



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με
βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και
φυσιολογικών ασθενών**

POST GRADUATE THESIS

**Correlation of Gln223Arg polymorphism with plasma biochemical
markers in diabetic and normal patients**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ /NAME OF STUDENT

ΚΩΤΣΙΑ ΦΩΤΕΙΝΗ

KOTSIA FOTEINI

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Correlation of Gln223Arg polymorphism with plasma biochemical markers in diabetic and normal patients

KOTSIA FOTEINI

dml20013

kotsiafwteini@hotmail.gr

FIRST SUPERVISOR

Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR

Dimitra Houhoula

THIRD SUPERVISOR

Anastasios Kriebardis

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 08/07/2022

Ονόματα εξεταστών:

1^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

2^{ος} Εξεταστής Δήμητρα Χούχουλα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Φωτεινή Κώτσια του Μιχάλη με αριθμό μητρώου dml20013 φοιτητήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Φωτεινή Κώτσια

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτέλεσε ένα στοίχημα για μένα, διότι ολοκληρώθηκε υπό αντίξοες συνθήκες. Παράλειψη θα ήταν να μην απευθύνω τις θερμές ευχαριστίες μου σε εκείνους, χάρη στους οποίους ολοκληρώθηκε. Ένα θερμό ευχαριστώ οφείλω στην Καθηγήτρια και Επιβλέπουσα μου κ. Τράπαλη, η οποία στάθηκε δίπλα μου σε κάθε στάδιο και με καθοδήγησε. Επίσης, ευχαριστώ από καρδιάς οικογένεια, φίλους και συναδέλφους που με στήριξαν έμπρακτα όλο αυτό το διάστημα.

Αφιέρωσεις

Στους γονείς μου...

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, που ενδέχεται να προκύψει, είτε λόγω μιας γενετικής προδιάθεσης, είτε της συρροής διαφόρων συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, ενώ συνδέεται με μια σειρά σημαντικών επιπλοκών. Δεδομένης της αυξητικής τάσης του επιπολασμού του τα τελευταία χρόνια, αναδεικνύεται πλέον η ανάγκη διερεύνησης του ρόλου των γενετικών μεταλλάξεων στην ευπάθεια και την ανάπτυξη της νόσου. Ακόμη, η συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg και ΣΔτ2, αναδεικνύει περαιτέρω την ανάγκη διερεύνησης αυτής της σχέσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών. Στη μελέτη εντάχθηκαν 80 εθελοντές, με μέση ηλικία τα 60,86 έτη, εκ των οποίων το 67,5% ήταν διαβητικοί. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, τριγλυκεριδίων, καθώς και ουρικού οξέος, ενώ διερευνήθηκε η συσχέτιση των τιμών των βιοχημικών δεικτών με τον πολυμορφισμό Gln223Arg. Τα ευρήματα της έρευνας δεν κατέδειξαν την ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης ($p > 0.05$), γεγονός που ενδεχομένως αποδίδεται στο μικρό δείγμα της μελέτης και την έλλειψη ορισμένων τιμών για τους βιοχημικούς δείκτες. Οι υπάρχουσες μελέτες που να διερευνούν της συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg και του διαβήτη είναι περιορισμένες σε αριθμό, ενώ συχνά αφορούν συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες και περιλαμβάνουν μικρού μεγέθους δείγματα, που δεν επιτρέπουν την επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα των ευρημάτων τους. Ως εκ τούτου, προκρίνεται η πραγματοποίηση μελετών στο γενικό πληθυσμό με τη χρήση μεγαλύτερων δειγμάτων, προκειμένου να εξαχθούν κρίσιμα συμπεράσματα για το ρόλο του πολυμορφισμού Gln223Arg στην παθογένεση του διαβήτη.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, πολυμορφισμός, πολυμορφισμός Gln223Arg, λεπτίνη, βιοχημικοί δείκτες

Abstract

Diabetes Mellitus type 2 (DMt2) is a multifactorial disease that can occur, either due to a genetic predisposition or the confluence of various behavioral and environmental risk factors, and is associated with a number of important complications. Given of its growing prevalence in recent years, the need to investigate the role of genetic mutations in the vulnerability and development of the disease is now emerging. Furthermore, the correlation of the Gln223Arg polymorphism and DMt2 further highlights the need to investigate this relationship. The aim of this study was to investigate the association of Gln223Arg polymorphism with plasma biochemical markers in diabetic and normal patients. The study included 80 volunteers, with a mean age of 60.86 years, of whom 67.5% were diabetic. Levels of insulin, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, and uric acid were determined, while the correlation of biochemical marker values with Gln223Arg polymorphism was investigated. The research findings did not indicate the existence of such a correlation ($p > 0.05$), which may be attributed to the small sample size of the study and the lack of certain values for biochemical indicators. Existing studies investigating the association between Gln223Arg polymorphism and diabetes are limited in number, often involving specific ethnic groups, and including small sample sizes that do not allow their findings to be reproducible and generalized. Therefore, further studies in the general population using larger samples; in order to draw critical conclusions about the role of Gln223Arg polymorphism in the pathogenesis of diabetes are needed.

Keywords: Diabetes mellitus, polymorphism, Gln223Arg polymorphism, leptin, biochemical markers

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	vi
Αφιερώσεις.....	vii
Περίληψη.....	viii
Abstract	ix
Περιεχόμενα	x
Συντομογραφίες	xii
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης & Πολυμορφισμοί.....	4
1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης.....	4
1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη	5
1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1	5
1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2	6
1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης.....	8
2.2.3 Άλλοι Ειδικοί Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη	8
1.3 Επιδημιολογία	11
1.4 Αιτιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	13
1.4.1 Δημογραφικοί & γενετικοί παράγοντες κινδύνου	13
1.4.2 Παράγοντες κινδύνου & τρόπος ζωής	15
1.5 Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2.....	17
1.6 Διάγνωση	22
1.7 Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2	23
1.8 Πολυμορφισμοί του γονιδίου TNF-α & Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2.....	26
1.9 Πολυμορφισμός LEPR Gln223Arg & Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2	28
Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία Έρευνας.....	32
2.1 Σκοπός μελέτης.....	32
2.2 Δείγμα – Συλλογή κλινικών δειγμάτων	32
2.3 Μέθοδοι	32
2.3.1 Λήψη γονιδιώματος από DNA.....	32
2.3.2 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης – Πολυμορφισμός στο μήκος των ενισχυμένων θραυσμάτων (PCR-RFLP) για τη γονιδιωματική περιοχή του LEPR Gln223Arg.....	33
2.3.3 Προσδιορισμός Ινσουλίνης	34
2.3.4 Προσδιορισμός Γλυκόζης με τη μέθοδο GOD-PAP	35
2.3.5 Προσδιορισμός Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης	36
2.3.6 Προσδιορισμός Ολικής Χοληστερόλης με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο GPO – PAP.....	37
2.3.6 Προσδιορισμός Χοληστερόλης HDL.....	38
2.3.7 Προσδιορισμός Χοληστερόλης LDL.....	39
2.3.8 Προσδιορισμός Ουρικού Οξέος	40
2.4 Ηθικά και Δεοντολογικά Θέματα	40
2.4 Στατιστική Ανάλυση.....	40

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	42
3.1 Δημογραφικά.....	42
3.2 Βιοχημικοί Δείκτες.....	42
3.3 Πολυμορφισμοί	43
3.4 Μετρήσεις Φυσιολογικών Συμμετεχόντων.....	43
3.5 Μετρήσεις Διαβητικών Συμμετεχόντων	45
3.6 Συσχετίσεις	46
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	49
Συμπεράσματα	51
Αναφορές	52

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
ADP	Adenosine Diphosphate	Διφωσφορική Αδενοσίνη
AGEs	Advanced Glycation End Products	Προχωρημένα Προϊόντα Τελικής Γλυκοζυλίωσης
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease	Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BMI ΔΜΣ	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
DMt2 ΣΔτ2	Diabetes Mellitus type 2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
ER	Endoplasmatic Reticulum	Ενδοπλασματικό Δίκτυο
FFAs	Free Fatty Acids	Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα
FPG	Fasting Plasma Glucose	Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας
GLUT2	Glucose Transporter 2	Μεταφορέας Γλυκόζης 2
IAAs	Insulin Antibodies	Αυτοαντισώματα ινσουλίνης
IAPP	Islet Amyloid Polypeptides	Πολυπεπτίδιο Αμυλοειδούς Νησίδας
ICAs	Islet cell antibodies	Αντισώματα νησιδιακών κυττάρων παγκρέατος
IRS	Insulin Receptor Substrate	Υπόστρωμα υποδοχέα Ινσουλίνης
LADA ΛΑΔΕ	Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης Ενηλίκων	Latent autoimmune diabetes of adults
LEPR	Leptine Receptor	Υποδοχέας Λεπτίνης
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young	Νεανικός Διαβήτης Ώριμης Ηλικίας
NPY	Neuropeptide Y	Νευροπεπτίδιο Y
PAD	Peripheral arterial disease	Περιφερική αρτηριακή νόσος
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1	Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου
PPL ΜΓΥΛ	Postprandial Lipidemia	Μεταγευματική Υπερλιπιδαιμία
ROS	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου	Reactive Oxygen Species
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs	Πολυμορφισμοί στο επίπεδο του ενός νουκλεοτιδίου

TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα
UPR	Unfolded Protein Response	Απόκριση Ξεδιπλωμένης Πρωτεΐνης
ΛΠΚ		Λιποκυτταροκίνες
ΠΟΥ		Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, που ενδέχεται να προκύψει, είτε λόγω μιας γενετικής προδιάθεσης, είτε της συρροής διαφόρων συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου (Ashraf et al., 2022). Χαρακτηρίζεται ως μια διαταραχή του μεταβολισμού της ενέργειας, που προκαλείται από ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης ή/και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Adiga et al., 2021). Ο επιπολασμός του διαβήτη έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, επηρεάζοντας περίπου το 6% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως (Yang et al., 2016). Πρόκειται για μια ετερογενή και πολυγονιδιακή νόσο, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρκετών επιπλοκών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Waugh et al., 2013).

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα πολύ ενεργό ενδοκρινικό όργανο, που εκκρίνει έναν αριθμό ορμονών, όπως η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη, η ρεζιστίνη και η βισφατίνη που βοηθούν στη δημιουργία επικοινωνίας μεταξύ του λιπώδους ιστού και άλλων οργάνων, από κοινού με ορισμένες κλασικές κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (Tumor Necrosis Factor- α - TNF- α) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (Adiga et al., 2022; Trapali et al., 2022). Όλες αυτές οι λιποκυτταροκίνες (ΛΚΤ) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού, στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην αναπαραγωγή, στην καρδιαγγειακή λειτουργία και στην ανοσία (Coelho, Oliveira & Fernandes, 2013). Γενετικές παραλλαγές στην περιοχή προαγωγέα του TNF- α μπορεί να ρυθμίσουν τη μεταγραφή και την παραγωγή της πρωτεΐνης και ενδέχεται να επηρεάσουν τις φλεγμονώδεις ασθένειες (Trapali et al., 2022). Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει ορισμένους πολυμορφισμούς στο επίπεδο του ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs) στην περιοχή προαγωγέα του ανθρώπινου γονιδίου TNF, όπως τις 238G/A, 308G/A, 857C/T και 1031T/C (Feng et al., 2009; Guo et al., 2019). Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή, η οποία αναφέρεται και ως «μεταφλεγμονή», θεωρείται σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών (Aravindhana & Madhumitha, 2016; Thiem et al., 2019; Kuryłowicz & Koźniewski, 2020; Trapali et al., 2022).

Περαιτέρω, η λεπτίνη, μια πολυπεπτιδική ορμόνη, θεωρείται ότι είναι ένας κρίσιμος μεταβολικός ρυθμιστής, που συνδέεται με τον υποθαλαμικό υποδοχέα της

λεπτίνης, προκειμένου να μειώσει την πρόσληψη τροφής και να αυξήσει την ενεργειακή δαπάνη, ρυθμίζοντας παράλληλα τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω της δέσμευσης και ενεργοποίησης του υποδοχέα λεπτίνης (Li et al., 2017; Obradovic et al., 2021). Τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν, ότι οι υποδοχείς λεπτίνης κατανέμονται επίσης στην περιφερική περιοχή (Yang et al., 2016). Επιπλέον, έχει επίσης προταθεί, ότι η λεπτίνη θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό και την ανάπτυξη του ΣΔΤ2, ενώ εμπλέκεται και στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας (Adiga et al., 2021; Ashraf et al., 2022).

Σήμερα, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα λεπτίνης και τον μεταβολισμό της ορμόνης, επηρεάζοντας σε κάποιο βαθμό τη βιολογική λειτουργία και τη λεπτίνη στον ορό (Pena et al., 2014). Το γονίδιο LEP, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q31.3, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 16 kDa, που έχει αποδειχθεί σταθερά, ότι σχετίζεται με τον ενδοκρινικό μεταβολισμό. Η λεπτίνη ασκεί τη φυσιολογική της δράση μέσω του υποδοχέα της (LEPR, που ονομάζεται επίσης CD295). Το γονίδιο LEPR βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p31 και κωδικοποιεί για μονή διαμεμβρανική πρωτεΐνη (Transmembrane Protein - TP) μήκους 1165 αμινοξέων που κατανέμεται σε πολλούς τύπους ιστών. Το γονίδιο LEPR ονομάζεται επίσης γονίδιο του ΣΔτ2, γεγονός που καταδεικνύει, ότι το γονίδιο LEP και ο υποδοχέας του, LEPR, συγκαταλέγεται μεταξύ των πιο ενδιαφερόντων γονιδίων, που εμπλέκονται στην αιτιολογία του ΣΔτ2 (Li et al., 2017; Ashraf et al., 2022).

Αυξημένο ενδιαφέρον στην περίπτωση του ΣΔτ2 παρουσιάζει και ο πολυμορφισμός Gln223Arg, που προκαλείται από την αντικατάσταση της αδενίνης στην 668^η θέση από μια γουανίνη, που μεταλλάσσει το 223^ο αμινοξύ, μια αργινίνη, που θα αντικατασταθεί από μια γλουταμίνη. Αυτή η μετάλλαξη εντοπίζεται στο 6^ο εξόνιο της πρωτεΐνης και μπορεί να βλάψει τη μεταγωγή σήματος σε τέτοιο βαθμό, ώστε να αυξήσει την ευαισθησία στο ΣΔτ2 (Yannakouris et al., 2001; Li et al., 2017; Adiga et al., 2021). Αν και πολλές μελέτες έχουν αποσαφηνίσει τη συσχέτιση μεταξύ του ΣΔτ2 και του γονιδίου LEPR, τα σχετικά ευρήματα εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενα. Ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει, ότι ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης (Pyrzak et al., 2009; Maahs et al., 2009; Shi et al., 2012; Pena et al., 2014), ενώ άλλες έχουν αναφέρει μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα και του σακχαρώδους διαβήτη (Wannamethee et al., 2007; Welsh et al.,

2009; Ying et al., 2009; Li et al., 2017; Adiga et al., 2021; Ashraf et al., 2022). Επίσης, ορισμένες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντιφατικά ευρήματα (Schmidt et al., 2006; Sun et al., 2010).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με τους βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών.

Κεφάλαιο 1. Σακχαρώδης Διαβήτης & Πολυμορφισμοί

1.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο όρος «σακχαρώδης διαβήτης» περιγράφει μια ετερογενή ομάδα μεταβολικών διαταραχών, που ως κοινό χαρακτηριστικό έχουν την υπεργλυκαιμία ελλείψει θεραπείας. Αν και οι παθογενετικές οδοί, που οδηγούν στην υπεργλυκαιμία περιλαμβάνουν ελαττώματα στην έκκριση ή στη δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο, η δυσλειτουργία ή η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, αποτελούν το υποκείμενο κοινό χαρακτηριστικό σε όλες τις μορφές διαβήτη. Οι μηχανισμοί, που οδηγούν στην έκπτωση των β-κυττάρων περιλαμβάνουν γενετικές ανωμαλίες, ορισμένες επιγενετικές διεργασίες, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αυτοανοσία, τη φλεγμονή και μια σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων (Colagiuri, 2021).

