945/2210 | 0,9  | 0,81 | 1,01 | 0     | 0,61 | <b>0,29</b>  |  |
| SUV39H2 | All in HWE             |            | 2  | 1242/1461 | 0,88 | 0,76 | 1,02 | 0     | 0,42 |              |  |
| SUV39H2 |                        | rs12572872 | 3  | 1912/2166 | 0,98 | 0,87 | 1,11 | 0     | 0,45 | <b>0,45</b>  |  |
| SUV39H2 | All in HWE             |            | 3  |           |      |      |      |       |      |              |  |
| TCF7L2  |                        |            | 3  | 702/400   | 1,37 | 0,78 | 2,39 | 73,46 | 0,02 | 0,06         |  |
| TCF7L2  | All in HWE             |            | 3  |           |      |      |      |       |      |              |  |
| TGFB1   | T869C                  | rs1800470  | 11 | 2408/2452 | 1,16 | 0,94 | 1,44 | 75,49 | 0,00 | 0,31         |  |
| TGFB1   | All in HWE             |            | 8  | 1930/1952 | 1,08 | 0,84 | 1,38 | 77,06 | 0,00 | 0,44         |  |
| TGFB1   | Arg25Pro               | rs1800471  | 5  | 1268/1188 | 1,09 | 0,79 | 1,51 | 36,7  | 0,18 | 0,1          |  |
| TGFB1   | -800 (G>A)             | rs1800468  | 4  | 987/1056  | 1,1  | 0,87 | 1,39 | 0     | 0,67 | 0,33         |  |
| TGFB1   | -509 (C>T)             | rs1800469  | 5  | 1362/1462 | 1,09 | 0,95 | 1,26 | 0     | 0,54 | 0,32         |  |
| TGFB1   | All in HWE             |            | 4  | 1007/1018 | 1,03 | 0,87 | 1,22 | 0     | 0,63 | <b>0,003</b> |  |
| TGFB1   | Thr263Ile              | rs1800472  | 3  | 847/700   | 1,21 | 0,65 | 2,23 | 40,58 | 0,19 | 0,22         |  |
| TNF     | -308G>A                | rs1800629  | 6  |           | 1,01 | 0,84 | 1,23 | 0     | 0,61 | 0,34         |  |
| TNF     | All in HWE             |            | 4  |           | 0,98 | 0,78 | 1,23 | 2,11  | 0,38 | 0,32         |  |
| UNC13B  |                        | rs13293564 | 4  | 1573/1910 | 1,27 | 1,13 | 1,42 | 0     | 0,54 | <b>0,08</b>  |  |
| UNC13B  | All in HWE             |            | 4  |           |      |      |      |       |      |              |  |
| VDR     | Apal G>T               | rs7975232  | 3  | 850/896   | 0,96 | 0,82 | 1,13 | 0     | 0,90 | 0,47         |  |
| VDR     | All in HWE             |            | 2  | 750/796   | 0,96 | 0,81 | 1,13 | 0     | 0,71 |              |  |
| VEGFA   | G405C                  | rs2010963  | 3  | 742/627   | 0,92 | 0,61 | 1,38 | 76,61 | 0,01 | 0,45         |  |
| VEGFA   | -1499 C>T,<br>-460 C>T | rs833061   | 3  | 435/524   | 1,28 | 0,63 | 2,57 | 88,86 | 0,00 | 0,16         |  |
| VEGFA   | I/D -2549              | rs35569394 | 4  | 489/300   | 1,34 | 0,85 | 2,12 | 66,93 | 0,03 | 0,11         |  |
| VEGFA   | All in HWE             |            | 4  |           |      |      |      |       |      |              |  |

**Πίνακας 28:** Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όλων των πολυμορφισμών για την ύπαρξη συσχέτισης με τη διαβητική νεφροπάθεια σε πάσχοντες, διαβητικούς και υγιείς.

| GENE   | VARIANT    | RS        | Studies (n) | Cases/D,Ctrls/H T (n) | RE ORG | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | PQ   | PE   |
|--------|------------|-----------|-------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------------------|------|------|
| ACE    | I>D        |           | 21          | 2973/2622/3668        | 1,12   | 0,94   | 1,34   | 88,33              | 0    | 0,07 |
| ACE    | All in HWE | I>D       | 20          | 2566/2437/3436        | 1,13   | 0,94   | 1,37   | 88,32              | 0    | 0,07 |
| ADIPOQ | T45G       | rs2241766 | 3           | 369/457/511           | 1,17   | 0,52   | 2,63   | 93,53              | 0    | 0,14 |
| ADIPOQ | All in HWE |           | 3           |                       |        |        |        |                    |      |      |
| AGER   | -374T>A    |           | 3           |                       | 1,23   | 0,91   | 1,65   | 78,88              | 0,01 | 0,11 |
| AGER   | All in HWE |           | 3           |                       |        |        |        |                    |      |      |
| AGT    | M235T      | rs699     | 9           | 1156/1350/1243        | 1,21   | 1,02   | 1,45   | 65,91              | 0    | 0,11 |

|          |                                |            |    |                |      |      |      |       |      |             |  |
|----------|--------------------------------|------------|----|----------------|------|------|------|-------|------|-------------|--|
| AGT      | All in HWE                     |            | 9  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| AGTR1    | A1166C                         | rs5186     | 4  |                | 1,12 | 0,8  | 1,56 | 18,12 | 0,3  | 0,49        |  |
| AGTR1    | All in HWE                     |            | 4  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| AKR1B1   | C-106T                         | rs759853   | 4  | 450/487/363    | 1,08 | 0,92 | 1,26 | 0     | 0,84 | 0,15        |  |
| AKR1B1   | All in HWE                     |            | 4  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| APOE     | E3>e2/e4                       |            | 6  | 743/571/1171   | 1,57 | 1,03 | 2,4  | 86,26 | 0    | 0,4         |  |
| APOE     | All in HWE                     |            | 6  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| CCL2     | -2518 A>G                      | rs1024611  | 3  | 300/360/556    | 0,94 | 0,75 | 1,17 | 35,85 | 0,21 | <b>0,28</b> |  |
| IL10     | -592 C>A                       | rs1800872  | 3  | 639/525/873    | 0,94 | 0,43 | 2,02 | 92,24 | 0    | 0,39        |  |
| IL10     | All in HWE                     |            | 2  | 615/502/848    | 0,79 | 0,31 | 1,97 | 96,01 | 0    |             |  |
| IL10     | -1082 A>G                      | rs1800896  | 3  | 582/473/885    | 1,01 | 0,89 | 1,16 | 0     | 0,98 | 0,27        |  |
| IL10     | All in HWE                     |            | 1  | 515/402/748    | 1,02 | 0,89 | 1,17 | na    | na   | na          |  |
| MTHFR    | C677T                          |            | 10 | 1345/1306/1903 | 1,44 | 1,13 | 1,83 | 84,45 | 0    | 0,3         |  |
| MTHFR    | All in HWE                     |            | 6  |                | 1,14 | 0,98 | 1,32 | 26,51 | 0,24 | 0,49        |  |
| NOS3     | G894T                          | rs1799983  | 5  | 1085/775/1027  | 1,4  | 1,11 | 1,77 | 58,93 | 0,05 | 0,16        |  |
| NOS3     | All in HWE                     |            | 5  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| NOS3     | Intron 4 b>a                   | -          | 7  | 1438/1088/1384 | 1,18 | 0,99 | 1,4  | 41,3  | 0,12 | 0,16        |  |
| NOS3     | All in HWE                     |            | 7  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| SERPINE1 | c,-821_-<br>820insG<br>(4G>5G) | rs1799768  | 4  |                | 0,9  | 0,76 | 1,05 | 14,57 | 0,32 | 0           |  |
| SERPINE1 | All in HWE                     |            | 4  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| SLC2A1   | XbaI(+)>XbaI(-)                | rs841853   | 5  | 568/406/604    | 1,34 | 0,88 | 2,04 | 86,3  | 0    | 0,07        |  |
| SLC2A1   | All in HWE                     |            | 5  |                |      |      |      |       |      |             |  |
| TGFB1    | T869C                          | rs1800470  | 5  | 770/787/1332   | 1,36 | 1,08 | 1,7  | 73,19 | 0    | 0,24        |  |
| TGFB1    | All in HWE                     |            | 4  | 706/727/1103   | 1,47 | 1,24 | 1,75 | 45,66 | 0,14 | 0,15        |  |
| TNF      | -308G>A                        | rs1800629  | 3  |                | 0,9  | 0,69 | 1,19 | 0     | 0,71 | 0,48        |  |
| TNF      | All in HWE                     |            | 2  |                | 0,9  | 0,68 | 1,19 | 0     | 0,41 |             |  |
| VEGFA    | I/D -2549                      | rs35569394 | 4  | 489/300/817    | 1,11 | 0,83 | 1,47 | 69,3  | 0,02 | 0,1         |  |
| VEGFA    | All in HWE                     |            | 4  |                |      |      |      |       |      |             |  |

**Πίνακας 29: Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όλων των πολυμορφισμών για την ύπαρξη συσχέτισης με τη διαβητική νεφροπάθεια σε πάσχοντες και υγιείς.**

| GENE   | VARIANT        | RS        | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE ORG | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | PQ   | PE   |
|--------|----------------|-----------|-------------|--------------------|--------|--------|--------|--------------------|------|------|
| ACE    | I>D            |           | 30          | 3690/4927          | 1,24   | 1,02   | 1,52   | 83,2               | 0    | 0,03 |
| ACE    | All in HWE     | I>D       | 29          | 3283/4695          | 1,26   | 1,02   | 1,55   | 82,87              | 0    | 0,01 |
| ADIPOQ | T45G           | rs2241766 | 3           | 369/511            | 1,25   | 0,38   | 4,03   | 92,12              | 0    | 0,12 |
| ADIPOQ | All in HWE     |           | 3           |                    |        |        |        |                    |      |      |
| AGER   | -374T>A        |           | 3           |                    | 1,4    | 0,84   | 2,34   | 81,78              | 0    | 0,12 |
| AGER   | All in HWE     |           | 3           |                    |        |        |        |                    |      |      |
| AGT    | M235T          | rs699     | 12          | 1399/1759          | 1,17   | 0,87   | 1,58   | 76,47              | 0    | 0,41 |
| AGT    | All in HWE     |           | 12          |                    |        |        |        |                    |      |      |
| AGT    | C3889T (T174M) | rs4762    | 2           | 200/177            | 1,44   | 0,25   | 8,35   | 90,99              | 0    |      |
| AGTR1  | A1166C         | rs5186    | 7           |                    | 1,06   | 0,85   | 1,34   | 0                  | 0,52 | 0,44 |
| AGTR1  | All in HWE     |           | 7           |                    |        |        |        |                    |      |      |
| AKR1B1 | C-106T         | rs759853  | 5           | 450/363            | 1,06   | 0,83   | 1,34   | 0                  | 0,89 | 0,45 |
| AKR1B1 | All in HWE     |           | 5           |                    |        |        |        |                    |      |      |



|                 |                            |            |    |           |      |      |       |       |      |      |
|-----------------|----------------------------|------------|----|-----------|------|------|-------|-------|------|------|
| <b>APOE</b>     | E3>e2/e4                   |            | 7  | 1109/1371 | 1,68 | 1,11 | 2,52  | 73,91 | 0    | 0,14 |
| <b>APOE</b>     | All in HWE                 |            | 7  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>CCL2</b>     | -2518 A>G                  | rs1024611  | 4  | 358/750   | 0,87 | 0,66 | 1,15  | 31,08 | 0,23 | 0,03 |
| <b>CCL2</b>     | All in HWE                 |            | 3  | 300/556   | 0,93 | 0,69 | 1,26  | 29,5  | 0,24 | 0,12 |
| <b>ENPP1</b>    | K173Q (A>C)                | rs1044498  | 3  | 879/815   | 1,03 | 0,86 | 1,24  | 0     | 0,79 | 0,15 |
| <b>ENPP1</b>    | All in HWE                 |            | 3  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>ESR1</b>     | A>G                        | rs7774230  | 3  | 1728/1542 | 1,01 | 0,9  | 1,14  | 0     | 0,97 | 0,28 |
| <b>ESR1</b>     | All in HWE                 |            | 3  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>ESR1</b>     | G/A                        | rs3020411  | 3  | 0,7740508 | 0,55 | 1,09 | 81,29 | 0     | 0    | 0,44 |
| <b>ESR1</b>     | All in HWE                 |            |    |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>IL10</b>     | -592 C>A                   | rs1800872  | 3  | 639/873   | 0,86 | 0,29 | 2,55  | 92,02 | 0    | 0,34 |
| <b>IL10</b>     | All in HWE                 |            | 2  | 615/848   | 0,65 | 0,16 | 2,63  | 95,9  | 0    |      |
| <b>IL10</b>     | -1082 A>G                  | rs1800896  | 4  | 626/999   | 1,07 | 0,89 | 1,28  | 0     | 0,72 | 0,43 |
| <b>IL10</b>     | All in HWE                 |            | 1  | 515/748   | 1,05 | 0,86 | 1,28  | na    | na   | na   |
| <b>MTHFR</b>    | C677T                      |            | 13 | 1507/2503 | 1,68 | 1,15 | 2,47  | 88,17 | 0    | 0,35 |
| <b>MTHFR</b>    | All in HWE                 |            | 7  |           | 1,21 | 0,86 | 1,7   | 69,13 | 0    | 0,32 |
| <b>NOS3</b>     | G894T                      | rs1799983  | 8  | 1874/2122 | 1,96 | 1,35 | 2,84  | 83    | 0    | 0,01 |
| <b>NOS3</b>     | All in HWE                 |            | 7  | 1826/1852 | 1,84 | 1,26 | 2,7   | 83,62 | 0    | 0,04 |
| <b>NOS3</b>     | Intron 4 b>a               | -          | 11 | 1918/2210 | 1,23 | 0,99 | 1,52  | 41    | 0,08 | 0,45 |
| <b>NOS3</b>     | All in HWE                 |            | 11 |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>NOS3</b>     | T-786C                     | rs2070744  | 6  | 1162/1527 | 1,29 | 0,95 | 1,76  | 67,17 | 0,01 | 0,48 |
| <b>NOS3</b>     | All in HWE                 |            | 6  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>PON1</b>     | Q192R                      | rs662      | 3  | 156/480   | 0,97 | 0,69 | 1,35  | 0     | 0,57 | 0,29 |
| <b>PON1</b>     | All in HWE                 |            | 3  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>PON1</b>     | Leu54Met                   | rs854560   | 3  | 154/480   | 1,15 | 0,84 | 1,59  | 0     | 0,63 | 0,11 |
| <b>PON1</b>     | All in HWE                 |            | 3  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>PPARG</b>    | Pro12Ala                   | rs1801282  | 4  | 1434/1572 | 1,15 | 0,73 | 1,84  | 46,9  | 0,13 | 0,13 |
| <b>PPARG</b>    | All in HWE                 |            | 3  | 1391/1529 | 1,15 | 0,68 | 1,93  | 64,44 | 0,06 | 0,13 |
| <b>SERPINE1</b> | c,-821_-820insG<br>(4G>5G) | rs1799768  | 5  | 622/659   | 0,92 | 0,74 | 1,13  | 9,02  | 0,36 | 0,07 |
| <b>SERPINE1</b> | All in HWE                 |            | 5  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>SLC2A1</b>   | Xbal(+)>Xbal(-)            | rs841853   | 5  | 568/604   | 1,57 | 0,88 | 2,81  | 85,77 | 0    | 0,15 |
| <b>SLC2A1</b>   | All in HWE                 |            | 5  |           |      |      |       |       |      |      |
| <b>TCF7L2</b>   | C>T                        | rs7903146  | 4  | 1262/2526 | 2,19 | 1,69 | 2,83  | 70,75 | 0,02 | 0,44 |
| <b>TCF7L2</b>   | All in HWE                 |            | 3  | 685/1930  | 2,46 | 2    | 3,01  | 27,03 | 0,25 | 0,43 |
| <b>TGFB1</b>    | T869C                      | rs1800470  | 6  | 814/1450  | 1,3  | 0,86 | 1,96  | 83,64 | 0    | 0,18 |
| <b>TGFB1</b>    | All in HWE                 |            | 4  | 706/1103  | 1,73 | 1,46 | 2,04  | 0     | 0,41 | 0,21 |
| <b>TNF</b>      | -308G>A                    | rs1800629  | 5  |           | 1    | 0,69 | 1,45  | 21,44 | 0,28 | 0,36 |
| <b>TNF</b>      | All in HWE                 |            | 4  |           | 1    | 0,66 | 1,53  | 41,08 | 0,17 | 0,33 |
| <b>VEGFA</b>    | I/D -2549                  | rs35569394 | 4  | 489/817   | 1,18 | 0,78 | 1,77  | 70,91 | 0,02 | 0,09 |
| <b>VEGFA</b>    | All in HWE                 |            | 4  |           |      |      |       |       |      |      |

**Πίνακας 30:** Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όλων των πολυμορφισμών για την ύπαρξη συσχέτισης με τη διαβητική νεφροπάθεια σε πάσχοντες και διαβητικούς με βάση την κατανομή των αλληλομόρφων.

| GENE   | VARIANT   | RS         | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | Het. P-value <sup>1</sup> | PE (1-tailed) |
|--------|-----------|------------|-------------|--------------------|-------|--------|--------|--------------------|---------------------------|---------------|
| -      |           | rs4972593  | 4           | 1582/3499          | 1.231 | 1.061  | 1.428  | 27.215             | 0.249                     | 0.03          |
| ACE    | I>D       |            | 7           | 1847/2402          | 1.113 | 0.982  | 1.261  | 41.078             | 0.117                     | 0.26          |
| ACE    | T8968C    | rs4311     | 3           | 1042/1123          | 0.863 | 0.758  | 0.983  | 14.88              | 0.309                     | 0.27          |
| ACE    | T-3892C   | rs1800764  | 3           | 1042/1123          | 1.145 | 0.944  | 1.388  | 60.66              | 0.079                     | 0.08          |
| ACE    |           | rs4366     | 3           | 1042/1123          | 1.122 | 0.921  | 1.367  |                    |                           | 0.18          |
| ACE    |           | rs12449782 | 3           | 1042/1123          | 1.147 | 0.969  | 1.357  |                    |                           | 0.1           |
| ADD1   |           | rs2285084  | 3           | 1176/1323          | 0.879 | 0.664  | 1.163  | 74.063             | 0.021                     | 0.18          |
| ADD1   |           | rs4961     | 3           | 1176/1323          | 0.887 | 0.688  | 1.145  | 68.636             | 0.041                     | 0.15          |
| ADD1   |           | rs17777371 | 3           | 1176/1323          | 0.928 | 0.721  | 1.196  | 21.862             | 0.278                     | 0.2           |
| ADD2   |           | rs2287099  | 3           | 1176/1323          | 0.954 | 0.837  | 1.088  | 0                  | 0.860                     | 0.08          |
| ADD2   |           | rs2287095  | 3           | 1176/1323          | 1.010 | 0.888  | 1.149  | 0                  | 0.468                     | 0.44          |
| ADD3   |           | rs12268910 | 3           | 1176/1323          | 1.005 | 0.816  | 1.237  | 47.906             | 0.147                     | 0.2           |
| ADD3   |           | rs3731566  | 3           | 1176/1323          | 0.986 | 0.881  | 1.104  | 0                  | 0.615                     | 0.34          |
| ADIPOQ | T45G      | rs2241766  | 5           | 1809/2236          | 1.085 | 0.947  | 1.243  | 0                  | 0.703                     | 0.08          |
| ADIPOQ | G276T     | rs1501299  | 6           | 2247/2676          | 1.091 | 0.973  | 1.223  | 36.898             | 0.160                     | 0.21          |
| ADIPOQ | -11426A>G | rs16861194 | 5           | 2073/2166          | 0.980 | 0.857  | 1.120  | 0                  | 0.657                     | 0.01          |
| ADIPOQ | -11391G>A | rs17300539 | 6           | 2629/3039          | 1.183 | 1.035  | 1.352  | 0                  | 0.455                     | 0.19          |
| ADIPOQ | -11377C/G | rs266729   | 5           | 2051/2440          | 0.929 | 0.845  | 1.021  | 0                  | 0.806                     | 0.06          |

|                |                      |            |   |           |       |       |       |        |         |       |
|----------------|----------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|---------|-------|
| <b>ADIPOQ</b>  | Y111H and +2019 delA |            | 3 | 1057/1127 | 1.050 | 0.847 | 1.301 | 66.443 | 0.051   | 0.25  |
| <b>ADORA3</b>  |                      | rs35511654 | 3 | 1176/1323 | 1.079 | 0.916 | 1.271 | 0      | 0.817   | 0.27  |
| <b>ADORA3</b>  |                      | rs2229155  | 3 | 1176/1323 | 0.984 | 0.849 | 1.140 | 0      | 0.719   | 0.14  |
| <b>ADORA3</b>  |                      | rs1415792  | 3 | 1176/1323 | 0.942 | 0.814 | 1.090 | 0      | 0.873   | 0.44  |
| <b>ADRA1A</b>  |                      | rs1383914  | 3 | 1176/1323 | 1.099 | 0.960 | 1.258 | 30.895 | 0.235   | 0.41  |
| <b>ADRA1A</b>  |                      | rs1048101  | 3 | 1176/1323 | 0.938 | 0.760 | 1.158 | 70.808 | 0.033   | 0.37  |
| <b>ADRA1B</b>  |                      | rs3729604  | 3 | 1176/1323 | 0.962 | 0.816 | 1.134 | 18.031 | 0.295   | 0.24  |
| <b>ADRA1D</b>  |                      | rs2236554  | 3 | 1176/1323 | 0.931 | 0.829 | 1.046 | 0      | 0.931   | 0.004 |
| <b>ADRA1D</b>  |                      | rs709024   | 3 | 1176/1323 | 1.025 | 0.915 | 1.148 | 0      | 0.977   | 0.001 |
| <b>ADRA2A</b>  |                      | rs553668   | 3 | 1176/1323 | 1.003 | 0.864 | 1.164 | 0      | 0.945   | 0.03  |
| <b>ADRB1</b>   |                      | rs1801253  | 3 | 1176/1323 | 1.052 | 0.880 | 1.256 | 48.654 | 0.143   | 0.19  |
| <b>ADRB1</b>   |                      | rs1801252  | 3 | 1176/1323 | 1.015 | 0.871 | 1.182 | 2.422  | 0.359   | 0.48  |
| <b>ADRB2</b>   |                      | rs1042718  | 3 | 1176/1323 | 1.022 | 0.879 | 1.188 | 0      | 0.601   | 0.09  |
| <b>ADRB2</b>   |                      | rs1042713  | 3 | 1176/1323 | 1.090 | 0.971 | 1.223 | 0      | 0.891   | 0.09  |
| <b>ADRBK1</b>  |                      | rs2071007  | 3 | 1176/1323 | 1.094 | 0.904 | 1.323 | 0      | 0.697   | 0.28  |
| <b>ADRBK2</b>  |                      | rs3817819  | 3 | 1176/1323 | 1.068 | 0.941 | 1.212 | 14.036 | 0.312   | 0.45  |
| <b>AGPAT2</b>  |                      | ss95211016 | 3 | 1176/1323 | 0.658 | 0.316 | 1.371 | 0      | 0.448   | 0.21  |
| <b>AGPAT2</b>  |                      | rs9411215  | 3 | 1176/1323 | 1.090 | 0.967 | 1.229 | 0      | 0.539   | 0.06  |
| <b>AGPAT2</b>  |                      | rs4880119  | 3 | 1176/1323 | 1.107 | 0.955 | 1.284 | 0      | 0.566   | 0.27  |
| <b>AGPAT2</b>  |                      | rs6951     | 3 | 1176/1323 | 1.031 | 0.901 | 1.180 | 0      | 0.955   | 0.03  |
| <b>AGPAT2</b>  |                      | rs10320    | 3 | 1176/1323 | 1.083 | 0.943 | 1.243 | 0      | 0.536   | 0.004 |
| <b>AGT</b>     | M235T                | rs699      | 6 | 2097/2371 | 1.038 | 0.935 | 1.153 | 24.73  | 0.249   | 0.49  |
| <b>AGT</b>     |                      | rs2478522  | 3 | 1176/1323 | 0.977 | 0.795 | 1.202 |        |         | 0.12  |
| <b>AGT</b>     |                      | rs3827749  | 3 | 1176/1323 | 1.038 | 0.903 | 1.194 |        |         | 0.35  |
| <b>AGTR1</b>   | A1166C               | rs5186     | 3 | 1057/1127 | 1,00  | 0,862 | 1,161 |        |         | 0.45  |
| <b>AGTR1</b>   |                      | rs1492078  | 3 | 1057/1127 | 1.076 | 0.950 | 1.219 |        |         | 0.26  |
| <b>AGTR1</b>   |                      | rs275653   | 3 | 1057/1127 | 0.970 | 0.769 | 1.222 |        |         | 0.32  |
| <b>AGTR1</b>   |                      | rs2276736  | 3 | 1057/1127 | 1.046 | 0.923 | 1.186 |        |         | 0.41  |
| <b>AGTR1</b>   |                      | rs1800766  | 3 | 1057/1127 | 0.913 | 0.774 | 1.077 |        |         | 0.44  |
| <b>AGTR1</b>   |                      | rs5182     | 3 | 1057/1127 | 0.947 | 0.840 | 1.068 |        |         | 0.08  |
| <b>AKR1B1</b>  | (CA)n                |            | 7 | 835/574   | 1.154 | 0.910 | 1.464 | 37.078 | 0.146   | 0.001 |
| <b>AKR1B1</b>  |                      | rs2361634  | 3 | 1176/1323 | 0.788 | 0.552 | 1.125 | 49.527 | 0.138   | 0.18  |
| <b>AKR1B1</b>  |                      | rs5918764  | 3 | 1176/1323 | 1.076 | 0.617 | 1.876 | 85.886 | < 0.001 | 0.42  |
| <b>AKR1B1</b>  |                      | ss95212308 | 3 | 1176/1323 | 1.041 | 0.834 | 1.300 | 0      | 0.825   | 0.17  |
| <b>AKR1B10</b> |                      | rs4732035  | 3 | 1176/1323 | 1.034 | 0.914 | 1.171 | 0      | 0.600   | 0.48  |

|                  |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>AKR1B10</b>   | rs10350593 | 3 | 1176/1323 | 0.917 | 0.776 | 1.084 | 42.287 | 0.177 | 0.48 |
| <b>AKR1B10</b>   | rs10378078 | 3 | 1176/1323 | 0.899 | 0.729 | 1.108 | 0      | 0.650 | 0.04 |
| <b>AKR1B10</b>   | rs2303312  | 3 | 1176/1323 | 1.115 | 0.698 | 1.781 | 0      | 0.485 | 0.18 |
| <b>AKR1B10</b>   | rs10373019 | 3 | 1176/1323 | 1.014 | 0.904 | 1.138 | 0      | 0.516 | 0.19 |
| <b>AKR1B10</b>   | rs7800848  | 3 | 1176/1323 | 1.098 | 0.982 | 1.229 | 0      | 0.698 | 0.08 |
| <b>ALOX12</b>    | rs1126667  | 3 | 1176/1323 | 1.006 | 0.801 | 1.263 | 74.63  | 0.019 | 0.12 |
| <b>ALOX12</b>    | rs434473   | 3 | 1176/1323 | 1.020 | 0.792 | 1.315 | 79.548 | 0.008 | 0.14 |
| <b>ALOX5</b>     | rs2303885  | 3 | 1176/1323 | 0.987 | 0.850 | 1.146 | 0      | 0.524 | 0.26 |
| <b>ALOX5</b>     | rs2029253  | 3 | 1176/1323 | 1.011 | 0.863 | 1.185 | 48.215 | 0.145 | 0.13 |
| <b>ALOX5</b>     | rs10900215 | 3 | 1176/1323 | 0.995 | 0.859 | 1.153 | 0      | 0.823 | 0.14 |
| <b>ALOX5</b>     | rs3740107  | 3 | 1176/1323 | 0.934 | 0.748 | 1.167 | 64.187 | 0.061 | 0.24 |
| <b>ANG</b>       | ss76866573 | 3 | 1176/1323 | 0.841 | 0.657 | 1.077 | 0      | 0.617 | 0.05 |
| <b>ANGPT1</b>    | rs6469108  | 3 | 1176/1323 | 1.019 | 0.911 | 1.139 | 0      | 0.799 | 0.1  |
| <b>ANGPT1</b>    | ss95210423 | 3 | 1176/1323 | 0.915 | 0.786 | 1.064 | 12.319 | 0.320 | 0.33 |
| <b>ANGPT1</b>    | rs2507799  | 3 | 1176/1323 | 1.033 | 0.921 | 1.158 | 0      | 0.862 | 0.49 |
| <b>ANGPT2</b>    | ss95210423 | 3 | 1176/1323 | 1.062 | 0.841 | 1.341 | 0      | 0.575 | 0.18 |
| <b>ANGPT2</b>    | rs3020221  | 3 | 1176/1323 | 1.035 | 0.922 | 1.162 | 0      | 0.418 | 0.39 |
| <b>ANGPT2</b>    | rs1961222  | 3 | 1176/1323 | 1.045 | 0.928 | 1.177 | 0      | 0.577 | 0.44 |
| <b>ANGPT2</b>    | rs1982386  | 3 | 1176/1323 | 1.002 | 0.881 | 1.139 | 0      | 0.935 | 0.25 |
| <b>APM1_5062</b> |            | 3 | 1057/1127 | 1.042 | 0.683 | 1.590 | 26.413 | 0.257 | 0.17 |
| <b>APOD</b>      | rs4651     | 3 | 1057/1127 | 1.046 | 0.924 | 1.185 | 0      | 0.607 | 0.43 |
| <b>APOD</b>      | rs7659     | 3 | 1057/1127 | 0.905 | 0.795 | 1.030 | 0      | 0.424 | 0.38 |
| <b>APOD</b>      | rs4677691  | 3 | 1057/1127 | 1.024 | 0.882 | 1.188 | 0      | 0.576 | 0.19 |
| <b>APOD</b>      | rs1568566  | 3 | 1057/1127 | 0.881 | 0.751 | 1.034 | 0      | 0.784 | 0.29 |
| <b>APOD</b>      | rs1464504  | 3 | 1057/1127 | 0.920 | 0.807 | 1.050 | 0      | 0.845 | 0.2  |
| <b>APOD</b>      | rs6605336  | 3 | 1057/1127 | 0.915 | 0.745 | 1.124 | 0      | 0.952 | 0.1  |
| <b>ATF2</b>      | rs2302663  | 3 | 1176/1323 | 1.234 | 0.810 | 1.879 | 66.74  | 0.049 | 0.31 |
| <b>ATP1A2</b>    | rs2854248  | 3 | 1176/1323 | 0.991 | 0.810 | 1.212 | 66.02  | 0.053 | 0.42 |
| <b>ATP1A2</b>    | rs1023420  | 3 | 1176/1323 | 1.080 | 0.828 | 1.409 | 69.326 | 0.038 | 0.28 |
| <b>ATP1A2</b>    | rs4017977  | 3 | 1176/1323 | 1.009 | 0.871 | 1.168 | 0      | 0.985 | 0.17 |
| <b>ATP1B1</b>    | rs1892094  | 3 | 1176/1323 | 1.009 | 0.902 | 1.128 | 0      | 0.858 | 0.38 |
| <b>ATP1B1</b>    | rs1200157  | 3 | 1176/1323 | 0.939 | 0.838 | 1.052 | 0      | 0.426 | 0.12 |
| <b>ATP1B1</b>    | rs1200138  | 3 | 1176/1323 | 0.986 | 0.747 | 1.302 | 77.453 | 0.012 | 0.09 |
| <b>ATP1B2</b>    | ss95213588 | 3 | 1176/1323 | 0.938 | 0.755 | 1.165 | 0      | 0.797 | 0.4  |
| <b>ATP1B2</b>    | rs1642763  | 3 | 1176/1323 | 1.173 | 1.027 | 1.340 | 0      | 0.448 | 0.14 |

|                   |  |            |   |           |       |       |        |        |       |      |
|-------------------|--|------------|---|-----------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| <b>ATP1B2</b>     |  | rs1642764  | 3 | 1176/1323 | 1.145 | 1.024 | 1.280  | 0      | 0.814 | 0.07 |
| <b>ATP2A2</b>     |  | ss95213588 | 3 | 1176/1323 | 0.935 | 0.743 | 1.175  | 0      | 0.980 | 0.24 |
| <b>ATP2A2</b>     |  | ss95212412 | 3 | 1176/1323 | 1.083 | 0.877 | 1.337  | 0      | 0.433 | 0.1  |
| <b>ATP2A3</b>     |  | rs1062683  | 3 | 1176/1323 | 1.184 | 1.022 | 1.372  | 0      | 0.541 | 0.3  |
| <b>ATP2A3</b>     |  | rs8068346  | 3 | 1176/1323 | 1.174 | 1.002 | 1.377  | 0      | 0.391 | 0.3  |
| <b>ATP2A3</b>     |  | rs1043246  | 3 | 1176/1323 | 1.008 | 0.868 | 1.171  | 0      | 0.875 | 0.48 |
| <b>BIRC2</b>      |  | ss95212545 | 3 | 1176/1323 | 1.154 | 0.941 | 1.415  | 0      | 0.464 | 0.43 |
| <b>CCR5</b>       | -59029 A>G                               | rs1799987  | 4 | 1732/2196 | 1.041 | 0.867 | 1.250  | 75.114 | 0.007 | 0.13 |
| <b>CCR5</b>       | G>T                                      | rs2734648  | 3 | 1176/1323 | 1,11  | 0,93  | 1,32   |        |       | 0,25 |
| <b>CD36</b>       |  | rs3173798  | 3 | 1176/1323 | 1.023 | 0.813 | 1.288  | 0      | 0.892 | 0.46 |
| <b>CD36</b>       |  | rs3173803  | 3 | 1176/1323 | 1.111 | 0.993 | 1.242  | 0      | 0.445 | 0.07 |
| <b>CD36</b>       |  | ss95212623 | 3 | 1176/1323 | 1.101 | 0.196 | 6.181  | 0      | 0.747 | -    |
| <b>CD36</b>       |  | ss95210901 | 3 | 1176/1323 | 2.590 | 0.365 | 18.403 | 0      | 0.900 | -    |
| <b>CDKN2A/B</b>   |  | rs10811661 | 4 | 2814/2716 | 1.081 | 0.864 | 1.351  | 76.76  | 0.005 | 0.19 |
| <b>CNDP1</b>      | [CTG] <sub>5</sub> >[CTG] <sub>6/7</sub> | D18S880    | 4 |           | 1.032 | 0.929 | 1.147  | 0%     | 0.754 | 0.03 |
| <b>CTGF</b>       |  | rs12529636 | 3 | 1176/1323 | 1.027 | 0.831 | 1.270  | 18.329 | 0.294 | 0.46 |
| <b>CTGF</b>       |  | rs9493150  | 3 | 1176/1323 | 1.048 | 0.925 | 1.188  | 0      | 0.464 | 0.47 |
| <b>CYP2E1</b>     |  | ss95211433 | 3 | 1176/1323 | 0.846 | 0.360 | 1.988  | 0      | 0.469 | -    |
| <b>CYP2E1</b>     |  | rs2480256  | 3 | 1176/1323 | 1.018 | 0.800 | 1.295  | 67.036 | 0.048 | 0.01 |
| <b>CYP2E1</b>     |  | rs6413419  | 3 | 1176/1323 | 0.930 | 0.628 | 1.378  | 0      | 0.854 | 0.49 |
| <b>CYP2E1</b>     |  | rs915908   | 3 | 1176/1323 | 1.105 | 0.931 | 1.311  | 12.399 | 0.319 | 0.19 |
| <b>DGKA</b>       |  | rs7297871  | 3 | 1176/1323 | 1.005 | 0.851 | 1.187  | 28.025 | 0.249 | 0.31 |
| <b>DGKA</b>       |  | rs2291615  | 3 | 1176/1323 | 0.995 | 0.878 | 1.129  | 0      | 0.403 | 0.35 |
| <b>DRD1</b>       |  | rs5326     | 3 | 1176/1323 | 0.884 | 0.753 | 1.038  | 0      | 0.941 | 0.08 |
| <b>DRD1</b>       |  | rs4532     | 3 | 1176/1323 | 1.029 | 0.888 | 1.193  | 37.614 | 0.201 | 0.38 |
| <b>DRD2</b>       |  | rs12363125 | 3 | 1176/1323 | 1.012 | 0.904 | 1.134  | 0      | 0.789 | 0.44 |
| <b>DRD2</b>       |  | rs2283265  | 3 | 1176/1323 | 0.981 | 0.844 | 1.141  | 0      | 0.776 | 0.47 |
| <b>ECE2</b>       |  | rs1687230  | 3 | 1057/1127 | 0.978 | 0.859 | 1.114  | 12.003 | 0.321 | 0.21 |
| <b>ECE2_18550</b> |  |            | 3 | 1057/1127 | 0.993 | 0.867 | 1.138  | 0      | 0.480 | 0.09 |
| <b>ECE2</b>       |  | rs3892286  | 3 | 1057/1127 | 0.961 | 0.825 | 1.119  | 0      | 0.501 | 0.03 |
| <b>ECE2_4032</b>  |  |            | 3 | 1057/1127 | 1.463 | 0.282 | 7.603  | 0      | 0.946 |      |
| <b>EDN1</b>       |  | rs2070699  | 3 | 1176/1323 | 1.085 | 0.917 | 1.283  | 54.823 | 0.109 | 0.22 |
| <b>EDN1</b>       |  | rs1800543  | 3 | 1176/1323 | 0.977 | 0.828 | 1.154  | 33.763 | 0.221 | 0.37 |
| <b>EDN1</b>       |  | rs5369     | 3 | 1176/1323 | 1.189 | 0.962 | 1.470  | 29.96  | 0.240 | 0.43 |
| <b>EDN1</b>       |  | rs1794849  | 3 | 1176/1323 | 1.158 | 1.023 | 1.310  | 0      | 0.615 | 0.08 |