Η χρόνια υπεργλυκαιμία, που αναπτύσσεται στο ΣΔ συσχετίζεται με συγκεκριμένες μακροχρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές που επηρεάζουν τα μάτια, τους νεφρούς και τα νεύρα, καθώς και με μακροαγγειακές επιπλοκές και ειδικότερα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (Punthakee al., 2018; Petersmann et al., 2019). Οι ασθενείς με ΣΔ διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για άλλες ασθένειες όπως καρδιακή, περιφερική αρτηριακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσο, παχυσαρκία, καταρράκτη, στυτική δυσλειτουργία και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων μολυσματικών ασθενειών, όπως η φυματίωση (WHO, 2019).

Η διάγνωση και η ταξινόμηση του διαβήτη αποτελούν σημαντικά βήματα για την χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ή εξέλιξης των μακροχρόνιων επιπλοκών του. Παρά το γεγονός, ότι ο διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί με χαρακτηριστικά συμπτώματα ή σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις όπως η κετοξέωση, πολλοί ενήλικες με διαβήτη παραμένουν ασυμπτωματικοί και ως εκ τούτου σε αυτές τις περιπτώσεις, η διάγνωση βασίζεται στην πραγματοποίηση βιοχημικού ελέγχου για υπεργλυκαιμία (Colagiuri, 2021). Ο διαβήτης δύναται να εμφανιστεί με χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως η δίψα, η πολουρία, θόλωση της όρασης και η απώλεια βάρους. Συχνά κάνουν την εμφάνιση τους μολύνσεις των γεννητικών οργάνων από ζυμομύκητες. Οι σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις του ΣΔ είναι η κετοξέωση ή μια μη κετωτική υπερωσμωτική κατάσταση, που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε

αφυδάτωση, κώμα και, ελλείπει αποτελεσματικής θεραπείας, ακόμα και στο θάνατο. Ωστόσο, στην περίπτωση του ΣΔτ2 τα συμπτώματα συχνά δεν είναι σοβαρά ή μπορεί να απουσιάζουν, λόγω του αργού ρυθμού, με τον οποίο επιδεινώνεται η υπεργλυκαιμία. Ως αποτέλεσμα, ελλείπει βιοχημικών εξετάσεων, μπορεί να υφίσταται υπεργλυκαιμία, η οποία να είναι επαρκής για την πρόκληση παθολογικών και λειτουργικών αλλαγών για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από τη διάγνωση, με αποτέλεσμα την παρουσία επιπλοκών, όταν πλέον διαγνωστεί ο διαβήτης. Βάσει εκτιμήσεων, ένα σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων διαβήτη (30-80%, ανάλογα με τη χώρα) παραμένει αδιάγνωστο (Min & Cho, 2019).

1.2 Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη

Η συντριπτική πλειονότητα των διαβητικών ασθενών ταξινομείται σε μία από τις δύο ευρείες κατηγορίες: Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1), που προκαλείται από απόλυτη ή σχεδόν απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης, ή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, με ανεπαρκή αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Επιπλέον, οι γυναίκες που εμφανίζουν διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης, ταξινομούνται ως έχουσες διαβήτη κύησης. Τέλος, υπάρχει μια ποικιλία ασυνήθιστων και διαφορετικών τύπων διαβήτη, που προκαλούνται από λοιμώξεις, ενδοκρिनοπάθειες, ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος (όπως η κυστική ίνωση), έκθεση σε φάρμακα (όπως γλυκοκορτικοειδή, φάρμακα για τη θεραπεία του HIV/AIDS και άτυπα αντιψυχωσικά) και άλλα γενετικά ελαττώματα. Αυτές οι σπανιότερες μορφές διαβήτη περιλαμβάνονται στους «Άλλους ειδικούς τύπους» και ταξινομούνται ξεχωριστά (Solis-Herrera et al., 2018; Punthakee et al., 2018).

1.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

Ο ΣΔτ1 προκύπτει από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, ενώ αποτελεί περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι παρόντες δείκτες ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων στο 90% των ατόμων και περιλαμβάνουν αντισώματα νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος (ICAs), την αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD65), τις φωσφατάσες τυροσίνης IA-2 και IA-2b, ZnT8 και αυτοαντισώματα ινσουλίνης (IAAs). Τα άτομα μπορεί να εμφανιστούν αρνητικά, εάν μόνο ένας δείκτης είναι θετικός, αλλά ο ατομικός

κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ1 αυξάνεται με τον αριθμό των θετικών δεικτών. Δύο θετικά αντισώματα σχετίζονται με 75% πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη εντός της επόμενης δεκαετίας (Skyler et al., 2017; Banday, Sameer & Nissar, 2020).

Ενώ αυτή η μορφή διαβήτη εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά και εφήβους, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα νεότερα άτομα παρουσιάζουν συνήθως γρήγορο ρυθμό καταστροφής των β-κυττάρων και αναπτύσσουν κετοξέωση, ενώ οι ενήλικοι συχνά διατηρούν επαρκή έκκριση ινσουλίνης για την πρόληψη της κετοξέωσης επί σειρά ετών (Banday et al., 2020). Η βραδύτερα εξελισσόμενη μορφή διαβήτη, με έναρξη στην ενήλικη ζωή, ταξινομείται ως Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης Ενηλίκων (ΛΑΔΕ ή LADA). Επί της παρούσης δεν υπάρχει συμφωνία στην επιστημονική κοινότητα, εάν ο ΣΔτ1 με έναρξη στην ενήλικη ζωή και ο ΛΑΔΕ αποτελούν την ίδια κλινική οντότητα, αλλά οι ασθενείς με ΛΑΔΕ είναι θετικοί στα αντισώματα και συχνά χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη ορισμένα έτη μετά τη διάγνωσή τους. Οι ασθενείς με ιδιοπαθείς μορφές ΣΔτ1 είναι συχνά αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής, ενώ ελλοχεύει ένας διαλείπων κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης ανάλογα με τα επίπεδα ινσουλινοπενίας τους (Skyler et al., 2017; Pieralice & Pozzilli, 2018). Τελικά, όλοι οι ασθενείς με ΣΔτ1 θα χρειαστούν θεραπεία με ινσουλίνη για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης (Solis-Herrera et al., 2018).

1.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Ο ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και, τουλάχιστον αρχικά, σχετική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Σε απόλυτες τιμές, η συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα (τόσο νηστείας, όσο και διεγερμένης κατόπιν γεύματος) συνήθως είναι αυξημένη, αν και συγκριτικά με τη σοβαρότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη, η συγκέντρωση της στο πλάσμα είναι ανεπαρκής για τη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης. Με την πάροδο του χρόνου, ωστόσο, επάγεται προοδευτική ανεπάρκεια των β-κυττάρων και επιδεινώνεται η ανεπάρκεια ινσουλίνης. Πρόσφατα, πιο εξελιγμένες αναλύσεις της ανταπόκρισης και ρύθμισης των β-κυττάρων αποκάλυψαν, ότι τα περισσότερα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔτ2, δηλαδή αυτά με συνδυασμένη διαταραχή γλυκόζης νηστείας και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, έχουν ήδη σημαντική απώλεια (περίπου 80%) της συνολικής εκκριτικής ικανότητας ινσουλίνης του παγκρέατος (Roden & Shulman, 2019).

Σε μια μειοψηφία ατόμων με ΣΔτ2, υπάρχει σοβαρή ινσουλινοπενία κατά τη στιγμή της διάγνωσης και η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική. Οι ασθενείς με ΣΔτ2 ως επί το πλείστον είναι παχύσαρκοι ή έχουν υψηλότερο από το φυσιολογικό, ποσοστό σωματικού λίπους, που κατανέμεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο λιπώδης ιστός προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων φλεγμονωδών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και της απορρύθμισης της αντιποκίνης. Οι κύριοι παράγοντες, που φέρονται υπεύθυνοι για τις επιδημικές διαστάσεις, που έχει προσλάβει ο ΣΔτ2, συμπεριλαμβάνουν την παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας, τον καθιστικό τρόπο ζωής, τη μεγάλη θερμιδική πρόσληψη και τη γήρανση του πληθυσμού, που έχουν τετραπλασιάσει τη συχνότητα και τον επιπολασμό του ΣΔτ2 (Chatejee, Khunti & Davies, 2017).

Επιπλέον, σε αυτά τα άτομα συχνά υπάρχουν υποκείμενες καταστάσεις όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία (υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία (ΜΓΥΛ)), η αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα αυξημένα επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Αυτή η ομαδοποίηση των ανωμαλιών αναφέρεται ως «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» ή «μεταβολικό σύνδρομο» (Galicia-Garcia et al., 2020; Regufe, Pinto & Perez, 2020). Λόγω αυτών των ανωμαλιών, οι ασθενείς με ΣΔτ2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD) και άλλες μακροαγγειακές επιπλοκές (έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) (Schmidt, 2019).

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι ο ΣΔτ2 είναι συνδεδεμένος με ισχυρή γενετική προδιάθεση και είναι συχνότερος σε μειονοτικές εθνοτικές ομάδες, π.χ. τους Μεξικανοαμερικανούς, τους Λατίνους, τους Αφροαμερικανούς, τους Ινδιάνους της Αμερικής, τους νησιώτες του Ειρηνικού, παρά σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής. Τα γενετικά αίτια του ΣΔτ2 δεν είναι καλά καθορισμένα, εφόσον με αυτόν έχει συσχετιστεί ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων, που ωστόσο εξηγούν ένα μικρό μόνο ποσοστό της κληρονομικότητας της νόσου (Rodríguez & Campbell, 2017).

1.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης

Ο διαβήτης κύησης ορίζεται ως οποιοσδήποτε βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη ή διαβήτης, που διαγιγνώσκεται στην αρχή ή κατά τη διάρκεια της κύησης, συνήθως στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο. Ο διαβήτης κύησης παλαιότερα περιλάμβανε επίσης οποιονδήποτε μη ανιχνευμένο ΣΔτ2, που μπορεί να εκκινήσει πριν ή να εμφανιστεί κατά την έναρξη της κύησης. Ωστόσο, οι πιο πρόσφατες διεθνείς συστάσεις εξαιρούν από αυτόν τον ορισμό τον διαβήτη, που διαγνώστηκε κατά την έναρξη ή σε κάποιο μεταγενέστερο στάδιο της κύησης σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, όπου οποιοσδήποτε βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη περιγράφεται ως προηγουμένως αδιάγνωστος έκδηλος διαβήτης και όχι ως διαβήτης κύησης. Ο διαβήτης κύησης διαφέρει από οποιονδήποτε προϋπάρχοντα τύπο διαβήτη σε γυναίκες, που κυοφορούν και συνήθως υποχωρεί αμέσως μετά τον τοκετό ή τη διακοπή της κύησης (Banday et al., 2020).

Ο διαβήτης κύησης περιπλέκει περίπου το 8-9% όλων των κυήσεων, αν και τα ποσοστά ενδέχεται να διπλασιαστούν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για ΣΔτ2. Η κλινική ανίχνευση του είναι σημαντική, καθώς η έγκαιρη και ενδεδειγμένη θεραπεία μειώνει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο κίνδυνος δυσγλυκαιμίας στο διαβήτη κύησης είναι ένα συνεχές και η εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη κύησης, θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη προγεννητική επίσκεψη (Solis-Herrera et al., 2018). Γνωστοί μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για προδιάθεση για διαβήτη κύησης, περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία της μητέρας, την εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2. Τέλος, η μητρική παχυσαρκία συμβάλλει ανεξάρτητα στην ανάπτυξη του διαβήτη κύησης (Lende & Rijhsinghani, 2020).

2.2.3 Άλλοι Ειδικοί Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Εκτός από το ΣΔτ1, ΣΔτ2 και το διαβήτη κύησης, ο διαβήτης σε διάφορες άλλες μορφές του, έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ορισμένες ειδικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων παθολογιών και/ή πολλών διαταραχών. Οι σημαντικότεροι μεταξύ αυτών των τύπων διαβήτη περιλαμβάνουν τον διαβήτη που προκύπτει από τα μονογονιδιακά ελαττώματα στη λειτουργία των β-κυττάρων και εκείνους που οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης, ενδοκρिनοπάθειες, εξωκρινείς παγκρεατικές παθολογίες και πολλές άλλες ειδικές ασθένειες (Banday et al., 2020).

Ο νεανικός διαβήτης ώριμης ηλικίας (MODY) είναι μια γενετικά, μεταβολικά και κλινικά ετερογενής ομάδα, κυρίως μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, που προκύπτει από μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια, που εμπλέκονται στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και επηρεάζει τον έλεγχο της γλυκόζης και την επακόλουθη έκκριση ινσουλίνης χωρίς ή ελάχιστα ελαττώματα, εάν υπάρχουν, στη δράση της ινσουλίνης. Ο MODY, όπως υποδηλώνει το όνομα, έχει πρώιμη έναρξη με έκπτωση της ανοχής στη γλυκόζη και υπεργλυκαιμία, που εμφανίζεται συνήθως πριν από την ηλικία των 25 ετών και συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ΣΔτ1 ή ΣΔτ2 (Solis-Herrera et al., 2018).

Ο MODY αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 2% όλων των περιπτώσεων και το 1–6% όλων των παιδιατρικών περιπτώσεων διαβήτη. Ακολουθεί δε, ένα αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας και τυπικά περιλαμβάνει την κάθετη μετάδοση της διαταραχής σε τουλάχιστον τρεις γενιές και εμφανίζει έναν κοινό φαινότυπο σε όλα τα διαβητικά μέλη της οικογένειας (Hattersley et al., 2018). Μέχρι σήμερα, ο MODY έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις σε ένα από τα 14 γονίδια, που βρίσκονται κυρίως σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Η φυσική ιστορία του MODY εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το υποκείμενο γενετικό ελάττωμα και συνήθως εμφανίζει ήπια υπεργλυκαιμία σε νεαρή ηλικία (American Diabetes Association, 2018).

Επιπλέον, αρκετές ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος έχουν βρεθεί, ότι προκαλούν διαβήτη, αλλά η συμβολή αυτών των ασθενειών στη συνολική επίπτωση του είναι ελάχιστη με λιγότερο από το 0,5% όλων των περιπτώσεων να προέρχονται από ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρόνια παγκρεατίτιδα (ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια), το τραύμα (παγκρεατεκτομή), τη λοίμωξη, την κληρονομική αιμοχρωμάτωση, τη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, την κυστική ίνωση και την παγκρεατική νεοπλασία (αδενοκαρκίνωμα και γλυκαγόνωμα). Αυτές οι ασθένειες είναι αρκετά σοβαρές, ώστε να προκαλέσουν εκτεταμένη βλάβη στο πάγκρεας, συμπεριλαμβανομένων των νησίδων Langerhans, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική μείωση της μάζας των β-κυττάρων και σε εξασθένηση της λειτουργίας τους. Ωστόσο, ο διαβήτης που σχετίζεται με τη νεοπλασία του παγκρέατος εμφανίζεται ακόμη και χωρίς μείωση της μάζας των β-κυττάρων (Solis-Herrera et al., 2018; Banday et al., 2020).