|                     |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|---------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>EDN1</b>         | rs1629862  | 3 | 1176/1323 | 1.197 | 0.973 | 1.472 | 26.087 | 0.258 | 0.42 |
| <b>EDN2</b>         | rs11210280 | 3 | 1176/1323 | 0.896 | 0.639 | 1.256 | 82     | 0.004 | 0.20 |
| <b>EDN2</b>         | rs6674101  | 3 | 1176/1323 | 0.995 | 0.809 | 1.223 | 61.572 | 0.074 | 0.1  |
| <b>EDN2</b>         | rs11572342 | 3 | 1176/1323 | 1.470 | 0.786 | 2.747 | 0      | 0.408 | 0.37 |
| <b>EDN2</b>         | rs5800     | 3 | 1176/1323 | 0.982 | 0.733 | 1.316 | 70.927 | 0.032 | 0.32 |
| <b>EDN2</b>         | rs11210278 | 3 | 1176/1323 | 0.894 | 0.643 | 1.243 | 81.481 | 0.005 | 0.23 |
| <b>EDN3</b>         | rs11570357 | 3 | 1176/1323 | 1.109 | 0.782 | 1.572 | 0      | 0.652 | 0.3  |
| <b>EGF</b>          | rs10002971 | 3 | 1176/1323 | 0.990 | 0.877 | 1.118 | 0      | 0.615 | 0.49 |
| <b>EGFR</b>         | rs2072454  | 3 | 1176/1323 | 1.037 | 0.889 | 1.210 | 47.117 | 0.151 | 0.29 |
| <b>EGFR</b>         | rs13222549 | 3 | 1176/1323 | 1.081 | 0.962 | 1.214 | 0      | 0.581 | 0.18 |
| <b>EGFR</b>         | rs2692456  | 3 | 1176/1323 | 1.063 | 0.920 | 1.227 | 0      | 0.373 | 0.24 |
| <b>EHHADH_19809</b> |            | 3 | 1057/1127 | 0.806 | 0.288 | 2.256 | 0      | 0.547 | 0.46 |
| <b>EHHADH</b>       | rs11919970 | 3 | 1057/1127 | 1.038 | 0.702 | 1.534 | 61.045 | 0.077 | 0.14 |
| <b>EHHADH_62892</b> |            | 3 | 1057/1127 | 0.798 | 0.417 | 1.530 | 0      | 0.463 | 0.01 |
| <b>EHHADH_62901</b> |            | 3 | 1057/1127 | 0.888 | 0.423 | 1.866 | 0      | 0.448 | 0.24 |
| <b>ENO1</b>         | rs2071412  | 3 | 1176/1323 | 0.898 | 0.789 | 1.021 | 0      | 0.713 | 0.16 |
| <b>ENO1</b>         | rs2781066  | 3 | 1176/1323 | 0.981 | 0.849 | 1.133 | 0      | 0.680 | 0.21 |
| <b>ENO1</b>         | rs2038904  | 3 | 1176/1323 | 0.926 | 0.800 | 1.073 | 0      | 0.851 | 0.47 |
| <b>ENO2</b>         | rs3213434  | 3 | 1176/1323 | 1.010 | 0.892 | 1.142 | 0      | 0.981 | 0.09 |
| <b>ENO2</b>         | rs1061223  | 3 | 1176/1323 | 0.850 | 0.678 | 1.065 | 60.753 | 0.078 | 0.2  |
| <b>FGF1</b>         | rs34002    | 3 | 1176/1323 | 0.960 | 0.855 | 1.077 | 5.51   | 0.347 | 0.07 |
| <b>FGFR1</b>        | rs2280846  | 3 | 1176/1323 | 0.978 | 0.698 | 1.371 | 69.605 | 0.037 | 0.44 |
| <b>FGFR1</b>        | rs3925     | 3 | 1176/1323 | 1.026 | 0.896 | 1.174 | 0      | 0.463 | 0.12 |
| <b>FGFR1</b>        | rs4647905  | 3 | 1176/1323 | 1.007 | 0.878 | 1.156 | 0      | 0.577 | 0.03 |
| <b>FGFR2</b>        | rs2278202  | 3 | 1176/1323 | 1.028 | 0.919 | 1.150 | 0      | 0.619 | 0.39 |
| <b>FGFR2</b>        | rs3135810  | 3 | 1176/1323 | 0.976 | 0.842 | 1.131 | 0      | 0.617 | 0.42 |
| <b>FGFR2</b>        | rs1047100  | 3 | 1176/1323 | 0.960 | 0.843 | 1.095 | 0      | 0.742 | 0.3  |
| <b>FLT1</b>         | rs2296284  | 3 | 1176/1323 | 0.995 | 0.840 | 1.179 | 49.573 | 0.138 | 0.17 |
| <b>FLT1</b>         | rs3751395  | 3 | 1176/1323 | 1.072 | 0.958 | 1.200 | 0      | 0.617 | 0.41 |
| <b>FLT1</b>         | rs9551471  | 3 | 1176/1323 | 0.916 | 0.809 | 1.036 | 0      | 0.474 | 0    |
| <b>FLT4</b>         | rs2242221  | 3 | 1176/1323 | 1.140 | 1.006 | 1.292 | 0      | 0.381 | 0.43 |
| <b>FLT4</b>         | rs399108   | 3 | 1176/1323 | 1.108 | 0.972 | 1.261 | 25.828 | 0.260 | 0.4  |
| <b>FN1</b>          | rs2577289  | 3 | 1176/1323 | 1.053 | 0.840 | 1.321 | 66.265 | 0.052 | 0.41 |
| <b>FN1</b>          | rs7592898  | 3 | 1176/1323 | 0.986 | 0.796 | 1.223 | 71.325 | 0.031 | 0.02 |
| <b>FN1</b>          | rs1053238  | 3 | 1176/1323 | 0.979 | 0.802 | 1.195 | 66.67  | 0.050 | 0.01 |
| <b>FN1</b>          | rs1250203  | 3 | 1176/1323 | 0.992 | 0.817 | 1.204 | 11.095 | 0.325 | 0.29 |

|                  |            |   |           |       |       |       |        |       |       |
|------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| <b>FN1</b>       | rs2289200  | 3 | 1176/1323 | 1.007 | 0.890 | 1.141 | 0      | 0.700 | 0.49  |
| <b>GAPD</b>      | rs2886093  | 3 | 1176/1323 | 0.949 | 0.847 | 1.064 | 0      | 0.587 | 0.1   |
| <b>GATA2</b>     | rs2713603  | 3 | 1176/1323 | 1.034 | 0.849 | 1.259 | 65.791 | 0.054 | 0.46  |
| <b>GATA2</b>     | rs2713604  | 3 | 1176/1323 | 0.920 | 0.816 | 1.038 | 4.862  | 0.350 | 0.26  |
| <b>GATA2</b>     | rs3803     | 3 | 1176/1323 | 0.950 | 0.826 | 1.093 | 0      | 0.401 | 0.39  |
| <b>GATA3</b>     | rs2277228  | 3 | 1176/1323 | 0.993 | 0.887 | 1.111 | 0      | 0.981 | 0.49  |
| <b>GATA3</b>     | ss95210827 | 3 | 1176/1323 | 0.977 | 0.719 | 1.326 | 0      | 0.570 | 0.41  |
| <b>GATA4</b>     | rs2409814  | 3 | 1176/1323 | 0.939 | 0.803 | 1.099 | 47.096 | 0.151 | 0.23  |
| <b>GATA4</b>     | rs10503425 | 3 | 1176/1323 | 0.998 | 0.860 | 1.158 | 0      | 0.713 | 0.002 |
| <b>GATA4</b>     | rs3729851  | 3 | 1176/1323 | 0.960 | 0.785 | 1.174 | 28.859 | 0.245 | 0.46  |
| <b>GATA4</b>     | rs12156163 | 3 | 1176/1323 | 0.997 | 0.867 | 1.146 | 0      | 0.892 | 0.36  |
| <b>GCG</b>       | rs5645     | 3 | 1176/1323 | 0.754 | 0.482 | 1.179 | 0      | 0.965 | 0.35  |
| <b>GCG</b>       | rs6732914  | 3 | 1176/1323 | 0.821 | 0.538 | 1.255 | 0      | 0.903 | 0.4   |
| <b>GCGR</b>      | rs1801483  | 3 | 1176/1323 | 1.416 | 0.445 | 4.506 | 50.481 | 0.133 | 0.4   |
| <b>GLO1</b>      | rs2736654  | 3 | 1176/1323 | 0.942 | 0.841 | 1.055 | 0      | 0.682 | 0.5   |
| <b>GLO1</b>      | rs7769206  | 3 | 1176/1323 | 1.221 | 1.019 | 1.465 | 0      | 0.734 | 0.07  |
| <b>GLO1</b>      | rs1049346  | 3 | 1176/1323 | 1.027 | 0.875 | 1.205 | 50.335 | 0.134 | 0.46  |
| <b>GPD2</b>      | rs2116665  | 3 | 1176/1323 | 1.084 | 0.947 | 1.240 | 21.208 | 0.281 | 0.07  |
| <b>GPD2</b>      | ss95212205 | 3 | 1176/1323 | 0.923 | 0.748 | 1.138 | 49.01  | 0.141 | 0.43  |
| <b>GPD2</b>      | ss95213202 | 3 | 1176/1323 | 1.267 | 0.621 | 2.587 | 51.316 | 0.128 | 0.36  |
| <b>GPD2</b>      | rs297581   | 3 | 1176/1323 | 0.938 | 0.838 | 1.051 | 0      | 0.884 | 0.4   |
| <b>HAGH</b>      | rs238678   | 3 | 1176/1323 | 1.070 | 0.917 | 1.250 | 0      | 0.403 | 0.32  |
| <b>HAGH</b>      | rs238679   | 3 | 1176/1323 | 1.116 | 0.961 | 1.297 | 15.428 | 0.307 | 0.02  |
| <b>HAGH</b>      | rs2076452  | 3 | 1176/1323 | 1.205 | 0.971 | 1.496 | 63.517 | 0.065 | 0.37  |
| <b>HNFA4</b>     | rs1884614  | 3 | 1176/1323 | 1.084 | 0.882 | 1.333 | 49.45  | 0.138 | 0.37  |
| <b>HNFA4</b>     | rs2144908  | 3 | 1176/1323 | 1.079 | 0.902 | 1.291 | 33.372 | 0.223 | 0.39  |
| <b>HNFA4</b>     | rs3818247  | 3 | 1176/1323 | 1.044 | 0.924 | 1.180 | 8.285  | 0.336 | 0.17  |
| <b>HRG_11718</b> | rs2228243  | 3 | 1057/1127 | 0.992 | 0.849 | 1.159 | 0      | 0.718 | 0.32  |
| <b>HRG_12041</b> | rs1042445  | 3 | 1057/1127 | 0.954 | 0.830 | 1.096 | 0      | 0.817 | 0.35  |
| <b>HRG_12177</b> | rs1042464  | 3 | 1057/1127 | 1.033 | 0.903 | 1.180 | 19.974 | 0.287 | 0.43  |
| <b>HRG_3190</b>  |            | 3 | 1057/1127 | 1.176 | 0.696 | 1.987 | 23.446 | 0.271 | 0.34  |
| <b>HRG_6163</b>  | rs3733011  | 3 | 1057/1127 | 1.039 | 0.859 | 1.257 | 0      | 0.518 | 0.29  |
| <b>HRG_7230</b>  | rs9898     | 3 | 1057/1127 | 1.024 | 0.899 | 1.167 | 0      | 0.981 | 0.32  |
| <b>HSD11B2</b>   | rs5479     | 3 | 1176/1323 | 1.089 | 0.831 | 1.426 | 0      | 0.600 | 0.29  |
| <b>IGF1R</b>     | rs2229765  | 3 | 1176/1323 | 0.920 | 0.749 | 1.129 | 69.725 | 0.037 | 0.19  |
| <b>IGF1R</b>     | rs2593053  | 3 | 1176/1323 | 1.003 | 0.883 | 1.139 | 18.074 | 0.295 | 0.21  |



|                     |            |   |           |       |       |       |        |       |       |
|---------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| IGF2/INS/TH cluster | rs3213223  | 3 | 1176/1323 | 1.135 | 0.967 | 1.332 | 11.05  | 0.325 | 0.39  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs3213225  | 3 | 1176/1323 | 0.959 | 0.856 | 1.075 | 0      | 0.776 | 0.18  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs3213232  | 3 | 1176/1323 | 1.038 | 0.833 | 1.294 | 0      | 0.667 | 0.39  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs680      | 3 | 1176/1323 | 0.919 | 0.810 | 1.042 | 0      | 0.866 | 0.05  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs1003483  | 3 | 1176/1323 | 1.004 | 0.896 | 1.124 | 0      | 0.713 | 0.32  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs1004446  | 3 | 1176/1323 | 1.162 | 1.029 | 1.313 | 0      | 0.493 | 0.22  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs2585     | 3 | 1176/1323 | 0.941 | 0.830 | 1.067 | 0      | 0.728 | 0.1   |
| IGF2/INS/TH cluster | rs3802971  | 3 | 1176/1323 | 1.008 | 0.812 | 1.251 | 29.416 | 0.243 | 0.004 |
| IGF2/INS/TH cluster | rs4244808  | 3 | 1176/1323 | 1.013 | 0.905 | 1.134 | 0      | 0.937 | 0.33  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs4320932  | 3 | 1176/1323 | 0.837 | 0.732 | 0.956 | 0      | 0.434 | 0.06  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs689      | 4 | 2005/2227 | 1.188 | 0.999 | 1.413 | 48.778 | 0.119 | 0.22  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs734351   | 3 | 1176/1323 | 0.948 | 0.846 | 1.063 | 0      | 0.780 | 0.49  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs7924316  | 3 | 1176/1323 | 1.001 | 0.892 | 1.124 | 0      | 0.644 | 0.03  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs3213232  | 3 | 1176/1323 | 1.038 | 0.833 | 1.294 | 0      | 0.667 | 0.39  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs2070762  | 3 | 1176/1323 | 0.949 | 0.848 | 1.061 | 0      | 0.781 | 0.07  |
| IGF2/INS/TH cluster | rs7113485  | 3 | 1176/1323 | 0.929 | 0.821 | 1.052 | 0      | 0.926 | 0.11  |
| IGF2BP2             | rs4402960  | 3 | 2586/2742 | 0.964 | 0.887 | 1.047 | 0      | 0.664 | 0.01  |
| IGF2R               | rs894817   | 3 | 1176/1323 | 0.957 | 0.847 | 1.082 | 0      | 0.960 | 0.25  |
| IGF2R               | rs609207   | 3 | 1176/1323 | 1.082 | 0.968 | 1.211 | 0      | 0.575 | 0.01  |
| IGF2R               | rs648253   | 3 | 1176/1323 | 0.972 | 0.863 | 1.096 | 12.401 | 0.319 | 0.12  |
| IGF2R               | rs2274849  | 3 | 1176/1323 | 0.910 | 0.796 | 1.040 | 0      | 0.912 | 0.21  |
| IGFBP1              | rs4619     | 3 | 1176/1323 | 0.944 | 0.835 | 1.068 | 10.196 | 0.328 | 0.38  |
| IGFBP3              | rs2471551  | 3 | 1176/1323 | 1.014 | 0.780 | 1.317 | 69.257 | 0.039 | 0.27  |
| IGFBP3              | ss95211008 | 3 | 1176/1323 | 0.531 | 0.146 | 1.934 | 0      | 0.732 | -     |
| IGFBP3              | ss95212739 | 3 | 1176/1323 | 0.833 | 0.689 | 1.007 | 0      | 0.967 | 0.05  |
| IGFBP3              | rs6670     | 3 | 1176/1323 | 0.971 | 0.845 | 1.116 | 0      | 0.851 | 0.04  |
| IGFBP4              | rs11555390 | 3 | 1176/1323 | 1.141 | 0.697 | 1.869 | 0      | 0.842 | 0.35  |
| IGFBP5              | rs11575195 | 3 | 1176/1323 | 1.052 | 0.788 | 1.405 | 0      | 0.790 | 0.26  |
| IGFBP6              | ss95210418 | 3 | 1176/1323 | 0.508 | 0.163 | 1.584 | 29.461 | 0.242 | 0.04  |
| IGFBP6              | rs9658618  | 3 | 1176/1323 | 0.828 | 0.274 | 2.506 | 71.319 | 0.031 | 0.27  |
| IL12A               | rs583911   | 3 | 1057/1127 | 0.986 | 0.874 | 1.111 | 0      | 0.659 | 0     |
| IL12A               | rs2243135  | 3 | 1057/1127 | 0.981 | 0.860 | 1.119 | 13.144 | 0.316 | 0.01  |
| IL12A               | IL12A_6489 | 3 | 1057/1127 | 0.945 | 0.795 | 1.123 | 0      | 0.455 | 0.01  |
| IL12A               | rs2243136  | 3 | 1057/1127 | 0.917 | 0.755 | 1.112 | 0      | 0.373 | 0.48  |
| IL12A               | rs568408   | 3 | 1057/1127 | 0.961 | 0.811 | 1.138 | 0      | 0.972 | 0.47  |
| INPPL1              | rs2276047  | 3 | 1176/1323 | 1.053 | 0.921 | 1.204 | 0      | 0.576 | 0.5   |
| INPPL1              | rs2276048  | 3 | 1176/1323 | 1.019 | 0.877 | 1.184 | 12.527 | 0.319 | 0.37  |



|                 |        |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|-----------------|--------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>INPPL1</b>   |        | rs9886     | 3 | 1176/1323 | 0.959 | 0.749 | 1.229 | 23.888 | 0.269 | 0.5  |
| <b>ITGA3</b>    |        |            | 3 | 1176/1323 | 1.027 | 0.850 | 1.240 | 0      | 0.845 | 0.03 |
| <b>ITGA3</b>    |        | rs2078864  | 3 | 1176/1323 | 0.974 | 0.805 | 1.179 | 0      | 0.999 | 0.41 |
| <b>ITGA3</b>    |        | rs1062484  | 3 | 1176/1323 | 0.890 | 0.747 | 1.061 | 42.821 | 0.174 | 0.25 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs1935647  | 3 | 1176/1323 | 0.998 | 0.827 | 1.206 | 0      | 0.924 | 0.03 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs2245844  | 3 | 1176/1323 | 1.001 | 0.787 | 1.273 | 78.093 | 0.010 | 0.05 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs11009151 | 3 | 1176/1323 | 0.924 | 0.750 | 1.139 | 46.835 | 0.152 | 0.44 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs2256455  | 3 | 1176/1323 | 1.048 | 0.886 | 1.239 | 49.935 | 0.136 | 0.29 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs7079624  | 3 | 1176/1323 | 1.034 | 0.868 | 1.232 | 0      | 0.389 | 0.11 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs2298141  | 3 | 1176/1323 | 0.961 | 0.766 | 1.207 | 55.597 | 0.105 | 0.29 |
| <b>ITGB1</b>    |        | rs2230396  | 3 | 1176/1323 | 1.059 | 0.887 | 1.264 | 0      | 0.559 | 0.3  |
| <b>ITGB1</b>    |        | ss95210293 | 3 | 1176/1323 | 0.727 | 0.089 | 5.916 | 0      | 0.913 | -    |
| <b>ITGB1</b>    |        | ss95211114 | 3 | 1176/1323 | 0.990 | 0.586 | 1.671 | 47.992 | 0.146 | 0.14 |
| <b>KNG</b>      |        | rs1050274  | 3 | 1057/1127 | 0.963 | 0.848 | 1.094 | 0      | 0.969 | 0.19 |
| <b>KNG</b>      |        | rs1469859  | 3 | 1057/1127 | 0.924 | 0.801 | 1.067 | 19.546 | 0.289 | 0.44 |
| <b>KNG</b>      |        | rs5029999  | 3 | 1057/1127 | 1.024 | 0.882 | 1.190 | 0      | 0.396 | 0.21 |
| <b>KNG</b>      |        | rs1656922  | 3 | 1057/1127 | 1.130 | 1.003 | 1.273 | 0      | 0.904 | 0.36 |
| <b>KNG</b>      |        | rs2304456  | 3 | 1057/1127 | 1.083 | 0.865 | 1.357 | 31.872 | 0.230 | 0.26 |
| <b>KNG</b>      |        | rs1622922  | 3 | 1057/1127 | 1.009 | 0.892 | 1.141 | 0      | 0.640 | 0.42 |
| <b>KNG</b>      |        | rs1624569  | 3 | 1057/1127 | 1.009 | 0.892 | 1.140 | 0      | 0.700 | 0.24 |
| <b>LGALS3BP</b> |        | ss95213495 | 3 | 1176/1323 | 1.008 | 0.702 | 1.446 | 0      | 0.554 | 0.29 |
| <b>LGALS3BP</b> |        | ss95211872 | 3 | 1176/1323 | 0.936 | 0.571 | 1.534 | 54.08  | 0.113 | 0.49 |
| <b>LTA</b>      |        | rs2857713  | 3 | 1176/1323 | 1.005 | 0.892 | 1.131 | 0      | 0.573 | 0.13 |
| <b>LTA</b>      |        | rs1041981  | 3 | 1176/1323 | 0.908 | 0.811 | 1.017 | 0      | 0.934 | 0.35 |
| <b>MIOX</b>     |        | rs3747273  | 3 | 1176/1323 | 0.983 | 0.863 | 1.121 | 0      | 0.447 | 0.37 |
| <b>MIOX</b>     |        | rs2232885  | 3 | 1176/1323 | 1.017 | 0.887 | 1.165 | 0      | 0.518 | 0.37 |
| <b>MIOX</b>     |        | rs2232879  | 3 | 1176/1323 | 1.033 | 0.874 | 1.221 | 0      | 0.544 | 0.01 |
| <b>MMP-12</b>   | -      | rs11225445 | 3 | 1640/1770 | 1,26  | 1,14  | 1,39  | 0.27   |       | 0.27 |
| <b>MMP-3</b>    | WTAPP1 | rs756544   | 3 | 1640/1770 | 0,82  | 0,75  | 0,90  | 0,46   |       | 0.46 |
| <b>MMP-3</b>    | WTAPP1 | rs11225434 | 3 | 1640/1770 | 0,83  | 0,75  | 0,91  | 0,46   |       | 0.46 |
| <b>MMP-3</b>    | WTAPP1 | rs1034375  | 3 | 3280/3540 | 0,76  | 0,64  | 0,91  | 0.38   |       | 0.38 |
| <b>MMP-3</b>    | WTAPP1 | rs7926920  | 3 | 820/885   | 0,82  | 0,75  | 0,90  | 0.46   |       | 0.46 |
| <b>MMP-3</b>    | -      | rs610950   | 3 | 1640/1770 | 0,55  | 0,44  | 0,68  | 0.36   |       | 0.36 |
| <b>MMP-3</b>    | -      | rs613804   | 3 | 1640/1770 | 0,58  | 0,46  | 0,72  | 0.37   |       | 0.37 |
| <b>MSR1</b>     |        | rs351572   | 3 | 1176/1323 | 1.014 | 0.864 | 1.190 | 49.225 | 0.140 | 0.03 |
| <b>MSR1</b>     |        | rs6986419  | 3 | 1176/1323 | 0.917 | 0.793 | 1.059 | 0      | 0.563 | 0.24 |
| <b>NFATC1</b>   |        | rs9518     | 3 | 1176/1323 | 1.234 | 0.998 | 1.525 | 55.355 | 0.106 | 0.03 |

|              |          |            |   |           |       |       |        |        |        |      |
|--------------|----------|------------|---|-----------|-------|-------|--------|--------|--------|------|
| NFATC1       |          | rs16958940 | 3 | 1176/1323 | 0.930 | 0.722 | 1.199  | 49.345 | 0.139  | 0.18 |
| NFATC1       |          | rs8097537  | 3 | 1176/1323 | 1.108 | 0.946 | 1.297  | 47.79  | 0.147  | 0.35 |
| NFATC1       |          | rs9966033  | 3 | 1176/1323 | 1.070 | 0.864 | 1.327  | 41.905 | 0.179  | 0.33 |
| NFATC2       |          | rs2273642  | 3 | 1176/1323 | 0.949 | 0.748 | 1.204  | 70.889 | 0.032  | 0.21 |
| NFATC2       |          | rs6021231  | 3 | 1176/1323 | 1.047 | 0.926 | 1.182  | 12.037 | 0.321  | 0.06 |
| NFATC2       |          | rs228840   | 3 | 1176/1323 | 1.110 | 0.869 | 1.417  | 59.464 | 0.085  | 0.25 |
| NFATC3       |          | rs1073632  | 3 | 1176/1323 | 0.928 | 0.708 | 1.215  | 0      | 0.947  | 0.37 |
| NFATC3       |          | rs8060893  | 3 | 1176/1323 | 0.958 | 0.821 | 1.117  | 0      | 0.750  | 0.38 |
| NOS1         |          | rs3741476  | 3 | 1176/1323 | 0.936 | 0.599 | 1.463  | 89.811 | <0.001 | 0.42 |
| NOS1         |          | rs3741475  | 3 | 1176/1323 | 1.020 | 0.776 | 1.342  | 79.897 | 0.007  | 0.37 |
| NOX4         |          | rs490934   | 3 | 1176/1323 | 0,91  | 0,58  | 1,42   | 0.33   |        | 0.33 |
| NOX4         |          | ss95210746 | 3 |           | 0,70  | 0,10  | 4,99   | 0.24   |        | 0.24 |
| NOX4         |          | ss95210752 | 3 |           | 3,66  | 0,49  | 27,09  |        |        | -    |
| NOX4         |          | ss95212324 | 3 |           | 1,13  | 0,16  | 7,99   |        |        | -    |
| NOX4         |          | rs3816123  | 3 |           | 1,09  | 0,88  | 1,36   | 0.19   |        | 0.19 |
| OGT          |          | rs3736670  | 3 | 1176/1323 | 1.139 | 0.890 | 1.458  | 47.583 | 0.148  | 0.1  |
| PARP1        |          | rs1805414  | 3 | 1176/1323 | 1.095 | 0.966 | 1.240  | 13.392 | 0.315  | 0.36 |
| PARP1        |          | rs1136410  | 3 | 1176/1323 | 1.076 | 0.852 | 1.359  | 61.328 | 0.075  | 0.23 |
| PARP1        |          | rs2271349  | 3 | 1176/1323 | 1.099 | 0.903 | 1.339  | 46.743 | 0.153  | 0.27 |
| PARP1        |          | rs2271347  | 3 | 1176/1323 | 1.044 | 0.884 | 1.234  | 27.447 | 0.252  | 0.3  |
| PDGFB        |          | rs9622979  | 3 | 1176/1323 | 0.929 | 0.690 | 1.251  | 33.945 | 0.220  | 0.15 |
| PDGFB        |          | rs4821877  | 3 | 1176/1323 | 1.043 | 0.910 | 1.195  | 31.978 | 0.230  | 0.49 |
| PDGFB        |          | rs2285100  | 3 | 1176/1323 | 0.922 | 0.824 | 1.031  | 0      | 0.809  | 0.36 |
| PDGFRA       |          | ss95210906 | 3 | 1176/1323 | 1.101 | 0.827 | 1.465  | 62.174 | 0.071  | 0.4  |
| PDGFRA       |          | rs869978   | 3 | 1176/1323 | 1.046 | 0.768 | 1.424  | 80.079 | 0.007  | 0.36 |
| PDGFRA       |          | rs12511976 | 3 | 1176/1323 | 1.058 | 0.870 | 1.288  | 0      | 0.986  | 0.17 |
| PDGFRB       |          | rs740750   | 3 | 1176/1323 | 0.962 | 0.860 | 1.077  | 0      | 0.966  | 0.2  |
| PDGFRB       |          | ss95212947 | 3 | 1176/1323 | 1.262 | 0.893 | 1.783  | 0      | 0.686  | 0.45 |
| PDGFRB       |          | rs2304061  | 3 | 1176/1323 | 0.932 | 0.785 | 1.106  | 38.464 | 0.197  | 0.38 |
| PDGFRB       |          | rs2302273  | 3 | 1176/1323 | 1.005 | 0.870 | 1.160  | 0      | 0.994  | 0.09 |
| PLA2G7       |          | rs1051931  | 3 | 1176/1323 | 0.944 | 0.827 | 1.077  | 0      | 0.702  | 0.12 |
| PON2         |          | rs12026    | 3 | 1176/1323 | 0.941 | 0.831 | 1.065  | 0      | 0.906  | 0.2  |
| PON2         |          | rs7493     | 3 | 1176/1323 | 0.941 | 0.832 | 1.066  | 0      | 0.990  | 0.01 |
| PPARG        | Pro12Ala | rs1801282  | 6 | 3156/3642 | 0.912 | 0.759 | 1.095  | 61.081 | 0.025  | 0.08 |
| PPARG        |          | rs3856806  | 3 | 1176/1323 | 1.064 | 0.910 | 1.244  | 0      | 0.833  | 0.04 |
| PPARG        | Pro85Gln | rs1800571  | 3 | 1176/1323 | 3.046 | 0.550 | 16.869 | 0      | 0.663  | 0.36 |
| PPP1R2_24637 |          |            | 3 | 1057/1127 | 1.087 | 0.943 | 1.254  | 22.827 | 0.274  | 0.19 |

|                     |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|---------------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>PPP1R2_24671</b> |            | 3 | 1057/1127 | 0.933 | 0.811 | 1.072 | 0      | 0.893 | 0.41 |
| <b>PRKCD</b>        | rs2306571  | 3 | 1176/1323 | 1.007 | 0.894 | 1.135 | 0      | 0.889 | 0.1  |
| <b>PRKCD</b>        | rs11546559 | 3 | 1176/1323 | 0.912 | 0.777 | 1.071 | 0      | 0.919 | 0.29 |
| <b>PRKCD</b>        | rs2306572  | 3 | 1176/1323 | 0.969 | 0.810 | 1.159 | 47.462 | 0.149 | 0.37 |
| <b>PRKCD</b>        | ss95210314 | 3 | 1176/1323 | 1.581 | 0.346 | 7.226 | 0      | 0.599 |      |
| <b>PTX3</b>         | rs3845978  | 3 | 1057/1127 | 0.967 | 0.723 | 1.293 | 0      | 0.549 | 0.02 |
| <b>PTX3</b>         | rs2305619  | 3 | 1057/1127 | 1.014 | 0.901 | 1.143 | 0      | 0.950 | 0.24 |
| <b>PTX3_5902</b>    |            | 3 | 1057/1127 | 0.651 | 0.080 | 5.296 | 0      | 0.855 |      |
| <b>RAP1B</b>        | rs3213921  | 3 | 1176/1323 | 0.969 | 0.861 | 1.092 | 0      | 0.569 | 0.21 |
| <b>RELA</b>         | rs11227247 | 3 | 1176/1323 | 1.295 | 0.996 | 1.685 | 56.698 | 0.099 | 0.43 |
| <b>RELA</b>         | rs11820062 | 3 | 1176/1323 | 1.011 | 0.850 | 1.204 | 58.41  | 0.090 | 0.27 |
| <b>RXRG</b>         | rs2281986  | 3 | 1176/1323 | 1.016 | 0.908 | 1.136 | 0      | 0.596 | 0.19 |
| <b>RXRG</b>         | rs157865   | 3 | 1176/1323 | 1.114 | 0.992 | 1.251 | 0      | 0.837 | 0.43 |
| <b>RXRG</b>         | rs2134095  | 3 | 1176/1323 | 1.067 | 0.948 | 1.202 | 0      | 0.475 | 0.48 |
| <b>RXRG</b>         | rs283690   | 3 | 1176/1323 | 0.991 | 0.886 | 1.108 | 0      | 0.765 | 0.21 |
| <b>SCNN1A</b>       | rs11614164 | 3 | 1176/1323 | 0.951 | 0.850 | 1.063 | 0      | 0.513 | 0.09 |
| <b>SCNN1A</b>       | rs2228576  | 3 | 1176/1323 | 0.947 | 0.836 | 1.073 | 5.592  | 0.347 | 0.14 |
| <b>SCNN1A</b>       | rs3741914  | 3 | 1176/1323 | 0.972 | 0.864 | 1.094 | 0      | 0.934 | 0.46 |
| <b>SCNN1B</b>       | rs238547   | 3 | 1176/1323 | 0.948 | 0.720 | 1.248 | 83.058 | 0.003 | 0.14 |
| <b>SCNN1B</b>       | rs2303153  | 3 | 1176/1323 | 1.127 | 0.944 | 1.345 | 59.991 | 0.082 | 0.23 |
| <b>SCNN1G</b>       | rs4247210  | 3 | 1176/1323 | 0.968 | 0.818 | 1.146 | 46.874 | 0.152 | 0.1  |
| <b>SCNN1G</b>       | rs5732     | 3 | 1176/1323 | 1.049 | 0.921 | 1.196 | 0      | 0.886 | 0.4  |
| <b>SCNN1G</b>       | rs5728     | 3 | 1176/1323 | 1.010 | 0.903 | 1.130 | 0      | 0.580 | 0.05 |
| <b>SELE</b>         | rs5359     | 3 | 1176/1323 | 0.998 | 0.886 | 1.126 | 0      | 0.892 | 0.23 |
| <b>SELE</b>         | rs2205850  | 3 | 1176/1323 | 1.129 | 0.970 | 1.314 | 0      | 0.550 | 0.08 |
| <b>SELE</b>         | rs5361     | 3 | 1176/1323 | 1.011 | 0.840 | 1.217 | 0      | 0.842 | 0.25 |
| <b>SELE</b>         | rs2076059  | 3 | 1176/1323 | 0.961 | 0.856 | 1.078 | 0      | 0.880 | 0.22 |
| <b>SELE</b>         | rs1534904  | 3 | 1176/1323 | 1.018 | 0.903 | 1.149 | 0      | 0.708 | 0.16 |
| <b>SELE</b>         | ss95212776 | 3 | 1176/1323 | 0.477 | 0.122 | 1.874 | 49.902 | 0.136 | 0.01 |
| <b>SELE</b>         | rs5368     | 3 | 1176/1323 | 1.105 | 0.880 | 1.386 | 39.977 | 0.189 | 0.19 |
| <b>SELE</b>         | rs5355     | 3 | 1176/1323 | 1.127 | 0.847 | 1.498 | 0      | 0.887 | 0.15 |
| <b>SGK</b>          | rs1743966  | 3 | 1176/1323 | 0.965 | 0.840 | 1.108 | 0      | 0.426 | 0.24 |
| <b>SKG</b>          | rs3215438  | 3 | 1176/1323 | 0.968 | 0.837 | 1.120 | 40.79  | 0.185 | 0.02 |
| <b>SKG</b>          | rs1743965  | 3 | 1176/1323 | 1.578 | 0.839 | 2.969 | 4.394  | 0.351 | 0.45 |
| <b>SLC12A3</b>      | rs11643718 | 3 | 1176/1323 | 0.961 | 0.806 | 1.146 | 0      | 0.931 | 0.45 |
| <b>SLC12A3</b>      | ss95210287 | 3 | 1176/1323 | 0.717 | 0.242 | 2.128 | 59.737 | 0.083 | 0.13 |

|          |              |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|----------|--------------|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| SLC12A3  |              | rs37031    | 3 | 1176/1323 | 0.924 | 0.825 | 1.036 | 0      | 0.900 | 0.48 |
| SLC12A3  |              | rs37030    | 3 | 1176/1323 | 0.921 | 0.822 | 1.032 | 0      | 0.812 | 0.31 |
| SLC12A3  |              | rs1529927  | 3 | 1176/1323 | 0.929 | 0.688 | 1.255 | 0      | 0.932 | 0.23 |
| SLC25A4  |              | ss95210842 | 3 | 1176/1323 | 1.829 | 0.752 | 4.452 | 74.518 | 0.020 | 0.48 |
| SLC2A2   |              | rs7620326  | 3 | 1057/1127 | 0.949 | 0.833 | 1.082 | 0      | 0.747 | 0.31 |
| SLC2A2   | SLC2A2_25887 |            | 3 | 1057/1127 | 1.265 | 0.951 | 1.683 | 0      | 0.483 | 0.05 |
| SLC2A2   |              | rs1499821  | 3 | 1057/1127 | 1.079 | 0.912 | 1.277 | 7.364  | 0.340 | 0.5  |
| SLC2A2   |              | rs5400     | 3 | 1057/1127 | 0.819 | 0.685 | 0.980 | 0      | 0.544 | 0    |
| SLC2A2   | SLC2A2_12567 |            | 3 | 1057/1127 | 0.846 | 0.440 | 1.625 | 71.503 | 0.030 | 0.22 |
| SLC9A1   |              | rs5810     | 3 | 1176/1323 | 1.026 | 0.914 | 1.151 | 0      | 0.975 | 0.49 |
| SLC9A2   |              | rs6757258  | 3 | 1176/1323 | 1.032 | 0.915 | 1.163 | 11.172 | 0.324 | 0.15 |
| SLC9A3   |              | rs2244223  | 3 | 1176/1323 | 1.077 | 0.962 | 1.206 | 0      | 0.599 | 0.44 |
| SLC9A3   |              | rs2244240  | 3 | 1176/1323 | 0.987 | 0.706 | 1.379 | 66.852 | 0.049 | 0.24 |
| SLC9A3   |              | ss95212731 | 3 | 1176/1323 | 0.950 | 0.842 | 1.072 | 10.025 | 0.329 | 0.28 |
| SLC9A3R1 |              | rs734232   | 3 | 1176/1323 | 1.006 | 0.899 | 1.125 | 0      | 0.789 | 0.23 |
| SLCO2A1  |              | rs10935090 | 3 | 1176/1323 | 0.919 | 0.759 | 1.113 | 27.282 | 0.253 | 0.2  |
| SLCO2A1  |              | rs4640563  | 3 | 1176/1323 | 1.190 | 0.982 | 1.441 | 0      | 0.785 | 0.12 |
| SLCO2A1  |              | rs4241362  | 3 | 1176/1323 | 0.982 | 0.838 | 1.151 | 8.264  | 0.336 | 0.4  |
| SLCO2A1  |              | ss95213481 | 3 | 1176/1323 | 1.012 | 0.880 | 1.163 | 0      | 0.482 | 0.19 |
| SMAD3    |              | rs2289791  | 3 | 1176/1323 | 1.008 | 0.883 | 1.150 | 0      | 0.654 | 0.33 |
| SMAD3    |              | rs11629568 | 3 | 1176/1323 | 0.929 | 0.755 | 1.145 | 70.242 | 0.035 | 0.12 |
| SMAD3    |              | rs2289261  | 3 | 1176/1323 | 0.993 | 0.855 | 1.153 | 39.509 | 0.191 | 0.22 |
| SMAD3    |              | ss95213933 | 3 | 1176/1323 | 0.868 | 0.578 | 1.302 | 58.175 | 0.092 | 0.43 |
| SOD1     |              | rs3216079  | 3 | 1176/1323 | 1.207 | 0.810 | 1.800 | 64.874 | 0.058 | 0.04 |
| SOD2     | Val16Ala     | rs4880     | 5 | 1457/1670 | 0.903 | 0.698 | 1.169 | 77.344 | 0.001 | 0.02 |
| SOD2     |              | rs5746136  | 3 | 1176/1323 | 1.066 | 0.918 | 1.239 | 34.462 | 0.217 | 0.35 |
| SOD2     |              | rs2855116  | 3 | 1176/1323 | 1.065 | 0.896 | 1.265 | 57.44  | 0.095 | 0.15 |
| SORD     |              | rs3110657  | 3 | 1176/1323 | 1.025 | 0.882 | 1.192 | 23.254 | 0.272 | 0.04 |
| SORD     |              | rs1042217  | 3 | 1176/1323 | 0.903 | 0.582 | 1.400 | 38.944 | 0.194 | 0.15 |
| SPP1     |              | ss76877789 | 3 | 1176/1323 | 1.009 | 0.886 | 1.150 | 0      | 0.482 | 0.05 |
| SPP1     |              | rs4754     | 3 | 1176/1323 | 1.019 | 0.812 | 1.279 | 70.432 | 0.034 | 0.19 |
| SPP1     |              | rs1126772  | 3 | 1176/1323 | 1.020 | 0.835 | 1.246 | 49.289 | 0.139 | 0.29 |
| SREBF1   |              | rs2297508  | 3 | 1176/1323 | 1.048 | 0.875 | 1.255 | 59.302 | 0.086 | 0.03 |
| SST      |              | rs4988514  | 3 | 1057/1127 | 0.948 | 0.779 | 1.152 | 0      | 0.494 | 0.39 |
| SST_368  |              |            | 3 | 1057/1127 | 0.831 | 0.691 | 1.000 | 0      | 0.496 | 0.02 |
| SST      |              | rs4988513  | 3 | 1057/1127 | 0.860 | 0.722 | 1.024 | 0      | 0.683 | 0.04 |

|                  |     |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
|------------------|-----|------------|---|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>TGFB1</b>     | C>T | rs8179181  | 4 | 1550/1562 | 1,13  | 0,96  | 1,34  | 0,47   | 0.47  |      |
| <b>TGFB1</b>     | C>T | rs1982073  | 3 | 1176/1323 | 1,03  | 0,92  | 1,16  | 0,13   | 0.13  |      |
| <b>TGFB1</b>     | G>T | rs2241717  | 3 | 1176/1323 | 0,96  | 0,83  | 1,11  | 0,43   | 0.43  |      |
| <b>TGFBR1</b>    | A>G | rs1571589  | 3 | 1176/1323 | 1,02  | 0,88  | 1,18  | 0,18   | 0.18  |      |
| <b>TGFBR1</b>    | A>G | rs928180   | 3 | 1176/1323 | 1,05  | 0,77  | 1,44  | 0,37   | 0.37  |      |
| <b>THPO_3199</b> |     |            | 3 | 1057/1127 | 1.087 | 0.964 | 1.226 | 0      | 0.861 | 0.25 |
| <b>THPO_4342</b> |     |            | 3 | 1057/1127 | 1.029 | 0.885 | 1.197 | 0      | 0.966 | 0.08 |
| <b>THPO_5856</b> |     |            | 3 | 1057/1127 | 1.117 | 0.852 | 1.463 | 0      | 0.532 | 0.12 |
| <b>THPO</b>      |     | rs6142     | 3 | 1057/1127 | 1.070 | 0.936 | 1.225 | 12.069 | 0.321 | 0.3  |
| <b>THPO</b>      |     | rs6141     | 3 | 1057/1127 | 0.997 | 0.884 | 1.125 | 0      | 0.516 | 0.44 |
| <b>TIE</b>       |     | rs2275180  | 3 | 1176/1323 | 1.080 | 0.925 | 1.261 | 43.414 | 0.171 | 0.24 |
| <b>TIMM44</b>    |     | ss95213459 | 3 | 1176/1323 | 0.981 | 0.793 | 1.214 | 0      | 0.579 | 0.42 |
| <b>TIMM44</b>    |     | ss95210700 | 3 | 1176/1323 | 0.926 | 0.746 | 1.149 | 0      | 0.782 | 0.48 |
| <b>TIMM44</b>    |     | ss95212875 | 3 | 1176/1323 | 1.021 | 0.903 | 1.154 | 0      | 0.380 | 0.21 |
| <b>TIMM44</b>    |     | rs9676352  | 3 | 1176/1323 | 1.040 | 0.909 | 1.190 | 0      | 0.546 | 0.1  |
| <b>TIMP1</b>     |     | ss95210393 | 3 | 1176/1323 | 0.877 | 0.781 | 0.985 | 0      | 0.726 | 0.46 |
| <b>TIMP1</b>     |     | rs1043428  | 3 | 1176/1323 | 0.725 | 0.408 | 1.288 | 38.484 | 0.197 | 0.23 |
| <b>TIMP1</b>     |     | rs6520277  | 3 | 1176/1323 | 1.178 | 1.046 | 1.326 | 10.749 | 0.326 | 0.3  |
| <b>TIMP2</b>     |     | rs8176329  | 3 | 1176/1323 | 1.010 | 0.884 | 1.154 | 0      | 0.561 | 0.02 |
| <b>TIMP2</b>     |     | ss95212005 | 3 | 1176/1323 | 1.047 | 0.909 | 1.206 | 0      | 0.425 | 0.38 |
| <b>TIMP3</b>     |     | ss95210378 | 3 | 1176/1323 | 1.045 | 0.917 | 1.190 | 0      | 0.387 | 0.47 |
| <b>TNFSF10</b>   |     |            |   |           |       |       |       |        |       |      |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs1131542  | 3 | 1057/1127 | 0.925 | 0.812 | 1.054 | 0      | 0.824 | 0.36 |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs17600346 | 3 | 1057/1127 | 1,016 | 0,752 | 1,373 | 0      | 0.668 | 0.17 |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs6775921  | 3 | 1057/1127 | 0,942 | 0,811 | 1,093 | 0      | 0.710 | 0.28 |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs1823227  | 3 | 1057/1127 | 1,033 | 0,899 | 1,187 | 0      | 0.645 | 0.49 |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs2270417  | 3 | 1057/1127 | 1,040 | 0,906 | 1,195 | 0      | 0.722 | 0.38 |
| <b>TNFSF10</b>   |     | rs2270418  | 3 | 1057/1127 | 1,080 | 0,898 | 1,300 | 0      | 0.711 | 0.46 |
| <b>UBA52</b>     |     | rs2302055  | 3 | 1176/1323 | 1.114 | 0.964 | 1.287 | 38.209 | 0.198 | 0.12 |
| <b>UBA52</b>     |     | rs6554     | 3 | 1176/1323 | 1.058 | 0.944 | 1.185 | 0      | 0.684 | 0.08 |
| <b>UCP1</b>      |     | rs7688743  | 3 | 1176/1323 | 0.947 | 0.818 | 1.097 | 0      | 0.606 | 0.01 |
| <b>UCP1</b>      |     | rs2071416  | 3 | 1176/1323 | 1.220 | 0.761 | 1.958 | 74.165 | 0.021 | 0.47 |
| <b>UCP1</b>      |     | rs2270565  | 3 | 1176/1323 | 0.989 | 0.806 | 1.213 | 0      | 0.581 | 0    |
| <b>UNC13B</b>    |     | rs661712   | 3 | 1176/1323 | 0.831 | 0.636 | 1.088 | 79.285 | 0.008 | 0.32 |
| <b>UNC13B</b>    |     | rs2282001  | 3 | 1176/1323 | 0.979 | 0.639 | 1.500 | 74.811 | 0.019 | 0.04 |

|        |     |            |   |           |             |             |             |        |       |      |
|--------|-----|------------|---|-----------|-------------|-------------|-------------|--------|-------|------|
| UNC13B |     | rs2281999  | 3 | 1176/1323 | 0.820       | 0.632       | 1.064       | 78.324 | 0.010 | 0.35 |
| UNC13B |     | ss95210605 | 3 | 1176/1323 | 0.770       | 0.427       | 1.388       | 0      | 0.472 | 0.16 |
| UNC13B |     | ss95213168 | 3 | 1176/1323 | 1.016       | 0.607       | 1.701       | 0      | 0.808 | -    |
| UNC13B |     | rs13285401 | 3 | 1176/1323 | 0.884       | 0.788       | 0.991       | 0      | 0.489 | 0.1  |
| UNC13B |     | rs10972365 | 3 | 1176/1323 | 0.815       | 0.716       | 0.928       | 0      | 0.459 | 0.41 |
| UNC13B |     | rs4879877  | 3 | 1176/1323 | 1.224       | 0.998       | 1.502       | 42.926 | 0.173 | 0.3  |
| UNC13B |     | rs4111859  | 3 | 1176/1323 | 1.221       | 0.995       | 1.497       | 42.848 | 0.174 | 0.28 |
| UNC13B |     | rs3904435  | 3 | 1176/1323 | 1.088       | 0.837       | 1.415       | 70.419 | 0.034 | 0.47 |
| UNC13B |     | rs12685290 | 3 | 1176/1323 | 1.104       | 0.911       | 1.337       | 65.112 | 0.057 | 0.31 |
| UNC13B |     | rs17360668 | 3 | 1176/1323 | 0.796       | 0.682       | 0.929       | 24.647 | 0.265 | 0.45 |
| UNC13B |     | rs10972396 | 3 | 1176/1323 | 1.122       | 0.849       | 1.482       | 68.717 | 0.041 | 0.3  |
| UNC13B |     | rs10972397 | 3 | 1176/1323 | 1.181       | 0.908       | 1.537       | 65.306 | 0.056 | 0.28 |
| UNC13B |     | rs7851161  | 3 | 1176/1323 | 1.058       | 0.863       | 1.297       | 69.389 | 0.038 | 0.42 |
| UNC13B |     | rs10758301 | 3 | 1176/1323 | 1.097       | 0.901       | 1.336       | 66.853 | 0.049 | 0.34 |
| UNC13B |     | rs10121009 | 3 | 1176/1323 | 0.909       | 0.665       | 1.242       | 80.184 | 0.006 | 0.2  |
| UNC13B |     | rs10114937 | 3 | 1176/1323 | 0.839       | 0.631       | 1.115       | 81.581 | 0.004 | 0.31 |
| UNC13B |     | rs10758303 | 3 | 1176/1323 | 1.152       | 0.966       | 1.375       | 59.496 | 0.085 | 0.41 |
| UNC13B |     | rs17296428 | 3 | 1176/1323 | 1.007       | 0.765       | 1.325       | 69.634 | 0.037 | 0.43 |
| UNC13B |     | rs12684897 | 3 | 1176/1323 | 1.003       | 0.783       | 1.283       | 64.127 | 0.062 | 0.46 |
| UNC13B |     | rs1927962  | 3 | 1176/1323 | 1.043       | 0.757       | 1.436       | 81.415 | 0.005 | 0.45 |
| UNC13B |     | rs12339582 | 3 | 1176/1323 | 2.437       | 0.314       | 18.889      | 0      | 0.687 | -    |
| UNC13B |     | rs12726    | 3 | 1176/1323 | 1.083       | 0.949       | 1.235       | 0      | 0.778 | 0.44 |
| UNC13B |     | rs10814234 | 3 | 1176/1323 | 0.826       | 0.673       | 1.015       | 17.071 | 0.299 | 0.28 |
| VASP   |     | rs10995    | 3 | 1176/1323 | 0.920       | 0.813       | 1.042       | 0      | 0.900 | 0.26 |
| VASP   |     | rs3810334  | 3 | 1176/1323 | 0.933       | 0.791       | 1.101       | 15.834 | 0.305 | 0.26 |
| VEGFA  | C>A | rs2146323  | 3 | 1176/1323 | <b>0,85</b> | <b>0,76</b> | <b>0,95</b> | 0,2    |       | 0.2  |
| VEGFA  | G>A | rs3024997  | 3 | 1176/1323 | <b>1,03</b> | <b>0,90</b> | <b>1,18</b> | 0,27   |       | 0.27 |
| VEGFA  | C>T | rs3025000  | 3 | 1176/1323 | 1,01        | 0,89        | 1,14        | 0,18   |       | 0.18 |
| VEGFB  | C>T | rs12366035 | 3 | 1176/1323 | 0,91        | 0,67        | 1,22        | 0,02   |       | 0.02 |
| VEGFC  | G>A | rs585706   | 3 | 1176/1323 | 1,12        | 0,80        | 1,57        | 0,04   |       | 0.04 |
| WNK1   |     | rs956868   | 3 | 1176/1323 | 0.911       | 0.790       | 1.050       | 0      | 0.658 | 0.25 |
| WNK1   |     | rs17755373 | 3 | 1176/1323 | 1.040       | 0.578       | 1.873       | 43.082 | 0.173 | 0.07 |
| WNK1   |     | rs2255390  | 3 | 1176/1323 | 1.020       | 0.828       | 1.255       | 70.277 | 0.035 | 0.1  |
| WNK2   |     | rs7032194  | 3 | 1176/1323 | 0.856       | 0.724       | 1.012       | 0      | 0.813 | 0.05 |
| WNK2   |     | rs10821093 | 3 | 1176/1323 | 0.943       | 0.818       | 1.086       | 22.825 | 0.274 | 0.23 |
| WNK2   |     | ss95213137 | 3 | 1176/1323 | 0.596       | 0.299       | 1.190       | 40.707 | 0.185 | 0.45 |
| WNK2   |     | rs10761203 | 3 | 1176/1323 | 1.006       | 0.784       | 1.291       | 79.606 | 0.007 | 0.09 |

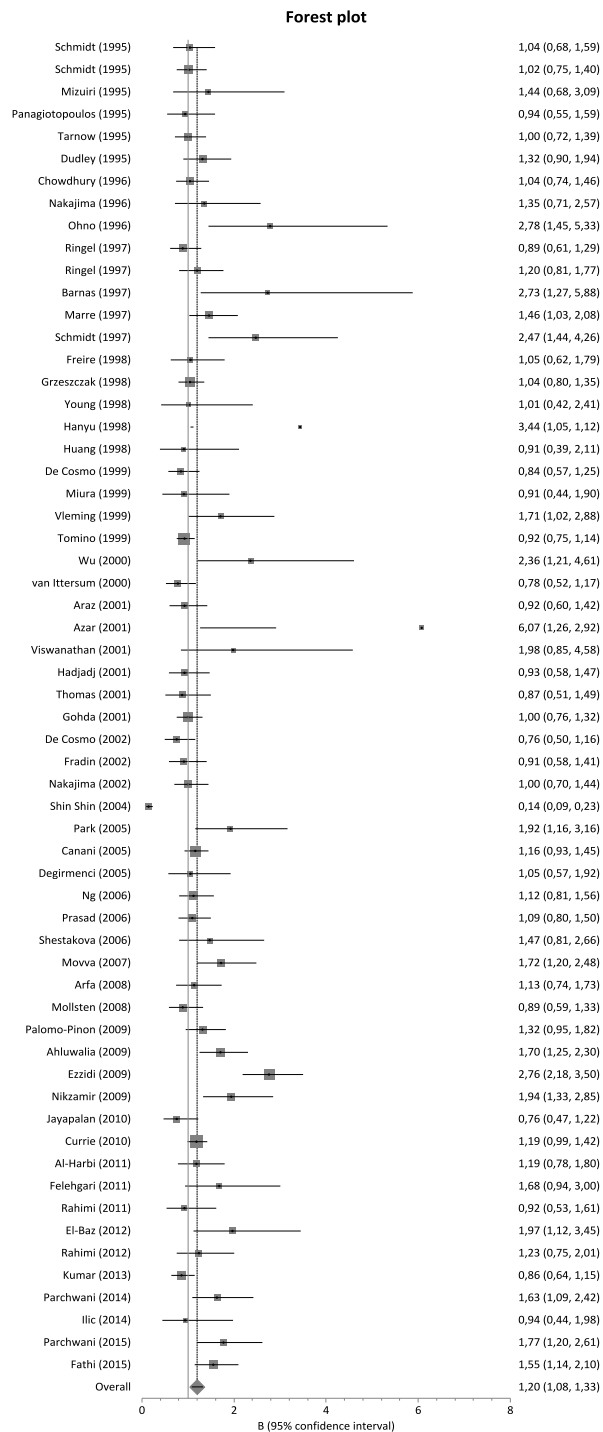
|              |           |            |   |         |       |       |       |        |       |      |
|--------------|-----------|------------|---|---------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| <b>WNK3</b>  |           | ss95210758 |   |         | 1.247 | 0.750 | 2.073 | 0      | 0.729 | 0.19 |
| <b>XYLT1</b> | c.343G>T  |            | 3 | 501/485 | 1.768 | 1.075 | 2.908 | 0      | 0.682 | 0.49 |
| <b>XYLT1</b> | c.1989T>C | rs12708815 | 3 | 501/485 | 1.033 | 0.800 | 1.335 | 19.708 | 0.288 | 0.13 |
| <b>XYLT2</b> | c.2402C>G | rs6504649  | 3 | 811/459 | 1.081 | 0.943 | 1.239 | 0      | 0.704 | 0.35 |
| <b>XYLT2</b> | IVS6-9T>C |            | 3 | 811/459 | 1.043 | 0.508 | 2.140 | 34.999 | 0.215 | 0.04 |

**Πίνακας 31:** Αποτελέσματα μετα-αναλύσεων όλων των πολυμορφισμών για την ύπαρξη συσχέτισης με τη διαβητική νεφροπάθεια σε πάσχοντες και υγιείς βάσει της κατανομής των αλληλομόρφων.

| GENE          | VARIANT  | RS         | Studies (n) | Cases/Controls (n) | RE OR | 95% LL | 95% UL | I <sup>2</sup> (%) | Het. P-value | PE (1-tailed) |
|---------------|----------|------------|-------------|--------------------|-------|--------|--------|--------------------|--------------|---------------|
| <b>ACE</b>    | I>D      |            | 3           | 328/788            | 1.084 | 0.895  | 1.312  |                    |              | 0.46          |
| <b>AGT</b>    | M235T    | rs699      | 3           | 506/693            | 1.104 | 0.911  | 1.338  |                    |              | 0.19          |
| <b>AKR1B1</b> | (CA)n    |            | 4           | 107/142            | 2.041 | 0.804  | 5.183  | 64.305             | 0.038        | 0.07          |
| <b>CNDP1</b>  | c.946G>A | rs62621182 | 3           |                    | 1.045 | 0.919  | 1.188  | 3.49%              | 0.355        | 0.36          |
| <b>CNDP2</b>  | A<G      | rs34916325 | 3           | 3120/2982          | 0.957 | 0.816  | 1.122  | 0                  | 0.481        | -             |
| <b>MYH9</b>   | G>C      | rs735853   | 4           | 2961/3604          | 0.882 | 0.622  | 1.250  | 91.223             | <0.001       | 0.33          |

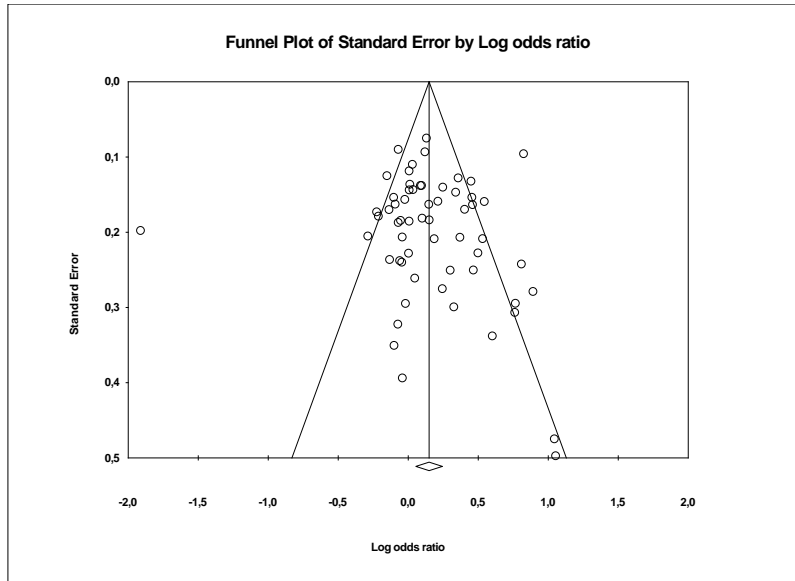


## Διαγράμματα τύπου forest plot και funnel plot

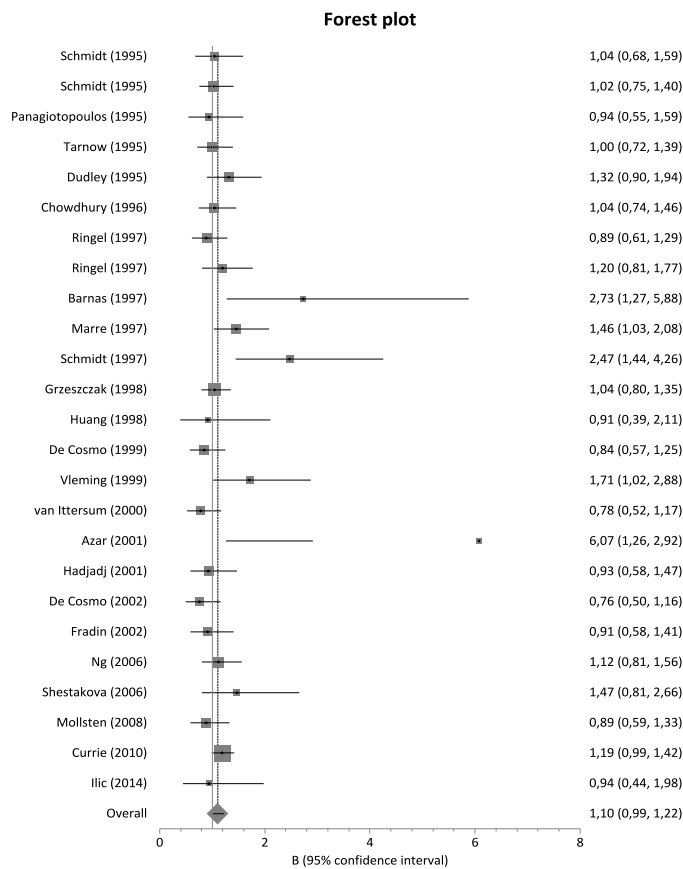


**Διάγραμμα 8:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D κύριας ανάλυσης DC-C.

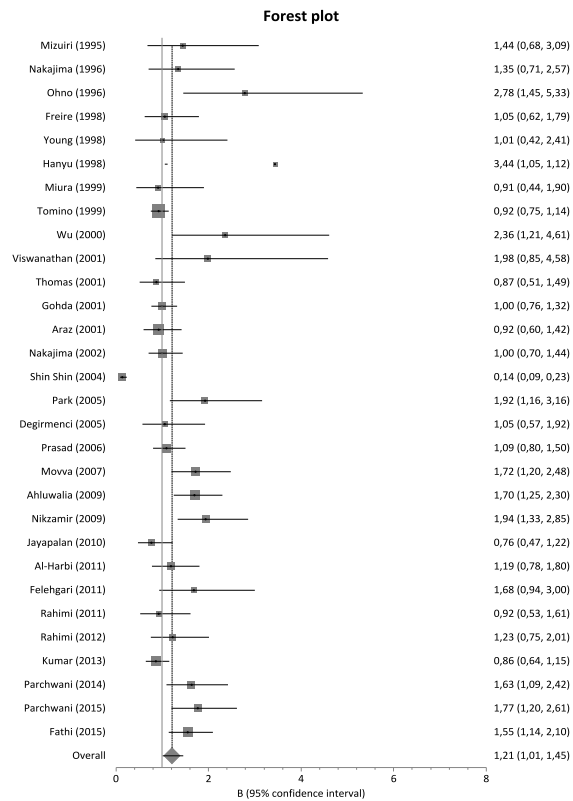




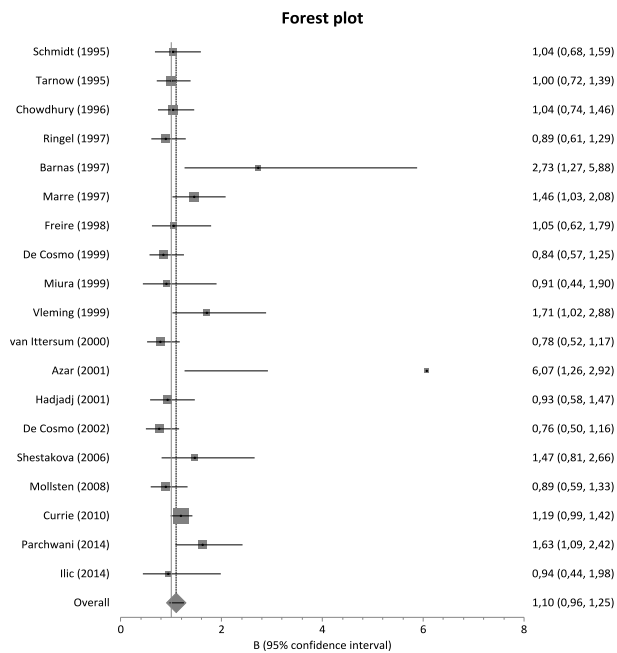
**Διάγραμμα 9:** Διάγραμμα τύπου funnel plot ACE I/D DC-C random effects.



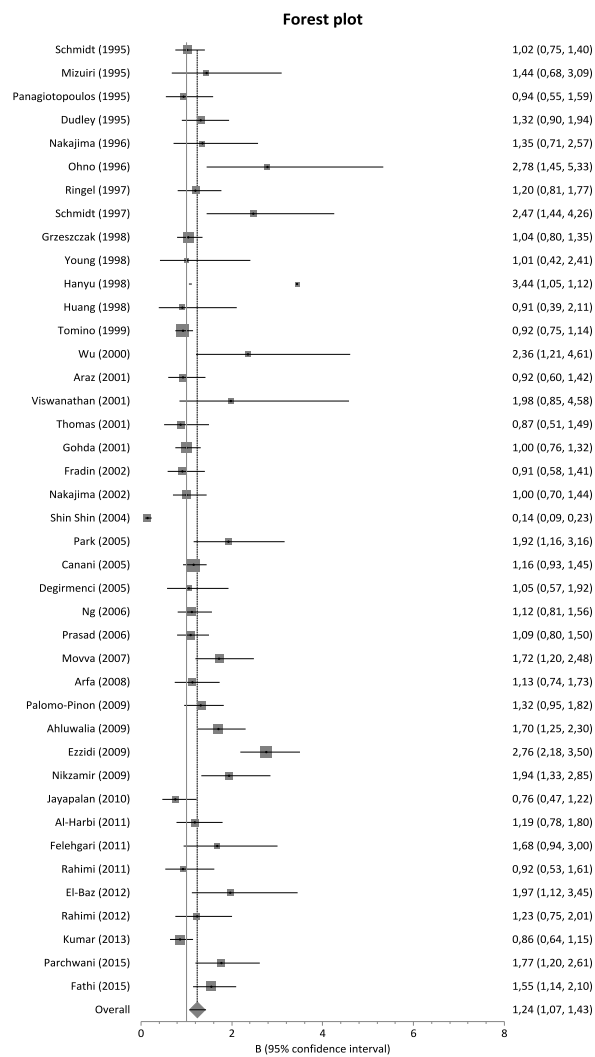
**Διάγραμμα 10:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D only Caucasians DC-C.



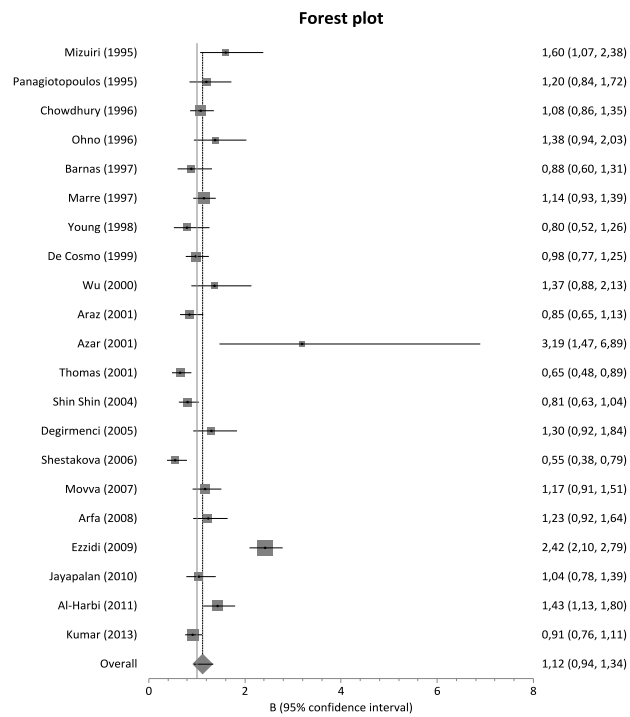
**Διάγραμμα 11:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D DC-C only Asians.



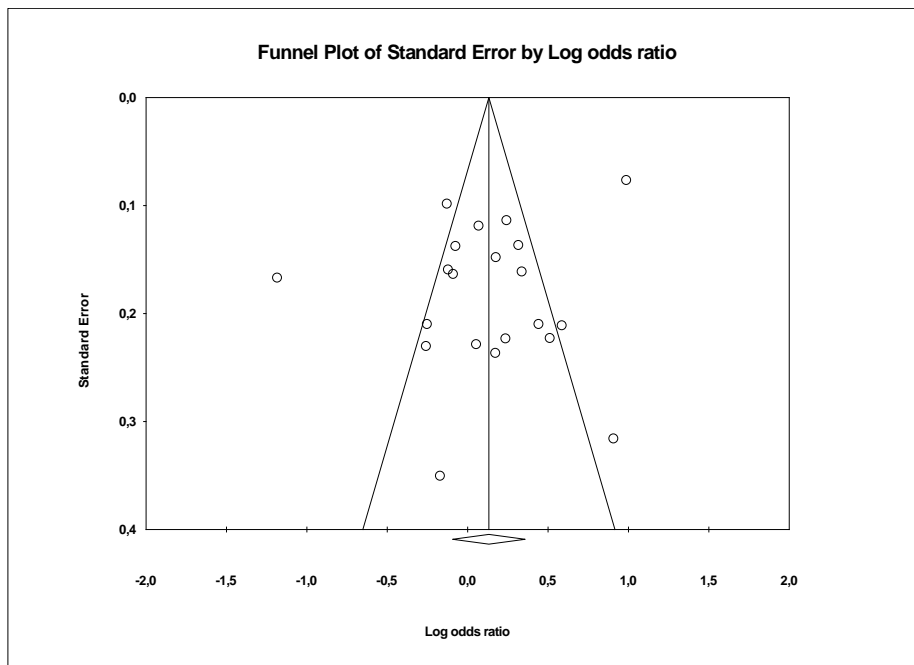
**Διάγραμμα 12:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D DC-C only T1DM.



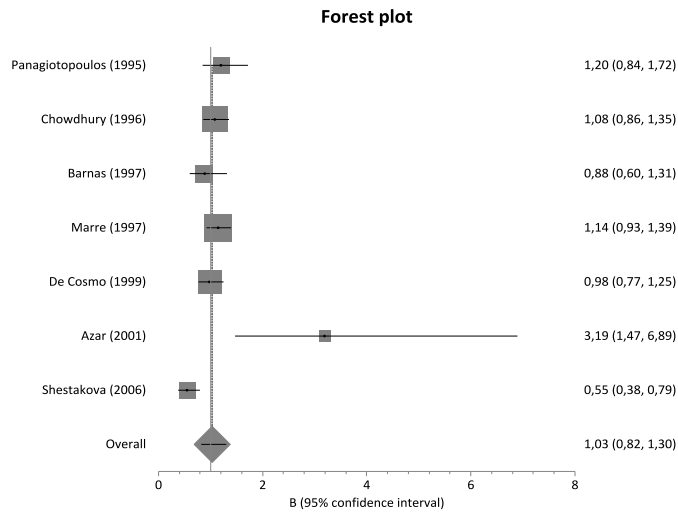
**Διάγραμμα 13:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D only T2DM DC-C.



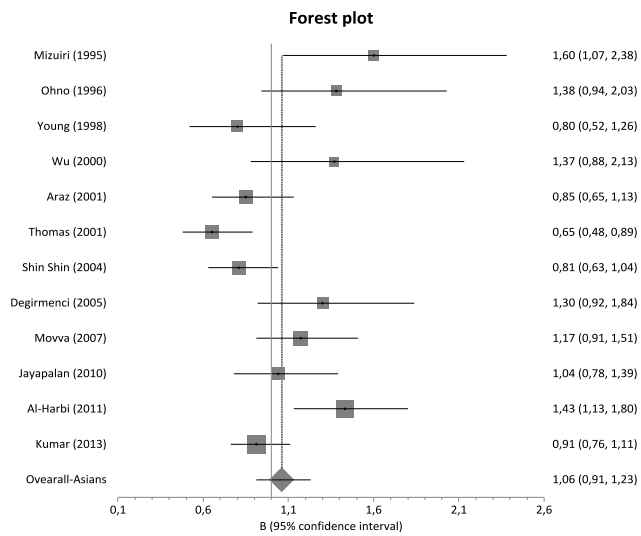
**Διάγραμμα 14:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups all studies.