Ακόμη, είναι εγνωσμένο, ότι πολλές λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς προκαλούν δυσλειτουργία των β-κυττάρων, κυρίως μέσω της καταστροφής τους και οδηγούν σε υπεργλυκαιμία, η οποία σταδιακά εμφανίζεται ως διαγνώσιμος διαβήτης.

Αυτές περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από κυτταρομεγαλοϊό, αδενοϊό, ιό Coxsackie B και παρωτίτιδα. Το σύνδρομο της συγγενούς ερυθράς, που προκαλείται από τον ιό της ερυθράς, έχει επίσης συνδεθεί στενά με τον διαβήτη, αλλά αυτές οι περιπτώσεις διαβήτη συνήθως σχετίζονται με την παρουσία HLA και άλλων ανοσολογικών δεικτών, που είναι χαρακτηριστικοί του ΣΔτ1. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συσχετιστεί με τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C και την εξέλιξη της ίνωσης, ενώ πολύ υψηλός επιπολασμός του ΣΔτ2 έχει αναφερθεί και μεταξύ των ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C (Tonio et al., 2019).

Τέλος, πολλά φάρμακα και χημικές ουσίες προκαλούν διαβήτη, είτε μέσω της εξασθένησης της παραγωγής ή της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία προκύπτει κυρίως από την καταστροφή των β-κυττάρων, είτε μέσω της μείωσης της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, η οποία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο διαβήτης που προκύπτει από την επαγόμενη από φάρμακα ή χημικά αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη εμφανίζεται μόνο σε άτομα με σχετική ευαισθησία. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επιδεινώσουν ή να αυξήσουν τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας σε άτομα με ήδη υπάρχοντα, συμπτωματικό διαβήτη. Τα φάρμακα και οι χημικές ουσίες, που σχετίζονται με ανάπτυξη διαβήτη περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή, το διαζοξειδίο, τις θειαζίδες, τους αγωνιστές των υποδοχέων β2 (σαλβουταμόλη και ριτοδρίνη), τους μη εκλεκτικούς β-αδρενεργικούς ανταγωνιστές, τη διλαντίνη, ορμόνες συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης (σε πολύ υψηλές δόσεις), τη θυρεοειδική ορμόνη (θυροξίνη/ τριωδοθυρονίνη), τη σωματοστατίνη, την οιστραδιόλη, τη λεβονοργεστρέλη και τη γλυκαγόνη. Επίσης, περιλαμβάνουν τη γ-ιντερφερόνη, τους αναστολείς πρωτεάσης (ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη και σακουιναβίρη), το νικοτινικό οξύ και τις τοξίνες των β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της στρεπτοζοκίνης, της κυκλοσπορίνης, του τρωκτικοκτόνου vascor και της πενταμιδίνης, και αρκετών αντιψυχωσικών (Banday et al., 2020). Επιπλέον, αναστολείς του ανοσοποιητικών σημείων ελέγχου, όπως η ιπιλιμουμάμπη, η νιβολουμάμπη και η πεμπρολιζουμάμπη, που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία για τη θεραπεία καρκίνων προχωρημένου σταδίου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου, του νεφρού, του ουροθηλιακού καρκίνου, του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα και του μελανώματος (Ferris et al., 2016; Ribas & Wolchok, 2018), έχουν αναφερθεί ότι επάγουν νέας εμφάνιση ΣΔτ1, μέσω

ανοσοδιαμεσολαβούμενης δυσλειτουργίας των β-κυττάρων στα νησίδια του παγκρέατος (Cheema et al., 2018).

1.3 Επιδημιολογία

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός του διαβήτη έχει αυξηθεί σημαντικά από το 1980. Βάσει εκτιμήσεων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 1980, υπήρχαν 108 εκατομμύρια ενήλικες που ζούσαν με διαβήτη ανά τον κόσμο, ενώ το 2014 ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε 422 εκατομμύρια. Κατά το διάστημα αυτό, ο επιπολασμός του διαβήτη παρουσίασε αύξηση από 4,7% σε 8,5%, με την αύξηση αυτή να σημειώνεται σε όλες τις περιοχές του κόσμου. Ενδεχομένως, η εντυπωσιακότερη εξέλιξη ήταν η αύξηση του διαβήτη σε φτωχότερες και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό του διαβήτη στην Αφρική κυμάνθηκαν από 3,1% το 1980 σε 7,1% το 2014 (WHO, 2016). Ο μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με διαβήτη βρίσκεται στην Κίνα (114,4 εκατομμύρια), στην Ινδία (72,9 εκατομμύρια), στις Ηνωμένες Πολιτείες (30,2 εκατομμύρια), στη Βραζιλία (12,4 εκατομμύρια), στο Μεξικό (12,0 εκατομμύρια) και στην Ινδονησία (10,3 εκατομμύρια). Ωστόσο, όσον αφορά τον προσαρμοσμένο στην ηλικία επιπολασμό του διαβήτη, η μεγαλύτερη επιβάρυνση της νόσου εντοπίζεται σε πολλά νησιά του Ειρηνικού (π.χ. 30,5% των ενηλίκων στα Νησιά Μάρσαλ, 22% στον Μαυρίκιο, 17,7% στην Παπούα-Νέα Γουινέα), ακολουθούμενα από πολλά έθνη στη Μέση Ανατολή (Σαουδική Αραβία, Αίγυπτος, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα - ποσοστό 17%-18% των ενηλίκων) (IDF, 2017).

Ο επιπολασμός των υποτύπων του διαβήτη είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια, καθώς στις περισσότερες παγκόσμιες πηγές δεδομένων υπάρχει έλλειψη διαφοροποίησης μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 λόγω του κόστους πρόσθετων εξετάσεων. Υπολογίζεται ότι το συντριπτικό ποσοστό των ατόμων με διαβήτη πάσχουν από ΣΔτ2, ενώ περίπου το 5% των ατόμων με διαβήτη πάσχουν από ΣΔτ1 (Mekala & Bertoni, 2020). Στις ανεπτυγμένες χώρες, το 87-91% των ατόμων με διαβήτη πάσχουν από ΣΔτ2, το 7-12% από ΣΔτ1 και το 1-3% από άλλους τύπους σακχαρώδη διαβήτη (IDF, 2017). Στην ηλικιακή ομάδα 20-79 έχουν καταγραφεί 425 εκατομμύρια άτομα με διαβήτη παγκοσμίως, ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 629 εκατομμύρια έως το 2045 (Cho et al., 2018).

Σχεδόν οι μισοί από τους ανθρώπους που διαβιούν με διαβήτη (49,7%) δεν έχουν διαγνωστεί, ενώ εκτιμάται ότι υπάρχουν 352 εκατομμύρια άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), δηλαδή το 7,3% των ενηλίκων 20-79 ετών. Μέχρι το 2045, στην ίδια ηλικιακή ομάδα ο αριθμός των ατόμων με IGT προβλέπεται, ότι θα ανέλθει σε 532 εκατομμύρια (8,3% του ενηλικού πληθυσμού). Το 2017, 21,3 εκατομμύρια γεννήσεις προσβλήθηκαν από κάποια μορφή υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση. Παγκοσμίως, στο εύρος ηλικιών 20-99 ετών, περίπου 5 εκατομμύρια θάνατοι/έτος οφείλονται στον διαβήτη. Στην Ευρώπη, ο μεικτός επιπολασμός του ΣΔ κυμαίνεται από 2,9% στην Ιρλανδία έως περίπου 10% στην Πορτογαλία και τη Βοσνία-Ερζεγοβίνη (IDF, 2017). Στην Ελλάδα, το έτος 2019 ο επιπολασμός του ΣΔ ανήλθε στο 9% του πληθυσμού, ενώ ένα ποσοστό της τάξης του 3-4% παραμένει αδιάγνωστο (Μπαρμπαλιά, 2019).

Ο ΣΔ είναι πιο διαδεδομένος στο αστικό εν συγκρίσει με το αγροτικό περιβάλλον (10,2 έναντι 6,9%) με την αστικοποίηση να επεκτείνεται, ιδιαίτερα στην Ασία και την Αφρική. Στην Ιταλία έχουν καταγραφεί πάνω από 3 εκατομμύρια άτομα με ΣΔτ2 και 1 εκατομμύριο άτομα με αδιάγνωστη υπεργλυκαιμία. Στη Φινλανδία, η συχνότητα του ΣΔτ1 είναι σήμερα πέντε φορές υψηλότερη σε σχέση με πριν από 60 χρόνια και τα παιδιά που πάσχουν από διαβήτη φέρουν χαμηλότερο γενετικό κίνδυνο από ό,τι παλαιότερα. Μαζί με τη Σκανδιναβία και τη Σαρδηνία, η Αυστραλία συγκαταλέγεται στις χώρες υψηλής συχνότητας για ΣΔτ1 (IDF, 2017; Tonio et al., 2019).

Οι παγκόσμιες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης για άτομα με ΣΔ υπολογίζονται σε 850 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (Cho et al., 2018). Το κόστος του διαγνωσμένου ΣΔ στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 327 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (συμπεριλαμβανομένων 90 δισεκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ για μειωμένη παραγωγικότητα) και η φροντίδα για τον ΣΔ αντιστοιχεί σε 1/4 δολάρια που δαπανώνται για υγειονομική περίθαλψη. Τα τελευταία 5 έτη, το κόστος υγειονομικής φροντίδας για το ΣΔ έχει αυξηθεί κατά 26%. Στη Λομβαρδία (Βόρεια Ιταλία) η μέση ετήσια δαπάνη ανά διαβητικό άτομο ανέρχεται σε 3.300 ευρώ. Οι νοσηλείες ήταν οι παράγοντες που συνεισέφεραν στο 54% του συνολικού κόστους, ακολουθούμενες από φαρμακευτική αγωγή (32%) και απαιτήσεις εξωτερικών ασθενών (14%) (Tonio et al., 2019).

1.4 Αιτιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Ο ΣΔ αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, που παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια. Στην αιτιολογία της εμπλέκονται μια σειρά από δημογραφικούς και γενετικούς παράγοντες, καθώς επίσης ορισμένοι παράγοντες, που άπτονται του τρόπου ζωής του ατόμου (Robertson, 2022). Οι αιτιολογικοί παράγοντες του ΣΔτ2 αναλύονται κατωτέρω.

1.4.1 Δημογραφικοί & γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση, τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό σε οποιονδήποτε συγγενή πρώτου βαθμού έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη σε σύγκριση με άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2. Ειδικότερα, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔτ2 είναι υψηλότερος (πενταπλάσιος έως εξαπλάσιος) σε άτομα με μητρικό και πατρικό ιστορικό ΣΔτ2. Ο κίνδυνος πιθανώς διαμεσολαβείται μέσω γενετικών και ανθρωπομετρικών παραγόντων (δείκτης μάζας σώματος [ΔΜΣ], περίμετρος μέσης κ.λπ.), καθώς και του τρόπου ζωής (διατροφή, φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα) (Choi et al., 2019).

Ένας άλλος αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης ΣΔτ2 είναι η εθνικότητα. Σε μια ανάλυση των δεδομένων από το 2011 έως το 2012 από την Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES), ο τυποποιημένος για την ηλικία επιπολασμός του συνολικού διαβήτη (χρησιμοποιώντας τον ορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A1C, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας ή της δίωρης δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη) ήταν υψηλότερος μεταξύ των μη Ισπανόφωνων Μαύρων, των μη Ισπανόφωνων Ασιατών και των Ισπανόφωνων ατόμων (21,8, 20,6 και 22,6%, αντίστοιχα) από ό,τι μεταξύ των μη Ισπανόφωνων λευκών ατόμων (11,3%) (Menke et al., 2015). Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η εθνοτική διαφορά στην επίπτωση του διαβήτη μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, σε μια αναδρομική ανάλυση μιας μελέτης κοόρτης 4.251 νεαρών ενηλίκων χωρίς διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης (μέση παρακολούθηση 30 έτη), η φυλετική ανισότητα στον κίνδυνο διαβήτη συσχετίστηκε κυρίως με βιολογικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. περιφέρεια μέσης, αρτηριακή πίεση), αλλά και με ψυχοκοινωνικούς, κοινωνικοοικονομικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες κατά τη νεαρή ενήλικη ζωή (Bancks et al., 2017).

Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ή ΣΔτ2 αυξάνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους (Teufel et al., 2021; Jayedi et al., 2022). Σε μια

ανάλυση πέντε NHANES σε διάστημα τριάντα ετών, η αύξηση του ΔΜΣ με την πάροδο του χρόνου ήταν η σημαντικότερη από τις τρεις μεταβλητές που μελετήθηκαν (ηλικία, φυλή/εθνικότητα, ΔΜΣ) για την αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 50% της αύξησης του επιπολασμού του διαβήτη στους άνδρες και 100% στις γυναίκες (Menke et al., 2014). Η παχυσαρκία δρα τουλάχιστον εν μέρει, προκαλώντας αντίσταση στην περιφερική πρόσληψη γλυκόζης, που προκαλείται από την ινσουλίνη και συνιστά σημαντικό συστατικό του ΣΔτ2, αποκαλύπτοντας πιθανώς το τμήμα του πληθυσμού, που παρουσιάζει περιορισμένη έκκριση ινσουλίνης. Η αναστροφή της παχυσαρκίας μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 και, σε ασθενείς με εγκατεστημένη νόσο, βελτιώνει τη διαχείριση της γλυκόζης και μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση (Robertson, 2022).

Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν το βάρος κατά τη γέννηση και την παιδική ηλικία. Υπάρχει μια προφανής σχέση σχήματος U μεταξύ του βάρους γέννησης και του κινδύνου για ΣΔτ2. Μια πρόσφατη μελέτη (Vejrazkova et al., 2015) ανέφερε, ότι το χαμηλό βάρος γέννησης, το οποίο αντικατοπτρίζει τις ενδομήτριες διατροφικές συνθήκες, συσχετίστηκε με μεταβολικές διαταραχές μετά τη γέννηση, όπως η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Το χαμηλό βάρος γέννησης έχει επίσης αποδειχθεί, ότι σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη στην ενήλικη ζωή (Stansfield et al., 2016; Mi et al., 2017). Ο μηχανισμός πίσω από αυτές τις συσχετίσεις είναι ακόμα ασαφής (Tian et al., 2019). Επιπλέον, ένας ΔΜΣ μεγαλύτερος του μέσου όρου στην παιδική ηλικία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για διαβήτη, ανεξάρτητα από το βάρος γέννησης (Zimmermann et al., 2017; Bjerregaard et al., 2018). Η αντιμετώπιση του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας πριν από την εφηβεία φαίνεται να αναιρεί τον κίνδυνο. Σε μια πληθυσμιακή μελέτη (Bjerregaard et al., 2018) από τη Δανία, οι άνδρες που ήταν υπέρβαροι στην ηλικία των 7 ετών, αλλά είχαν φυσιολογικό βάρος μέχρι την ηλικία των 13 ετών (και διατήρησαν ένα φυσιολογικό βάρος), είχαν παρόμοιο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔτ2 στην ενήλικη ζωή με τους άνδρες, που δεν ήταν ποτέ υπέρβαροι ως παιδιά ή στην πρώιμη ενήλικη ζωή. Οι άνδρες που πέτυχαν φυσιολογικό βάρος μετά την ηλικία των 13 ετών, αλλά πριν από την πρώιμη ενηλικίωση (17-26 ετών) παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2, αλλά ο κίνδυνος ήταν χαμηλότερος από αυτόν μεταξύ των ανδρών, που ήταν υπέρβαροι σε κάθε ηλικία.