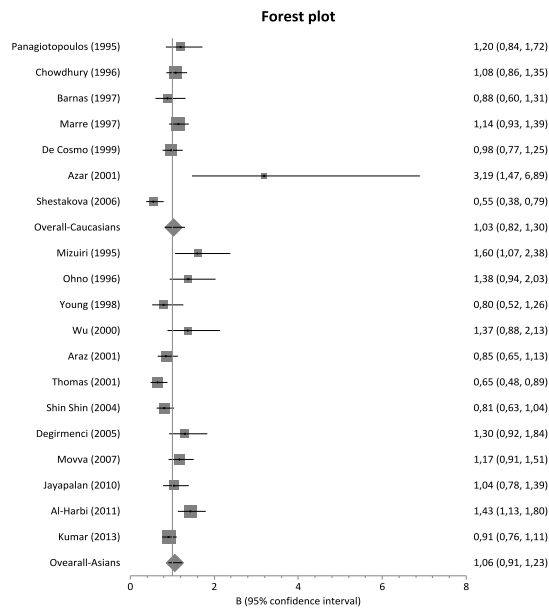
**Διάγραμμα 15:** Διάγραμμα τύπου funnel plot ACE I/D 3 full random effects.



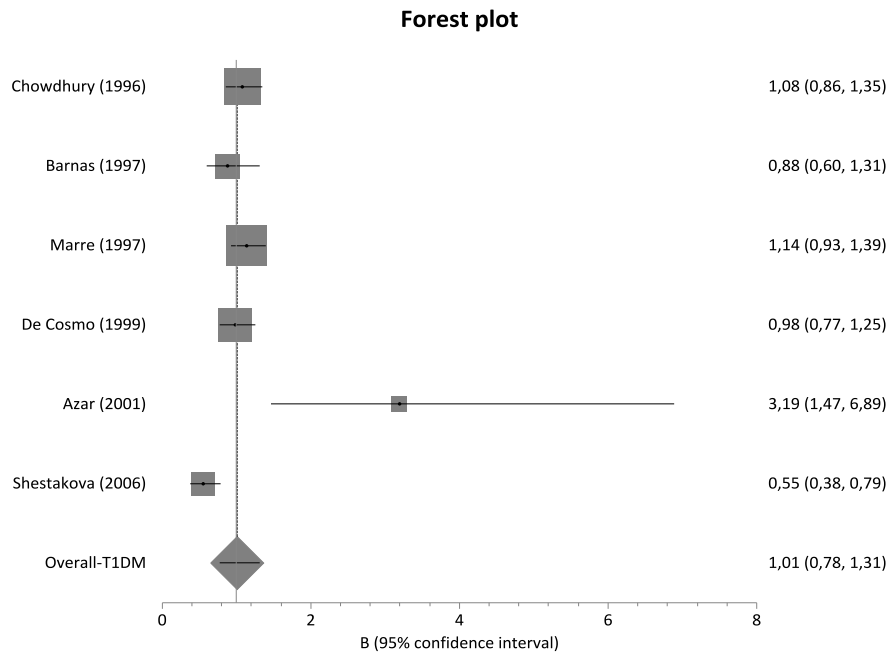
**Διάγραμμα 16:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups only Caucasians.



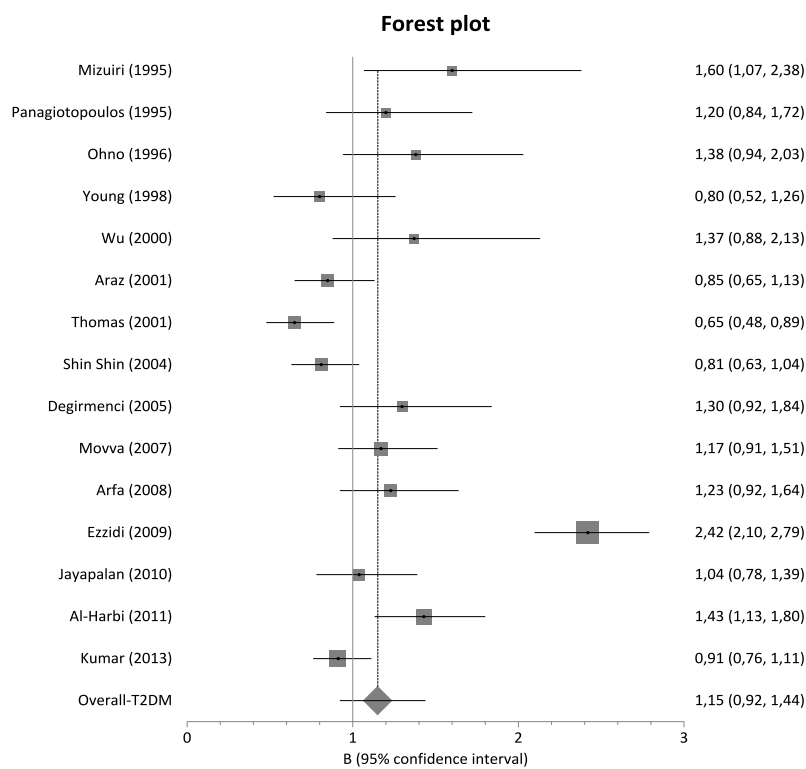
**Διάγραμμα 17:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups only Asians.



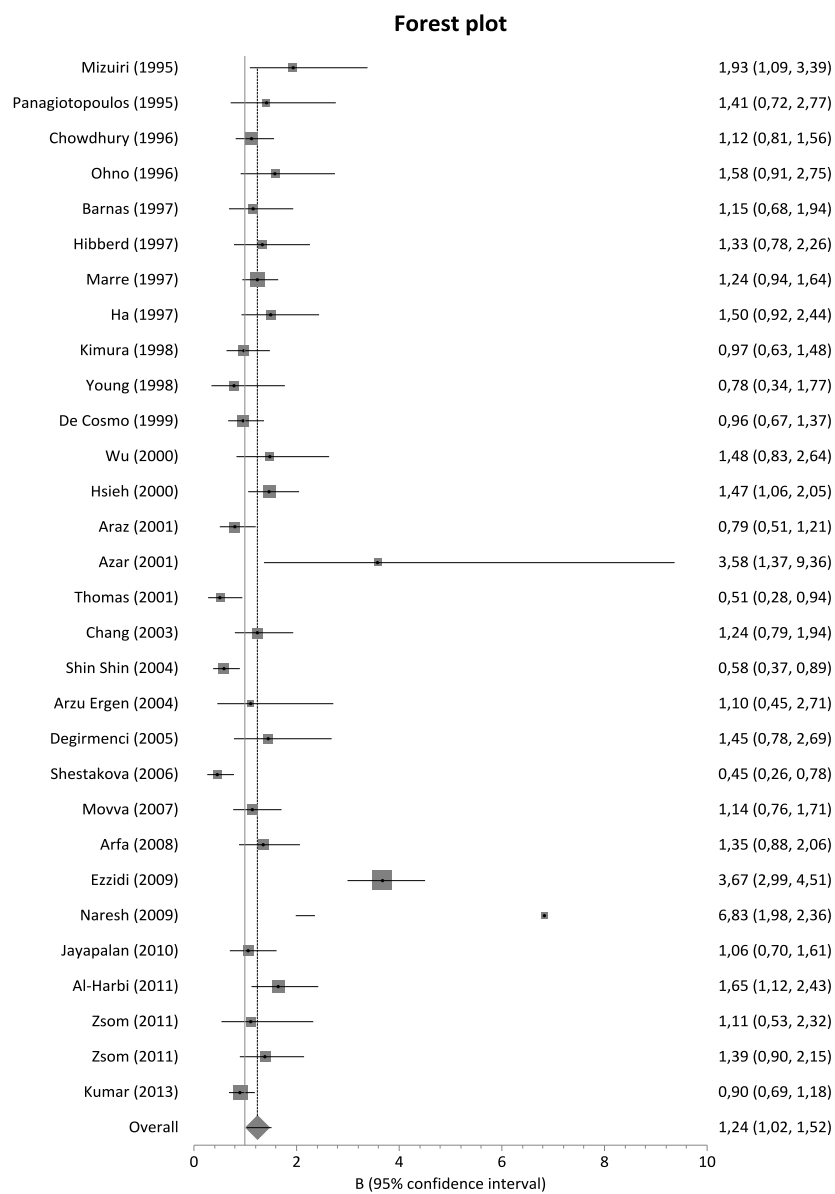
**Διάγραμμα 18:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE 3 groups DC-C merged subgroup analyses based on ethnicity.



**Διάγραμμα 19:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups only T1DM.

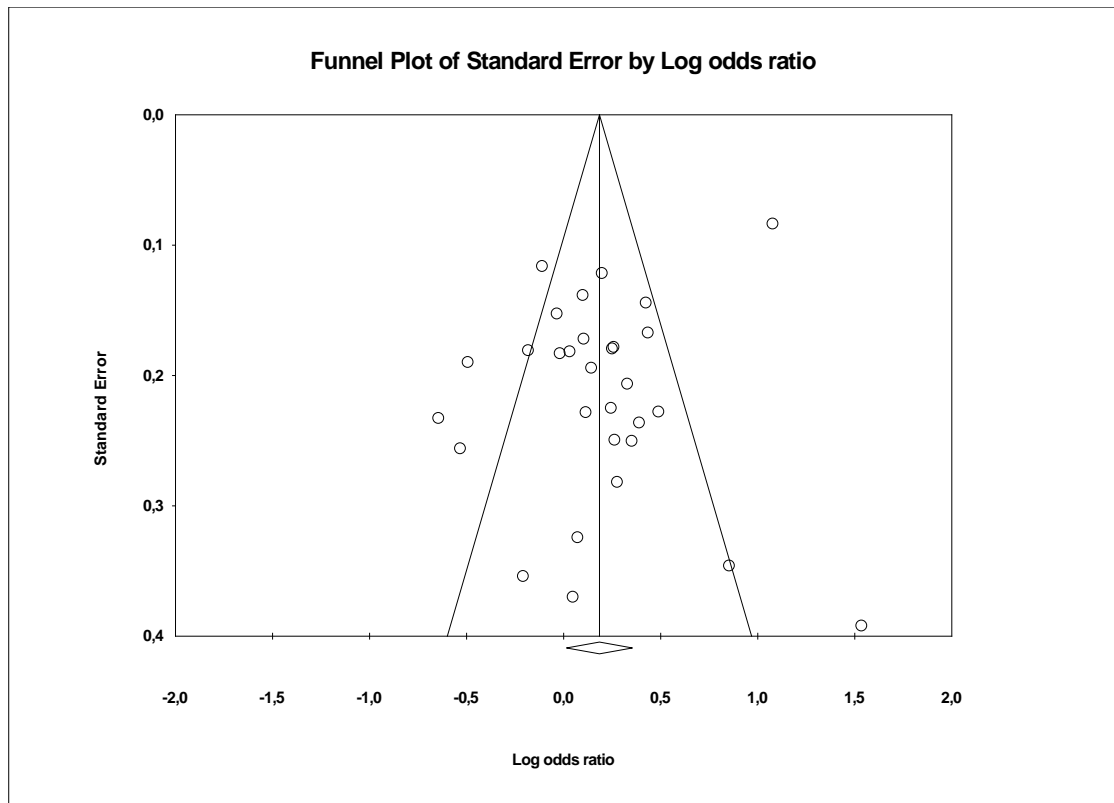


**Διάγραμμα 20:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups only T2DM.

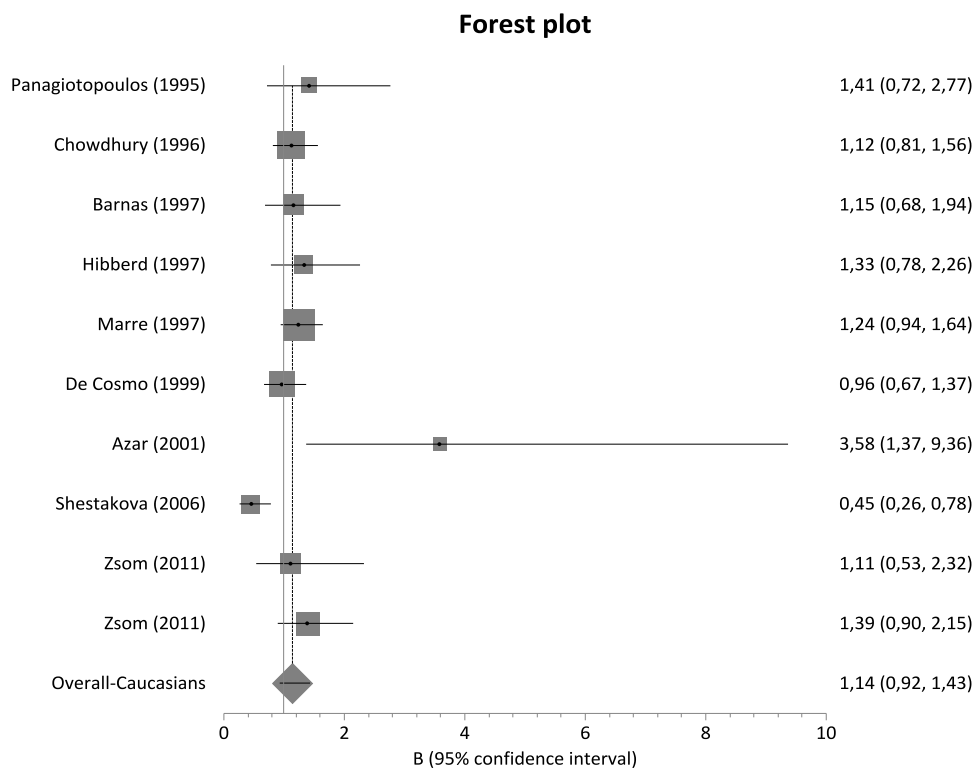


**Διάγραμμα 21:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C all studies.

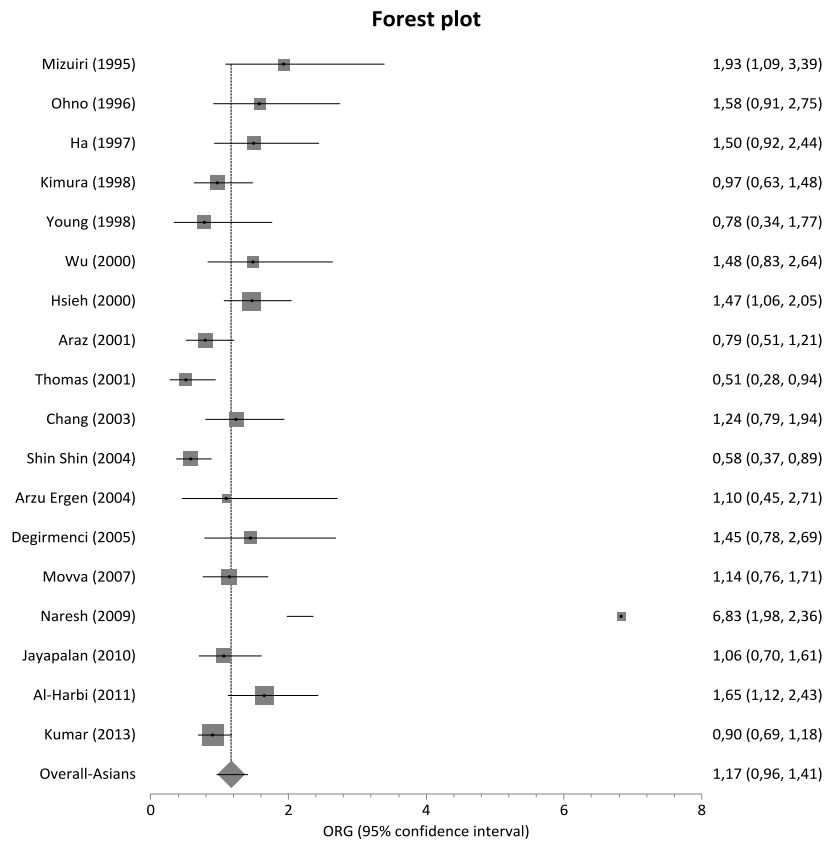




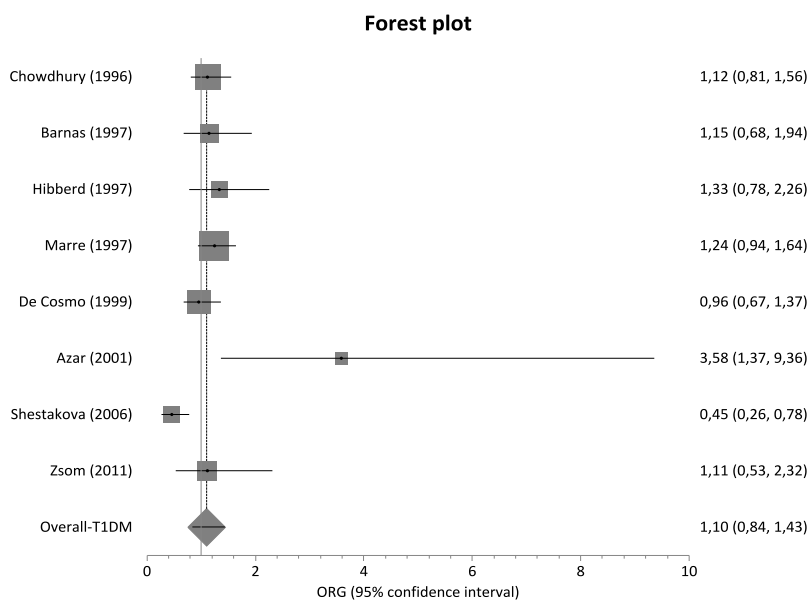
**Διάγραμμα 22:** Διάγραμμα τύπου funnel plot ACE I/D HT-Cases random effects.



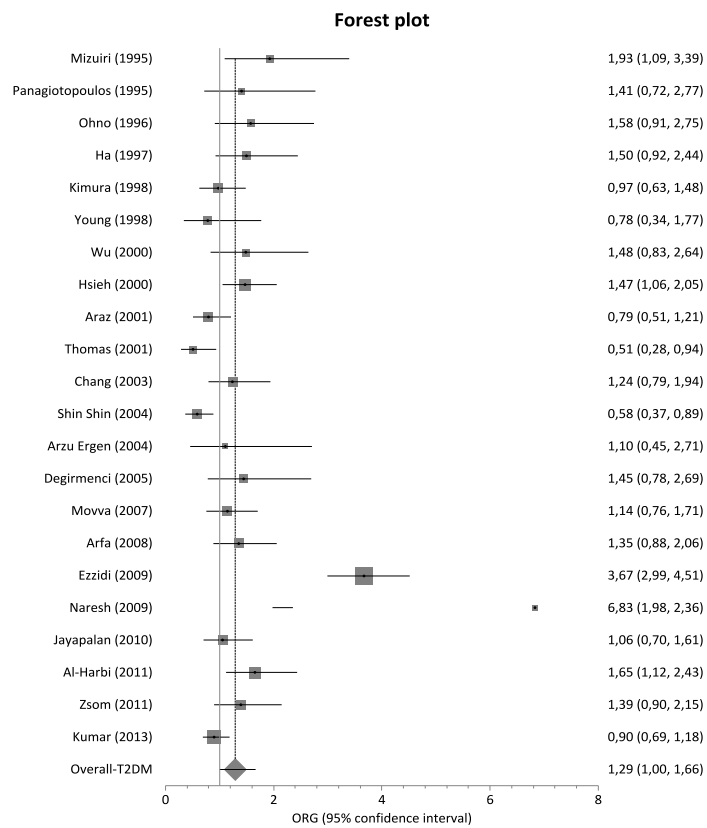
**Διάγραμμα 23:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C only Caucasians.



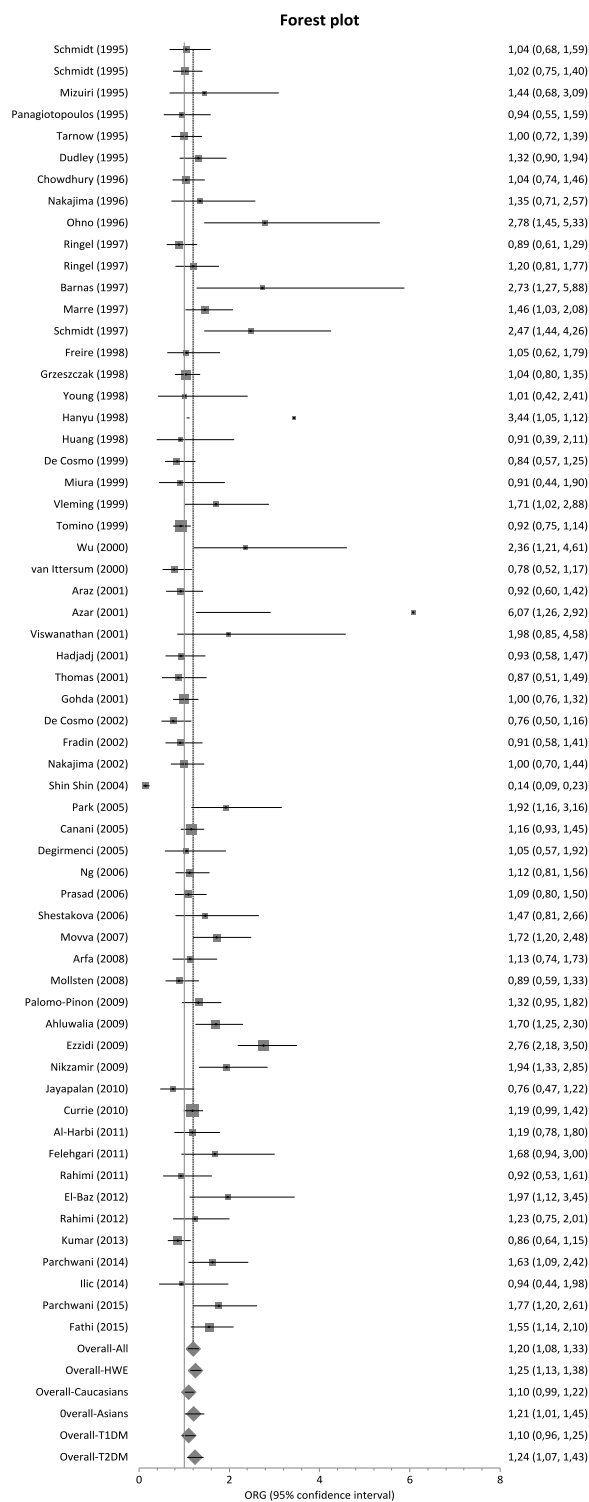
**Διάγραμμα 24:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C only Asians.



**Διάγραμμα 25:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C only T1DM.

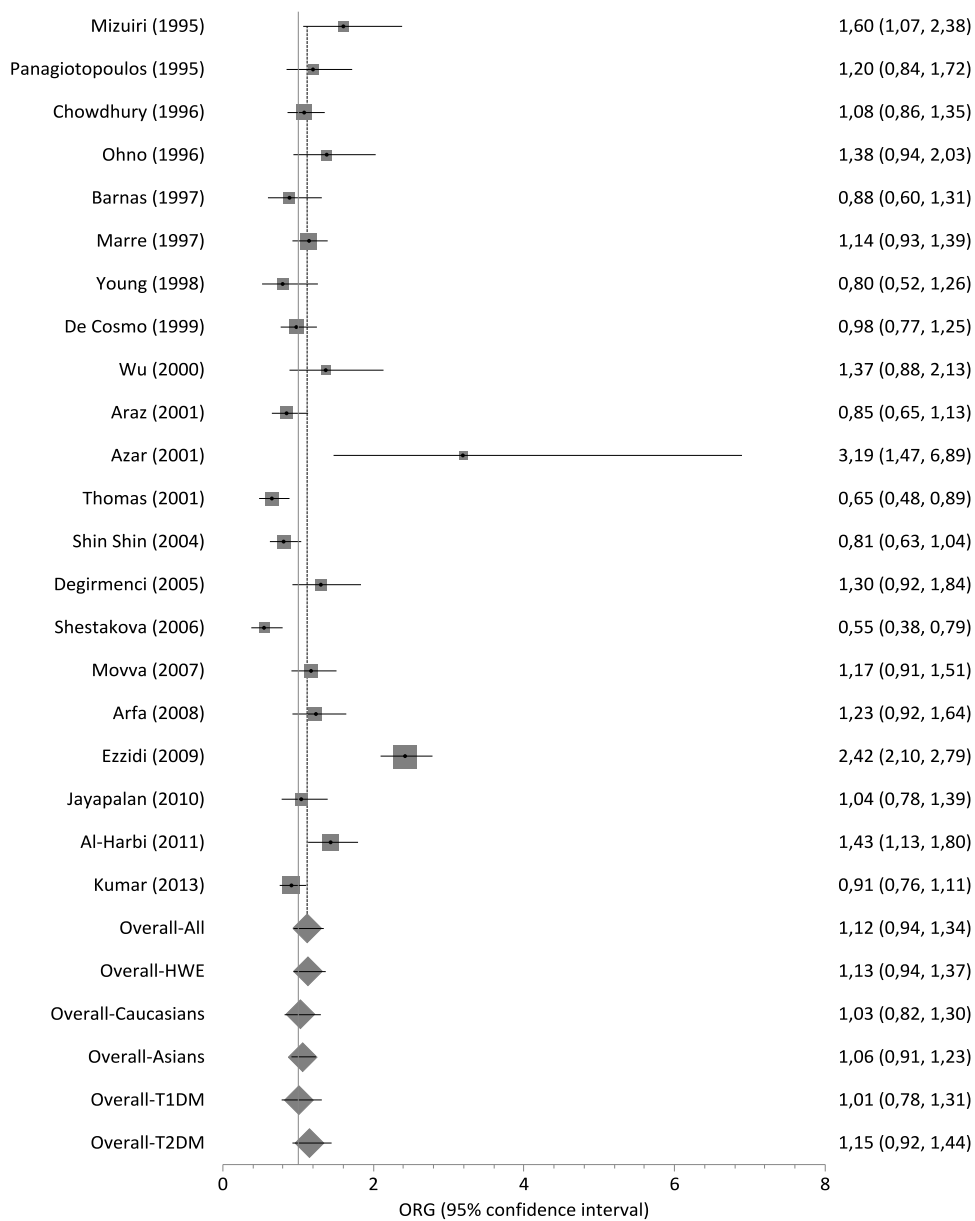


**Διάγραμμα 26:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C only T2DM.



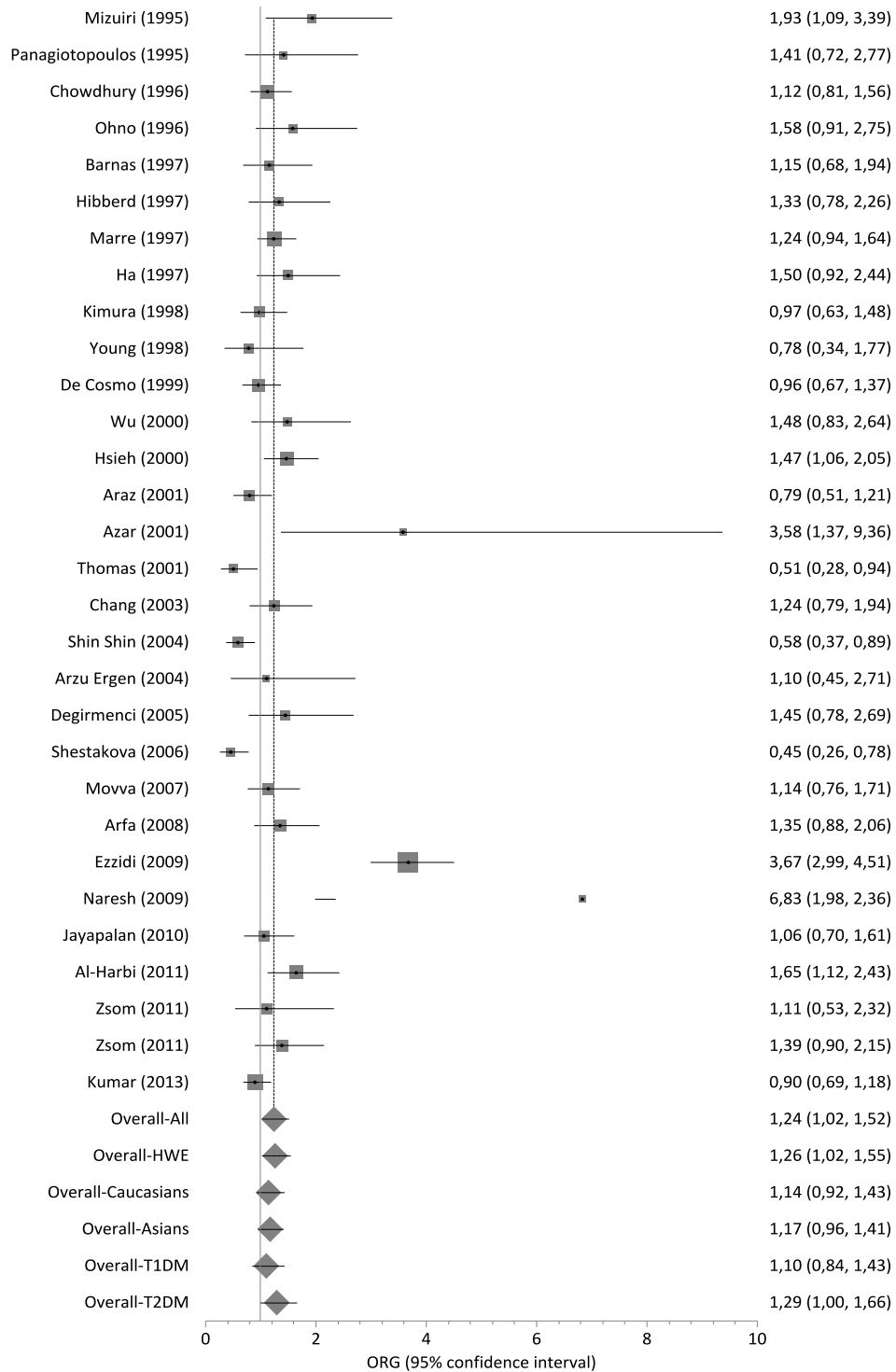
**Διάγραμμα 27:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D DC-C main analysis and subgroup analyses.

### Forest plot

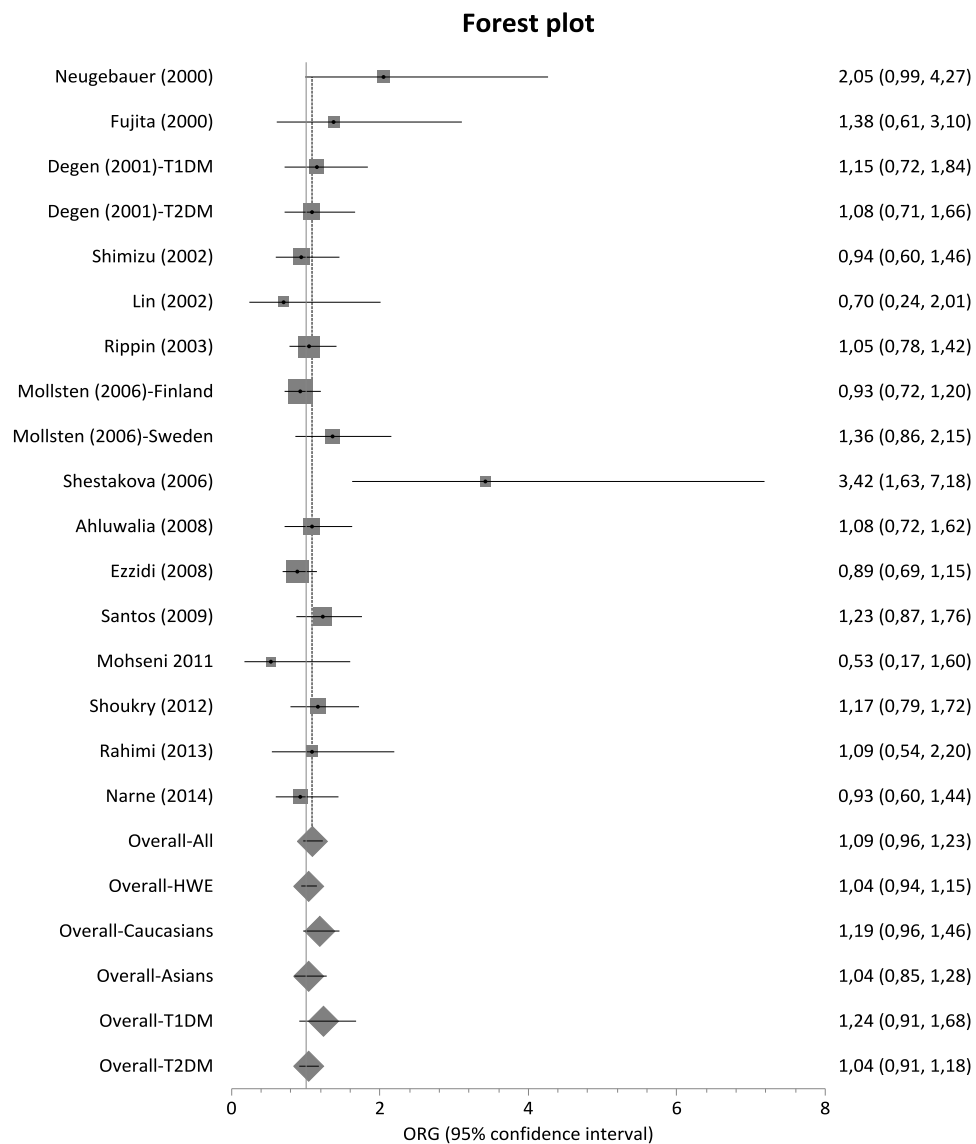


**Διάγραμμα 28:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D 3 groups main analysis and subgroup analyses.

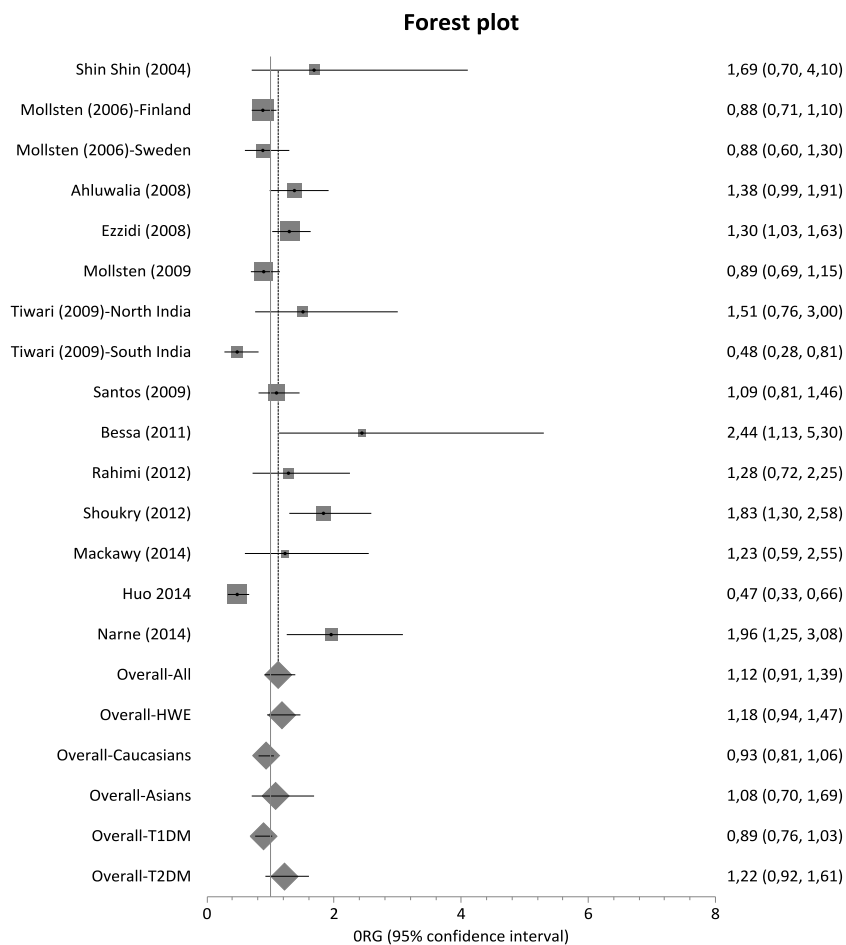
### Forest plot



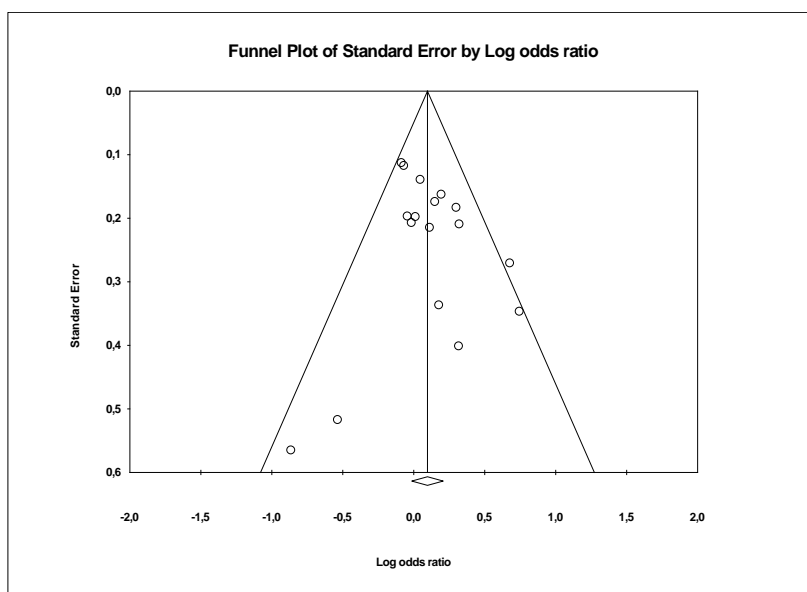
**Διάγραμμα 29:** Διάγραμμα τύπου forest plot ACE I/D HT-C main analysis and subgroup analyses.