1.4.2 Παράγοντες κινδύνου & τρόπος ζωής

Παρά το γεγονός, ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και, ειδικότερα, η εξασθενημένη έκκριση ινσουλίνης στο ΣΔτ2 διαθέτουν ένα σημαντικό γενετικό συστατικό, μπορούν επίσης να επηρεαστούν, τόσο θετικά, όσο και αρνητικά, από παράγοντες συμπεριφοράς, όπως η σωματική δραστηριότητα, η διατροφή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, το σωματικό βάρος και η διάρκεια ύπνου. Η βελτίωση αυτών των παραγόντων του τρόπου ζωής μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ (Altobelli et al., 2020).

Ο καθιστικός τρόπος ζωής μειώνει την ενεργειακή δαπάνη, προάγει την αύξηση βάρους και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2. Από τις συμπεριφορές, που εντάσσονται στον καθιστικό τρόπο ζωής, η παρατεταμένη παρακολούθηση τηλεόρασης συνδέεται σταθερά με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη (Lao et al., 2019). Η σωματική αδράνεια, ακόμη και χωρίς αύξηση βάρους, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ΣΔτ2. Σε μια μελέτη κοόρτης (Crump et al., 2016) με δείγμα από Σουηδούς άνδρες, η χαμηλή αερόβια ικανότητα και η μυϊκή δύναμη στην ηλικία των 18 ετών συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 25 χρόνια αργότερα, ακόμη και σε άνδρες με φυσιολογικό ΔΜΣ. Στην ίδια μελέτη, η σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ΣΔτ2, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία IGT.

Επιπλέον, το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους πλέον σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ΣΔ. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου σχετίζεται με αγγειακή βλάβη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης του αίματος, επομένως είναι εύλογο, ότι οι συνδυασμένες επιβλαβείς επιπτώσεις της αυξημένης γλυκόζης στο αίμα και του καπνίσματος επιταχύνουν την αγγειακή βλάβη σε καπνιστές ασθενείς με ΣΔ. Ως εκ τούτου, το κάπνισμα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔτ2 και η διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο (Pan et al., 2015). Παρά το γεγονός, ότι η μείωση της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου είναι επιτακτική ανάγκη για τη δημόσια υγεία, αυτή είναι ακόμη επιτακτικότερη για τους ασθενείς με ΣΔ, όπως αντικατοπτρίζεται στις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες (Campagna et al., 2019).

Η επίδραση της διακοπής του καπνίσματος στον κίνδυνο διαβήτη είναι ποικίλη και μπορεί να εξαρτάται από μεμονωμένους παράγοντες του ασθενούς. Η διακοπή του

καπνίσματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαβήτη μειώνοντας τη συστηματική φλεγμονή. Από την άλλη πλευρά, συχνά συνδέεται με αύξηση βάρους, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο διαβήτη (Robertson, 2022). Σε μια ανάλυση τριών μελετών κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες (μέση παρακολούθηση 19,6 έτη), η διακοπή του καπνίσματος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 σε σύγκριση με τη συνέχιση του καπνίσματος (HR 1,22, 95% CI 1,12-1,32) (Hu et al., 2018). Ο κίνδυνος κορυφώθηκε 5-7 χρόνια μετά τη διακοπή και δεν επανήλθε στο επίπεδο κινδύνου μεταξύ των ατόμων, που δεν είχαν καπνίσει ποτέ μέχρι 30 έτη μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔτ2 ήταν ευθέως ανάλογος με την αύξηση βάρους. Ωστόσο, οι καπνιστές είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που εξακολούθησαν να καπνίζουν, ανεξάρτητα από την αύξηση βάρους. Σε κάθε περίπτωση, ο αυξημένος κίνδυνος ΣΔτ2 μετά τη διακοπή του καπνίσματος δεν έρχεται να υπερκεράσει τα συνολικά οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος. Οι προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος θα πρέπει να συνοδεύονται από πρόσθετες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και η μείωση του βάρους (Robertson, 2022).

Τέλος, η ποσότητα και η ποιότητα του ύπνου μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΔτ2, αλλά η αιτιότητα είναι αβέβαιη. Τα μετα-αναλυτικά δεδομένα καταδεικνύουν, ότι ο παρατεταμένος (>9 ώρες/ημέρα) και ιδιαίτερα ο σύντομος ύπνος (<6-7 ώρες/ημέρα) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ κύησης (GDM) (Xu et al., 2018). Η σημασία των διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο (όπως η αϋπνία, η υπνική άπνοια, η διάρκεια του ύπνου) ως παράγοντες κινδύνου για το ΣΔτ2 επισημάνθηκε σε μια μετα-ανάλυση, που εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΔτ2 (Anothaisintawee et al., 2016). Αυτή η μετα-ανάλυση κατέδειξε, ότι μετά την παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό, οι διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο είχαν τα μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης, όσον αφορά τον κίνδυνο ΣΔτ2 σε σύγκριση με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (Anothaisintawee et al., 2016). Είναι άγνωστο εάν η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του διαταραγμένου ύπνου και της ανάπτυξης διαβήτη είναι αιτιολογική ή όχι. Δεδομένου ότι η συσχέτιση χάνει τη στατιστική της σημασία μετά την προσαρμογή για την παχυσαρκία, δεν είναι σαφές εάν υπάρχει μοναδική σχέση μεταξύ των προτύπων ύπνου και του κινδύνου διαβήτη, εάν η διαταραχή ύπνου που σχετίζεται

με την παχυσαρκία (π.χ. υπνική άπνοια) έχει κάποιες ολέθριες επιπτώσεις στον κίνδυνο διαβήτη ή εάν άλλοι μηχανισμοί μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του διαβήτη. Ένας πιθανός μηχανισμός, με τον οποίο η σύντομη διάρκεια ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο διαβήτη, είναι μέσω της επίδρασής του στην έκκριση μελατονίνης (Antza et al., 2021).

1.5 Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Τα όργανα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 περιλαμβάνουν το πάγκρεας (β-κύτταρα και α-κύτταρα), το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τα νεφρά, τον εγκέφαλο, το λεπτό έντερο και τον λιπώδη ιστό. Τα υφιστάμενα δεδομένα υποδηλώνουν, ότι η δυσρύθμιση της αντιποκίνης, η φλεγμονή και οι ανωμαλίες στη μικροχλωρίδα του εντέρου, η ανοσολογική απορρύθμιση και η φλεγμονή αποτελούν σημαντικούς παθοφυσιολογικούς παράγοντες της νόσου (Schwarz et al., 2016). Όσον αφορά την παθοφυσιολογία του ΣΔτ2, μια δυσλειτουργία των βρόχων ανάδρασης μεταξύ της δράσης της ινσουλίνης και της έκκρισης ινσουλίνης έχει ως αποτέλεσμα ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων, η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται, περιορίζοντας την ικανότητα του σώματος να διατηρεί φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Από την άλλη πλευρά, η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και στη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στους μύς, στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό. Ακόμα κι αν και οι δύο διαδικασίες λαμβάνουν χώρα νωρίς στην παθογένεση και συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου, η δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι συνήθως πιο σοβαρή από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, όταν συνυπάρχει η δυσλειτουργία των β-κυττάρων και αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία ενισχύεται, γεγονός που οδηγεί στην εξέλιξη του ΣΔτ2 (Zheng et al., 2018; Galicia-Garcia et al., 2020).

Προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία των β-κυττάρων, πρέπει να διασφαλιστεί η κυτταρική ακεραιότητα, αλλά και να ρυθμιστούν επαρκώς οι μηχανισμοί και οι οδοί, που εμπλέκονται στη φυσιολογία τους. Τα β-κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ινσουλίνης, η οποία συντίθεται ως προ-προϊνσουλίνη, ένα πρόδρομο μόριο. Στη διαδικασία ωρίμανσης, η προ-προϊνσουλίνη υφίσταται μια διαμορφωτική τροποποίηση, που πραγματοποιείται με τη βοήθεια πολλών πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), προκειμένου να μετατραπεί σε προϊνσουλίνη (Bunney et al., 2017). Στη συνέχεια, η προϊνσουλίνη μεταφέρεται από το ER στη συσκευή Golgi,

εισχωρώντας σε ανώριμα εκκριτικά κυστίδια και διασπάται σε C-πεπτιδίο και ινσουλίνη. Μόλις ωριμάσει, η ινσουλίνη αποθηκεύεται σε κοκκία μέχρι να ενεργοποιηθεί η απελευθέρωση της. Η απελευθέρωση ινσουλίνης πυροδοτείται κυρίως από μια απόκριση σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Αξίζει να σημειωθεί, ότι ορισμένοι άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης να προκαλέσουν απελευθέρωση ινσουλίνης όπως αμινοξέα, λιπαρά οξέα και ορμόνες (Boland et al., 2017). Όταν τα επίπεδα γλυκόζης στην κυκλοφορία αυξάνονται, τα β-κύτταρα προσλαμβάνουν γλυκόζη κυρίως μέσω του μεταφορέα γλυκόζης 2 (GLUT2), μιας πρωτεΐνης, που λειτουργεί επίσης ως αισθητήρας γλυκόζης για τα β-κύτταρα. Μόλις εισέλθει η γλυκόζη, ενεργοποιείται ο καταβολισμός της, αυξάνοντας την ενδοκυτταρική αναλογία της τριφωσφορικής αδενοσίνης προς τη δισφωσφορική αδενοσίνη (ATP/ADP), η οποία προκαλεί το κλείσιμο των διαύλων καλίου, που εξαρτώνται από την ATP στην πλασματική μεμβράνη. Αυτό οδηγεί σε αποπόλωση της μεμβράνης και άνοιγμα των εξαρτώμενων από την τάση καναλιών του δισθενούς κατιόντος ασβεστίου (Ca^{2+}), επιτρέποντας στο Ca^{2+} να εισέλθει στο κύτταρο. Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{2+} πυροδοτεί την εκκίνηση και τη σύντηξη των εκκριτικών κοκκίων, που περιέχουν ινσουλίνη στην πλασματική μεμβράνη, με αποτέλεσμα την εξωκυττάρωση της ινσουλίνης (Rorsman, & Ashcroft, 2018).

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων έχει παραδοσιακά συνδεθεί με τον θάνατο των β-κυττάρων. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν, ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων στον ΣΔτ2 μπορεί να οφείλεται σε ένα πιο περίπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ του περιβάλλοντος και των διαφορετικών μοριακών οδών, που εμπλέκονται στην κυτταρική βιολογία (Christensen & Cannon, 2019). Σε μια κατάσταση πρόσληψης υπερβολικά πολλών θερμίδων, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στην παχυσαρκία, συχνά υφίστανται υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία, ευνοώντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη χρόνια φλεγμονή. Υπό αυτές τις συνθήκες, τα β-κύτταρα, λόγω των διαφορών στη γενετική τους ευαισθησία, υπόκεινται σε τοξικές πιέσεις, όπως φλεγμονή, φλεγμονώδες στρες, στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, μεταβολικό/οξειδωτικό στρες, που φέρουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν τελικά σε απώλεια της ακεραιότητας των νησίδων. Η περίσσεια των FFAs και η υπεργλυκαιμία οδηγούν σε δυσλειτουργία των β-κυττάρων επάγοντας στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών της αποπτωτικής απόκρισης της ξεδιπλωμένης πρωτεΐνης (UPR). Στην πραγματικότητα, η λιποτοξικότητα, η γλυκοτοξικότητα και η γλυκολιποτοξικότητα που

εμφανίζονται στην παχυσαρκία, προκαλούν μεταβολικό και οξειδωτικό στρες, που οδηγεί σε βλάβη των β-κυττάρων. Επιπλέον, τα διατηρούμενα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αυξάνουν τη βιοσύνθεση της προϊνσουλίνης και τα πολυπεπτίδια αμυλοειδούς νησίδας (IAAP) στα β-κύτταρα, οδηγώντας στη συσσώρευση λανθασμένα διπλωμένης ινσουλίνης και IAAP και αυξάνοντας την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), που προκαλούνται από την αναδίπλωση της οξειδωτικής πρωτεΐνης (Yamamoto et al., 2019). Αυτές οι επιδράσεις αλλάζουν τη φυσιολογική κινητοποίηση του Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο και ευνοούν τα προαποπτωτικά σήματα, την αποικοδόμηση του mRNA της προϊνσουλίνης και επάγουν την απελευθέρωση ιντερλευκίνης (IL)-1, που στρατολογεί τα μακροφάγα και ενισχύει την τοπική φλεγμονή των νησίδων (Garcia-Garcia et al., 2020).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η έκκριση ινσουλίνης πρέπει να ρυθμιστεί επαρκώς για να καλύψει με ακρίβεια τη μεταβολική ζήτηση. Για το λόγο αυτό, η πλήρης ακεραιότητα των νησίδων, πρέπει να διατηρηθεί προκειμένου να επιτραπεί στα β-κύτταρα να ανταποκριθούν στις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. Υπό παθογόνες συνθήκες, ο μηχανισμός που περιγράφηκε παραπάνω μπορεί τελικά να οδηγήσει σε διαταραχή της ακεραιότητας/οργάνωσης των νησίδων, μειώνοντας τη βέλτιστη επικοινωνία κυττάρου με κύτταρο εντός των παγκρεατικών νησίδων, συμβάλλοντας στην κακή ρύθμιση της απελευθέρωσης ινσουλίνης και γλυκαγόνου και τελικά επιδεινώνοντας την υπεργλυκαιμία. Ελαττώματα στη σύνθεση οποιωνδήποτε προδρόμων ουσιών ινσουλίνης, ή της ίδιας της ινσουλίνης, καθώς και διαταραχή του μηχανισμού έκκρισης, μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της έκκρισης ινσουλίνης, τον κύριο παράγοντα που οδηγεί σε ανεπάρκεια των β-κυττάρων και την εγκατάσταση του ΣΔτ2. Για παράδειγμα, η μειωμένη έκφραση στο μεταφορέα γλυκόζης GLUT2 θα επηρέαζε την οδό σηματοδότησης κατάντη (Hoang & Thorn, 2015), ενώ η αποτυχία στην αναδίπλωση της προϊνσουλίνης είναι ένα άλλο εύρημα, που συνήθως συνδέεται με την ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης και το διαβήτη (Liu et al., 2018).

Επιπλέον, η μεταβολική μνήμη αναφέρεται στην επιμονή των διαβητικών επιπλοκών ακόμη και μετά από διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αυτή η ιδέα προέκυψε από τα αποτελέσματα πολλαπλών κλινικών δοκιμών μεγάλης κλίμακας, οι οποίες έδειξαν ότι μετά την εμφάνιση του διαβήτη, οι επιπλοκές επιμένουν και εξελίσσονται ακόμη και όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος αποκατασταθεί μέσω

φαρμακευτικής παρέμβασης. Η μεταβολική μνήμη περιλαμβάνει τέσσερις μηχανισμούς: την επιγενετική, το οξειδωτικό στρες, τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και τη χρόνια φλεγμονή. Η επιγενετική περιλαμβάνει τη γενετική τροποποίηση από παράγοντες διαφορετικούς από την αλληλουχία DNA των ατόμων και μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση των γονιδίων και να καθορίσει ποιες πρωτεΐνες μεταγράφονται (Testa et al., 2017). Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί επιγενετικής ρύθμισης: η άμεση μεθυλίωση των υπολειμμάτων κυτοσίνης ή αδερίνης, οι ομοιοπολικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών ιστόνης, η δομή της χρωματίνης υψηλότερης τάξης και τα μη κωδικοποιητικά RNA. Διαταραχές ή ανισορροπίες στους επιγενετικούς μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη διαβητικής παθοφυσιολογίας (Rosen et al., 2018).

Τα MicroRNA (miRNAs) είναι μικρές μη κωδικοποιητικές αλληλουχίες RNA, που συντίθενται ως μη ώριμα μόρια που υποβάλλονται σε διάφορα στάδια επεξεργασίας τόσο στον πυρήνα, όσο και στο κυτταρόπλασμα, ώστε να γίνουν πλήρως ώριμα miRNA. Μόλις ωριμάσουν, τα miRNA συνδέονται με το mRNA του γονιδίου στόχου τους, οδηγώντας σε σίγαση ή αποικοδόμηση του mRNA. Αυξανόμενα στοιχεία υπογραμμίζουν τη σημασία της μετα-μεταγραφικής ρύθμισης με τη μεσολάβηση του miRNA σε διάφορες πτυχές της βιολογίας των β-κυττάρων, όπως η διαφοροποίηση των κυττάρων, η σηματοδότηση με τη μεσολάβηση της κυτοκίνης και του αυξητικού παράγοντα, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και η σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης (LaPierre & Stoffel, 2017). Η απορρύθμιση της έκφρασης miRNA μπορεί να βλάψει άμεσα τη λειτουργία των β-κυττάρων οδηγώντας στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 (Esguerra et al., 2018).

Έχει αποδειχθεί, ότι η απορρύθμιση του προφίλ του microRNA (miRNA) μπορεί να επιμένει ακόμη και μετά την αποκατάσταση της νορμογλυκαιμίας (Reddy, Zhang & Natarajan, 2015). Τα MiRNA συμμετέχουν στη μεταβολική μνήμη στοχεύοντας το mRNA των γονιδίων, που κωδικοποιούν ένζυμα που εμπλέκονται στη μεθυλίωση του DNA και εκείνων που ρυθμίζονται στο επίπεδο της μεθυλίωσης, της μεταγραφής και της επεξεργασίας του προαγωγέα. Έχει αποδειχθεί, ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μπορούν να αλλάξουν τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της ιστόνης και τη δραστηριότητα των μεθυλοτρανσφερασών του DNA δημιουργώντας μη αναστρέψιμες αλλαγές, που εξηγούν τις μακροπρόθεσμες επιβλαβείς επιπτώσεις της μεταβολικής μνήμης (Al-Haddad et al., 2016). Η υπεργλυκαιμία προκαλεί υπερβολική παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια, γεγονός που προκαλεί επιπλοκές του διαβήτη, που μπορεί να επιμείνουν ακόμη και όταν

η υπεργλυκαιμία ελέγχεται. Η βλάβη από το οξειδωτικό στρες, που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, μπορεί να αποφευχθεί όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος επιτευχθεί αρκετά νωρίς, αλλά δεν αναστρέφεται εύκολα εάν ο ανεπαρκής έλεγχος διατηρείται επί μακρόθεν (Galicia-Garcia et al., 2020).

Στα αρχικά στάδια του ΣΔτ2, υπάρχει σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας, αυξημένου οξειδωτικού στρες και υπερβολικού σχηματισμού προχωρημένων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, υπάρχει επίμονη πρωτεϊνική γλυκοζυλίωση των συστατικών της αναπνευστικής αλυσίδας, που μαζί με τη βλάβη του μιτοχονδριακού DNA μπορεί να δημιουργήσει μια ανεξάρτητη από την υπεργλυκαιμία συνένωση γεγονότων, που οδηγεί σε συνέργεια μεταξύ οξειδωτικού στρες και παραγωγής AGEs. Οι επιδράσεις αυτής της μεταβολικής ανισορροπίας ενεργοποιούν τις φλεγμονώδεις διεργασίες μέσω της δέσμευσης του υποδοχέα των AGEs ή των ROS, που μπορούν να τροποποιήσουν τη σύνθεση και τη δομή της εξωκυτταρικής μήτρας. Αυτές οι δομικές αλλαγές μπορεί να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στη συνέχεια αθηροσκλήρωση (Reddy et al., 2015; Galicia-Garcia et al., 2020). Τέλος, φλεγμονή χαμηλού βαθμού, η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ΣΔτ2 και στις αγγειακές επιπλοκές του, έχει αποδειχθεί, ότι μεσολαβεί στη μεταβολική μνήμη. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες (ηλικία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή και διατροφή), που προάγουν την ανάπτυξη του ΣΔτ2 πυροδοτούν μια φλεγμονώδη απόκριση, που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Guarner & Rubio-Ruiz, 2015). Η παχυσαρκία οδηγεί σε ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ, η οποία μεσολαβεί στην έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων και ενισχύει τη δέσμευση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά και αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, προάγοντας στη συνέχεια τη διαφοροποίηση από μονοκύτταρα σε μακροφάγα. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του NF-κΒ προκαλεί έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών, που εμπλέκονται στην αγγειακή φλεγμονή, με επακόλουθη δημιουργία μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης, πρωτεασών και άλλων μεσολαβητών (ibid). Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συνδέει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες στην κατάσταση της παχυσαρκίας είναι ο υποδοχέας τύπου Toll, ο οποίος συμβάλλει στην υπέρταση, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία (Galicia-Garcia et al., 2020).

1.6 Διάγνωση

Ο αυξανόμενος επιπολασμός του σε όλο τον κόσμο έχει αναδείξει τη βαρύνουσα σημασία του ΣΔτ2 ως ενός παγκόσμιου προβλήματος για τη δημόσια υγεία (Shaw, Sicree & Zimmet, 2010; Trapali et al., 2022), γεγονός που έχει οδηγήσει ερευνητές, καθώς και επαγγελματίες υγείας να διεξάγουν μελέτες σε διάφορους εθνοτικούς πληθυσμούς για την ταυτοποίηση μιας σειράς βιοδεικτών, προκειμένου να κατανοήσουν με μεγαλύτερη σαφήνεια την αιτιολογία του (Ashraf et al., 2022). Ο διαβήτης μπορεί να διαγνωστεί είτε με τα κριτήρια της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, είτε της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα (Goyal & Jialal, 2022).

Κατά τη δοκιμασία Γλυκόζης Πλάσματος Νηστείας (FPG) λαμβάνεται δείγμα αίματος μετά από ολονύκτια νηστεία 8 ωρών. Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη (ADA), επίπεδο γλυκόζης πλάσματος νηστείας άνω των 126 mg/dL (7,0 mmol/L) υποδεικνύει την ύπαρξη διαβήτη. Στη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (καμπύλη σακχάρου - OGTT), το επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα μετράται πριν και 2 ώρες μετά την κατανάλωση 75g γλυκόζης. Ο ΣΔ διαγιγνώσκεται εάν το επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα (PG) στο δείγμα 2 ωρών είναι μεγαλύτερο από 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Αποτελεί μια τυπική δοκιμασία, αλλά συχνά προκαλεί δυσφορία στον ασθενή και είναι πιο δαπανηρή από την FPG, ενώ παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα μεταβλητότητας. Οι ασθενείς πρέπει να καταναλώνουν τουλάχιστον 150g υδατανθράκων την ημέρα για διάστημα 3-5 ημερών και να μην λαμβάνουν φάρμακα, που μπορεί να επηρεάσουν την ανοχή στη γλυκόζη, όπως στεροειδή και θειαζιδικά διουρητικά (Genuth et al., 2018; Goyal & Jialal, 2022).

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) είναι μια διαγνωστική δοκιμασία, που δίνει έναν μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 2-3 μήνες. Οι ασθενείς με Hb A1C μεγαλύτερη από 6,5% (48 mmol/mol) διαγιγνώσκονται ως έχοντες ΣΔ. Πρόκειται για μια βολική, γρήγορη, τυποποιημένη δοκιμή, που παρουσιάζει λιγότερες διακυμάνσεις λόγω των προαναλυτικών μεταβλητών και δεν επηρεάζεται σημαντικά από οξεία ασθένεια ή στρες. Ωστόσο, είναι δαπανηρή και παρουσιάζει μια σειρά από προβλήματα, όπως συζητείται παρακάτω, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλότερης ευαισθησίας της. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η A1C μπορεί να είναι παραπλανητική σε άτομα με διάφορες αιμοσφαιρινοπάθειες, νόσο του Graves, σοβαρή ηπατική και νεφρική νόσο και αιμολυτικές ή σιδηροπενικές αναιμίες, καθώς και με ανεπάρκεια σιδήρου χωρίς αναιμία

(Punthakee et al., 2018; Bindael, 2021), αν και ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η A1C μπορεί να μην επηρεάζεται από αυτές τις καταστάσεις σε άτομα χωρίς διαβήτη (Cavagnolli et al., 2015).

Η αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου ή βιταμίνης B12 οδηγεί σε ψευδή αύξηση της HbA1C, περιορίζοντας τη χρήση της σε χώρες με υψηλό επιπολασμό αναιμίας. Επίσης, σε παιδιά και ηλικιωμένους, η σχέση μεταξύ HbA1C και FPG είναι υποβέλτιστη (Goyal & Jialal, 2022), ενώ δεν έχει επικυρωθεί επαρκώς σε μη λευκούς πληθυσμούς. Μελέτες σε διάφορες εθνότητες, καταδεικνύουν, ότι οι Αφροαμερικανοί, οι Ινδιάνοι της Αμερικής, οι Ισπανόφωνοι και οι Ασιάτες έχουν τιμές A1C που είναι έως και 0,4% υψηλότερες από αυτές των μη Ισπανόφωνων λευκών ατόμων σε παρόμοια επίπεδα γλυκαιμίας (Cavagnolli et al., 2017), υποδηλώνοντας, ότι άτομα από αυτές τις εθνοτικές ομάδες θα έχουν περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με διαβήτη με βάση τα τρέχοντα κριτήρια για την A1C. Σημειώνεται δε, ότι σε περίπτωση που το άτομο είναι ασυμπτωματικό, ο διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να επαναληφθεί, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διάγνωση. Σε ασθενείς με κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας μια γλυκόζη πλάσματος άνω των 200 mg/dL είναι επίσης επαρκής για τη διάγνωση του διαβήτη (Goyal & Jialal, 2022).

Παρά τα όποια μειονεκτήματα της, η HbA1c αποτελεί επί της παρούσης το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση του μακροπρόθεσμου γλυκαιμικού ελέγχου στο σακχαρώδη διαβήτη, επειδή αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τα πραγματικά γλυκαιμικά επίπεδα in vivo (Sherwani et al., 2016). Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Διαβήτη για τη θεραπεία του διαβήτη προτείνουν ένα επίπεδο HbA1c < 7%% ως πρωταρχικό στόχο του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με διαβήτη και ως εκ τούτου η μείωση των επιπέδων της HbA1c οδηγεί σε μια υποχώρηση του επιπολασμού των δυνητικά καταστροφικών χρόνιων επιπλοκών που σχετίζονται με τον διαβήτη (Burant, 2008 in Trapali et al., 2022).

1.7 Επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2

Ο διαβήτης δεν αφορά μόνο τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι ασθενείς με διαβήτη υποφέρουν επίσης από μια σειρά από επιπλοκές, οι οποίες μερικές φορές είναι ήδη παρούσες όταν πραγματοποιηθεί η διάγνωση, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ή αναπτύσσονται αργότερα κατά την πορεία της νόσου. Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν δυσλειτουργίες σε πολλά ζωτικά όργανα σε όλο το σώμα

και κυρίως τα νεφρά, το καρδιαγγειακό σύστημα, τον αμφιβληστροειδή και το νευρικό σύστημα. Η ίνωση του ήπατος και των πνευμόνων, καθώς επίσης η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζονται επίσης ως νέες παθολογίες που αναπτύσσονται δευτερογενώς στον διαβήτη (Demir et al., 2021).

Οι σημαντικότερες μικροαγγειακές επιπλοκές, που επηρεάζουν το αγγειακό σύστημα και προκαλούν βλάβες στα μικρά αγγεία είναι οι ακόλουθες (Minchala-Urgilés et al., 2020):

- **Καταρράκτης:** Πρόκειται για απώλεια διαφάνειας του κρυσταλλικού ή ενδοφθάλμιου φακού και ταξινομείται σε συγγενή ή αναπτυξιακό και επίκτητο ή εκφυλιστικό. Ο καταρράκτης προκαλεί δυσκολία στην όραση παρεμποδίζοντας κινήσεις που διατάσσονται από τις ακτίνες φωτός, διπλωπία, κακή νυχτερινή όραση κ.λπ. (Srinivasan et al., 2017).
- **Γλαύκωμα:** Πρόκειται για μια ομάδα ασθενειών, που προκαλούν βλάβες στο οπτικό νεύρο και οδηγούν σε απώλεια όρασης λόγω αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης. Ο κίνδυνος τύφλωσης εξαρτάται από τα επίπεδα της ενδοφθάλμιας πίεσης, τη σοβαρότητα της νόσου, την ηλικία έναρξης, καθώς επίσης το οικογενειακό ιστορικό (Zhao & Chen, 2017).
- **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια:** Επηρεάζει άμεσα τη μικροαγγείωση του αμφιβληστροειδούς και προκαλείται από την παρατεταμένη υπεργλυκαιμία. Είναι μια από τις κύριες ασθένειες που προκαλούν τύφλωση και οπτική αδυναμία (Meza-Letelier et al., 2017).
- **Διαβητική νεφροπάθεια:** Τα άτομα με διαβήτη έχουν υψηλότερο ποσοστό σπειραματικής διήθησης, με μεγαλύτερη χαλάρωση των προσαγωγών αρτηριδίων σε σύγκριση με τα απαγωγά. Η διαβητική νεφροπάθεια χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης, υπέρταση και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Umanath & Lewis, 2018).
- **Διαβητική νευροπάθεια:** Πρόκειται για μια επιπλοκή που καταστρέφει τις αισθητικές, κινητικές και αυτόνομες ίνες του περιφερικού νευρικού συστήματος των κάτω άκρων. Τα συμπτώματα στην αρχή είναι συνήθως αμφοτερόπλευρα στα δάκτυλα και τα πόδια. Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί σταδιακά να εξελιχθεί στη γάμπα και στο γόνατο και μπορεί να παρατηρηθούν οξεία

συμπτώματα ή/και παραισθησία στα χέρια και τα πόδια, με βαθύ, καυστικό πόνο (Hicks & Selvin, 2019).

- **Διαβητικό πόδι:** Ο ΠΟΥ ορίζει το διαβητικό πόδι ως «*παρουσία εξέλκους, μόλυνσης ή/και γάγγραινας του ποδιού που σχετίζεται με διαβητική νευροπάθεια και ποικίλου βαθμού περιφερική αγγειακή νόσο*». Υπολογίζεται ότι περίπου το 15 έως 20% των ατόμων με ΣΔ μπορεί να αναπτύξουν ελκώδη αλλοίωση καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Επίσης, το 40 έως 60 % των μη τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων πραγματοποιούνται σε διαβητικούς και στο 85% των ακρωτηριασμών προηγείται έλκος (González et al., 2018; Minchala-Urgilés et al., 2020).

Όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές, ο κεντρικός παθολογικός μηχανισμός τους είναι η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, η οποία οδηγεί σε στένωση των αρτηριακών τοιχωμάτων σε όλο το σώμα. Ο ΣΔτ2 συνοδεύεται πάντα από μια ομάδα παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, η κεντρική παχυσαρκία και η λευκωματουρία (Shan, Khamaisi & Qiang, 2017). Οι σημαντικότερες μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ περιγράφονται ακολούθως.