**Διάγραμμα 30:** Διάγραμμα τύπου forest plot NOS3 4b/a DC-C main analysis and subgroup analyses.

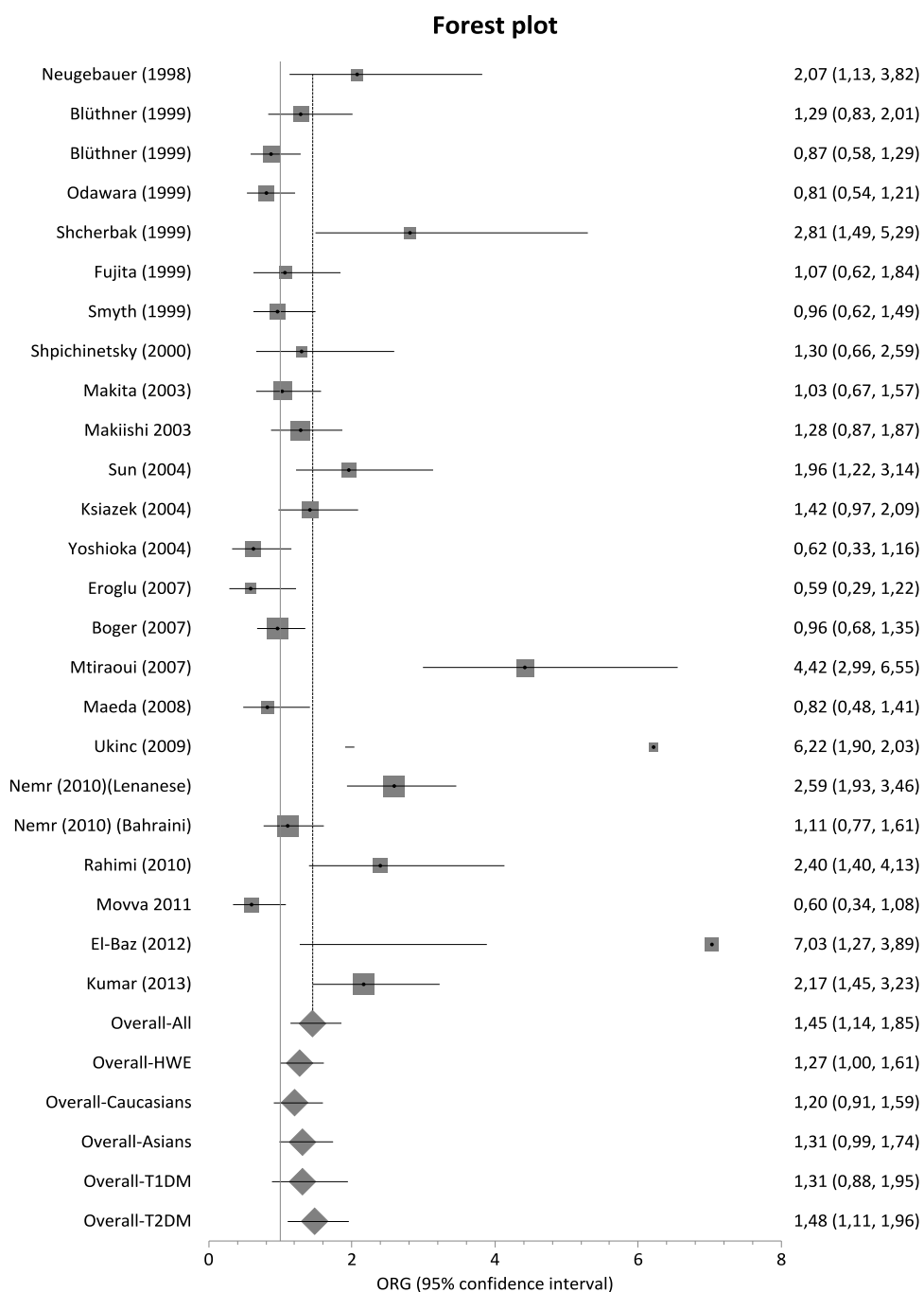


**Διάγραμμα 31:** Διάγραμμα τύπου forest plot NOS3 G894T DC-C main analysis and subgroup analyses.

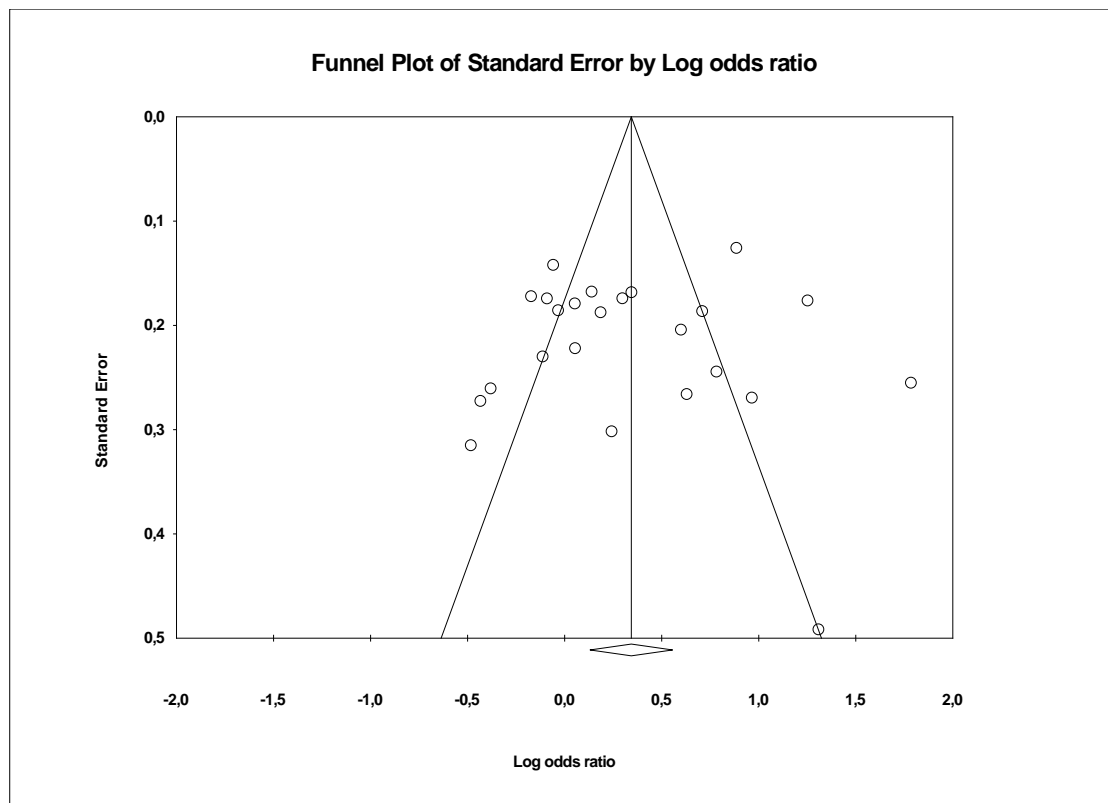


**Διάγραμμα 32:** Διάγραμμα τύπου funnel plot NOS3 4b/a DC-Cases random effects



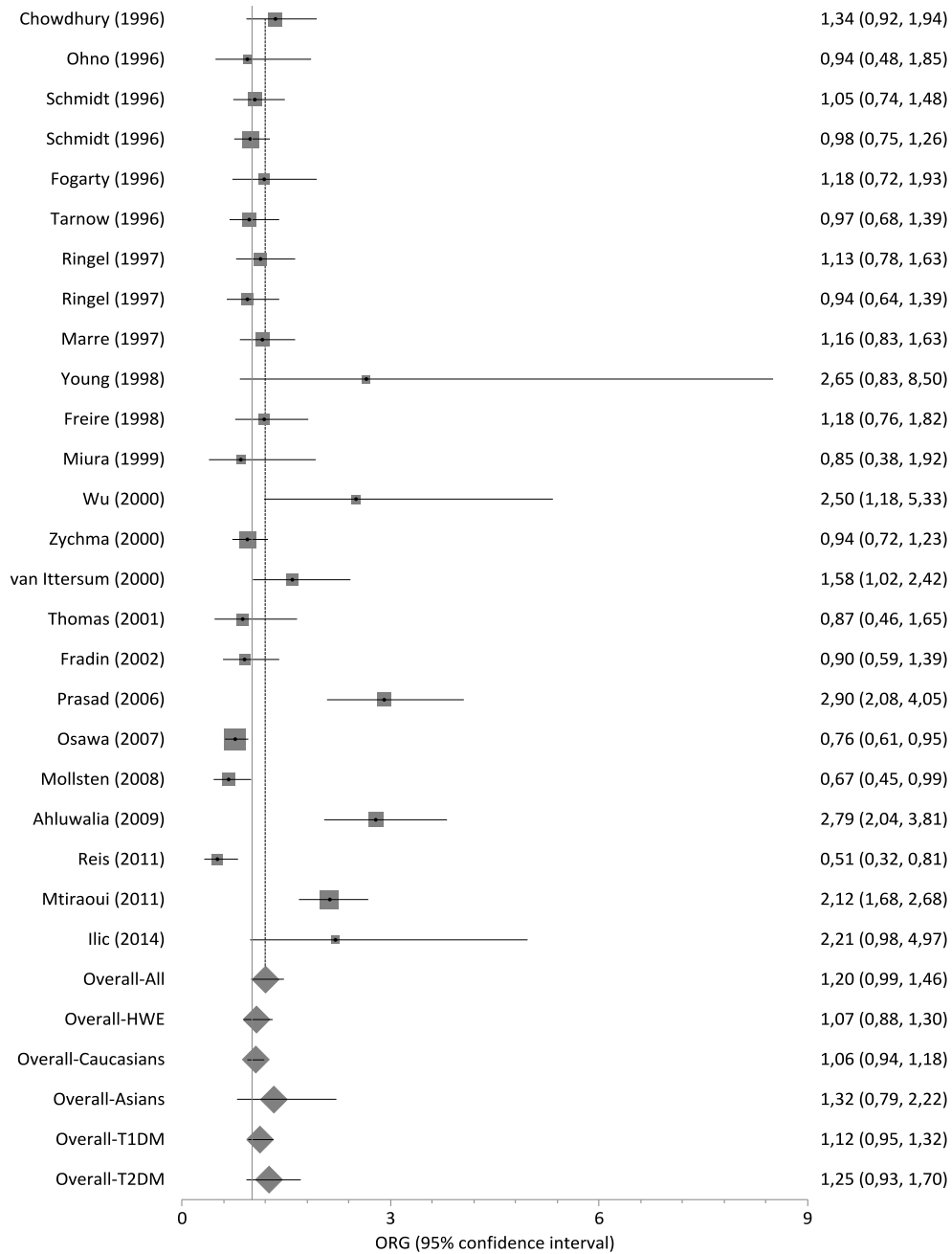


**Διάγραμμα 33:** Διάγραμμα τύπου forest plot MTHFR C677T DC-C main analysis and subgroup analyses.

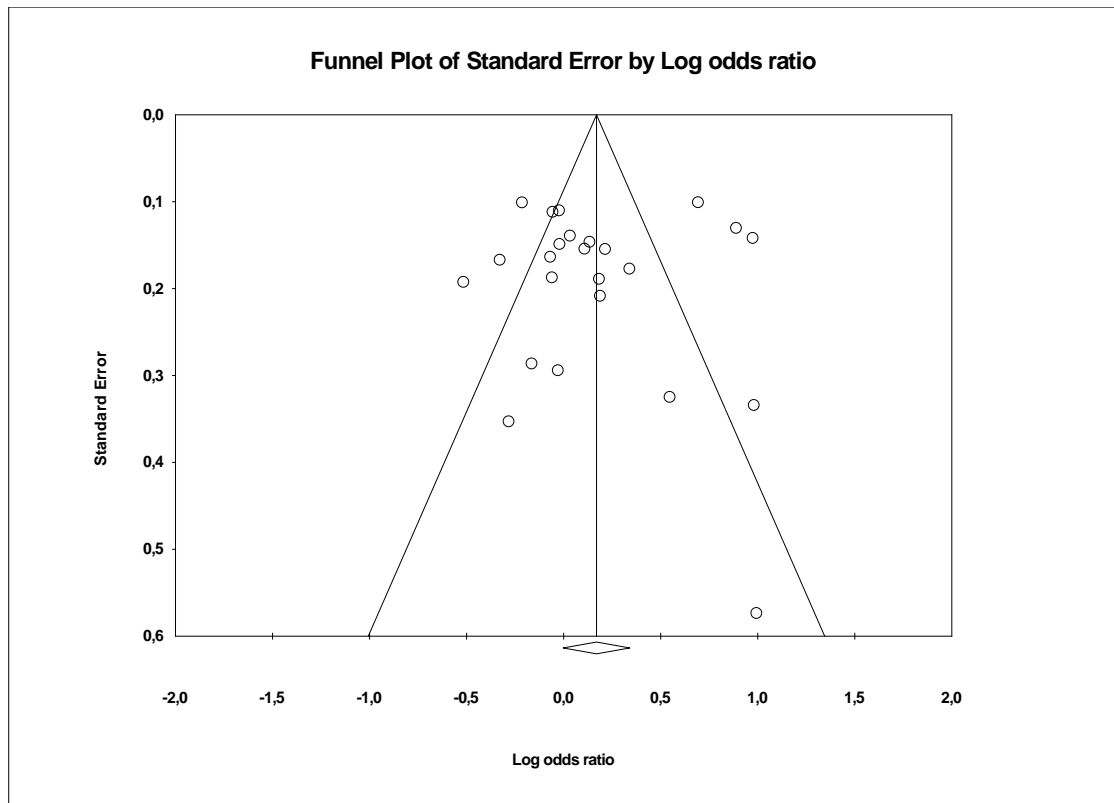


**Διάγραμμα 34:** Διάγραμμα τύπου funnel plot MTHFR C677T DC-Cases random effects n=24

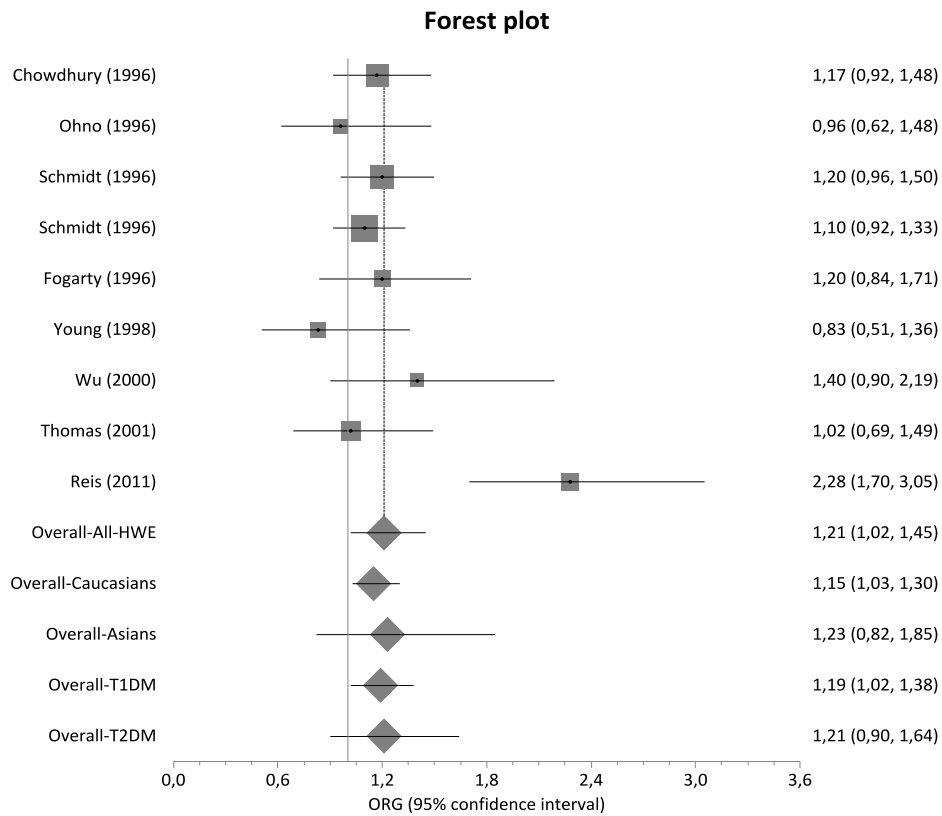
### Forest plot



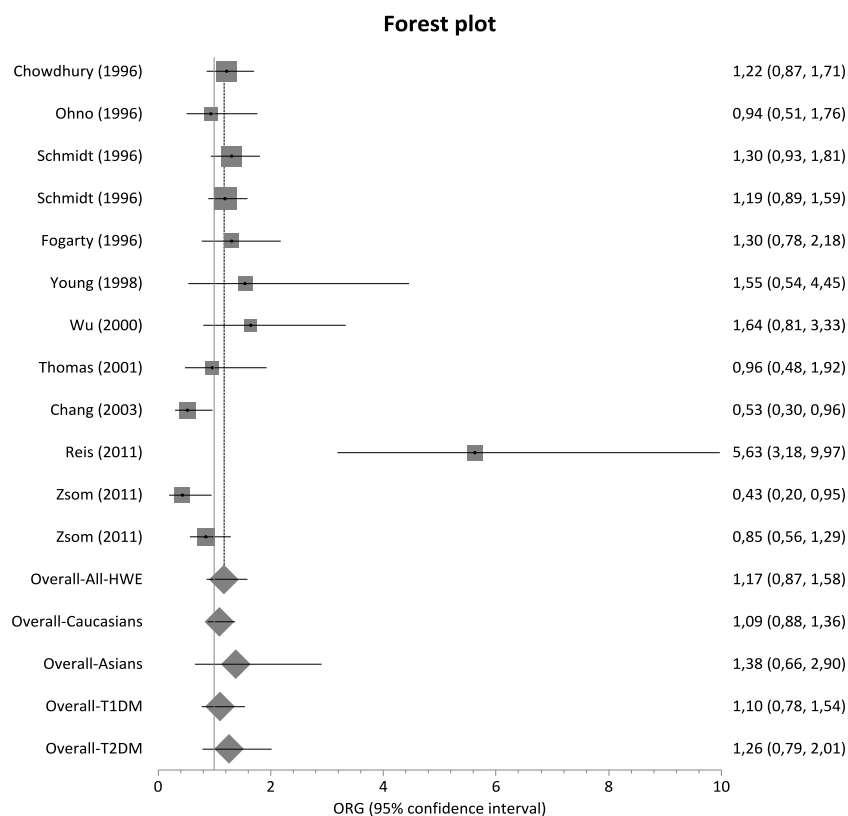
**Διάγραμμα 35:** Διάγραμμα τύπου forest plot AGT M235T DC-C main analysis and subgroup analyses.



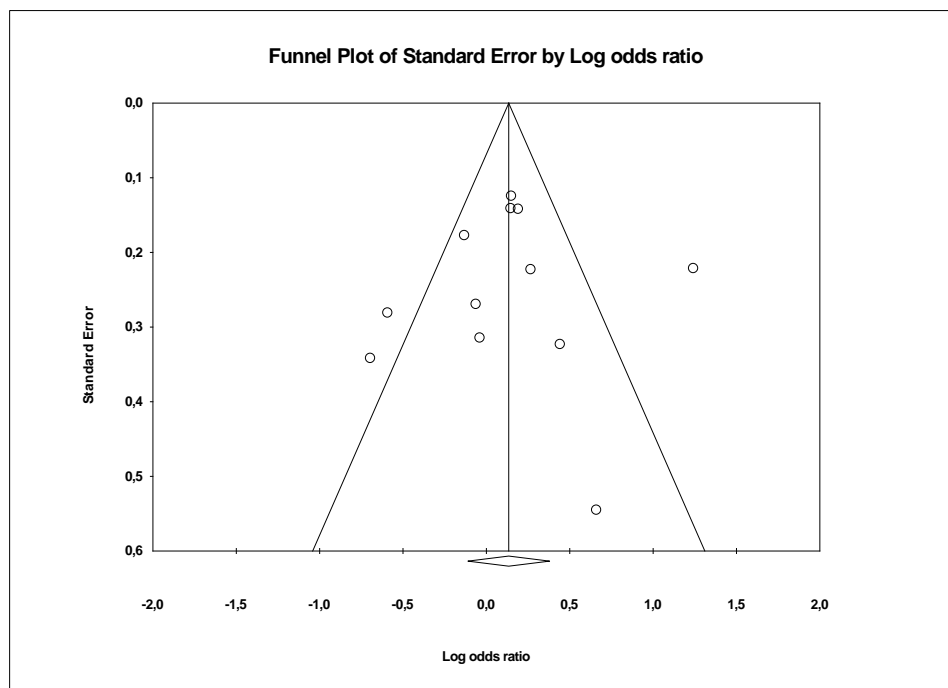
**Διάγραμμα 36:** Διάγραμμα τύπου funnel plot AGT M235T DC-Cases random effects n=24



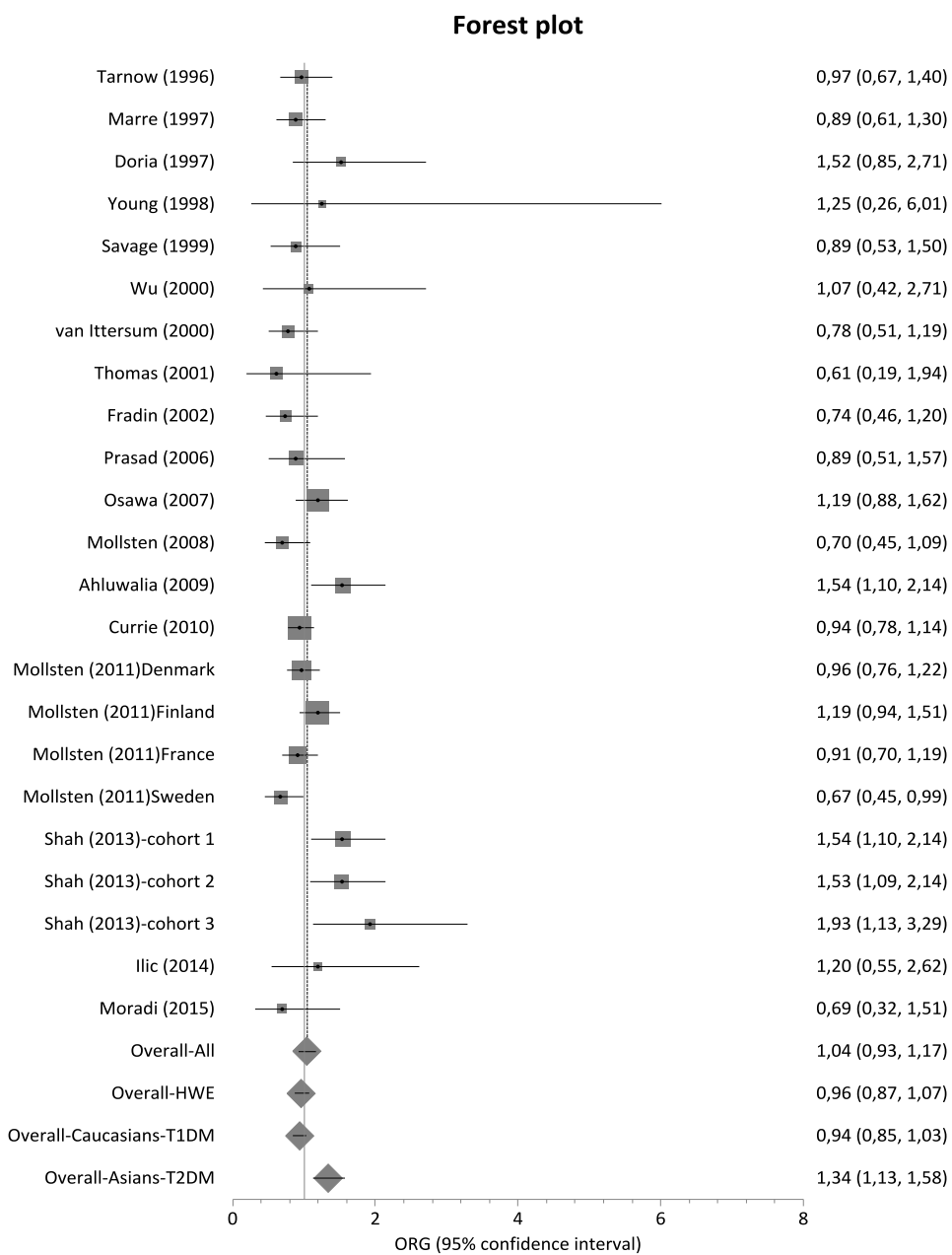
**Διάγραμμα 37:** Διάγραμμα τύπου forest plot AGT M235T 3 groups main analysis and subgroup analyses



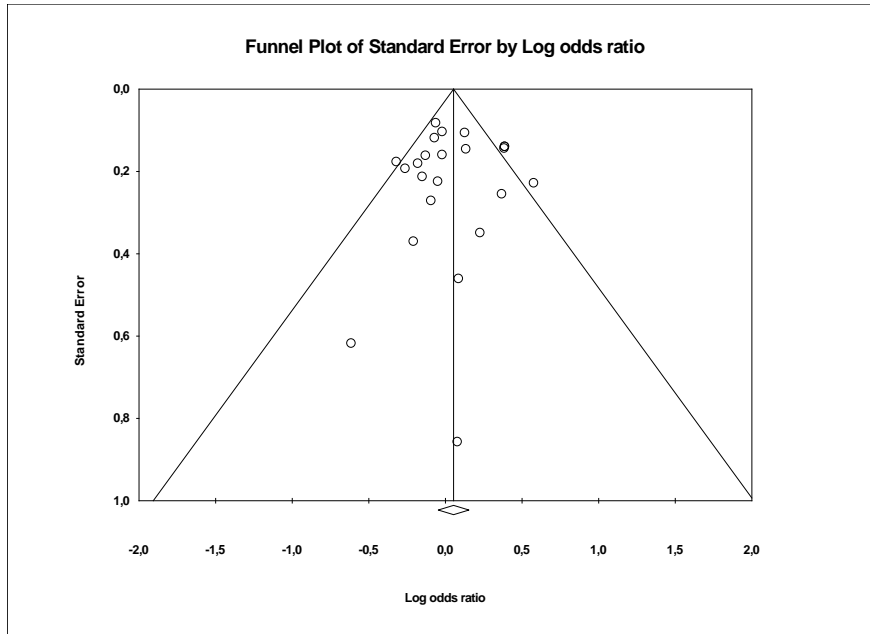
**Διάγραμμα 38:** Διάγραμμα τύπου forest plot AGT M235T HT-C main analysis and subgroup analyses.



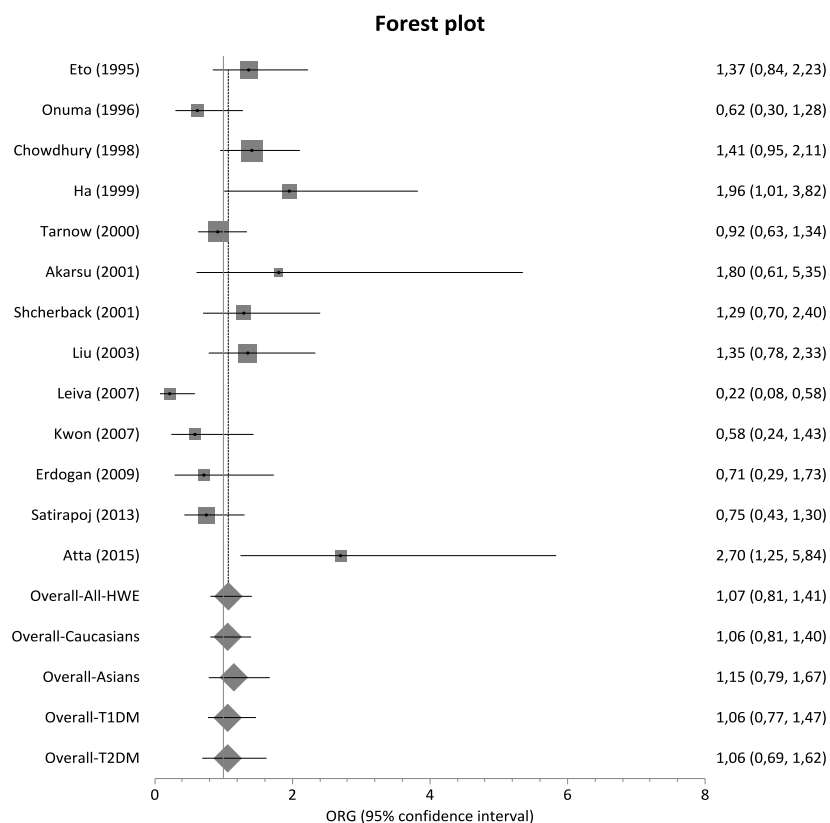
**Διάγραμμα 39:** Διάγραμμα τύπου funnel plot AGT M235T HT-Cases random effects n=12.



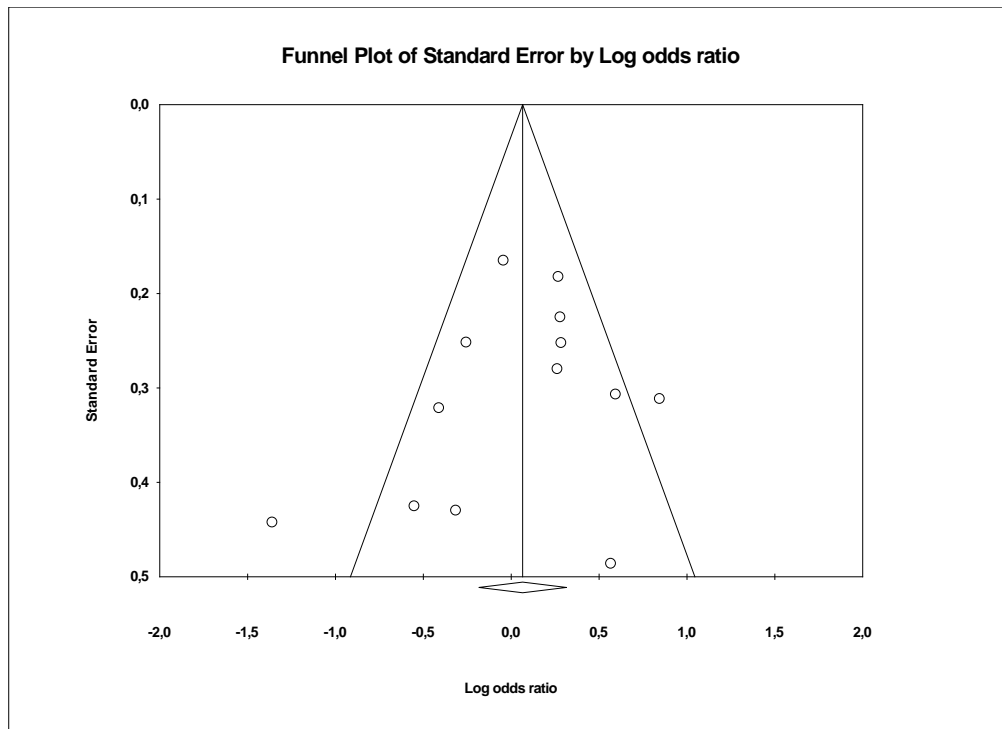
**Διάγραμμα 40:** Διάγραμμα τύπου forest plot AGTR1 A1166C DC-C main analysis and subgroup analyses.



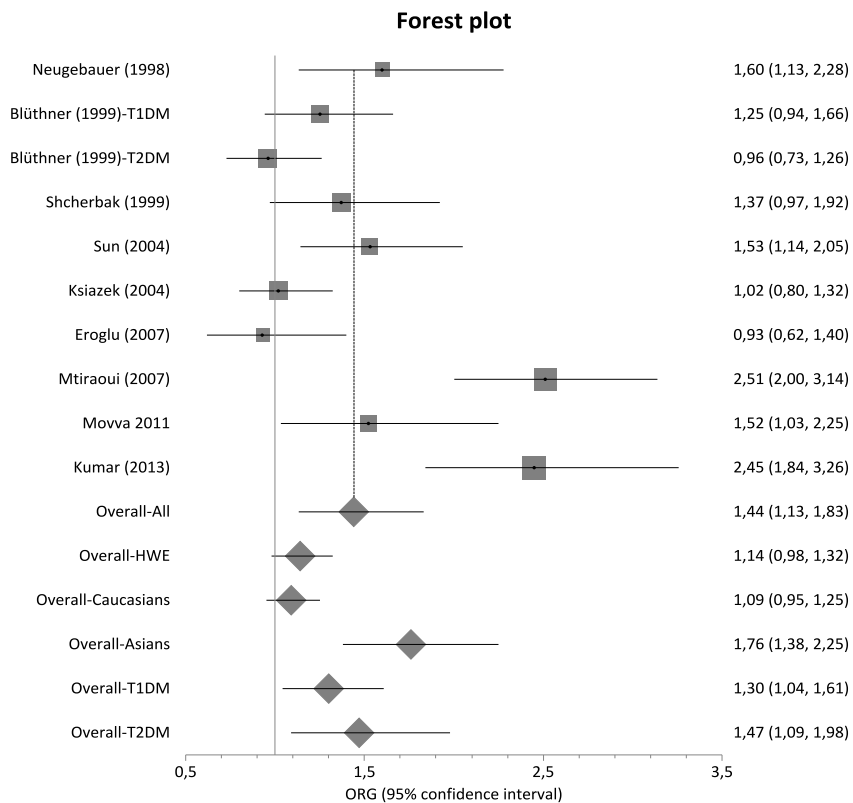
**Διάγραμμα 41:** Διάγραμμα τύπου funnel plot AGTR1 A1166C DC-Cases random effects n=23



**Διάγραμμα 42:** Διάγραμμα τύπου forest plot APOE e3/e2/e4 DC-C

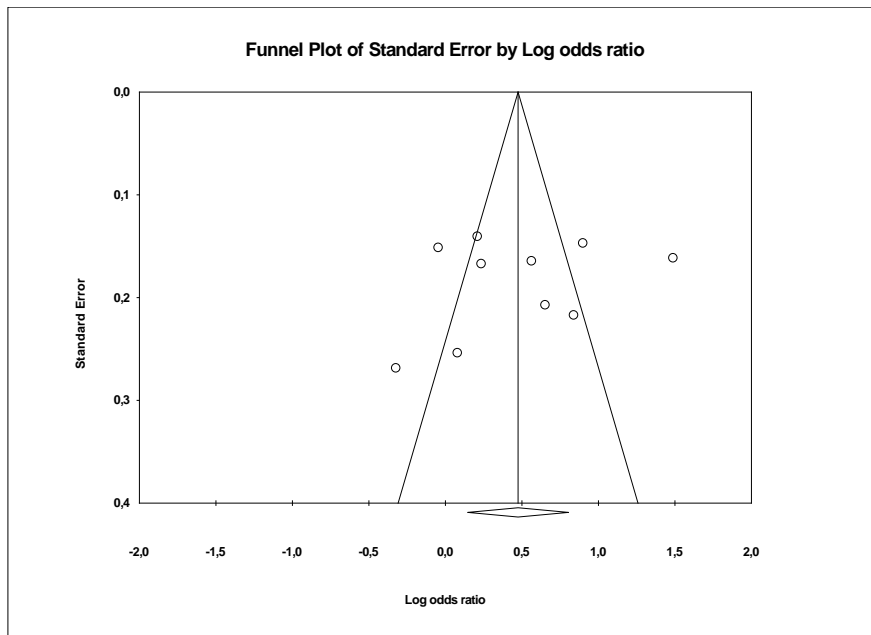


**Διάγραμμα 43:** Διάγραμμα τύπου funnel plot APOE E3>e2/e4 DC-Cases random effects n=13

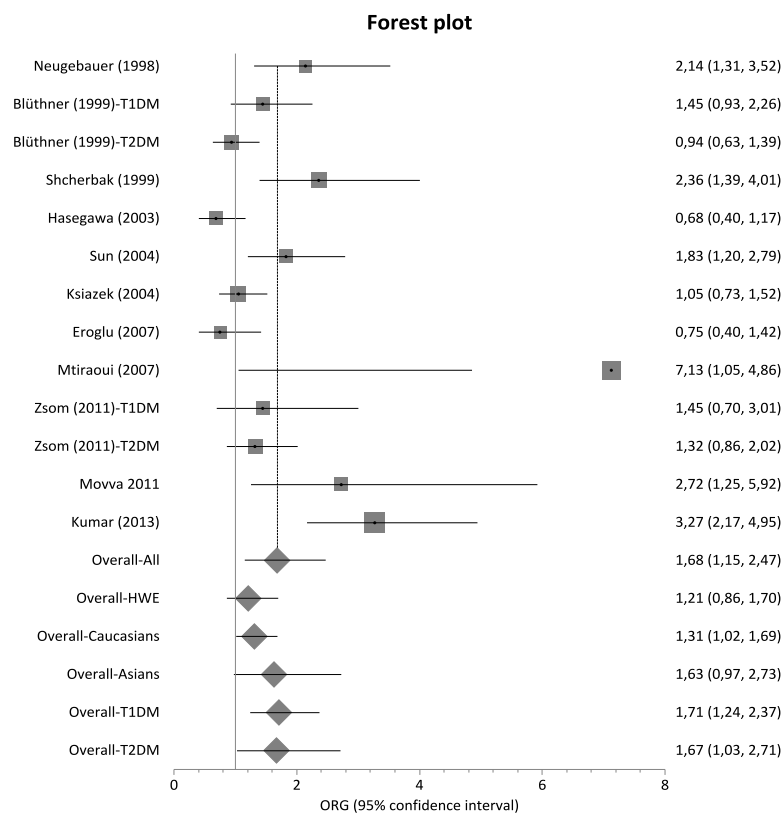


**Διάγραμμα 44:** Διάγραμμα τύπου forest plot MTHFR C677T 3 groups main analysis and subgroup analyses.

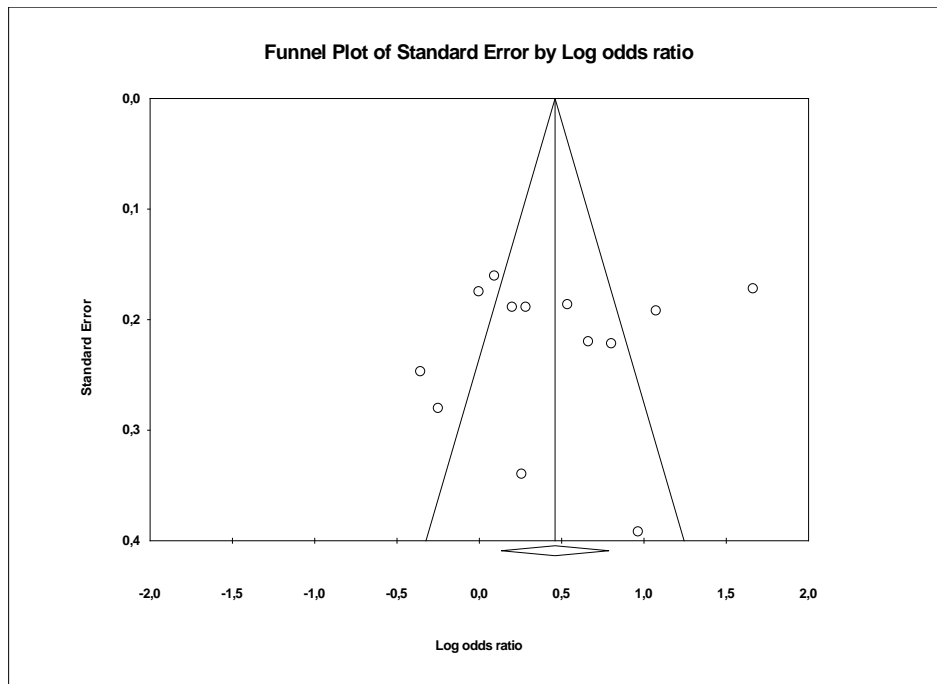




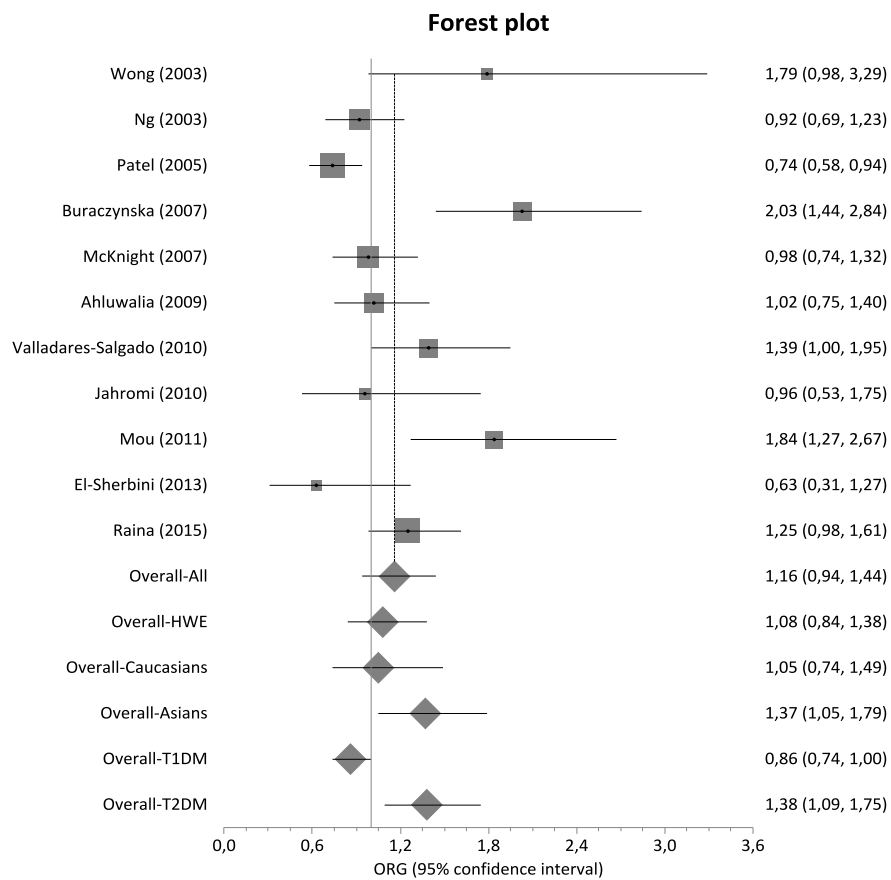
**Διάγραμμα 45:** Διάγραμμα τύπου funnel plot MTHFR C677T 3 full random effects n=10



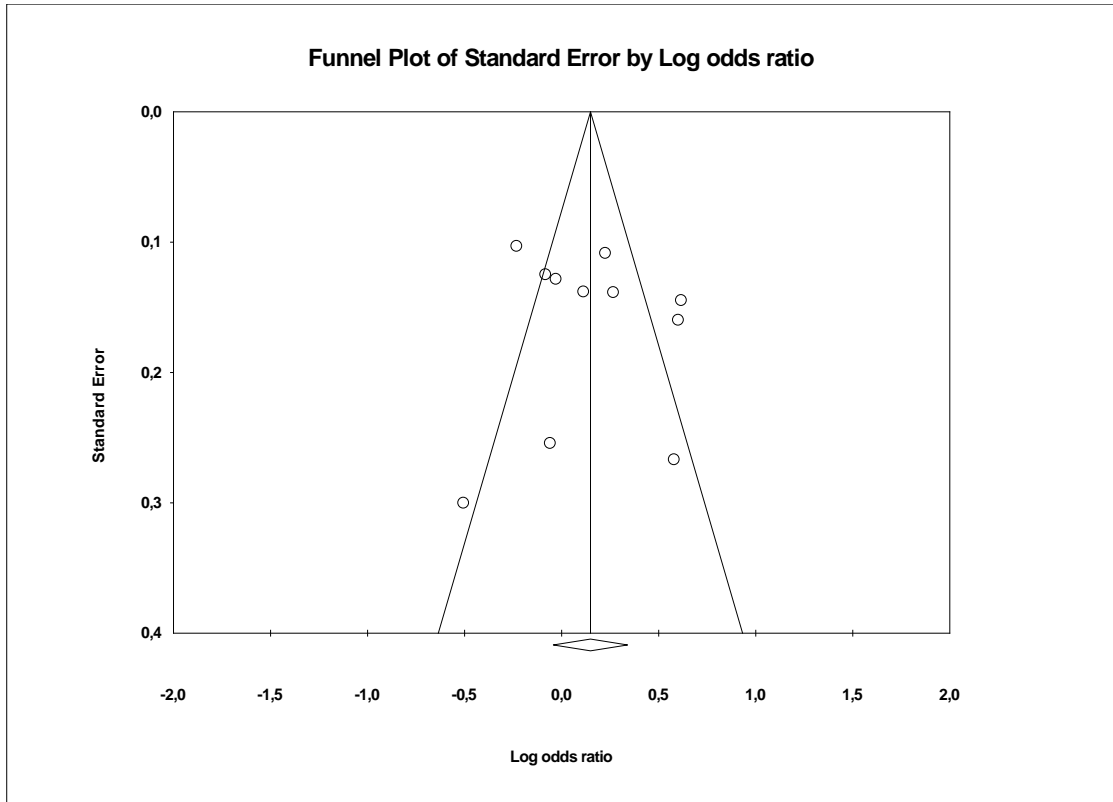
**Διάγραμμα 46:** Διάγραμμα τύπου forest plot MTHFR C677T HT-C main analysis and subgroup analyses.



**Διάγραμμα 47:** Διάγραμμα τύπου funnel plot MTHFR C677T HT-Cases random effects n=13



**Διάγραμμα 48:** Διάγραμμα τύπου forest plot TGFβ1 T869C DC-C



**Διάγραμμα 49:** Διάγραμμα τύπου funnel plot TGFB1 T869C DC-Cases random effects n=11

### Βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών που συμπεριελήφθησαν στις μετα-αναλύσεις των ΜΓΣ του ειδικού σκοπού 2 και 3.

1. Abrahamian, H., Endler, G., Exner, M., Mauler, H., Raith, M., Endler, L., ... & Irsigler, K. (2007). Association of low-grade inflammation with nephropathy in type 2 diabetic patients: role of elevated CRP-levels and 2 different gene-polymorphisms of proinflammatory cytokines. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 115(1), 38-41.
2. Seman, N. A., Anderstam, B., Mohamud, W. N. W., Östenson, C. G., Brismar, K., & Gu, H. F. (2015). Genetic, epigenetic and protein analyses of intercellular adhesion molecule 1 in Malaysian subjects with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications*, 29(8), 1234-1239.
3. Ahluwalia, T. S., Ahuja, M., Rai, T. S., Kohli, H. S., Bhansali, A., Sud, K., & Khullar, M. (2009). ACE variants interact with the RAS pathway to confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *DNA and cell biology*, 28(3), 141-150.
4. Ahluwalia, T. S., Lindholm, E., & Groop, L. C. (2011). Common variants in CNDP1 and CNDP2, and risk of nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 54(9), 2295-2302.
5. Ahluwalia, T. S., Ahuja, M., Rai, T. S., Kohli, H. S., Sud, K., Bhansali, A., & Khullar, M. (2008). Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and diabetic nephropathy among Asian Indians. *Molecular and cellular biochemistry*, 314(1-2), 9-17.
6. Ahluwalia, T. S., Khullar, M., Ahuja, M., Kohli, H. S., Bhansali, A., Mohan, V., ... & Singal, P. K. (2009). Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS One*, 4(4), e5168.
7. AKARSU, E., PİRİM, İ., ÇAPOĞLU, İ., KAYA, H., AKÇAY, G., & ÜNÜVAR, N. (2001). A relation between the apolipoprotein E genotypes and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 31(1), 59-64.
8. Al-Harbi, E. M., Farid, E. M., Gumaa, K. A., Masuadi, E. M., & Singh, J. (2011). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and T2DM in a case-control association study of the Bahraini population. *Molecular and cellular biochemistry*, 350(1-2), 119-125.
9. Alkayyali, S., Lajer, M., Deshmukh, H., Ahlqvist, E., Colhoun, H., Isomaa, B., ... & Lyssenko, V. (2013). Common variant in the HMG2 gene increases susceptibility to nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 56(2), 323-329.
10. Alwohaib, M., Alwaheeb, S., Alyatama, N., Dashti, A. A., Abdelghani, A., & Hussain, N. (2014). Single nucleotide polymorphisms at erythropoietin, superoxide dismutase 1, splicing factor, arginine/serin-rich 15 and plasmacytoma variant translocation genes association with diabetic nephropathy. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 25(3), 577.
11. Amini, S., Javanmardi, M., Mekarizadeh, A., Maroofi, F., Jalali, C., Azadi, N. A., ... & Abdi, M. (2015). Association of HaeIII single nucleotide polymorphisms in the SLC2A1 gene with risk of diabetic nephropathy; evidence from Kurdish patients with type 2 diabetes mellitus. *QJM*, hcv149.
12. Amle, D., Mir, R., Khaneja, A., Agarwal, S., Ahlawat, R., Ray, P. C., & Saxena, A. (2015). Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at- 2549 position of VEGF gene, with diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients of North Indian population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14(1), 1.
13. Arababadi, M. K. (2010). Interleukin-4 gene polymorphisms in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4(4), 302.
14. Arababadi, M. K., Mirzaei, M. R., Sajadi, S. M. A., Hassanshahi, G., Ahmadabadi, B. N., Salehabadi, V. A., ... & Kennedy, D. (2012). Interleukin (IL)-10 gene polymorphisms are associated with type 2 diabetes with and without nephropathy: a study of patients from the southeast region of Iran. *Inflammation*, 35(3), 797-802.
15. Araki, S. I., Ng, D. P., Krolewski, B., Wyrwicz, L., Rogus, J. J., Canani, L., ... & Krolewski, A. S. (2003). Identification of a common risk haplotype for diabetic nephropathy at the protein kinase C-β1 (PRKCB1) gene locus. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(8), 2015-2024.
16. Araki, S., Makita, Y., Canani, L., Ng, D., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2000). Polymorphisms of human paraoxonase 1 gene (PON1) and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 43(12), 1540-1543.
17. Araz, M., Yilmaz, N., Güngör, K., Okan, V., Kepekci, Y., & Aynacioglu, A. S. (2001). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 54(2), 95-104.
18. Arfa, I., Abid, A., Nouira, S., Elloumi-Zghal, H., Malouche, D., Mannai, I., ... & Ammar, S. B. (2008). Lack of association between the angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism

- and diabetic nephropathy in Tunisian type 2 diabetic patients. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 9(1), 32-36.
19. Ergen, H. A., Hatemi, H., Agachan, B., Camlica, H., & Isbir, T. (2004). Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. *Experimental and molecular medicine*, 36(4), 345-350.
  20. Asakimori, Y., Yorioka, N., Yamamoto, I., Okumoto, S., Hirai, T., & Taniguchi, Y. (2001). Endothelial nitric oxide synthase intron 4 polymorphism influences the progression of renal disease. *Nephron*, 89(2), 219-223.
  21. Asakimori, Y., Yorioka, N., Taniguchi, Y., Ito, T., Ogata, S., Kyuden, Y., & Kohno, N. (2002). T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene influences the progression of renal disease. *Nephron*, 91(4), 747-751.
  22. Atta, M. I., Abo Gabal, K., El-Hadidi, K., Swellam, M., Genina, A., & Zaher, N. F. (2016). Apolipoprotein E genotyping in Egyptian diabetic nephropathy patients. *IUBMB life*, 68(1), 58-64.
  23. Awadallah, S. M., Saleh, S. A., Shaqra, Q. M. A., & Hilow, H. (2008). Association of haptoglobin phenotypes with markers of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 22(6), 384-388.
  24. Azar, S. T., Zalloua, P. A., Medlej, R., & Halabi, G. (2001). The DD Genotype of the ACE Gene Polymorphism Is Associated with Diabetic Nephropathy in Type-1 Diabetics. *Endocrine research*, 27(1-2), 99-108.
  25. Babel, N., Gabdrakhmanova, L., Hammer, M. H., Schoenemann, C., Skrypnikov, V., Poliak, N., ... & Reinke, P. (2006). Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease. *Age (years)*, 41(8.4), 47-5.
  26. Bagci, B., Bagci, G., Candan, F., Ozdemir, O., & Sezgin, I. (2015). The protective effect of MCP-1-2518 A>G promoter polymorphism in Turkish chronic renal failure patients requiring long-term hemodialysis. *International urology and nephrology*, 47(3), 551-556.
  27. Bahr, C., Schön, S., Kuhn, J., Groop, P. H., Parkkonen, M., Wessman, M., ... & Götting, C. (2006). Novel sequence variants in the human xylosyltransferase I gene and their role in diabetic nephropathy. *Diabetic medicine*, 23(6), 681-684.
  28. Barnas, U., Schmidt, A., Illievich, A., Kiener, H. P., Rabensteiner, D., Kaider, A., ... & Mayer, G. (1997). Evaluation of risk factors for the development of nephropathy in patients with IDDM: insertion/deletion angiotensin converting enzyme gene polymorphism, hypertension and metabolic control. *Diabetologia*, 40(3), 327-331.
  29. Bazzaz, J. T., Amoli, M. M., Pravica, V., Chandrasegaran, R., Boulton, A. J., Larijani, B., & Hutchinson, I. V. (2010). eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic genetics*, 31(3), 103-107.
  30. Bellini, M. H., Figueira, M. N., Piccoli, M. F., Marumo, J. T., Cendoroglo, M. S., Neto, M. C., ... & Schor, N. (2007). Association of endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism with end-stage renal disease. *Nephrology*, 12(3), 289-293.
  31. Bessa, S. S., Hamdy, S. M., & Ali, E. M. (2007). Haptoglobin gene polymorphism in type 2 diabetic patients with and without nephropathy: An Egyptian study. *European journal of internal medicine*, 18(6), 489-495.
  32. Bessa, S. S. E. D., & Hamdy, S. M. (2011). Impact of nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism on the development of end-stage renal disease in type 2 diabetic Egyptian patients. *Renal failure*, 33(9), 878-884.
  33. Blakemore, A. I., Cox, A., Gonzalez, A. M., Maskill, J. K., Hughes, M. E., Wilson, R. M., ... & Duff, G. W. (1996). Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN\* 2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Human genetics*, 97(3), 369-374.
  34. Blech, I., Katzenellenbogen, M., Katzenellenbogen, A., Wainstein, J., Rubinstein, A., Harman-Boehm, I., ... & Glaser, B. (2011). Predicting diabetic nephropathy using a multifactorial genetic model. *PLoS one*, 6(4), e18743.
  35. Grzeszczak, W., & Ritz, E. (1999). Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes?. *Nephrol Dial Transplant*, 14, 56-57.
  36. Blüthner, M., Schmidt, S., Siffert, W., Knigge, H., Nawroth, P., & Ritz, E. (1999). Increased frequency of G-protein  $\beta$ 3-subunit 825 T allele in dialyzed patients with type 2 diabetes. *Kidney international*, 55(4), 1247-1250.
  37. Böger, C. A., Stubanus, M., Haak, T., Götz, A. K., Christ, J., Hoffmann, U., ... & Krämer, B. K. (2007). Effect of MTHFR C677T genotype on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(1), 154-162.
  38. Bonnefond, A., Saulnier, P. J., Stathopoulou, M. G., Grarup, N., Ndiaye, N. C., Roussel, R., ... & Lauritzen, T. (2013). What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications?. *PLoS One*, 8(2), e55921.
  39. Buraczynska, M., Baranowicz-Gaszczyk, I., Borowicz, E., & Ksiazek, A. (2007). TGF- $\beta$ 1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiology*, 106(4), p69-p75.

40. Buraczynska, M., Swatowski, A., Buraczynska, K., Dragan, M., & Ksiazek, A. (2009). Heat-shock protein gene polymorphisms and the risk of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clinical Science*, 116(1), 81-86.
41. Buraczynska, M., Zukowski, P., Wacinski, P., Berger-Smyka, B., Dragan, M., & Mozul, S. (2012). Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: Relevance to microvascular complications in type 2 diabetes. *Cytokine*, 58(2), 213-217.
42. Buraczynska, M., Ksiazek, P., Baranowicz-Gaszczyk, I., & Jozwiak, L. (2007). Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(3), 827-832.
43. Buraczynska, M., Ksiazek, P., Drop, A., Zaluska, W., Spasiewicz, D., & Ksiazek, A. (2006). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(4), 979-983.
44. Buraczynska, K., Koziol-Montewka, M., Majdan, M., Tokarz, A., & Ksiazek, A. (2004). Genetic determination of TNF and myeloperoxidase production in dialyzed patients with diabetic nephropathy. *Renal failure*, 26(6), 633-639.
45. Buraczynska, M., Swatowski, A., Markowska-Gosik, D., Kuczmaszewska, A., & Ksiazek, A. (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), 390-395.
46. Buraczynska, M., Zukowski, P., Ksiazek, P., Kuczmaszewska, A., Janicka, J., & Zaluska, W. (2014). Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism and clinical phenotype in end-stage renal disease patients. *Molecular biology reports*, 41(6), 4063-4068.
47. Canani, L. H., Costa, L. A., Crispim, D., Goncalves Dos Santos, K., Roisenberg, I., Lisbôa, H. R. K., ... & Gross, J. L. (2005). The presence of allele D of angiotensin-converting enzyme polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with less than 10 years duration of Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 22(9), 1167-1172.
48. Caramori, M. L., Canani, L. H., Costa, L. A., & Gross, J. L. (2003). The human peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 (PPAR $\gamma$ 2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(12), 3010-3013.
49. Chang, H. R., Cheng, C. H., Shu, K. H., Chen, C. H., Lian, J. D., & Wu, M. Y. (2003). Study of the polymorphism of angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptor in type II diabetes with end-stage renal disease in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 66(1), 51-56.
50. Chao, C. T., Chen, Y. C., Chiang, C. K., Huang, J. W., Hu, F. C., Fang, C. C., ... & Yen, C. J. (2015). Sequence variants of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and the clinical courses of patients with end-stage renal disease. *Disease markers*, 2015.
51. Chowdhury, T. A., Dyer, P. H., Kumar, S., Gough, S. C. L., Gibson, S. P., Rowe, B. R., ... & Dean, J. D. (1997). Lack of association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 14(10), 837-840.
52. Chowdhury, T. A., Dyer, P. H., Mijovic, C. H., Dunger, D. B., Barnett, A. H., & Bain, S. C. (1999). Human leucocyte antigen and insulin gene regions and nephropathy in type I diabetes. *Diabetologia*, 42(8), 1017-1020.
53. Chowdhury, T. A., Dronsfield, M. J., Kumar, S., Gough, S. L. C., Gibson, S. P., Khatoon, A., ... & Davies, S. J. (1996). Examination of two genetic polymorphisms within the renin-angiotensin system: no evidence for an association with nephropathy in IDDM. *Diabetologia*, 39(9), 1108-1114.
54. Chowdhury, T. A., Dyer, P. H., Kumar, S., & Gibson, S. P. (1998). Association of apolipoprotein epsilon2 allele with diabetic nephropathy in Caucasian subjects with IDDM. *Diabetes*, 47(2), 278.
55. Chung, H. F., Long, K. Z., Hsu, C. C., Al Mamun, A., Chiu, Y. F., Tu, H. P., ... & Huang, M. C. (2014). Adiponectin gene (ADIPOQ) polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Taiwanese male patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 261-270.
56. Conway, B. R., Savage, D. A., Brady, H. R., & Maxwell, A. P. (2007). Association between haptoglobin gene variants and diabetic nephropathy: haptoglobin polymorphism in nephropathy susceptibility. *Nephron Experimental Nephrology*, 105(3), e75-e79.
57. Cooke, J. N., Bostrom, M. A., Hicks, P. J., Ng, M. C., Hellwege, J. N., Comeau, M. E., ... & Bowden, D. W. (2011). Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfr522.
58. Bailey, J. N. C., Palmer, N. D., Ng, M. C., Bonomo, J. A., Hicks, P. J., Hester, J. M., ... & Bowden, D. W. (2014). Analysis of coding variants identified from exome sequencing resources for association with diabetic and non-diabetic nephropathy in African Americans. *Human genetics*, 133(6), 769-779.
59. Cordovado, S. K., Zhao, Y., Warram, J. H., Gong, H., Anderson, K. L., Hendrix, M. M., ... & Mueller, P. W. (2008). Nephropathy in Type 1 Diabetes Is Diminished in Carriers of HLA-DRB1\*04 The Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKinD) Study. *Diabetes*, 57(2), 518-522.

60. Costacou, T., Ferrell, R. E., Ellis, D., & Orchard, T. J. (2009). Haptoglobin genotype and renal function decline in type 1 diabetes. *Diabetes*, *58*(12), 2904-2909.
61. Craig, D. W., Millis, M. P., & DiStefano, J. K. (2009). Genome-wide SNP genotyping study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to end-stage renal disease attributed to Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, *26*(11), 1090-1098.
62. Currie, D., McKnight, A. J., Patterson, C. C., Sadlier, D. M., & Maxwell, A. P. (2010). Investigation of ACE, ACE2 and AGTR1 genes for association with nephropathy in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, *27*(10), 1188-1194.
63. Dabhi, B., & Mistry, K. N. (2015). Oxidative stress and its association with TNF- $\alpha$ -308 G/C and IL-1 $\alpha$ -889 C/T gene polymorphisms in patients with diabetes and diabetic nephropathy. *Gene*, *562*(2), 197-202.
64. Dabhi, B., Mistry, K. N., Patel, H., & Lal, S. (2015). Vascular endothelial growth factor insertion/deletion gene polymorphism in West Indian patients of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Indian J Biochem Biophys*, *52*, 209-12.
65. De Cosmo, S., Miscio, G., Zucaro, L., Margaglione, M., Argiolas, A., Thomas, S., ... & Frittitta, L. (2002). The role of PC-1 and ACE genes in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: evidence for a polygenic control of kidney disease progression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *17*(8), 1402-1407.
66. De Cosmo, S., Margaglione, M., Tassi, V., Garrubba, M., Thomas, S., Olivetti, C., ... & Bacci, S. (1999). ACE, PAI-1, Decorin and Werner helicase genes are not associated with the development of renal disease in European patients with type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *15*(4), 247-253.
67. Degen, B., Schmidt, S., & Ritz, E. (2001). A polymorphism in the gene for the endothelial nitric oxide synthase and diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *16*(1), 185-185.
68. Degirmenci, I., Kebapci, N., Basaran, A., Efe, B., Gunes, H. V., Akalin, A., ... & Demirustu, C. (2005). Frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. *International journal of clinical practice*, *59*(10), 1137-1142.
69. Deinum, J., Tarnow, L., van Gool, J. M., de Bruin, R. A., Derkx, F. H., Schalekamp, M. A., & Parving, H. H. (1999). Plasma renin and prorenin and renin gene variation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *14*(8), 1904-1911.
70. Doria, A., Onuma, T., Gearin, G., Freire, M. B. S., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (1996). Angiotensinogen polymorphism M235T, hypertension, and nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Hypertension*, *27*(5), 1134-1139.
71. Doria, A., Onuma, T., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (1997). Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor genotype and poor glycaemic control on risk of nephropathy in IDDM. *Diabetologia*, *40*(11), 1293-1299.
72. Dudley, C. R., Keavney, B., Stratton, I. M., Turner, R. C., & Ratcliffe, P. J. (1995). UK prospective diabetes study XV: relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney international*, *48*(6), 1907-1911.
73. Dyer, P. H., Chowdhury, T. A., Dronsfield, M. J., Dunger, D., Barnett, A. H., & Bain, S. C. (1999). The 5'-end polymorphism of the aldose reductase gene is not associated with diabetic nephropathy in Caucasian type I diabetic patients. *Diabetologia*, *42*(8), 1030-1031.
74. Manganese superoxide dismutase alanine to valine polymorphism and risk of neuropathy and nephropathy in Egyptian type 1 diabetic patients. *The review of diabetic studies : RDS*, *2*(2), pp.70-4.
75. El-Baz, R., Settin, A., Ismaeel, A., Khaleel, A. A., Abbas, T., Tolba, W., ... & Sobh, M. A. E. K. (2012). MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *13*(4), 472-477.
76. El-Shal AS, Zidan HE, Rashad NM. Adiponectin gene polymorphisms in Egyptian type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic nephropathy. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):2287-98. doi: 10.1007/s11033-014-3082-0.
77. El-Sherbini, S. M., Shahan, S. M., Mosaad, Y. M., Abdelgawad, M. S., & Talaat, R. M. (2013). Gene polymorphism of transforming growth factor- $\beta$ 1 in Egyptian patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, *45*(4), 330-338.
78. Erdogan, M., Cetinkalp, S., Ozgen, A. G., Saygili, F., Berdeli, A., & Yilmaz, C. (2012). Interleukin-10 (-1082G/A) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes with and without nephropathy. *Genetic testing and molecular biomarkers*, *16*(2), 91-94.
79. Erdogan, M., Karadeniz, M., Eroglu, Z., Tezcanli, B., Selvi, N., & Yilmaz, C. (2007). The relationship of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 exon 2 and exon 6 gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*, *78*(3), 355-359.

80. Erdogan, M., Eroglu, Z., Biray, C., Karadeniz, M., Cetinkalp, S., Kosova, B., ... & Yilmaz, C. (2009). The relationship of the apolipoprotein E gene polymorphism in Turkish Type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Journal of endocrinological investigation*, 32(3), 219-222.
81. Ergun, M. A., Yurtcu, E., Demirci, H., Ilhan, M. N., Barkar, V., Yetkin, I., & Menevse, A. (2011). PON1 55 and 192 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus patients in a Turkish population. *Biochemical genetics*, 49(1-2), 1-8.
82. Eroglu, Z., Erdogan, M., Tetik, A., Karadeniz, M., Cetinalp, S., Kosova, B., ... & Yilmaz, C. (2007). The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 23(8), 621-624.
83. Eto, M., Horita, K., Morikawa, A., Nakata, H., Okada, M., Saito, M., ... & Makino, I. (1995). Increased frequency of apolipoprotein ε2 allele in non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients with nephropathy. *Clinical genetics*, 48(6), 288-292.
84. Ezzidi, I., Mtraoui, N., Kacem, M., Chaieb, M., Mahjoub, T., & Almawi, W. Y. (2009). Identification of specific angiotensin-converting enzyme variants and haplotypes that confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 25(8), 717-724.
85. Ezzidi, I., Mtraoui, N., Mohamed, M. B. H., Mahjoub, T., Kacem, M., & Almawi, W. Y. (2008). Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp, 4b/a, and- 786T> C gene variants with diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications*, 22(5), 331-338.
86. Fagerholm, E., Ahlqvist, E., Forsblom, C., Sandholm, N., Syreeni, A., Parkkonen, M., ... & Groop, L. (2012). SNP in the genome-wide association study hotspot on chromosome 9p21 confers susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 55(9), 2386-2393.
87. Fathi, M., Nikzamir, A. R., Esteghamati, A., Nakhjavani, M., & Yekaninejad, M. S. (2015). Combination of Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion (I/D)(rs4646994) and VEGF Polymorphism (+ 405G/C; rs2010963) Synergistically associated with the development, of albuminuria in Iranian patients with Type 2 Diabetes. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(2).
88. Felehgari, V., Rahimi, Z., Mozafari, H., & Vaisi-Raygani, A. (2011). ACE gene polymorphism and serum ACE activity in Iranians type II diabetic patients with macroalbuminuria. *Molecular and cellular biochemistry*, 346(1-2), 23-30.
89. Fogarty, D. G., Harron, J. C., Hughes, A. E., Nevin, N. C., Doherty, C. C., & Maxwell, A. P. (1996). A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes*, 45(9), 1204-1208.
90. Fogarty, D. G., Zychma, M. J., Scott, L. J., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (1998). The C825T polymorphism in the human G-protein β3 subunit gene is not associated with diabetic nephropathy in Type I diabetes mellitus. *Diabetologia*, 41(11), 1304-1308.
91. Fradin, S., Goulet-Salmon, B., Chantepie, M., Grandhomme, F., Morello, R., Jauzac, P. H., & Reznik, Y. (2008). Relationship between polymorphisms in the renin-angiotensin system and nephropathy in type 2 diabetic patients.
92. Freedman, B. I., Hicks, P. J., Sale, M. M., Pierson, E. D., Langefeld, C. D., Rich, S. S., ... & van der Woude, F. J. (2007). A leucine repeat in the carnosinase gene CNDP1 is associated with diabetic end-stage renal disease in European Americans. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(4), 1131-1135.
93. Freedman, B. I., Hicks, P. J., Bostrom, M. A., Comeau, M. E., Divers, J., Bleyer, A. J., ... & Bowden, D. W. (2009). Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfp316.
94. Freire, M. B., van Dijk, D. J., Erman, A., Boner, G., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (1998). DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(10), 2553-2558.
95. Freire, M. B. S., Ji, L., Onuma, T., Orban, T., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (1998). Gender-specific association of M235T polymorphism in angiotensinogen gene and diabetic nephropathy in NIDDM. *Hypertension*, 31(4), 896-899.
96. Fujita, H., Narita, T., Meguro, H., Ishii, T., Hanyu, O., Suzuki, K., ... & Ito, S. (2000). Lack of association between an eNOS gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme*, 32(2), 80-83.
97. Fujita, H., Narita, T., Meguro, H., Ishii, T., Hanyu, O., Suzuki, K., ... & Ito, S. (1999). No association between MTHFR gene polymorphism and diabetic nephropathy in Japanese type II diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 13(5), 284-287.
98. Fujita, H., Narita, T., Meguro, H., Ishii, T., Hanyu, O., Suzuki, K., & Ito, S. (1999). Lack of association between the heparan sulfate proteoglycan gene polymorphism and diabetic nephropathy in Japanese NIDDM with proliferative diabetic retinopathy. *Renal failure*, 21(6), 659-664.



99. Gallagher, C. J., Keene, K. L., Mychaleckyj, J. C., Langefeld, C. D., Hirschhorn, J. N., Henderson, B. E., ... & Sale, M. M. (2007). Investigation of the estrogen receptor- $\alpha$  gene with type 2 diabetes and/or nephropathy in African-American and European-American populations. *Diabetes*, *56*(3), 675-684.
100. Gohda, T., Makita, Y., Shike, T., Kobayashi, M., Funabiki, K., Haneda, M., ... & Tomino, Y. (2001). Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy. *Clinical nephrology*, *56*(6), 475-480.
101. Gosek, K., Moczulski, D., Zukowska-Szczechowska, E., & Grzeszczak, W. (2005). C-106T polymorphism in promoter of aldose reductase gene is a risk factor for diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with poor glycaemic control. *Nephron Experimental Nephrology*, *99*(3), e63-e67.
102. Grzeszczak, W. L. A. D. Y. S. L. A. W., Zychma, M. J., Lacka, B. E. A. T. A., & Zukowska-Szczechowska, E. (1998). Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms: relationship to nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Society of Nephrology*, *9*(9), 1664-1669.
103. Grzeszczak, W., Moczulski, D. K., Zychma, M., Zukowska-Szczechowska, E., Trautsolt, W., & Szydłowska, I. (2001). Role of GLUT1 gene in susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Kidney international*, *59*(2), 631-636.
104. Grzeszczak, W., Saucha, W., Zychma, M. J., Zukowska-Szczechowska, E., Labuz, B., Lacka, B., & Szydłowska, I. (1999). IS TRP64ARG POLYMORPHISM OF BETA 3-ADRENERGIC RECEPTOR A CLINICALLY USEFUL MARKER FOR THE PREDISPOSITION TO DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE II DIABETIC PATIENTS?. *Diabetologia*, *42*(5), 632-633.
105. Gu, H. F., Efendic, S., & Brismar, K. (2008). Lack of an association between GHR exon 3 polymorphism and diabetic nephropathy in the Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKinD) population. *Diabetologia*, *51*(12), 2333-2334.
106. Gu, T., Horová, E., Möllsten, A., Seman, N. A., Falhammar, H., Prázný, M., ... & Gu, H. F. (2012). IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. *Journal of diabetes and its complications*, *26*(5), 393-398.
107. Gupta, S., Mehndiratta, M., Kalra, S., Kalra, O. P., Shukla, R., & Gambhir, J. K. (2015). Association of Tumor Necrosis Factor (TNF) promoter polymorphisms with plasma TNF- $\alpha$  levels and susceptibility to diabetic nephropathy in North Indian population. *Journal of diabetes and its complications*, *29*(3), 338-342.
108. Gutierrez, C., Vendrell, J., Pastor, R., Llor, C., Aguilar, C., Broch, M., & Richart, C. (1997). Angiotensin I—converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in non—insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of relationship with diabetic nephropathy and retinopathy in a caucasian mediterranean population. *Metabolism*, *46*(8), 976-980.
109. Gutierrez, C., Vendrell, J., Pastor, R., Broch, M., Aguilar, C., Llor, C., ... & Richart, C. (1998). GLUT1 gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: genetic susceptibility relationship with cardiovascular risk factors and microangiopathic complications in a Mediterranean population. *Diabetes research and clinical practice*, *41*(2), 113-120.
110. Ha, S. K., & Seo, J. K. (1997). Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. *Kidney international. Supplement*, *60*, S28.
111. Ha, S. K., Park, H. S., Kim, K. W., Kim, S. J., Kim, D. H., Kim, J. H., ... & Han, D. S. (1999). Association between apolipoprotein E polymorphism and macroalbuminuria in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *14*(9), 2144-2149.
112. HADJADJ, S., BELLOUM, R., BOUHANICK, B., GALLOIS, Y., GUILLOTEAU, G., CHATELLIER, G., ... & MARRE, M. (2001). Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology*, *12*(3), 541-549.
113. Hadjadj, S., Tarnow, L., Forsblom, C., Kazeem, G., Marre, M., Groop, P. H., ... & Théva, A. (2007). Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and diabetic nephropathy: case-control, haplotype, and family-based study in three European populations. *Journal of the American Society of Nephrology*, *18*(4), 1284-1291.
114. Hansen, P. M., Chowdhury, T., Deckert, T., Hellgren, A., Bain, S. C., & Pociot, F. (1997). Genetic variation of the heparan sulfate proteoglycan gene (perlecan gene): association with urinary albumin excretion in IDDM patients. *Diabetes*, *46*(10), 1658-1659.
115. Hanyu, O., Hanawa, H., Nakagawa, O., Tani, N., Andou, N., Aizawa, Y., & Shibata, A. (1998). Polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in diabetic nephropathy in type II diabetic patients with proliferative retinopathy. *Renal failure*, *20*(1), 125-133.
116. Hasegawa, G., Obayashi, H., Kamiuchi, K., Nakai, M., Kanatsuna, T., Yamaguchi, M., ... & Nakamura, N. (2003). The association between end-stage diabetic nephropathy and methylenetetrahydrofolate reductase genotype with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, *111*(3), 132-138.