- **Ισχαιμική καρδιοπάθεια:** Εμφανίζεται στο μυοκάρδιο, το οποίο λαμβάνει ανεπαρκές αίμα και οξυγόνο και μια ανισορροπία στο μυϊκό στρώμα. Ταξινομείται περαιτέρω σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο προκαλείται από θρόμβο ή θρόμβο ως απόκριση στη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας, η οποία εμποδίζει την παροχή αίματος και σε στηθάγχη (angina pectoris), που ορίζεται ως έντονος πόνος στο στήθος, ο οποίος είναι δευτερογενής στην ισχαιμία του μυοκαρδίου. Το εγκεφαλικό είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο κλινικό σύνδρομο που οφείλεται σε εστιακή διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας αγγειακής προέλευσης και διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες (Einarson et al., 2018).
- **Περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD):** Πρόκειται για επιπλοκές που επηρεάζουν τα αρτηριακά, τα φλεβικά και τα λεμφικά αγγεία και προκαλούν υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η περιφερειακή αρτηριακή νόσος είναι ασυμπτωματική (Chen et al., 2018).

1.8 Πολυμορφισμοί του γονιδίου TNF-α & Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Αρκετοί παράγοντες έχουν αποδοθεί στην παθογένεση του ΣΔτ2, εκ των οποίων οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί είναι οι πρωταρχικοί, ενώ η νόσος συνδέεται επίσης σε μεγάλο βαθμό με την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος (Samsom et al., 2016; Sami et al., 2017). Η παχυσαρκία προκαλεί υπερτροφία του λιπώδους ιστού και αλλαγές στη σύνθεση των στρωματικών κυττάρων, ενισχύοντας μια προφλεγμονώδη κατάσταση, που οδηγεί στην αλληλεπίδραση των προσαρμοστικών κυττάρων με τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού για τροποποίηση της κατάστασης ενεργοποίησής τους. Η φλεγμονώδης και ανοσο-μεσολαβούμενη ανάπτυξη του ΣΔτ2 ως αποτέλεσμα της δράσης κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών IL-6, TNF-α, IL-1 και IL10 και του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β) έχει επίσης αναγνωριστεί, ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του ΣΔ. Επιπλέον, η επίδραση ορισμένων γενετικών πολυμορφισμών σε προ- και αντιφλεγμονώδη γονίδια, που είναι ειδικά στην κυτοκίνη όπως ο παράγοντας TNF-α και η IL10 αποτελούν το συχνότερα παρατηρούμενο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη (Ayelign et al., 2019; Adiga et al., 2022).

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-άλφα (TNF-α) αποτελεί μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6p21.33 εντός της περιοχής HLA III και δρα στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης. Τα μακροφάγα αποτελούν μια από τις κύριες πηγές του TNF-α. Αυτός μπορεί επίσης να εκκριθεί από πολλαπλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των T και B κυττάρων, καθώς επίσης από οστεοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα όγκου (Ayelign et al., 2019; Dorrington & Fraser, 2019). Γενετικές παραλλαγές στην περιοχή προαγωγέα του TNF-α μπορεί να ρυθμίσουν τη μεταγραφή και την παραγωγή της πρωτεΐνης και ενδέχεται να επηρεάσουν τις φλεγμονώδεις ασθένειες (Trapali et al., 2022). Επίσης, η ανοδική ρύθμιση της έκφρασης του TNF-α διαδραματίζει καίριο ρόλο στην πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη που συνδέεται με την παχυσαρκία και το ΣΔτ2 (Jaganathan et al., 2018), αφού συγκαταλέγεται στα κύρια ερεθίσματα, που προκαλούν τη φλεγμονή στα παγκρεατικά νησίδια, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην πρόκληση απόπτωσης στα β-κύτταρα (El Hini et al., 2020). Έχει αποδειχθεί ότι ο TNF-α, ο οποίος είναι ένα ρυθμιζόμενο από τον παράγοντα NF-kappaB προϊόν, καθώς και ένας ισχυρός ενεργοποιητής του NF-kappaB (Liu et al., 2017), αναστέλλει τη σηματοδότηση των υποδοχέων ινσουλίνης προάγοντας τη

φωσφορυλίωση της σερίνης του υποστρώματος υποδοχέα ινσουλίνης (πρωτεΐνης IRS), που οδηγεί σε αναστολή της διεγερόμενης από την ινσουλίνη φωσφορυλίωσης της τυροσίνης (Ayelign et al., 2019).

Επιπλέον, πειράματα σε ζωικά μοντέλα, έχουν καταδείξει, ότι η εξουδετέρωση του TNF αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά, η αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου G από το A στην περιοχή προαγωγέα του γονιδίου TNF-α (-308 G/A) μπορεί να αυξήσει τη μεταγραφή του γονιδίου. Κατά συνέπεια, μια υψηλή γονιδιακή μεταγραφή ενισχύει την παραγωγή της κυτοκίνης TNF-α, που οδηγεί στην εμφάνιση του ΣΔτ2. Επιπλέον, τα ομόζυγα άτομα με -308 A/A TNF-α υποδεικνύουν αυξημένα επίπεδα λίπους και χαμηλότερα επίπεδα HDL από τα ομόζυγα άτομα με το αλληλόμορφο G. Ως εκ τούτου, μπορούμε να υποτεθεί, ότι ο πολυμορφικός γονότυπος μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΔτ2 (Luna et al., 2016; Ayelign et al., 2019).

Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει ορισμένους πολυμορφισμούς στο επίπεδο του ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs) στην περιοχή προαγωγέα του ανθρώπινου γονιδίου TNF, όπως τις 238G/A, 308G/A, 857C/T και 1031T/C (Guo et al., 2019). Τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης των Wang et al. (2020) πρότειναν, ότι το -308G/A του γονιδίου TNF-α ήταν παράγοντας κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, αλλά μπορεί να διαδραματίζει διαφορετικούς ρόλους σε διαφορετικές εθνότητες. Επιπρόσθετα, η μετα-ανάλυση των Shi et al. (2021) πρότεινε, ότι ο πολυμορφισμός rs1800629 του TNF-α μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιας περιοδοντίτιδας και ΣΔτ2. Περαιτέρω, οι Patel et al. (2020) διερεύνησαν πως οι γενετικές παραλλαγές του TNF-α συσχετίζονταν με την ανάπτυξη δυσλιπιδαιμίας, που συνιστά δυνητικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2. Ακόμη, οι Gao, Zhu & Yang (2021) πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση, που εντόπισε μια συσχέτιση μεταξύ διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και των πολυμορφισμών -308 G/A και -238 G/A του παράγοντα TNF-α.

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν άμεσα τον πολυμορφισμό του γονιδίου TNF με την ανάπτυξη ΣΔτ2. Σε μια προοπτική μελέτη (García-Elorriaga et al., 2013), που διεξήχθη σε μεξικανικό πληθυσμό, διερευνήθηκε η συχνότητα ορισμένων πολυμορφισμών SNPs του γονιδίου TNF (-308 G/A) και της λεμφοτοξίνης A (LTA) (+252 G/A) σε ασθενείς με ΣΔτ2. Τα ευρήματα της μελέτης κατέληξαν, στο ότι ο πολυμορφισμός TNF (-308 G/A) βρέθηκε με στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη

συχνότητα ($p=0.012$) στους ασθενείς με ΣΔτ2 εν συγκρίσει με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Η συστηματική ανασκόπηση των Luna et al. (2016), κατέδειξε ότι η συσχέτιση του πολυμορφισμού -308G/A TNFA με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 είναι άμεση, ωστόσο οι ερευνητές υπογράμμισαν, ότι η εν λόγω συσχέτιση παραμένει αμφιλεγόμενη λόγω των πολλών διαφορών μεταξύ των διαφόρων διαθέσιμων μελετών. Περαιτέρω, οι ερευνητές υπογράμμισαν, ότι οι εθνοτικές διαφορές μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο σε αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς η κατανομή των πολυμορφισμών του προαγωγέα TNF-α είναι διαφορετική μεταξύ ατόμων διαφορετικής φυλετικής καταγωγής.

Περαιτέρω, στη συγχρονική μελέτη των Ayelign et al. (2019) καταδείχθηκε, ότι ο γενετικός πολυμορφισμός TNF-α (-308) μπορεί να εμπλέκεται στη γενετική ευαισθησία, καθώς και στην ανάπτυξη του μεταβολισμού του ΣΔτ2 και λιπιδίων στον πληθυσμό της Αιθιοπίας. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της μελέτης των Golshani et al. (2015), που διεξήγαγαν αντίστοιχη μελέτη στην κουρδική εθνοτική μειονότητα στο Ιράν. Τέλος, οι Trapali et al. (2022) κατέληξαν, ότι το G αλληλόμορφο στον πολυμορφισμό TNF-α -308G/A έχει σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στους ασθενείς με ΣΔτ2.

Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ των γονότυπων του προαγωγέα TNF-α και του κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ2 παραμένει αμφιλεγόμενη (Jamil et al., 2017). Σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Feng et al. (2011) δεν ανιχνεύθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού TNF 308 G/A και του κινδύνου για ΣΔτ2. Επιπρόσθετα, ενώ η μετα-ανάλυση των Guo et al. (2019) ανέδειξε τον πολυμορφισμό TNF-α -308G/A ως δυνητικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔτ2 σε καυκάσιους και ασιατικούς πληθυσμούς, δεν εντόπισε αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού TNF-α -238G/A και του ΣΔτ2.

1.9 Πολυμορφισμός LEPR Gln223Arg & Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Οι λιπώδης ιστός είναι ένας χαλαρός συνδετικός ιστός, που αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα, καθώς επίσης και από προλιποκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα. Δεν αποτελεί μόνο μια δεξαμενή παθητικού καυσίμου, αλλά και ένα σημαντικό ενδοκρινικό όργανο του σώματος. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει γίνει εκτεταμένη προσπάθεια για την κατανόηση των ορμονών, που προέρχονται από το λιπώδη ιστό και των φυσιολογικών λειτουργιών τους. Αυτοί οι βιοδραστικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό κυκλοφορούν και

μεταφέρουν πληροφορίες σε άλλα μεταβολικά ενεργά όργανα όπως οι μύες, το ήπαρ, ο εγκέφαλος και το πάγκρεας μέσω ενδοκρινικών μηχανισμών, ρυθμίζοντας τρόπον τινά το συστηματικό μεταβολισμό (Shareef & Abduljalal, 2020).

Η λεπτίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και ενώ είναι πιο διάσημη ως ο μεσολαβητής για την αίσθηση του κορεσμού, βοηθά επίσης στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού και στην ομοιόσταση των λιπιδίων του σώματος. Παράλληλα, ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης μέσω δύο διακριτών μηχανισμών. Ειδικότερα, αναστέλλει ταυτόχρονα το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και διεγείρει το συμπαθητικό σύστημα αναστέλλοντας την έκφραση του γονιδιακού προϊόντος του ορεξιόγόνου νευροπεπτιδίου Υ (NPY), μειώνοντας τελικά την έκκριση ινσουλίνης. Η λεπτίνη συνδέεται επίσης με τον υποδοχέα λεπτίνης (LEPR), ο οποίος εντοπίζεται στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος για τη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης (Li et al., 2017) και βοηθά στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας μειώνοντας την πρόσληψη τροφής, αναστέλλοντας την πείνα και αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη. Το γονίδιο LEPR, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p31, εκτείνεται σε περισσότερο από 70 kb, περιέχει 20 εξόνια και 19 ιντρόνια και κωδικοποιεί 1.165 αμινοξέα. Αν και υπάρχουν πολλές μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί στο ανθρώπινο γονίδιο LEPR, οι θέσεις των πολυμορφισμών έχουν περιοριστεί σχεδόν αποκλειστικά στα 20 εξόνια του γονιδίου LEPR (Li et al., 2019; Wu et al., 2019).

Πληθώρα μελετών έχουν συνδέσει τους πολυμορφισμούς των γονιδίων της λεπτίνης (LEP) και του υποδοχέα της (LEPR) με την παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας (Delgadillo-Guzmán et al., 2021), της αντίστασης στην ινσουλίνη (Adiga et al., 2021) και του ΣΔτ2 (Yang et al., 2016; Zhang et al., 2018), καθώς και των επιπλοκών τους (Li et al., 2017; Ashraf et al., 2021). Σημειώνεται δε, ότι τα γονίδια LEP και LEPR έχουν υψηλή τάση να αναπτύσσουν πολυμορφισμούς, με ένα μεγάλο αριθμό SNPs να έχει εντοπιστεί και στα δυο αυτά γονίδια (Yannakouris et al., 2001; Hoffstedt et al., 2002). Οι πολυμορφισμοί LEPG2548A (rs7799039: γουανίνη > αδενίνη) και LEPR Gln223Arg (rs1137101: γλουταμίνη > αργινίνη) έχουν εξεταστεί εκτενώς και έχουν εντοπιστεί σημαντικές συσχετίσεις του πολυμορφισμού LEPR Gln223Arg και του ΣΔτ2, όπως προέκυψε από τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης και γλυκόζης (Suriyaprom et al., 2014; Li et al., 2017).

Σύμφωνα με πληθώρα μελετών, ο πολυμορφισμός LEP G2548A έχει συσχετιστεί με τον ΣΔτ2 και τα σχετικά μεταβολικά χαρακτηριστικά του (Meshkani et al., 2016). Αντίστοιχα, ο πολυμορφισμός LEPR Q223R SNP έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 (Yang & Niu, 2018). Επιπλέον, έχει αναφερθεί η σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού LEP G2548A (Sabi et al., 2022) και του LEPR Q223R (Illangasekera et al., 2020) και του αυξημένου ΔΜΣ. Επιπλέον, ο συνδυασμός μεταξύ των πολυμορφισμών LEP G2548A και LEPR Q223R έχει συσχετιστεί με αύξηση της παχυσαρκίας. Όπως έχει προαναφερθεί, η παχυσαρκία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔτ2. Ως εκ τούτου, γενετικές παραλλαγές των μεσολαβητών σηματοδότησης της λεπτήνης μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεση αυτής της ασθένειας (Ashraf et al., 2022).

Από τους πλέον μελετώμενους πολυμορφισμούς είναι ο Gln223Arg, όπου η μετάλλαξη λαμβάνει χώρα στο 6^ο εξόνιο του LEPR “rs1137101”. Ο εν λόγω πολυμορφισμός έχει εντοπιστεί σε διάφορους πληθυσμούς (Trapali et al., 2022) και προκαλείται από την υποκατάσταση της αδενίνης στην 668^η θέση από μια γουανίνη, μεταλλάσσοντας το 223^ο αμινοξύ, μια αργινίνη, που θα αντικατασταθεί από μια γλουταμίνη (Gln223Arg). Αυτή η μετάλλαξη μπορεί να βλάψει τη μεταγωγή του σήματος αρκετά, ώστε να αυξήσει την ευαισθησία στον ΣΔτ2 (Ashraf et al., 2022).

Στη μετα-ανάλυση των Li et al. (2017) ο πολυμορφισμός LEPR Gln223Arg συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 σε κινεζικό πληθυσμό. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου LEPR Gln223Arg και του ΣΔτ2 έχει προκύψει σε πληθώρα μελετών (Wannamethee et al., 2007; Welsh et al., 2009; Ying et al., 2009; Trapali et al., 2022; Ashraf et al., 2022).

Ωστόσο, υπάρχουν έρευνες που αντικρούουν τα ευρήματα αυτά. Επί παραδείγματι, οι μελέτες των Yang et al. (2016) και των Su et al. (2016) κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου LEPR Gln223Arg δεν είχε καμία επίδραση στην ευαισθησία στον ΣΔτ2, ενώ δεν εξέτασαν διαφορές όσον αφορά τη φυλή και την εθνικότητα. Αυτό που πρέπει να διευκρινιστεί είναι, ότι οι μελέτες, που εξετάζουν διαφορετικές εθνοτικές ομάδες μπορεί να αποφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε κάθε περίπτωση, ο πολυμορφισμός του γονιδίου LEPR Gln223Arg έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΣΔτ2 και επομένως, οι φορείς του αλληλόμορφου G του πολυμορφισμού του γονιδίου LEPR Gln223Arg, ενδέχεται να παρουσιάζουν

μεγαλύτερη ευαισθησία στον ΣΔτ2 από τους μη φορείς του αλληλόμορφου αυτού (Trapali et al., 2022).