117. He, B., Österholm, A. M., Hoverfält, A., Forsblom, C., Hjärleifsdóttir, E. E., Nilsson, A. S., ... & McKnight, A. J. (2009). Association of genetic variants at 3q22 with nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *The American Journal of Human Genetics*, *84*(1), 5-13.
118. Heesom, A. E., Hibberd, M. L., Millward, A., & Demaine, A. G. (1997). Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Diabetes*, *46*(2), 287-291.
119. Hendig, D., Tarnow, L., Kuhn, J., Kleesiek, K., & Götting, C. (2008). Identification of a xylosyltransferase II gene haplotype marker for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Clinica Chimica Acta*, *398*(1), 90-94.
120. Herrmann, S. M., Ringel, J., Wang, J. G., Staessen, J. A., & Brand, E. (2002). Berlin Diabetes Mellitus (BeDiaM) Study. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 polymorphism Pro12Ala is associated with nephropathy in type 2 diabetes: the Berlin diabetes mellitus (BeDiaM) study. *Diabetes*, *51*(8), 2653-7.
121. Hibberd, M. L., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (1997). The angiotensin I-converting enzyme (ACE) locus is strongly associated with age and duration of diabetes in patients with type I diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, *11*(1), 2-8.
122. Hirakawa, S., Lange, E. M., Colicigno, C. J., Freedman, B. I., Rich, S. S., & Bowden, D. W. (2003). Evaluation of genetic variation and association in the matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene in ESRD patients. *American journal of kidney diseases*, *42*(1), 133-142.
123. Hodgkinson, A. D., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (2003). Association of the p22phox component of NAD (P) H oxidase with susceptibility to diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *26*(11), 3111-3115.
124. Hodgkinson, A. D., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (2001). Polymorphisms of the glucose transporter (GLUT1) gene are associated with diabetic nephropathy. *Kidney international*, *59*(3), 985-989.
125. Hofer, S. E., Bennetts, B., Chan, A. K., Holloway, B., Karschimkus, C., Jenkins, A. J., ... & Donaghue, K. C. (2006). Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *Journal of diabetes and its complications*, *20*(5), 322-328.
126. Houldsworth, A., Hodgkinson, A., Shaw, S., Millward, A., & Demaine, A. G. (2015). Polymorphic differences in the SOD-2 gene may affect the pathogenesis of nephropathy in patients with diabetes and diabetic complications. *Gene*, *569*(1), 41-45.
127. Hoverfelt, A., Sallinen, R., Söderlund, J. M., Forsblom, C., Pettersson-Fernholm, K., Parkkonen, M., ... & FinnDiane Study Group. (2010). DDOST, PRKCSH and LGALS3, which encode AGE-receptors 1, 2 and 3, respectively, are not associated with diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, *53*(9), 1903-1907.
128. Hovnik, T., Dolžan, V., Bratina, N. U., Podkrajšek, K. T., & Battelino, T. (2009). Genetic polymorphisms in genes encoding antioxidant enzymes are associated with diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, *32*(12), 2258-2262.
129. Hsieh, M. C., Lin, S. R., Hsieh, T. J., Hsu, C. H., Chen, H. C., Shin, S. J., & Tsai, J. H. (2000). Increased frequency of angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(7), 1008-1013.
130. Huang, X. H., Rantalaiho, V., Wirta, O., Pasternack, A., Hiltunen, T. P., Koivula, T., ... & Lehtimäki, T. (1998). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic albuminuria in patients with NIDDM followed up for 9 years. *Nephron*, *80*(1), 17-24.
131. Huo, P., Zhang, D., Guan, X., Mei, Y., Zheng, H., & Feng, X. (2015). Association between genetic polymorphisms of ACE & eNOS and diabetic nephropathy. *Molecular biology reports*, *42*(1), 27-33.
132. Hussain, H., Ramachandran, V., Ravi, S., Sajjan, T., Ehambaram, K., Gurrampkonda, V. B., ... & Bhaskar, L. V. (2014). TCF7L2 rs7903146 polymorphism and diabetic nephropathy association is not independent of type 2 diabetes—a study in a south Indian population and meta-analysis. *Endokrynologia Polska*, *65*(4), 298-305.
133. Ichikawa, F., Yamada, K., Ishiyama-Shigemoto, S., Yuan, X., & Nonaka, K. (1999). Association of an (A-C) n dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5'-region of the aldose reductase gene with retinopathy but not with nephropathy or neuropathy in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, *16*(9), 744-748.
134. Ihalmo, P., Wessman, M., Kaunisto, M. A., Kilpikari, R., Parkkonen, M., Forsblom, C., ... & FinnDiane Study Group. (2008). Association analysis of podocyte slit diaphragm genes as candidates for diabetic nephropathy. *Diabetologia*, *51*(1), 86-90.
135. Ilić, V. M. (2014). Association of renin-angiotensin system genes polymorphism with progression of diabetic nephropathy in patients with type I Diabetes mellitus. *Vojnosanitetski pregled*, *71*(7).
136. Isermann, B., Schmidt, S., Bierhaus, A., Schiekofer, S., Borcea, V., Ziegler, R., ... & Ritz, E. (2000). n Dinucleotide repeat polymorphism at the 5'-end of the aldose reductase gene is not associated with microangiopathy in Caucasians with long-term diabetes mellitus 1. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(6), 918-920.

137. Jahromi, M. M., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (2010). Significant correlation between association of polymorphism in codon 10 of transforming growth factor- $\beta$ 1 T (29) C with type 1 diabetes and patients with nephropathy disorder. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 30(2), 59-66.
138. Janssen, B., Hohenadel, D., Brinkkoetter, P., Peters, V., Rind, N., Fischer, C., ... & Baelde, H. (2005). Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. *Diabetes*, 54(8), 2320-2327.
139. Jayapalan, J. J., Muniandy, S., & Chan, S. P. (2010). Null association between ACE gene I/D polymorphism and diabetic nephropathy among multiethnic Malaysian subjects. *Indian journal of human genetics*, 16(2), 78.
140. Joo, K. W., Hwang, Y. H., Kim, J. H., Oh, K. H., Kim, H., Shin, H. D., ... & Ahn, C. (2007). MCP-1 and RANTES polymorphisms in Korean diabetic end-stage renal disease. *Journal of Korean medical science*, 22(4), 611-615.
141. Jorsal, A., Tarnow, L., Lajer, M., Ek, J., Hansen, T., Pedersen, O., & Parving, H. H. (2008). The PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala variant predicts ESRD and mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Molecular genetics and metabolism*, 94(3), 347-351.
142. Jorsal, A., Tarnow, L., Frystyk, J., Lajer, M., Flyvbjerg, A., Parving, H. H., ... & Rossing, P. (2008). Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Kidney international*, 74(5), 649-654.
143. Kamiuchi, K., Hasegawa, G., Obayashi, H., Kitamura, A., Ishii, M., Yano, M., ... & Nakamura, N. (2002). Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 19(5), 371-376.
144. Kanková, K., Stejskalová, A., Hertlová, M., & Znojil, V. (2005). Haplotype analysis of the RAGE gene: identification of a haplotype marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(6), 1093-1102.
145. Kao, Y., Donaghue, K. C., Chan, A., Bennetts, B. H., Knight, J., & Silink, M. (2002). Paraoxonase gene cluster is a genetic marker for early microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetic medicine*, 19(3), 212-215.
146. Karadeniz, M., Erdogan, M., Cetinkalp, S., Berdeli, A., Eroglu, Z., & Ozgen, A. G. (2010). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518G/A gene polymorphism in Turkish type 2 diabetes patients with nephropathy. *Endocrine*, 37(3), 513-517.
147. Kavanagh, D. H., Savage, D. A., Patterson, C. C., McKnight, A. J., Crean, J. K., Maxwell, A. P., & McKay, G. J. (2013). Haplotype association analysis of genes within the WNT signalling pathways in diabetic nephropathy. *BMC nephrology*, 14(1), 1.
148. Kavanagh, D. H., Savage, D. A., Patterson, C. C., McKnight, A. J., Crean, J. K., Maxwell, A. P., ... & Warren 3/UK GoKinD Study Group. (2011). Association analysis of canonical Wnt signalling genes in diabetic nephropathy. *PLoS one*, 6(8), e23904.
149. Arababadi, M. K. (2010). Interleukin-4 gene polymorphisms in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 4(4), 302.
150. Keene, K. L., Mychaleckyj, J. C., Smith, S. G., Leak, T. S., Perlegas, P. S., Langefeld, C. D., ... & Sale, M. M. (2008). Association of the distal region of the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 gene with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes*, 57(4), 1057-1062.
151. Keene, K. L., Mychaleckyj, J. C., Smith, S. G., Leak, T. S., Perlegas, P. S., Langefeld, C. D., ... & Sale, M. M. (2008). Comprehensive evaluation of the estrogen receptor  $\alpha$  gene reveals further evidence for association with type 2 diabetes enriched for nephropathy in an African American population. *Human genetics*, 123(4), 333-341.
152. Kim, H. W., Ko, G. J., Kang, Y. S., Lee, M. H., Song, H. K., Kim, H. K., & Cha, D. R. (2009). Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, 14(7), 681-688.
153. Kimura, H., Gejyo, F., Suzuki, Y., Suzuki, S., Miyazaki, R., & Arakawa, M. (1998). Polymorphisms of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes in diabetes and macroangiopathy. *Kidney international*, 54(5), 1659-1669.
154. Kitamura, A., Hasegawa, G., Obayashi, H., Kamiuchi, K., Ishii, M., Yano, M., ... & Nakamura, N. (2002). Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 19(12), 1000-1005.
155. Ko, G. J., Kang, Y. S., Lee, M. H., Song, H. K., Kim, H. K., & Cha, D. R. (2008). Polymorphism of the aldosterone synthase gene is not associated with progression of diabetic nephropathy, but associated with hypertension in type 2 diabetic patients. *Nephrology*, 13(6), 492-499.
156. Koda, Y., Soejima, M., Yamagishi, S., Amano, S., Okamoto, T., Inagaki, Y., ... & Kimura, H. (2002). Haptoglobin genotype and diabetic microangiopathies in Japanese diabetic patients. *Diabetologia*, 45(7), 1039-1040.
157. Książek, P., Bednarek-Skublewska, A., & Buraczyńska, M. (2004). The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Medical Science Monitor Basic Research*, 10(2), BR47-BR51.

158. Kumar, R., Sharma, R. K., & Agarwal, S. (2013). Genetic predisposition for development of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochemical genetics*, 51(11-12), 865-875.
159. Kung, W. J., Lin, C. C., Liu, S. H., & Chaung, H. C. (2010). Association of interleukin-10 polymorphisms with cytokines in type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes technology & therapeutics*, 12(10), 809-813.
160. Kurashige, M., Imamura, M., Araki, S. I., Suzuki, D., Babazono, T., Uzu, T., ... & Hanaoka, K. (2013). The influence of a single nucleotide polymorphism within CNDP1 on susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese women with type 2 diabetes. *PloS one*, 8(1), e54064.
161. Kure, M., Pezzolesi, M. G., Poznik, G. D., Katavetin, P., Skupien, J., Dunn, J. S., ... & Krolewski, A. S. (2011). Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Molecular genetics and metabolism*, 103(1), 60-65.
162. Kwon, M. K., Rhee, S. Y., Chon, S., Oh, S., Woo, J. T., Kim, S. W., ... & Lee, T. W. (2007). Association between apolipoprotein E genetic polymorphism and the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 77(3), S228-S232.
163. Lajer, M., Tarnow, L., Fleckner, J., Hansen, B. V., Edwards, D. G., Parving, H. H., & Boel, E. (2004). Association of aldose reductase gene Z+ 2 polymorphism with reduced susceptibility to diabetic nephropathy in Caucasian type 1 diabetic patients. *Diabetic medicine*, 21(8), 867-873.
164. Lamnissou, K., Zirogiannis, P., Trygonis, S., Demetriou, K., Pierides, A., Koptides, M., & Constantinou Deltas, C. (2004). Evidence for association of endothelial cell nitric oxide synthase gene polymorphism with earlier progression to end-stage renal disease in a cohort of Hellens from Greece and Cyprus. *Genetic testing*, 8(3), 319-324.
165. Leak, T. S., Langefeld, C. D., Keene, K. L., Gallagher, C. J., Lu, L., Mychaleckyj, J. C., ... & Sale, M. M. (2010). Chromosome 7p linkage and association study for diabetes related traits and type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *BMC medical genetics*, 11(1), 1.
166. Leak, T. S., Mychaleckyj, J. C., Smith, S. G., Keene, K. L., Gordon, C. J., Hicks, P. J., ... & Sale, M. M. (2008). Evaluation of a SNP map of 6q24-27 confirms diabetic nephropathy loci and identifies novel associations in type 2 diabetes patients with nephropathy from an African-American population. *Human genetics*, 124(1), 63-71.
167. Lee, S. H., Ihm, C. G., Sohn, S. D., Lee, T. W., Kim, M. J., Koh, G., ... & Kim, Y. S. (2004). Polymorphisms in interleukin-1 $\beta$  and interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *American journal of nephrology*, 24(4), 410-414.
168. LEE, S. H., LEE, T. W., IHM, C. G., KIM, M. J., WOO, J. T., & CHUNG, J. H. (2005). Genetics of diabetic nephropathy in type 2 DM: candidate gene analysis for the pathogenic role of inflammation. *Nephrology*, 10(s2), S32-S36.
169. Lee, D. Y., Kim, S. Y., Jo, D. S., Hwang, P. H., Kang, K. P., Lee, S., ... & Park, S. K. (2006). Preproghrelin Leu72Met polymorphism predicts a lower rate of developing renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy. *European journal of endocrinology*, 155(1), 187-190.
170. Lee, S. J., Choi, M. G., Kim, D. S., & Kim, T. W. (2006). Manganese superoxide dismutase gene polymorphism (V16A) is associated with stages of albuminuria in Korean type 2 diabetic patients. *Metabolism*, 55(1), 1-7.
171. Leitão, C. B., Nabinger, G. B., Krahe, A. L., Bolson, P. B., Gerchman, F., Friedman, R., ... & Canani, L. H. (2008). The role of K121Q ENPP1 polymorphism in diabetes mellitus and its complications. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(3), 229-234.
172. Leiva, E., Mujica, V., Elematore, I., Orrego, R., Díaz, G., Prieto, M., & Arredondo, M. (2007). Relationship between Apolipoprotein E polymorphism and nephropathy in type-2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 78(2), 196-201.
173. Liao, L., Lim, M. C., Chan, S. W., Zhao, J. J., & Lee, K. O. (2006). Nitric oxide synthase gene polymorphisms and nephropathy in Asians with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 20(6), 371-375.
174. Lim, S. C., Liu, J. J., Low, H. Q., Morgenthaler, N. G., Li, Y., Yeoh, L. Y., ... & Kon, Y. C. (2009). Microarray analysis of multiple candidate genes and associated plasma proteins for nephropathy secondary to type 2 diabetes among Chinese individuals. *Diabetologia*, 52(7), 1343-1351.
175. Lim, S. C., Goh, S. K., Lai, Y. R., Tee, W. W., Koh, A., Xu, X. H., ... & Sum, C. F. (2006). Relationship between common functional polymorphisms of the p22phox gene (- 930A> G and + 242C> T) and nephropathy as a result of Type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetic medicine*, 23(9), 1037-1041.
176. Lim, X. L., Nurbaya, S., Salim, A., Tai, E. S., Maeda, S., Nakamura, Y., & Ng, D. P. K. (2012). KCNQ1 SNPs and susceptibility to diabetic nephropathy in E. Asians with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(9), 2402-2406.
177. Lin, S., Qu, H., & Qiu, M. (2002). Allele A in intron 4 of eNOS gene will not increase the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes of Chinese population. *Nephron*, 91(4), 768-768.

178. Lin, C. C., Wu, C. T., & Wu, L. S. H. (2011). Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 K173Q polymorphism is associated with diabetic nephropathy in the Taiwanese population. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 15(4), 239-242.
179. Lindholm, E., Bakhtadze, E., Cilio, C., Agardh, E., Groop, L., & Agardh, C. D. (2008). Association between LTA, TNF and AGER polymorphisms and late diabetic complications. *PLoS One*, 3(6), e2546.
180. Lindholm, E., Bakhtadze, E., Sjögren, M., Cilio, C. M., Agardh, E., Groop, L., & Agardh, C. D. (2006). The -374 T/A polymorphism in the gene encoding RAGE is associated with diabetic nephropathy and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 49(11), 2745-2755.
181. Liu, Z. H., Guan, T. J., Chen, Z. H., & Li, L. S. (1999). Glucose transporter (GLUT1) allele (XbaI-) associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney international*, 55(5), 1843-1848.
182. Liu, Y. F., Wat, N. M. S., Chung, S. S. M., Ko, B. C. B., & Lam, K. S. L. (2002). Diabetic nephropathy is associated with the 5'-end dinucleotide repeat polymorphism of the aldose reductase gene in Chinese subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 19(2), 113-118.
183. Liu, L., Xiang, K., Zheng, T., Zhang, R., Li, M., & Li, J. (2003). Co-inheritance of specific genotypes of HSPG and ApoE gene increases risk of type 2 diabetic nephropathy. *Molecular and cellular biochemistry*, 254(1-2), 353-358.
184. Liu, L., Zheng, T., Wang, N., Wang, F., Li, M., Jiang, J., ... & Jia, W. (2009). The manganese superoxide dismutase Val16Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 322(1-2), 87-91.
185. Liu, L., Zheng, T., Wang, F., Wang, N., Song, Y., Li, M., ... & Zhao, W. (2010). Pro12Ala polymorphism in the PPAR $\gamma$  gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 33(1), 144-149.
186. Loughrey, B. V., Maxwell, A. P., Fogarty, D. G., Middleton, D., Harron, J. C., Patterson, C. C., ... & Savage, D. A. (1998). An interleukin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine*, 10(12), 984-988.
187. Ma, J., Möllsten, A., Prazny, M., Falhammar, H., Brismar, K., Dahlquist, G., ... & Gu, H. F. (2006). Genetic influences of the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gene polymorphisms in development of Type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetic medicine*, 23(10), 1093-1099.
188. Ma, Z.-J. et al., 2013. Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China. *Journal of diabetes research*, 2013, p.452537.
189. Ma, J., Möllsten, A., Falhammar, H., Brismar, K., Dahlquist, G., Efendic, S., & Gu, H. F. (2007). Genetic association analysis of the adiponectin polymorphisms in type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 21(1), 28-33.
190. Ma, J., Zhang, D., Brismar, K., Efendic, S., & Gu, H. F. (2008). Evaluation of the association between the common E469K polymorphism in the ICAM-1 gene and diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in GoKinD population. *BMC medical genetics*, 9(1), 1.
191. Mackawy, A. M. H., Khan, A. A., & Badawy, M. E. S. (2014). Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia—A pilot study. *Meta gene*, 2, 392-402.
192. Maeda, S., Haneda, M., Guo, B., Koya, D., Hayashi, K., Sugimoto, T., ... & Kikkawa, R. (2001). Dinucleotide repeat polymorphism of matrix metalloproteinase-9 gene is associated with diabetic nephropathy. *Kidney international*, 60(4), 1428-1434.
193. Maeda, M., Yamamoto, I., Fukuda, M., Motomura, T., Nishida, M., Nonen, S., ... & Azuma, J. (2008). MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes and its complications*, 22(2), 119-125.
194. Maeda, S., Araki, S. I., Babazono, T., Toyoda, M., Umezono, T., Kawai, K., ... & Kashiwagi, A. (2010). Replication study for the association between four Loci identified by a genome-wide association study on European American subjects with type 1 diabetes and susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 59(8), 2075-2079.
195. Maeda, S., Kobayashi, M. A., Araki, S. I., Babazono, T., Freedman, B. I., Bostrom, M. A., ... & Hansen, T. (2010). A single nucleotide polymorphism within the acetyl-coenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. *PLoS Genet*, 6(2), e1000842.
196. Maeda, S., Koya, D., Araki, S. I., Babazono, T., Umezono, T., Toyoda, M., ... & Maegawa, H. (2011). Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clinical and experimental nephrology*, 15(3), 381-390.

197. Maeda, S., Haneda, M., Yasuda, H., & Tachikawa, T. (1999). Diabetic nephropathy is not associated with the dinucleotide repeat polymorphism upstream of the aldose reductase (ALR2) gene but with erythrocyte aldose reductase content... *Diabetes*, *48*(2), 420.
198. Makiishi, T., Araki, S. I., Koya, D., Maeda, S., Kashiwagi, A., & Haneda, M. (2003). C-106T polymorphism of AKR1B1 is associated with diabetic nephropathy and erythrocyte aldose reductase content in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *American journal of kidney diseases*, *42*(5), 943-951.
199. Makita, Y., Moczulski, D. K., Bochenski, J., Smiles, A. M., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2003). Methylentetrahydrofolate reductase gene polymorphism and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *American journal of kidney diseases*, *41*(6), 1189-1194.
200. Makni, K., Jarraya, F., Rebai, M., Mnif, F., Boudawara, M., Hamza, N., ... & Rebai, A. (2008). Risk genotypes and haplotypes of the GLUT1 gene for type 2 diabetic nephropathy in the Tunisian population. *Annals of human biology*, *35*(5), 490-498.
201. Marques, T., Patente, T. A., Monteiro, M. B., Cavaleiro, A. M., Queiroz, M. S., Nery, M., ... & Passarelli, M. (2015). Association of single nucleotide polymorphisms in the gene encoding GLUT1 and diabetic nephropathy in Brazilian patients with type 1 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*, *444*, 170-175.
202. Marre, M., Bernadet, P., Gallois, Y., Savagner, F., Guyene, T. T., Hallab, M., ... & Alhenc-Gelas, F. (1994). Relationships between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes*, *43*(3), 384-388.
203. Marre, M., Jeunemaitre, X., Gallois, Y., Rodier, M., Chatellier, G., Sert, C., ... & Muller, A. (1997). Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *Journal of Clinical Investigation*, *99*(7), 1585.
204. Martin, R. J. L., Savage, D. A., Patterson, C. C., Brady, H. R., & Maxwell, A. P. (2007). Common polymorphisms of the PAI1 gene do not play a major role in the development of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine*, *24*(3), 259-265.
205. Martin, R. J., McKnight, A. J., Patterson, C. C., Sadlier, D. M., Maxwell, A. P., & Warren 3/UK GoKinD Study Group. (2010). A rare haplotype of the vitamin D receptor gene is protective against diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *25*(2), 497-503.
206. McDonough, C. W., Palmer, N. D., Hicks, P. J., Roh, B. H., An, S. S., Cooke, J. N., ... & Lewis, J. P. (2011). A genome-wide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. *Kidney international*, *79*(5), 563-572.
207. McDonough, C. W., Hicks, P. J., Lu, L., Langefeld, C. D., Freedman, B. I., & Bowden, D. W. (2009). The influence of carnosinase gene polymorphisms on diabetic nephropathy risk in African-Americans. *Human genetics*, *126*(2), 265-275.
208. McKay, G. J., Savage, D. A., Patterson, C. C., Lewis, G., McKnight, A. J., Maxwell, A. P., & Warren 3/UK GoKinD Study Group. (2013). Association analysis of dyslipidemia-related genes in diabetic nephropathy. *PLoS one*, *8*(3), e58472.
209. McKnight, A. J., Savage, D. A., Patterson, C. C., Sadlier, D., & Maxwell, A. P. (2007). Resequencing of genes for transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGFB1) type 1 and 2 receptors (TGFB1, TGFB2), and association analysis of variants with diabetic nephropathy. *BMC medical genetics*, *8*(1), 1.
210. McKnight, A. J., Maxwell, A. P., Patterson, C. C., Brady, H. R., & Savage, D. A. (2007). Association of VEGF-1499C  $\rightarrow$  T polymorphism with diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, *21*(4), 242-245.
211. McKnight, A. J., Maxwell, A. P., Fogarty, D. G., Sadlier, D., & Savage, D. A. (2009). Genetic analysis of coronary artery disease single-nucleotide polymorphisms in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *24*(8), 2473-2476.
212. McKnight, A. J., Patterson, C. C., Sandholm, N., Kilner, J., Buckham, T. A., Parkkonen, M., ... & Warren 3/UK GoKinD Study Group. (2010). Genetic polymorphisms in nitric oxide synthase 3 gene and implications for kidney disease: a meta-analysis. *American journal of nephrology*, *32*(5), 476-481.
213. McKnight, A. J., Pettigrew, K. A., Patterson, C. C., Kilner, J., Sadlier, D. M., & Maxwell, A. P. (2010). Investigation of the association of BMP gene variants with nephropathy in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, *27*(6), 624-630.
214. Miura, J., Uchigata, Y., Yokoyama, H., Omori, Y., & Iwamoto, Y. (1999). Genetic polymorphism of renin-angiotensin system is not associated with diabetic vascular complications in Japanese subjects with long-term insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, *45*(1), 41-49.
215. Mizuiri, S., Hemmi, H., Inoue, A., Yoshikawa, H., Tanegashima, M., Fushimi, T., ... & Hasegawa, A. (1995). Angiotensin-converting enzyme polymorphism and development of diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron*, *70*(4), 455-459.
216. Mlynarski, W. M., Placha, G. P., Wolkow, P. P., Bochenski, J. P., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2005). Risk of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Is Associated With Functional Polymorphisms in RANTES Receptor Gene (CCR5) A Sex-Specific Effect. *Diabetes*, *54*(11), 3331-3335.

217. Moczulski, D. K., Scott, L., Antonellis, A., Rogus, J. J., Rich, S. S., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2000). Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 17(2), 111-118.
218. Moczulski, D. K., Burak, W., Doria, A., Zychma, M., Zukowska-Szzechowska, E., Warram, J. H., & Grzeszczak, W. (1999). The role of aldose reductase gene in the susceptibility to diabetic nephropathy in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42(1), 94-97.
219. Mehrab-Mohseni, M., Tabatabaei-Malazy, O., Hasani-Ranjbar, S., Amiri, P., Kouroshnia, A., Bazzaz, J. T., ... & Amoli, M. M. (2011). Endothelial nitric oxide synthase VNTR (intron 4 a/b) polymorphism association with type 2 diabetes and its chronic complications. *diabetes research and clinical practice*, 91(3), 348-352.
220. Möllsten, A., Kockum, I., Svensson, M., Rudberg, S., Ugarph-Morawski, A., Brismar, K., ... & Dahlquist, G. (2008). The effect of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on diabetic nephropathy risk. *Journal of diabetes and its complications*, 22(6), 377-383.
221. Möllsten, A., Wessman, M., Svensson, M., Forsblom, C., Parkkonen, M., Brismar, K., ... & Dahlquist, G. (2006). Glu298Asp and NOS4ab polymorphisms in diabetic nephropathy. *Annals of medicine*, 38(7), 522-528.
222. Möllsten, A., Marklund, S. L., Wessman, M., Svensson, M., Forsblom, C., Parkkonen, M., ... & Dahlquist, G. (2007). A functional polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and diabetic nephropathy. *Diabetes*, 56(1), 265-269.
223. Möllsten, A., Lajer, M., Jorsal, A., & Tarnow, L. (2009). The endothelial nitric oxide synthase gene and risk of diabetic nephropathy and development of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Molecular genetics and metabolism*, 97(1), 80-84.
224. Möllsten, A., Jorsal, A., Lajer, M., Vionnet, N., & Tarnow, L. (2009). The V16A polymorphism in SOD2 is associated with increased risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 52(12), 2590-2593.
225. Möllsten, A., Vionnet, N., Forsblom, C., Parkkonen, M., Tarnow, L., Hadjadj, S., ... & Groop, P. H. (2011). A polymorphism in the angiotensin II type 1 receptor gene has different effects on the risk of diabetic nephropathy in men and women. *Molecular genetics and metabolism*, 103(1), 66-70.
226. Moon, J. Y., Jeong, L., Lee, S., Jeong, K., Lee, T., Ihm, C. G., ... & Chung, J. H. (2007). Association of polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 promoter with diabetic kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Korean medical science*, 22(5), 810-814.
227. Mooyaart, A. L., Zutinic, A., Bakker, S. J., Grootendorst, D. C., Kleefstra, N., van Valkengoed, I. G., ... & Navis, G. (2010). Association between CNDP1 genotype and diabetic nephropathy is sex specific. *Diabetes*, 59(6), 1555-1559.
228. Moradi, M., Rahimi, Z., Amiri, S., Rahimi, Z., Vessal, M., & Nasri, H. (2015). AT1R A1166C variants in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Journal of nephropathology*, 4(3), 69.
229. Mou, X., Liu, W. H., Zhou, D. Y., Liu, Y. H., Hu, Y. B., Ma, G. L., ... & Zhao, J. X. (2011). Association of Chinese medicine constitution susceptibility to diabetic nephropathy and transforming growth factor- $\beta$ 1 (T869C) gene polymorphism. *Chinese journal of integrative medicine*, 17, 680-684.
230. Movva, S., Alluri, R. V., Komandur, S., Vattam, K., Eppa, K., Mukkavali, K. K., ... & Hasan, Q. (2007). Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with nephropathy associated with Type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Journal of diabetes and its complications*, 21(4), 237-241.
231. Movva, S., Alluri, R. V., Venkatasubramanian, S., Vedicherla, B., Vattam, K. K., Ahuja, Y. R., & Hasan, Q. (2011). Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 15(4), 257-261.
232. Mtiraoui, N., Ezzidi, I., Kacem, M., Ben Hadj Mohamed, M., Chaieb, M., Jilani, H., ... & Almawi, W. Y. (2009). Predictive value of interleukin-10 promoter genotypes and haplotypes in determining the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 25(1), 57-63.
233. Mtiraoui, N., Ezzidi, I., Chaieb, M., Marmouche, H., Aouni, Z., Chaieb, A., ... & Almawi, W. Y. (2007). MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*, 75(1), 99-106.
234. Mtiraoui, N., Ezzidi, I., Turki, A., Chaieb, M., Mahjoub, T., & Almawi, W. Y. (2011). Renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes affect the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 1470320310396542.
235. Murata, M., Maruyama, T., Suzuki, Y., Saruta, T., & Ikeda, Y. (2004). Paraoxonase 1 192Gln/Arg polymorphism is associated with the risk of microangiopathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 21(8), 837-844.
236. Nagase, S., Suzuki, H., Wang, Y., Kikuchi, S., Hirayama, A., Ueda, A., ... & Koyama, A. (2003). Association of eNOS gene polymorphisms with end stage renal diseases. *Molecular and cellular biochemistry*, 244(1-2), 113-118.

237. Nakajima, K., Tanaka, Y., Nomiya, T., Ogihara, T., Ikeda, F., Kanno, R., ... & Kawamori, R. (2003). RANTES promoter genotype is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 26(3), 892-898.
238. Nakajima, S., Baba, T., & Yajima, Y. (1996). Is ACE gene polymorphism a useful marker for diabetic albuminuria in Japanese NIDDM patients?. *Diabetes Care*, 19(12), 1420-1422.
239. Nakajima, S., & Baba, T. (2000). Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor is not associated with diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 23(6), 862-863.
240. Nakajima, K., Tanaka, Y., Nomiya, T., Ogihara, T., Piao, L., Sakai, K., ... & Kawamori, R. (2002). Chemokine receptor genotype is associated with diabetic nephropathy in Japanese with type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(1), 238-242.
241. Naresh, V. V. S., Reddy, A. L. K., Sivaramakrishna, G., Sharma, P. V. G. K., Vardhan, R. V., & Kumar, V. S. (2009). Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in type II diabetics with nephropathy. *Indian journal of nephrology*, 19(4), 145-8.
242. Narne, P., Ponnaluri, K. C., Siraj, M., & Ishaq, M. (2014). Polymorphisms in oxidative stress pathway genes and risk of diabetic nephropathy in South Indian type 2 diabetic patients. *Nephrology*, 19(10), 623-629.
243. Neamat-Allah, M., Feeney, S. A., Savage, D. A., Maxwell, A. P., Hanson, R. L., Knowler, W. C., ... & Duff, G. W. (2001). Analysis of the association between diabetic nephropathy and polymorphisms in the aldose reductase gene in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, 18(11), 906-914.
244. Nemr, R., Salman, R. A., Jawad, L. H., Juma, E. A., Keleshian, S. H., & Almawi, W. Y. (2010). Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(8), 1091-1094.
245. Neugebauer, S., Baba, T., & Watanabe, T. (2000). Association of the nitric oxide synthase gene polymorphism with an increased risk for progression to diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49(3), 500-503.
246. Neugebauer, S., Baba, T., & Watanabe, T. (1998). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. *The Lancet*, 352(9126), 454.
247. Ng, D. P., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2003). TGF- $\beta$ 1 as a genetic susceptibility locus for advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus: An investigation of multiple known DNA sequence variants. *American journal of kidney diseases*, 41(1), 22-28.
248. Ng, D. P., Nurbaya, S., Sandra, H. J., & Krolewski, A. S. (2008). An IL-6 haplotype on human chromosome 7p21 confers risk for impaired renal function in type 2 diabetic patients. *Kidney international*, 74(4), 521-527.
249. Ng, D. P., Placha, G., Choo, S., Chia, K. S., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2006). A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus. *Diabetes*, 55(9), 2660-2663.
250. Ng, D. P., Conn, J., Chung, S. S., & Larkins, R. G. (2001). Aldose reductase (AC) n microsatellite polymorphism and diabetic microvascular complications in Caucasian Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 52(1), 21-27.
251. Ng, D. P., Canani, L., Araki, S. I., Smiles, A., Moczulski, D., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2002). Minor effect of GLUT1 polymorphisms on susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 51(7), 2264-2269.
252. Ng, M. C. Y., Baum, L., So, W. Y., Lam, V. K. L., Wang, Y., Poon, E., ... & Chan, J. C. N. (2006). Association of lipoprotein lipase S447X, apolipoprotein E exon 4, and apoC3-455T>C polymorphisms on the susceptibility to diabetic nephropathy. *Clinical genetics*, 70(1), 20-28.
253. Nikzamir, A., Esteghamati, A., Hammedian, A. A., & Mahmoudi, T. (2012). The role of vascular endothelial growth factor+405 G/C polymorphism and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Molecular biology reports*, 39(2), 881-886.
254. Nikzamir, A., Esteghamati, A., Fegghi, M., Nakhjavani, M., Rashidi, A., & Reza, J. Z. (2009). The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progression, but not development, of albuminuria in Iranian patients with type 2 diabetes. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 10(2), 109-114.
255. Nosratabadi, R., Arababadi, M. K., Salehabad, V. A., Shamsizadeh, A., Mahmoodi, M., Sayadi, A. R., & Kennedy, D. (2010). Polymorphisms within exon 9 but not intron 8 of the vitamin D receptor are associated with the nephropathic complication of type-2 diabetes. *International journal of immunogenetics*, 37(6), 493-497.
256. Odawara M, Yamashita K. 1999. A common mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 42(5):631-2.
257. Ohno, T., Kawazu, S., & Tomono, S. (1996). Association analyses of the polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes with diabetic nephropathy in Japanese non-insulin-dependent diabetics. *Metabolism*, 45(2), 218-222.
258. Ohshige, T., Tanaka, Y., Araki, S. I., Babazono, T., Toyoda, M., Umezono, T., ... & Nakamura, Y. (2010). A single nucleotide polymorphism in KCNQ1 is associated with susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33(4), 842-846.



259. Onuma, T., Laffel, L. M., Angelico, M. C., & Krolewski, A. S. (1996). Apolipoprotein E genotypes and risk of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 7(7), 1075-1078.
260. Osawa, N., Koya, D., Araki, S. I., Uzu, T., Tsunoda, T., Kashiwagi, A., ... & Maeda, S. (2007). Combinational effect of genes for the renin-angiotensin system in conferring susceptibility to diabetic nephropathy. *Journal of human genetics*, 52(2), 143-151.
261. PALOMO-PIÑÓN, S. I. L. V. I. A., GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, M. E., DÍAZ-FLORES, M. A. R. G. A. R. I. T. A., SÁNCHEZ-BARRERA, R. E. Y. N. A., VALLADARES-SALGADO, A. D. Á. N., UTRERA-BARILLAS, D. O. L. O. R. E. S., ... & Cruz, M. (2009). DD genotype of angiotensin-converting enzyme in type 2 diabetes mellitus with renal disease in Mexican Mestizos. *Nephrology*, 14(2), 235-239.
262. Panagiotopoulos, S., Smith, T. J., Aldred, G. P., Baker, E. J., Jacklin, C. J., & Jerums, G. (1995). Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in type II diabetic patients with increased albumin excretion rate. *Journal of diabetes and its complications*, 9(4), 272-276.
263. Papaoikonomou, S., Tentolouris, N., Tousoulis, D., Papadodiannis, D., Miliou, A., Papageorgiou, N., ... & Stefanadis, C. (2013). The association of the 174G> C polymorphism of interleukin 6 gene with diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 27(6), 576-579.
264. Parchwani, D. N., Palandurkar, K. M., Kumar, D. H. C., & Patel, D. J. (2015). Genetic predisposition to diabetic nephropathy: evidence for a role of ACE (I/D) gene polymorphism in type 2 diabetic population from Kutch region. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 43-54.
265. Parchwani, D. N., Kesari, M. G., Patel, D. D., & Patel, D. J. (2014). Influence of genetic variability at the ACE locus in intron 16 on Diabetic Nephropathy in T1DM patients. *Indian J Physiol Pharmacol*, 58(4), 327-337.
266. Park, H. C., Choi, S. R., Kim, B. S., Lee, T. H., Kang, B. S., Choi, K. H., ... & Ha, S. K. (2005). Polymorphism of the ACE gene in dialysis patients: overexpression of DD genotype in type 2 diabetic end-stage renal failure patients. *Yonsei medical journal*, 46(6), 779-787.
267. Park, H. K., Ahn, C. W., Lee, G. T., Kim, S. J., Song, Y. D., Lim, S. K., ... & Lee, H. C. (2002). n polymorphism of aldose reductase gene and diabetic microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 55(2), 151-157.
268. Patel, A., Scott, W. R., Lympny, P. A., Rippin, J. D., Gill, G. V., Barnett, A. H., & Bain, S. C. (2005). The TGF-β1 gene codon 10 polymorphism contributes to the genetic predisposition to nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine*, 22(1), 69-73.
269. Pettigrew, K. A., McKnight, A. J., Patterson, C. C., Kilner, J., Sadlier, D. M., & Maxwell, A. P. (2010). Resequencing of the CCL5 and CCR5 genes and investigation of variants for association with diabetic nephropathy. *Journal of human genetics*, 55(4), 248-251.
270. Pettigrew, K. A., McKnight, A. J., Martin, R. J., Patterson, C. C., Kilner, J., Sadlier, D., ... & Savage, D. A. (2008). No support for association of protein kinase C, beta 1 (PRKCB1) gene promoter polymorphisms c.-1504C> T and c.-546C> G with diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 25(9), 1127-1129.
271. Pezzolesi, M. G., Poznik, G. D., Mychaleckyj, J. C., Paterson, A. D., Barati, M. T., Klein, J. B., ... & Waggott, D. (2009). Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. *Diabetes*, 58(6), 1403-1410.
272. Pezzolesi, M. G., Poznik, G. D., Skupien, J., Smiles, A. M., Mychaleckyj, J. C., Rich, S. S., ... & Krolewski, A. S. (2011). An intergenic region on chromosome 13q33. 3 is associated with the susceptibility to kidney disease in type 1 and 2 diabetes. *Kidney international*, 80(1), 105-111.
273. Pociot, F. L. E. M. M. I. N. G., Hansen, P. M., Karlsen, A. E., Langdahl, B. L., Johannesen, J., & Nerup, J. (1998). TGF-beta1 gene mutations in insulin-dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), 2302-2307.
274. Poirier, O., Nicaud, V., Vionnet, N., Raoux, S., Tarnow, L., Vlassara, H., ... & Cambien, F. (2001). Polymorphism screening of four genes encoding advanced glycation end-product putative receptors association study with nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 50(5), 1214-1218.
275. Prasad, P., Tiwari, A. K., Kumar, K. P., Ammini, A. C., Gupta, A., Gupta, R., & Thelma, B. K. (2007). Association of TGFβ1, TNFα, CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians. *BMC medical genetics*, 8(1), 1.
276. Prasad, P., Tiwari, A. K., Kumar, K. P., Ammini, A. C., Gupta, A., Gupta, R., ... & Tiwari, S. C. (2006). Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Medical Genetics*, 7(1), 1.
277. Prasad, P., Tiwari, A. K., Kumar, K. P., Ammini, A. C., Gupta, A., Gupta, R., & Thelma, B. K. (2010). Association analysis of ADPRT1, AKR1B1, RAGE, GFPT2 and PAI-1 gene polymorphisms with chronic renal insufficiency among Asian Indians with type-2 diabetes. *BMC medical genetics*, 11(1), 1.
278. Prevost, G., Fajardy, I., Besmond, C., Balkau, B., Tichet, J., Fontaine, P., ... & Marre, M. (2005). Polymorphisms of the receptor of advanced glycation endproducts (RAGE) and the development of nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 31(1), 35-39.
279. Rahimi, Z., VAISI-RAYGANI, A. S. A. D., Rahimi, Z., & Parsian, A. (2012). Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran. *Nephrology*, 17(2), 175-181.

280. Rahimi, Z., Felehgari, V., Rahimi, M., Mozafari, H., Yari, K., Vaisi-Raygani, A., ... & Khazaie, H. (2011). The frequency of factor V Leiden mutation, ACE gene polymorphism, serum ACE activity and response to ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist drugs in Iranians type II diabetic patients with microalbuminuria. *Molecular biology reports*, 38(3), 2117-2123.
281. Rahimi, M., Hasanvand, A., Rahimi, Z., Vaisi-Raygani, A., Mozafari, H., Rezaei, M., ... & Shakiba, E. (2010). Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro-and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus. *Clinical biochemistry*, 43(16), 1333-1339.
282. Rahimi, Z., Rahimi, Z., Shahvaisi-Zadeh, F., Sadeghei, S., Vessal, M., & Yavari, N. (2013). eNOS 4a/b polymorphism and its interaction with eNOS G894T variants in type 2 diabetes mellitus: modifying the risk of diabetic nephropathy. *Disease markers*, 34(6), 437-443.
283. Raina, P., Matharoo, K., & Bhanwer, A. J. S. (2015). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) g.-2518 A> G polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes (T2D) and end stage renal disease (ESRD) in the North-West Indian population of Punjab. *Annals of human biology*, 42(3), 278-284.
284. Raina, P., Sikka, R., Kaur, R., Sokhi, J., Matharoo, K., Singh, V., & Bhanwer, A. J. S. (2015). Association of transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) genetic variation with type 2 diabetes and end stage renal disease in two large population samples from north India. *Omic: a journal of integrative biology*, 19(5), 306-317.
285. Ranjbar
286. Reis, K. A., Ebinç, F. A., Koç, E., Demirci, H., Erten, Y., Güz, G., ... & Sindel, Ş. (2011). Association of the angiotensinogen M235T and APO E gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Renal failure*, 33(5), 469-474.
287. Ringel, J., Beige, J., Kunz, R., Distler, A., & Sharma, A. M. (1997). Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia*, 40(2), 193-199.
288. Rippin, J. D., Patel, A., Belyaev, N. D., Gill, G. V., Barnett, A. H., & Bain, S. C. (2003). Nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 46(3), 426-428.
289. Sale, M. M., Smith, S. G., Mychaleckyj, J. C., Keene, K. L., Langefeld, C. D., Leak, T. S., ... & Freedman, B. I. (2007). Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes*, 56(10), 2638-2642.
290. Sandholm, N., McKnight, A. J., Salem, R. M., Brennan, E. P., Forsblom, C., Harjutsalo, V., ... & Martin, F. (2013). Chromosome 2q31. 1 associates with ESRD in women with type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(10), 1537-1543.
291. Santos, K. G., Canani, L. H., Gross, J. L., Tschiedel, B., Souto, K. E., & Roisenberg, I. (2005). Relationship of p22phox C242T polymorphism with nephropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of nephrology*, 18(6), 733.
292. Santos, K. G., Crispim, D., Canani, L. H., Ferrugem, P. T., Gross, J. L., & Roisenberg, I. (2011). Association of eNOS gene polymorphisms with renal disease in Caucasians with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 91(3), 353-362.
293. Satirapoj, B., Supasynh, O., Dispan, R., Punpanich, D., Tribanyatkul, S., & Choovichian, P. (2013). Apolipoprotein E genetic polymorphisms and the development of nephropathy in type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai*, 96(9), 1119-1126.
294. Savage, D. A., Feeney, S. A., Fogarty, D. G., & Maxwell, A. P. (1999). Risk of developing diabetic nephropathy is not associated with synergism between the angiotensin II (type 1) receptor C1166 allele and poor glycaemic control. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14(4), 891-894.
295. Schmidt, S., & Ritz, E. (1996). Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 12, 37-41.
296. Schmidt, S., Schöne, N., Ritz, E., & Diabetic Nephropathy Study Group. (1995). Association of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy?. *Kidney international*, 47(4), 1176-1181.
297. Schmidt, S., Gießel, R., Bergis, K. H., Strojek, K., Grzeszczak, W., Ganten, D., & Ritz, E. (1996). Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(9), 1755-1761.
298. Schön, S., Prante, C., Müller, S., Schöttler, M., Tarnow, L., Kuhn, J., ... & Götting, C. (2005). Impact of polymorphisms in the genes encoding xylosyltransferase I and a homologue in type 1 diabetic patients with and without nephropathy. *Kidney international*, 68(4), 1483-1490.
299. Schön, S., Prante, C., Bahr, C., Tarnow, L., Kuhn, J., Kleesiek, K., & Götting, C. (2006). The xylosyltransferase I gene polymorphism c. 343G> T (p. A125S) is a risk factor for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 29(10), 2295-2299.
300. Shah, V. O., Scavini, M., Nikolic, J., Sun, Y., Vai, S., Griffith, J. K., ... & Eaton, R. P. (1998). Z- 2 Microsatellite Allele Is Linked to Increased Expression of the Aldose Reductase Gene in Diabetic Nephropathy 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2886-2891.
301. Shah, V. N., Cheema, B. S., Sharma, R., Khullar, M., Kohli, H. S., Ahluwalia, T. S., ... & Bhansali, A. (2013). ACACβ gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 372(1-2), 191-198.

302. Shcherbak, N. S. (2001). Apolipoprotein E gene polymorphism is not a strong risk factor for diabetic nephropathy and retinopathy in Type I diabetes: case-control study. *BMC medical genetics*, 2(1), 1.
303. Shcherbak, N. S., Shutskaia, Z. V., Sheidina, A. M., Larionova, V. I., & Schwartz, E. I. (1999). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Molecular genetics and metabolism*, 68(3), 375-378.
304. Shcherbak, N. S., & Schwartz, E. I. (2001). The C825T polymorphism in the G-protein  $\beta 3$  subunit gene and diabetic complications in IDDM patients. *Journal of human genetics*, 46(4), 188-191.
305. Shimizu, T., Onuma, T., Kawamori, R., Makita, Y., & Tomino, Y. (2002). Endothelial nitric oxide synthase gene and the development of diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 58(3), 179-185.
306. Shin, Y. S., Baek, S. H., Chang, K. Y., Park, C. W., Yang, C. W., Jin, D. C., ... & Bang, B. K. (2004). Relations between eNOS Glu298Asp polymorphism and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 65(3), 257-265.
307. Shoukry, A., Shalaby, S. M., Abdelazim, S., Abdelazim, M., Ramadan, A., Ismail, M. I., & Fouad, M. (2012). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 16(6), 574-579.
308. Shpichinetsky, V., Raz, I., Friedlander, Y., Goldschmidt, N., Wexler, I. D., Ben-Yehuda, A., & Friedman, G. (2000). The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *The Journal of nutrition*, 130(10), 2493-2497.
309. Sikka, R., Raina, P., Matharoo, K., Bandesh, K., Bhatia, R., Chakrabarti, S., & Bhanwer, A. J. S. (2014). TNF- $\alpha$  (g.- 308 G> A) and ADIPOQ (g.+ 45 T> G) Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes and Microvascular Complications in the Region of Punjab (North–West India). *Current eye research*, 39(10), 1042-1051.
310. Sivenius, K., Niskanen, L., Voutilainen-Kaunisto, R., Laakso, M., & Uusitupa, M. (2004). Aldose reductase gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*, 21(12), 1325-1333.
311. Smyth, J. S., Savage, D. A., & Maxwell, A. P. (1999). MTHFR gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *The Lancet*, 353(9159), 1156-1157.
312. Stefanidis, I., Kreuer, K., Dardiotis, E., Arampatzis, S., Eleftheriadis, T., Hadjigeorgiou, G. M., ... & Mertens, P. R. (2014). Association Between the Interleukin-1 $\beta$  Gene (IL1B) C- 511T Polymorphism and the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes: A Candidate–Gene Association Study. *DNA and cell biology*, 33(7), 463-468.
313. Stefanidis, I., Kytoudis, K., Papathanasiou, A. A., Zarogtas, D., Melistas, L., Kitsios, G. D., ... & Zintzaras, E. (2009). XbaI GLUT1 gene polymorphism and the risk of type 2 diabetes with nephropathy. *Disease markers*, 27(1), 29-35.
314. Sun, J., Xu, Y., Zhu, Y., & Lu, H. (2004). Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 64(3), 185-190.
315. Syreeni, A., El-Osta, A., Forsblom, C., Sandholm, N., Parkkonen, M., Tarnow, L., ... & Groop, P. H. (2011). Genetic examination of SETD7 and SUV39H1/H2 methyltransferases and the risk of diabetes complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 60(11), 3073-3080.
316. Tanaka, N., Babazono, T., Saito, S., Sekine, A., Tsunoda, T., Haneda, M., ... & Kikkawa, R. (2003). Association of solute carrier family 12 (sodium/chloride) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes*, 52(11), 2848-2853.
317. Tang, S. C., Leung, V. T., Chan, L. Y., Wong, S. S., Chu, D. W., Leung, J. C., ... & Bowden, D. W. (2010). The acetyl-coenzyme A carboxylase beta (ACACB) gene is associated with nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(12), 3931-3934.
318. Tarnow, L., Cambien, F., Rossing, P., Nielsen, F. S., Hansen, B. V., Lecerf, L., ... & Parving, H. H. (1995). Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes*, 44(5), 489-494.
319. Tarnow, L., Cambien, F., Rossing, P., Nielsen, F. S., Hansen, B. V., Ricard, S., ... & Parving, H. H. (1996). Angiotensinogen gene polymorphisms in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes*, 45(3), 367-369.
320. Tarnow, L., Cambien, F., Rossing, P., Nielsen, F. S., Hansen, B. V., Ricard, S., ... & Parving, H. H. (1996). Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(6), 1019-1023.
321. Tarnow, L., Stehouwer, C. D., Emeis, J. J., Poirier, O., Cambien, F., Hansen, B. V., & Parving, H. H. (2000). Plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein E gene polymorphisms and diabetic angiopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(5), 625-630.
322. Tarnow, L., Grarup, N., Hansen, T., Parving, H. H., & Pedersen, O. (2001). Diabetic microvascular complications are not associated with two polymorphisms in the GLUT-1 and PC-1 genes regulating glucose metabolism in Caucasian type 1 diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(8), 1653-1656.

323. Tarnow, L., Urhammer, S. A., Mottlau, B., Hansen, B. V., Pedersen, O., & Parving, H. H. (1999). The Trp64Arg amino acid polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene does not contribute to the genetic susceptibility of diabetic microvascular complications in Caucasian type 1 diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *14*(4), 895-897.
324. Thaha, M., Yogiandro, M., Tanimoto, M., Gohda, T., & Tomino, Y. (2008). Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism with end-stage renal disease. *Clinical nephrology*, *70*(2), 144-154.
325. Thomas, G. N., Critchley, J. A. J. H., Tomlinson, B., Lee, Z. S. K., Young, R. P., Cockran, C. S., & Chan, J. C. N. (2001). Albuminuria and the renin-angiotensin system gene polymorphisms in type-2-diabetic and in normoglycemic hypertensive Chinese. *Clinical nephrology*, *55*(1), 7-15.
326. Tiwari, A. K., Prasad, P., Thelma, B. K., Kumar, K. P., Ammini, A. C., Gupta, A., & Gupta, R. (2009). Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, *23*(2), 102-111.
327. Tomino, Y., Makita, Y., Shike, T., Gohda, T., Haneda, M., Kikkawa, R., ... & Yoshida, H. (1999). Relationship between polymorphism in the angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor and renal progression in Japanese NIDDM patients. *Nephron*, *82*(2), 139-144.
328. Tong, Z., Yang, Z., Patel, S., Chen, H., Gibbs, D., Yang, X., ... & Buehler, J. (2008). Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(19), 6998-7003.
329. Tonna, S. J., Needham, A., Polu, K., Uscinski, A., Appel, G. B., Falk, R. J., ... & Savige, J. (2008). NPHS2 variation in focal and segmental glomerulosclerosis. *BMC nephrology*, *9*(1), 1.
330. Tréguet, D. A., Groop, P. H., McGinn, S., Forsblom, C., Hadjadj, S., Marre, M., ... & Nicaud, V. (2008). G/T substitution in intron 1 of the UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, *57*(10), 2843-2850.
331. Turki, A., Mahjoub, T., Mtraoui, N., Abdelhedi, M., Frih, A., & Almawi, W. Y. (2013). Association of POL1, MALT1, MC4R, PHLPP and DSEL single nucleotide polymorphisms in chromosome 18q region with type 2 diabetes in Tunisians. *Gene*, *527*(1), 243-247.
332. Ukinc, K., Ersoz, H. O., Karahan, C., Erem, C., Eminagaoglu, S., Hacıhasanoglu, A. B., ... & Kocak, M. (2009). Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine*, *36*(2), 255-261.
333. VALLADARES-SALGADO, A. D. Á. N., ANGELES-MARTÍNEZ, J. A. V. I. E. R., ROSAS, M., GARCÍA-MENA, J. A. I. M. E., UTRERA-BARILLAS, D. O. L. O. R. E. S., GÓMEZ-DÍAZ, R. I. T. A., ... & Cruz, M. (2010). Association of polymorphisms within the transforming growth factor-β1 gene with diabetic nephropathy and serum cholesterol and triglyceride concentrations. *Nephrology*, *15*(6), 644-648.
334. van Ittersum, F. J., de Man, A. M., Thijssen, S., de Knijff, P., Slagboom, E., Smulders, Y., ... & Stehouwer, C. D. (2000). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *15*(7), 1000-1007.
335. Vionnet, N., Tregouët, D., Kazeem, G., Gut, I., Groop, P. H., Tarnow, L., ... & Gauguier, D. (2006). Analysis of 14 Candidate Genes for Diabetic Nephropathy on Chromosome 3q in European Populations Strongest Evidence for Association With a Variant in the Promoter Region of the Adiponectin Gene. *Diabetes*, *55*(11), 3166-3174.
336. Viswanathan, V., Zhu, Y., Bala, K., Dunn, S., Snehalatha, C., Ramachandran, A., ... & Sharma, K. (2001). Association between ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy in South Indian patients. *Jop*, *2*(2), 83-87.
337. Vleming, L. J., Van Der Pijl, J. W., Lemkes, H. H., Westendorp, R. G., Maassen, J. A., Daha, M. R., ... & Van Kooten, C. (1999). The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure in IDDM. *Clinical nephrology*, *51*(3), 133-140.
338. Wang, H., Zhang, Z., Chu, W., Hale, T., Cooper, J. J., & Elbein, S. C. (2005). Molecular screening and association analyses of the interleukin 6 receptor gene variants with type 2 diabetes, diabetic nephropathy, and insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(2), 1123-1129.
339. Wanic, K., Placha, G., Dunn, J., Smiles, A., Warram, J. H., & Krolewski, A. S. (2008). Exclusion of Polymorphisms in Carnosinase Genes (CNDP1 and CNDP2) as a Cause of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Results of Large Case-Control and Follow-Up Studies. *Diabetes*, *57*(9), 2547-2551.
340. Wobeto, V. P., Garcia, P. M., Zaccariotto, T. R., & Sonati, M. D. F. (2009). Haptoglobin polymorphism and diabetic nephropathy in Brazilian diabetic patients. *Annals of human biology*, *36*(4), 437-441.
341. Wong, T. Y. H., Poon, P., Chow, K. M., Szeto, C. C., Cheung, M. K., & Li, P. K. T. (2003). Association of transforming growth factor-beta (TGF-β) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney international*, *63*(5), 1831-1835.

342. Wong, T. Y. H., Poon, P., Szeto, C. C., Chan, J. C. N., & Li, P. K. T. (2000). Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. *Kidney international*, 57(2), 632-638.
343. Wu, L. S. H., Hsieh, C. H., Pei, D., Hung, Y. J., Kuo, S. W., & Lin, E. (2009). Association and interaction analyses of genetic variants in ADIPOQ, ENPP1, GHSR, PPAR $\gamma$  and TCF7L2 genes for diabetic nephropathy in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(11), 3360-3366.
344. Wu, S., Xiang, K., Zheng, T., Sun, D., Weng, Q., Zhao, H., & Li, J. (2000). Relationship between the renin-angiotensin system genes and diabetic nephropathy in the Chinese. *Chinese medical journal*, 113(5), 437-441.
345. 19506048
346. Xu, F., Liu, H., & Sun, Y. (2015). Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism and type 2 diabetic nephropathy. *Renal failure*, 1-6.
347. Yang, B., Cross, D. F., Ollerenshaw, M., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (2003). Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 17(1), 1-6.
348. Yang, B., Zhao, H., Millward, B. A., & Demaine, A. G. (2014). The Rate of Decline of Glomerular Filtration Rate May Not Be Associated with Polymorphism of the PPAR2 Gene in Patients with Type 1 Diabetes and Nephropathy. *PPAR research*, 2014.
349. Yoshioka, K., Yoshida, T., Umekawa, T., Kogure, A., Takakura, Y., Toda, H., & Yoshikawa, T. (2004). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism is not related to diabetic nephropathy in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine*, 21(9), 1051-1052.
350. Young, R. P., Chan, J. C., Critchley, J. A., Poon, E., Nicholls, G., & Cockram, C. S. (1998). Angiotensinogen T235 and ACE insertion/deletion polymorphisms associated with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 21(3), 431-437.
351. Zhang, D., Ma, J., Brismar, K., Efendic, S., & Gu, H. F. (2009). A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 23(4), 265-272.
352. Zhang, H., Zhu, S., Chen, J., Tang, Y., Hu, H., Mohan, V., ... & Chen, H. (2012). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Polymorphism Pro12Ala Is Associated With Nephropathy in Type 2 Diabetes Evidence from meta-analysis of 18 studies. *Diabetes Care*, 35(6), 1388-1393.
353. Zhang, H., Wang, J., Yi, B., Zhao, Y., Liu, Y., Zhang, K., ... & Liao, Q. (2012). BsmI polymorphisms in vitamin D receptor gene are associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetes in the Han Chinese population. *Gene*, 495(2), 183-188.
354. Zhuang, L., Li, M., Yu, C., Li, C., Zhao, M., Lu, M., ... & Xiang, K. (2014). The Leu72Met polymorphism of the GHRL gene prevents the development of diabetic nephropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Molecular and cellular biochemistry*, 387(1-2), 19-25.
355. Zsom, M., Fueloep, T., Zsom, L., Barath, A., Maroti, Z., & ENDREFFY, E. (2011). Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients. *Hemodialysis International*, 15(4), 501-508.
356. Zychma, M. J., Zukowska-Szczechowska, E., Lacka, B. I., & Grzeszczak, W. (2000). Angiotensinogen M235T and chymase gene CMA/B polymorphisms are not associated with nephropathy in type II diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15(12), 1965-1970.
357. Zychma, M. J., Zukowska-Szczechowska, E., Ossowska-Szymkiewicz, I., Trautsolt, W., & Grzeszczak, W. (2000). G-protein  $\beta$ 3 subunit C825T variant, nephropathy and hypertension in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *American journal of nephrology*, 20(4), 305-310.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahluwalia**, T.S. et al., 2009a. Common variants of inflammatory cytokine genes are associated with risk of nephropathy in type 2 diabetes among Asian Indians. *PLoS one*, 4(4), p.e5168.
- Altmuller**, J. et al. (2001) Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am. J. Hum. Genet.*, 69, 936–950.
- Alwohhaib**, M. et al., 2014. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Single Nucleotide Polymorphisms at Erythropoietin , Superoxide Variant Translocation Genes Association with Diabetic Nephropathy. , 25(3), pp.577–581.
- Baatar**, D., Patel, K. & Taub, D.D., 2011. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Molecular and cellular endocrinology*, 340(1), pp.44–58.
- Babel**, N. et al., 2006. Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease. , 19(3), pp.802–807.
- Bowden**, D.W. et al., 2004. A genome scan for diabetic nephropathy in African Americans. *Kidney international*, 66(4), pp.1517–1526.
- Buraczynska**, M. et al., 2007. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 22(3), pp.827–832.
- Canani**, L.H., Gerchman, F. & Gross, J.L., 1999. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 48(4), pp.909–913.
- Chang**, Y.-C., Chang, E.Y.-C. & Chuang, L.-M., 2015. Recent progress in the genetics of diabetic microvascular complications. *World journal of diabetes*, 6(5), pp.715–725.
- Chen**, G. et al., 2007. A genome-wide search for linkage to renal function phenotypes in West Africans with type 2 diabetes. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 49(3), pp.394–400.
- Dronavalli**, S., Duka, I. & Bakris, G., 2008. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 4(8), pp.444–452.
- El-Sherbini**, S.M. et al., 2013. Gene polymorphism of transforming growth factor-(beta)1 in Egyptian patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 45(4), pp.330–338.
- Fernandez-Fernandez**, B. et al., 2014. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy--beyond the RAS. *Nature reviews. Nephrology*, 10(6), pp.325–46.
- Fogarty**, D.G. et al., 2000. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney international*, 57(1), pp.250–

**Forsblom, C.M.** et al., 1999. Heritability of albumin excretion rate in families of patients with Type II diabetes. *Diabetologia*, 42(11), pp.1359–1366.

**Freedman, B.I.** et al., 2005. A genome scan for all-cause end-stage renal disease in African Americans. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 20(4), pp.712–8.

**Freedman, B.I.**, Soucie, J.M. & McClellan, W.M., 1997. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 8(12), pp.1942–1945.

**Freedman, B.I.**, Tuttle, A.B. & Spray, B.J., 1995. Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 25(5), pp.710–713.

**Gelehrter TD**, Collins FS & Ginsburg D (2003). *Αρχές Ιατρικής Γενετικής-2<sup>nd</sup>* edn, trans Φραγκούλη Α, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

**Hardy, J.** et al., 2013. Genomewide Association Studies and Human Disease. , pp.1759–1768.

**Igo, R.P.J.** et al., 2011. Genomewide linkage scan for diabetic renal failure and albuminuria: the FIND study. *American journal of nephrology*, 33(5), pp.381–389.

**Imperatore, G.** et al., 1998. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes*, 47(5), pp.821–830.

**Ioannidis, J.** & Lau, J., 2001. Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative metaanalyses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(3), pp.831–6.

**Iyengar, S.K.** et al., 2007. Genome-wide scans for diabetic nephropathy and albuminuria in multiethnic populations: the family investigation of nephropathy and diabetes (FIND). *Diabetes*, 56(6), pp.1577–1585.

**Jahromi, M.M.**, Millward, B.A. & Demaine, A.G., 2010. of Polymorphism in Codon 10 of Transforming Growth Factor-  $\beta$  1 T ( 29 ) C With Type 1 Diabetes and Patients With Nephropathy Disorder. , 30(2).

**Johnson R.J.** Feehally J. & (2003). *Comprehensive Clinical Nephrology-2<sup>nd</sup>* edn, Edinburgh ; New York Mosby.

**Khoury, M.J.** et al (2010). *Human Genome Epidemiology-Building the Evidence for Using Genetic Information to Improve Health and Prevent Disease*, 2<sup>nd</sup> Edition, Oxford University Press.

**Kitsios, G. D., & Zintzaras, E.** (2009). Genome-wide association studies: hypothesis-“free” or “engaged”? *Translational Research*, 154(4), 161-164.

**Korf B.R. & Irons M.B.** (2013). *Human Genetics and Genomics-4<sup>th</sup> Edition*-Wiley-Blackwell.

**Krolewski, a S.** et al., 2006. A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in urinary albumin excretion in type II diabetes. *Kidney international*, 69(1), pp.129–36.

**Langefeld, C.D.** et al., 2004. Heritability of GFR and albuminuria in Caucasians with type 2 diabetes mellitus. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 43(5), pp.796–800.

**Maeda, S.** et al., 2007. Genetic variations associated with diabetic nephropathy and type II diabetes in a Japanese population. *Kidney international. Supplement*, (106), pp.S43–8.

**Manolio TA Brooks L D Collins F S.** A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 1590-1605.

**Mlynarski, W.M.** et al., 2005. Risk of diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with functional polymorphisms in RANTES receptor gene (CCR5): a sex-specific effect. *Diabetes*, 54(11), pp.3331–3335.

**Moriwaki, Y. et al.,** 2007. Effect of TNF-alpha inhibition on urinary albumin excretion in experimental diabetic rats. *Acta diabetologica*, 44(4), pp.215–218.

**Navarro-González, J.F.** et al., 2011. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nature reviews. Nephrology*, 7(6), pp.327–40.

**Ng, D.P.K.** et al., 2008. An IL-6 haplotype on human chromosome 7p21 confers risk for impaired renal function in type 2 diabetic patients. *Kidney international*, 74(4), pp.521–527.

**O’Dea, D.F.** et al., 1998. Higher risk for renal failure in first-degree relatives of white patients with end-stage renal disease: a population-based study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 32(5), pp.794–801.

**Osterholm, A.-M.** et al., 2007. Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney international*, 71(2), pp.140–145.

**Pácal, L., Kuricová, K., & Kaňková, K.** (2014). Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation. *World J Diabetes*, 5(3), 288-295.

**Palmer, N.D. & Freedman, B.I.,** 2012. Insights into the genetic architecture of diabetic nephropathy. *Current diabetes reports*, 12(4), pp.423–431.



- Pettigrew, K. a** et al., 2010. Resequencing of the CCL5 and CCR5 genes and investigation of variants for association with diabetic nephropathy. *Journal of human genetics*, 55(4), pp.248–51.
- Placha, G.** et al., 2006a. A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in renal function estimated by serum cystatin C levels in extended families with type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(12), pp.3358–3365.
- Placha, G.** et al., 2006b. A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in renal function estimated by serum cystatin C levels in extended families with type 2 diabetes. *Diabetes*, 55(12), pp.3358–65.
- Puppala, S.** et al., 2007. Genotype by Diabetes Interaction Effects on the Detection of Linkage of Glomerular Filtration Rate to a Region on Chromosome 2q in Mexican Americans. , 56.
- Ramirez, S.P.B.** et al., 2002. Risk factors for proteinuria in a large, multiracial, southeast Asian population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 13(7), pp.1907–1917.
- Rebbeck, T.R.**, Spitz, M. & Wu, X., 2004. Assessing the function of genetic variants in candidate gene association studies. *Nature reviews. Genetics*, 5(8), pp.589–597.
- Reich, D.E.**, Gabriel, S.B. & Altshuler, D., 2003. Quality and completeness of SNP databases. *Nature genetics*, 33(4), pp.457–8.
- Rogus, J.J.** et al., 2008. High-density single nucleotide polymorphism genome-wide linkage scan for susceptibility genes for diabetic nephropathy in type 1 diabetes: discordant sibpair approach. *Diabetes*, 57(9), pp.2519–2526.
- Rutledge, J.C.** et al., 2010. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nature reviews. Nephrology*, 6(6), pp.361–70.
- Schelling, J.R.** et al., 2008. Genome-wide scan for estimated glomerular filtration rate in multi-ethnic diabetic populations: the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *Diabetes*, 57(1), pp.235–243.
- Scherer, S.W.** et al., 2007. Challenges and standards in integrating surveys of structural variation. *Nature genetics*, 39(7 Suppl), pp.S7–S15.
- Spray, B.J.** et al., 1995. Familial risk, age at onset, and cause of end-stage renal disease in white Americans. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 5(10), pp.1806–1810.
- Tang, S. et al.**, 2003. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells *in vitro* and *in vivo*. *The Journal of clinical investigation*, 111(4), pp.515–527.
- Tarnow, L.**, Pociot, F., Hansen, P. M., Rossing, P., Nielsen, F. S., Hansen, B. V., & Parving, H. H. (1997). Polymorphisms in the interleukin-1 gene cluster do not contribute to the genetic

susceptibility of diabetic nephropathy in Caucasian patients with IDDM. *DIABETES-NEW YORK-*, 46, 1075-1076.

**Tashiro, K.** et al., 2002. Urinary levels of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-8 (IL-8), and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Journal of clinical laboratory analysis*, 16(1), pp.1–4.

**Thameem, F.** et al., 2013. A genome-wide search for linkage of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND). *PloS one*, 8(12), p.e81888.

**Thomson W.M.** (2001). *Ιατρική Γενετική*, trans Μοσχονάς Ν., Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.

**Tong, Z.** et al., 2008. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications.

**Tuttle, K.R.**, 2005. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammatory disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16(6), pp.1537–8.

**Utamura, R.** et al., 2003. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney international*, 63(1), pp.209–216.

**Vardarli, I.** et al., 2002. Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney international*, 62(6), pp.2176–2183.

**Vijay, V.** et al., 1999. Familial aggregation of diabetic kidney disease in Type 2 diabetes in south India. *Diabetes research and clinical practice*, 43(3), pp.167–171.

**Wessman, M.** et al., 2011. Novel susceptibility locus at 22q11 for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PloS one*, 6(9), p.e24053.

**Witte, J.S.,** Visscher, P.M. & Wray, N.R., 2014. The contribution of genetic variants to disease depends on the ruler. *Nature Reviews Genetics*, 15(11), pp.765–776.

**Wong, T.Y.H.** et al., 2003. Association of transforming growth factor-beta (TGF-beta) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney international*, 63(5), pp.1831–1835.

**Wong, C.K.** et al., 2007. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Clinical and experimental immunology*, 149(1), pp.123–131.

**Zandi-Nejad, K.** & Eddy, A., 2004. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney International*, 66, pp.76–89.

**Zoja, C.** et al., 1998. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney international*, 53(6), pp.1608–1615.

**Zintzaras, E.** & Ioannidis, J.P. a, 2005a. HEGESMA: genome search meta-analysis and

heterogeneity testing. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 21(18), pp.3672–3.

**Zintzaras, E. & Ioannidis, J.P. a**, 2005b. Heterogeneity testing in meta-analysis of genome searches. *Genetic epidemiology*, 28(2), pp.123–37.

**Zintzaras, E. & Lau, J.**, 2008a. Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. *Journal of clinical epidemiology*, 61(7), pp.634–45.

**Zintzaras, E. & Lau, J.**, 2008b. Trends in meta-analysis of genetic association studies. *Journal of human genetics*, 53(1), pp.1–9.

**Kitsios, G.D. & Zintzaras, E.**, 2009. Genomic convergence of genome-wide investigations for complex traits. *Annals of human genetics*, 73(Pt 5), pp.514–9.

**Zintzaras, E., Papathanasiou, A. a & Stefanidis, I.**, 2009b. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 11(10), pp.695–706.

**Zintzaras, E.**, 2010b. The Generalized Odds Ratio as a Measure of Genetic Risk Effect in the Analysis and Meta-Analysis of Association Studies The Generalized Odds Ratio as a Measure of Genetic Risk Effect in the Analys. , *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 9(1).