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία Έρευνας

2.1 Σκοπός μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών.

2.2 Δείγμα – Συλλογή κλινικών δειγμάτων

Συλλέχθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος από εθελοντές με ΣΔτ2 με μέση ηλικία, ενώ ως ομάδα ελέγχου θα χρησιμεύσει μια ομάδα ελέγχου χωρίς διαβήτη ή άλλες χρόνιες παθήσεις. Το αίμα συλλέχθηκε σε σωλήνα vacutainer που περιείχε EDTA νωρίς το πρωί και στη συνέχεια μεταφέρθηκε σε αποστειρωμένους σωλήνες και αποθηκεύτηκε αμέσως μετά στους -20 °C. Η γλυκόζη του πλάσματος μετρήθηκε μέσω της χρήσης τοπικών εργαστηρίων με αίμα που συλλέχθηκε τη στιγμή της παρουσίας στο νοσοκομείο και ως εκ τούτου οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητα νηστικοί πριν από τη συλλογή αίματος. Όλοι οι εθελοντές με GHbA1c > έως 7,5% θεωρήθηκαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ ως μη διαβητικοί συμμετέχοντες θεωρήθηκαν εκείνοι με φυσιολογικά επίπεδα GHbA1c, με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου νηστείας και χωρίς καμία μη φυσιολογική μέτρηση στο ιστορικό τους (Trapali et al., 2022).

Το δείγμα αποτέλεσαν 80 συμμετέχοντες.

2.3 Μέθοδοι

2.3.1 Λήψη γονιδιώματος από DNA

Το DNA θα εξαχθεί απευθείας από δείγματα αίματος χρησιμοποιώντας έναν αυτόματο εξαγωγέα με το κιτ εξαγωγής νουκλεϊκών οξέων ολικού αίματος (ZYBIO Company, Γερμανία) σύμφωνα με το πρωτόκολλο, που συνιστά ο προμηθευτής. Η καθαρότητα και η ποσότητα των εκχυλισμένων γονιδίων DNA 2022, 13, 59 3 από 11 θα αξιολογηθούν φασματοφωτομετρικά με υπολογισμό του OD260/OD280 (φασματοφωτόμετρο Epoch, Biotek, Winusky, VT, USA) (Trapali et al., 2022).

2.3.2 Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης – Πολυμορφισμός στο μήκος των ενισχυμένων θραυσμάτων (PCR-RFLP) για τη γονιδιωματική περιοχή του LEPR Gln223Arg

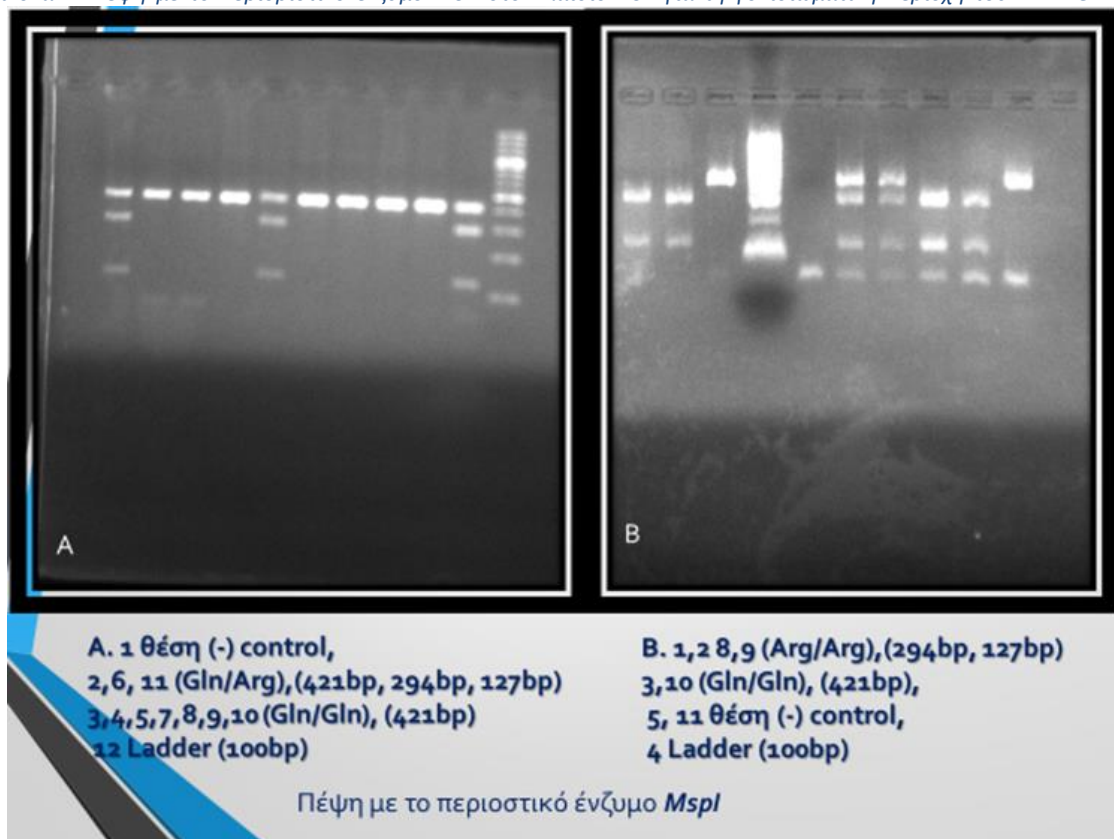
Μετά τον έλεγχο για την καθαρότητα του DNA, θα πραγματοποιηθεί PCR. Οι επιλεγμένοι εκκινητές ενισχύουν κατά ένα μέγεθος 421 bp τη γονιδιωματική περιοχή του LEPR Gln223Arg χρησιμοποιώντας 0,3 μL από τους ακόλουθους εκκινητές: εμπρόσθιος εκκινητής—50-ACCCTTTAAGCTGGGTGTCCCAAATAG-30 και αντίστροφος εκκινητής (reverse primer) —50-AGCTAGCAAATATTTGTAAGCAATT-30. Η PCR θα πραγματοποιηθεί σε διάλυμα τελικού όγκου 50 μL χρησιμοποιώντας Master Mix (PCRBIO TaqMix Red). Το πρόγραμμα της PCR θα είναι το ακόλουθο:

Αρχική μετουσίωση: 95 °C για 3 λεπτά. 40 κύκλοι με το ακόλουθο προφίλ κύκλου βήματος:

1. Μετουσίωση 95 °C για 15 s
2. Ανόπτηση 60 °C για 15 s
3. Επιμήκυνση 72 °C, 60 s
4. Τελική επέκταση 72 °C, 10 min.

Τα προϊόντα PCR θα διαχωριστούν σε γέλη αραρόζης 2%, θα χρωματιστούν με βρωμιούχο αιθίδιο (0,5 μg/mL) και θα ταυτοποιηθούν υπό υπεριώδες φωτισμό χρησιμοποιώντας συσκευή MiniBIS Pro (DNR Bio-Imaging Systems Ltd., Neve Yamin, Israel). Το προϊόν PCR των 421 bp θα υποστεί πέψη με ένζυμο περιορισμού MspI (Thermo Scientific, Waltham, MA, ΗΠΑ) για 16 ώρες στους 65°C. Θα παρατηρηθούν τρεις τύποι λωρίδων: μια πλήρης κοπή MspI που αντιπροσωπεύει το ομόζυγο LEPR Gln223Arg (Arg/Arg), με αποτέλεσμα δύο θραύσματα 294 και 127 bp, μια μερική τομή που αντιπροσωπεύει το ετερόζυγο Gln/Arg (421, 294 και 127 bp), με αποτέλεσμα τρία θραύσματα των 421, 294 και 127 bp και ένα άκοπο θραύσμα 421 bp, που αντιπροσωπεύει ομόζυγο Gln/Gln (Trapali et al., 2022).

Εικόνα 1. Πέψη με το περιοριστικό ένζυμο *MspI* στο πλαίσιο PCR για τη γονιδιωματική περιοχή του *LEPR Gln223Arg*

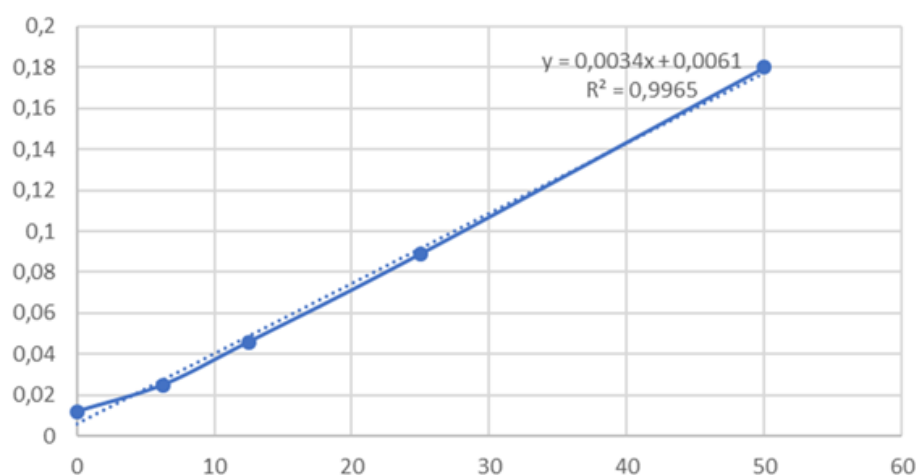


2.3.3 Προσδιορισμός Ινσουλίνης

Όσον αφορά την ορμόνη στόχο, ήτοι την ινσουλίνη, αυτή είναι μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από τα βήτα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Ρυθμίζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων ενισχύοντας τη μεταφορά της γλυκόζης, των αμινοξέων και ορισμένων ιόντων στη μεμβράνη. Προωθεί επίσης την αποθήκευση γλυκογόνου, το σχηματισμό τριγλυκεριδίων και τη σύνθεση πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων. Η ινσουλίνη είναι προϊόν πολυπεπτιδίου 51 αμινοξέων, που παράγεται από ένα πρόδρομο πεπτίδιο, την προϊνσουλίνη. Η προϊνσουλίνη διασπάται μετα-μεταφραστικά σε δύο αλυσίδες (πεπτίδιο A και πεπτίδιο B) που συνδέονται ομοιοπολικά μέσω δύο δισουλφιδικών δεσμών και ενός μορίου C-πεπτιδίου. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη, μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον γενικό πληθυσμό. Η ινσουλίνη υπάρχει επίσης σε όγκους προέλευσης β-κυττάρων όπως το ινσουλίνωμα (Fu et al., 2013).

Για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης θα χρησιμοποιηθεί το κιτ ELISA, που ποσοτικοποιεί την ανθρώπινη ινσουλίνη στον ορό. Η ανάλυση θα αναγνωρίσει τόσο τη φυσική, όσο και την ανασυνδυασμένη ινσουλίνη. Όσον αφορά την αρχή της μεθόδου, η

ELISA μορφής sandwich στερεάς φάσης για τον προσδιορισμό την ανθρώπινης ινσουλίνης (ενζυμική ανοσοπροσοφορητική δοκιμασία) έχει σχεδιαστεί για τη μέτρηση της ποσότητας του στόχου που συνδέεται μεταξύ ενός ταιριαστού ζεύγους αντισωμάτων. Ένα ειδικό για τον στόχο αντίσωμα έχει προεπικαλυφθεί στις θέσεις της παρεχόμενης μικροπλάκας (προσρόφηση- coating). Στη συνέχεια προστίθενται δείγματα, πρότυπα ή μάρτυρες σε αυτές τις θέσεις και συνδέονται με το ακινητοποιημένο αντίσωμα (αναγνώριση – σύνδεση). Το sandwich σχηματίζεται με την προσθήκη του δεύτερου (ανιχνευτή) αντισώματος. Ειδικότερα, προστίθεται ένα διάλυμα υποστρώματος που αντιδρά με το σύμπλεγμα ενζύμου-αντισώματος-στόχου για την παραγωγή μετρήσιμου σήματος. Η ένταση αυτού του σήματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση του στόχου που υπάρχει στο αρχικό δείγμα (Tsurusawa et al., 2021).



Εικόνα 2. Πρότυπη καμπύλη ινσουλίνης

2.3.4 Προσδιορισμός Γλυκόζης με τη μέθοδο GOD-PAP

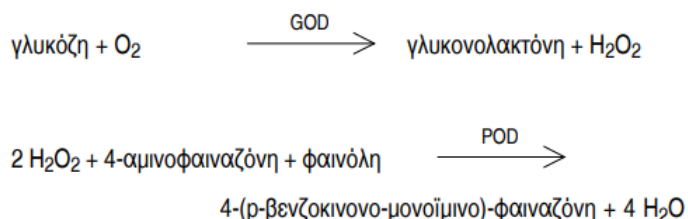
Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ενζυμικής in vitro ανάλυσης GOD-PAP μέσω της χρήσης αυτοματοποιημένων αναλυτών κλινικής χημείας. Σημειώνεται, ότι η γλυκόζη αποτελεί το σημαντικότερο μονοσακχαρίτη στο αίμα, με τη συγκέντρωση της κατόπιν του γεύματος να ανέρχεται σε 5 mmol/Lt. Περαιτέρω, το υπόστρωμά της συνιστά μια πηγή ενέργειας, η οποία είναι απαραίτητη στον οργανισμό και παρέχει υποστήριξη στη λειτουργία των κυττάρων και διασπάται κατά τη φάση της γλυκόλυσης. Η μέτρηση της γλυκόζης χρησιμοποιείται ευρέως τόσο για την διάγνωση, όσο και παρακολούθηση ενός ευρέος φάσματος μεταβολικών δυσλειτουργιών συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη, της νεογνικής

υπογλυκαιμίας, της ιδιοπαθούς υπογλυκαιμίας και τις νεοπλασίες στα κύτταρα των παγκρεατικών νησίδων (Rascón-Careaga et al., 2021).

Αρχή της μεθόδου:

Ενζυμική χρωματομετρική ανάλυση

- Δείγμα και προσθήκη R1 (ρυθμιστικού διαλύματος/ενζύμου/4-αμινοφαιναζόνης/φαινόλης) και εκκίνηση της αντίδρασης ως ακολούθως:



Η οξειδάση της γλυκόζης (GOD) οξειδώνει τη γλυκόζη προς γλυκονολακτόνη, παρουσία του ατμοσφαιρικού οξυγόνου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου, που σχηματίζεται, οξειδώνει την 4-αμινοφαιναζόνη και τη φαινόλη προς 4-(p-βενζοκινονο-μονοϊμινο)-φαιναζόνη, παρουσία υπεροξειδάσης (POD). Το πόσο έντονο είναι το χρώμα της σχηματιζόμενης κόκκινης χρωστικής είναι ευθέως ανάλογο με τη συγκέντρωση της γλυκόζης και είναι δυνατή η φωτομετρική μέτρηση της (Roche/Hitachi, 2008-2010).

Διαλύματα εργασίας/ αντιδραστήρια:

- Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών: 200 mmol/L pH 7,5
- GOD (μικροοργανισμοί) ≥ 183 $\mu\text{kat/L}$
- POD (HR) $\geq 0,33$ $\mu\text{kat/L}$
- 4-αμινοφαιναζόνη (0,77 mmol/L)
- Φαινόλη (11 mmol/L) (ibid).

2.3.5 Προσδιορισμός Γλυκοζυλιωμένης Αιμοσφαιρίνης

Για τον προσδιορισμό in vitro της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης χρησιμοποιήθηκε το κιτ με αντιδραστήρια Cobas® b101, καθώς επίσης ο αντίστοιχος αναλυτής (Roche Diagnostics International Ltd). Η εν λόγω μέθοδος είναι βασισμένη στον διαχωρισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) από την ολική αιμοσφαιρίνη στο δείγμα μέσα

από ένα ειδικό αντίσωμα κατά της HbA1c, που είναι συνδεδεμένο σε σωματίδια Latex και στην περαιτέρω αναστολή στη συγκόλληση των σωματιδίων κατόπιν πρόσθεσης ενός συγκολλητικού διαλύματος, το οποίο εμπεριέχει συνθετικό αντιγόνο της HbA1c.

Σε πρώτο στάδιο, πραγματοποιήθηκε ανάμιξη του δείγματος με ρυθμιστικό διάλυμα τριυδροξυμεθυλ-αμινομεθανίου (Tris), προκειμένου να απελευθερωθεί η αιμοσφαιρίνη από ερυθροκύτταρα. Στη συνέχεια γίνεται η μεταφορά ενός κλάσματος του δείγματος σε θάλαμο αντίδρασης, στο δίσκο εκτέλεσης της δοκιμασίας, όπου ήλθε σε επαφή με λαυρυλοθειϊκό νάτριο (SLS) και σχηματίστηκε ένα χρωματισμένο σύμπλοκο της SLS-αιμοσφαιρίνης, η μέτρηση του οποίου πραγματοποιείται σε 525nm, προκειμένου να υπολογιστεί η συγκέντρωση της ολικής αιμοσφαιρίνης. Εν συνεχεία, σε άλλο κλάσμα δείγματος προστέθηκε σιδηροκυανιούχο κάλιο και λαυρική σουκρόζη, τα οποία οδηγούν σε αποδιάταξη του μορίου της αιμοσφαιρίνης και τοποθετήθηκαν σε άλλο θάλαμο αντίδρασης. Αυτή η αποδιαταγμένη μορφή αιμοσφαιρίνης έρχεται να συνδεθεί με το προαναφερόμενα μονοκλωνικά αντισώματα συνδεδεμένα σε latex, όπου προκαλεί αντίδραση με συγκολλητικό διάλυμα, το οποίο εμπεριέχει συνθετικό αντιγόνο A1c. Η σύνδεση αυτή αυξάνει το σκεδασμό του φωτός, που στη φωτομέτρηση μετράται ως αυξημένα απορρόφηση στα 531nm. Η αποδιαταγμένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι ανταγωνιστική με τη σύνδεση του συνθετικού αντιγόνου της HbA1c αναστέλλοντας τη συγκόλληση και μειώνοντας την απορρόφηση κατά τη φωτομέτρηση στα 625nm. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της HbA1c πραγματοποιείται μετρώντας την αντίδραση αναστολής της συγκόλλησης και είναι εκφρασμένη σε ποσοστό % επί της ολικής συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Ματαυτσή, 2017).

2.3.6 Προσδιορισμός Ολικής Χοληστερόλης με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο

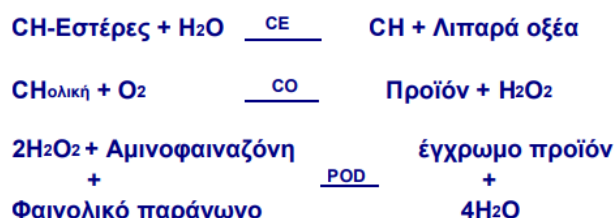
GPO – PAP

Για τον προσδιορισμό της Ολικής χοληστερόλης, χρησιμοποιήθηκε η ενζυματική μέθοδος GPO – PAP.

Αρχή της μεθόδου:

Παρουσία του ενζύμου χοληστερόλοεστεράση (CE) οι εστέρες της χοληστερόλης υπόκεινται σε υδρόλυση προς χοληστερόλη (CH) και η ολική CH με την βοήθεια του ενζύμου χοληστερόλο-οξειδάση (CO) υπόκειται οξείδωση παράγοντας H₂O₂. Η

αντίδραση μεταξύ του H₂O₂, φαινολικού παραγώγου και 4- αμινοφαιναζόνης υπόκειται κατάλυση από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD), παράγοντας ένα έγχρωμο προϊόν κόκκινου χρώματος. Η αύξηση της απορρόφησης στα 510 nm είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στο δείγμα (biosys.gr, χ.χ.α).



Φυσιολογικές τιμές θεωρούνται εκείνες, που ανέρχονται <200 mg/dl.

Αντιδραστήρια:

- R1
- Ρυθμιστικό διάλυμα R1a
- Ένζυμο R4
- Πρότυπο διάλυμα Χοληστερόλης 200mg/dl.

Για την παρασκευή του διαλύματος εργασίας αναμίχθηκε ένα φιαλίδιο από το ένζυμο (R1a) σε ένα φιαλίδιο από ρυθμιστικό διάλυμα (R1). Οι τελικές συγκεντρώσεις, που ελήφθησαν είναι οι ακόλουθες:

- Ρυθμιστικό διάλυμα 0.3 M PH 7.0, CE 2.4 U/ml
- Χοληστερόλο-οξειδάση CO>3.6 U/ml, POD> 3.6 U/ml
- Αμινοφαιναζόνη 1.2 mM
- Φαινολικό παράγωγο 30 mM (ibid).

2.3.6 Προσδιορισμός Χοληστερόλης HDL

Για τον προσδιορισμό της Ολικής χοληστερόλης, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος καταβύθισης φωσφοβολφραμικού οξέος του μαγνησίου.

Αρχή της μεθόδου:

Οι HDL διαχωρίζονται από το σύνολο των λιποπρωτεϊνών, μέσω της καταβύθισης των LDL, των VLDL και των χυλομικρών (CM) σε ορό ή πλάσμα. Παρουσία φωσφοβολφραμικού οξέος (PTA) και ιόντων μαγνησίου οι LDL, οι VLDL και τα χυλομικρά

υπόκεινται σε καθίζηση και απομακρύνονται μέσω διήθησης. Περαιτέρω, το εξετάζεται το υπερκείμενο, στο οποίο εμπεριέχονται οι HDL, προκειμένου να βρεθεί η περιεκτικότητά του σε χοληστερόλη με το κιτ biosis.

Αντιδραστήρια:

- R1. Διάλυμα φωσφοβολφραμικού

Στο πλαίσιο της μεθόδου, το αντιδραστήριο είναι έτοιμο προς χρήση και δεν υπόκειται σε κάποια άλλη επεξεργασία. Λαμβάνεται 1.0 αντιδραστηρίου και 0.5 ορού και αναδεύονται έντονα σε Vortex. Ακολουθεί παραμονή 10 λεπτών και φυγοκέντρηση για 10 λεπτά στις μέγιστες στροφές. Τέλος, το διαυγές υπερκείμενο μεταφέρεται στα cups του αναλυτή, προκειμένου να πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός με το κιτ biosis.

Για τον προσδιορισμό της χοληστερόλης χρησιμοποιείται ο τύπος: $HDL-CH (mg/dl) = (AΔ/AS) \times 65.4$ (biosis.gr, χ.χ.β).

2.3.7 Προσδιορισμός Χοληστερόλης LDL

Η χοληστερόλη (CH) που εμπεριέχεται στο κλάσμα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-CH) είναι ο πλέον αξιόπιστος για την εκτίμηση του κινδύνου των καρδιακών παθήσεων. Στο πλαίσιο αυτό, ο άμεσος προσδιορισμός της LDL-CH περιλαμβάνει δυο διακριτά στάδια. Κατά τη διάρκεια του πρώτου, η περιεχόμενη στις HDL, VLDL και στα χυλομικρά χοληστερόλη υπόκειται σε διάσπαση από το σύστημα των ενζύμων χοληστερόλο-εστεράση (CE) και χοληστερόλο οξειδάση (CO) και το παραγόμενο H₂O₂ καταστρέφεται. Αντίθετα το κλάσμα των LDL προστατεύεται από ειδικούς διαβρέκτες και δεν είναι προσβάσιμο από τα ένζυμα. Κατά το δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται η αποδέσμευση της χοληστερόλης των LDL, υπό την επίδραση του ενζυμικού συστήματος CE/CO. Εν συνεχεία, το παραγόμενο H₂O₂ με την παρουσία της υπεροξειδάσης (POD) πραγματοποιεί αντίδραση με χρωστική προς έγχρωμο προϊόν. Τέλος, μια αύξηση της απορρόφησης σε μήκος κύματος 510 nm παρουσιάζει αναλογία με τη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο κλάσμα των LDL στο δείγμα.

Αντιδραστήρια:

- Αντιδραστήριο R1
- Αντιδραστήριο R2 Calibrator R4.

Για την παρασκευή του διαλύματος τα αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται ως έχουν. Τέλος, οι φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες ανέρχεται σε 49-172 και για τις γυναίκες σε 63-167 mg/dl (biosys.gr, χ.χ.γ).

2.3.8 Προσδιορισμός Ουρικού Οξέος

Οι τιμές του ουρικού οξέος μετρήθηκαν με την ενζυματική μέθοδο Uricase/PAP.

Αρχή Μεθόδου:

Το ένζυμο ουρικάση οδηγεί σε οξείδωση του ουρικού οξέως και σε παραγωγή H₂O₂. Περαιτέρω, το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) καταλύει την αντίδραση του H₂O₂ με φαινολικό παράγωγο και 4-αμινοφαιναζόνη παράγοντας ένα έγχρωμο προϊόν ερυθρού χρώματος. Μια αύξηση της απορρόφησης σε μήκος κύματος στα 510 nm είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση του ουρικού στο χρησιμοποιούμενο δείγμα.

Αντιδραστήρια:

- R1. Ρυθμιστικό διάλυμα R1a
- Ένζυμα R4
- Πρότυπο διάλυμα Ουρικού Οξέος 8 mg/dl.

Για την Παρασκευή του διαλύματος πραγματοποιείται δύαυση ενός φιαλίδιο ενζύμου (R1a) σε ένα φιαλίδιο ρυθμιστικού διαλύματος (R1). Πραγματοποιείται επώαση για 5 min στους 37°C. Κατόπιν το διάλυμα υπόκειται σε ανάδευση και ακολουθεί φωτομέτρηση έναντι του τυφλού διαλύματος στα 510 nm (biosys.gr, χ.χ.δ).

2.4 Ηθικά και Δεοντολογικά Θέματα

Η δεοντολογική έγκριση του νοσοκομειακού ιδρύματος ελήφθη πριν από τη μελέτη και η συλλογή όλων των επιδημιολογικών δεδομένων διεξήχθη με τέτοιο τρόπο, ώστε να διασφαλίζεται πλήρως και να διατηρείται η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητα των συμμετεχόντων. Όλα τα ερωτηματολόγια συλλέχθηκαν με τη συγκατάθεση των εθελοντών. Επιπλέον, για τη διεξαγωγή της έρευνας ελήφθη σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτική Αττικής.

2.4 Στατιστική Ανάλυση

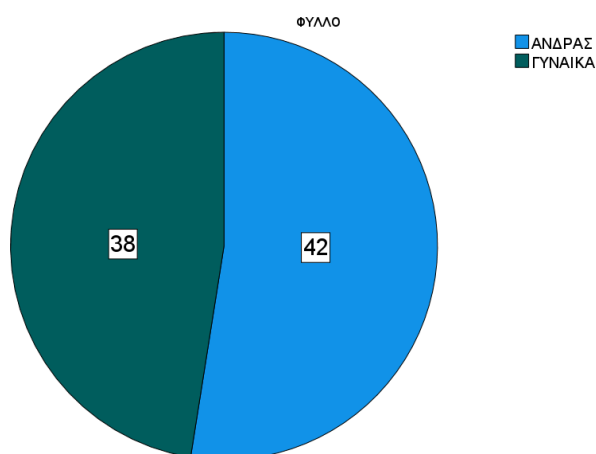
Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS. Στο πλαίσιο της περιγραφικής στατιστικής για τα δημογραφικά δεδομένα και τους βιοχημικούς δείκτες

υπολογίστηκαν συχνότητες, τυπικές αποκλίσεις και μέσες τιμές. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκαν οι στατιστικοί έλεγχοι Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk για τον προσδιορισμό της κανονικότητας της κατανομής και ο έλεγχος ANOVA για τον έλεγχο της σημαντικότητας μεταξύ των μεταβλητών.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 Δημογραφικά

Το δείγμα αποτελούνταν από 80 ασθενείς, εκ των οποίων 42 ήταν άνδρες και 38 γυναίκες (βλ. Γράφημα 1). Η μέση ηλικία των εθελοντών ανήλθε σε 60,86 (SD=15.846).



Γράφημα 1. Φύλο των συμμετεχόντων

Εξ αυτών, οι 54 ήταν διαβητικοί (67,5%), ενώ οι 26 (32,5%) ήταν διαβητικοί (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1. Συχνότητα Φυσιολογικών & Διαβητικών Ασθενών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ	26	32,5	32,5	32,5
	ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΣ	54	67,5	67,5	100,0
Total		80	100,0	100,0	

3.2 Βιοχημικοί Δείκτες

Βάσει των μετρήσεων η μέση τιμή της γλυκόζης ανήλθε σε 129,44 mg/dl (SD=12.642), η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε 6,62 (SD=1.460), της ολικής χοληστερόλης σε 179,56 mg/dL (SD=36.990), των τριγλυκεριδίων σε 150,77 mg/dL (SD=102.934), της χοληστερόλης HDL σε 46,66 mg/dL (SD=10.250), της χοληστερόλης LDL

σε 100.36 mg/dL (SD=33.683) και της ινσουλίνης σε 10,83 μ U/mL (SD=9.44962) (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2. Μέσες τιμές βιοχημικών δεικτών εθελοντών δείγματος

		Statistics							
		ΗΛΙΚΙΑ	ΓΛΥΚΟΖΗ	HbA1c%	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	HDL	LDL	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
N	Valid	80	80	69	77	77	71	69	52
	Missing	0	0	11	3	3	9	11	28
Mean		60,86	129,44	6,62	179,56	150,77	46,66	100,36	10,8300
Std. Deviation		15,846	45,642	1,460	36,990	102,934	10,250	33,683	9,44962
Percentiles	25	51,00	96,00	5,45	156,50	86,50	40,00	81,00	5,1800
	50	61,00	123,50	6,50	177,00	124,00	47,00	92,00	7,2400
	75	73,75	142,75	7,40	197,50	175,00	51,00	115,50	14,0925

3.3 Πολυμορφισμοί

Όσον αφορά τη συχνότητα των πολυμορφισμών, 9 (11,3%) συμμετέχοντες παρουσίασαν ARG/ARG, 40 (50%) GLN/GLN και 31 (38,8%) GLN/ARG πολυμορφισμό (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Συχνότητα πολυμορφισμών ARG/ARG, GLN/GLN & GLN/ARG

		ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Arg/Arg	9	11,3	11,3	11,3
	Gln/Gln	40	50,0	50,0	61,3
	Gln/Arg	31	38,8	38,8	100,0
	Total	80	100,0	100,0	

3.4 Μετρήσεις Φυσιολογικών Συμμετεχόντων

Εκ των 26 φυσιολογικών συμμετεχόντων, 10 (38,5%) ήταν άνδρες και 12 γυναίκες (61,5%) (βλ. Πίνακα 4), ενώ η μέση τους ηλικία προσδιορίστηκε σε 51,19 (SD=17,240) έτη.

Πίνακας 4. Κατανομή φύλου σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ΑΝΔΡΑΣ	10	38,5	38,5	38,5
	ΓΥΝΑΙΚΑ	16	61,5	61,5	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

Βάσει των μετρήσεων η μέση τιμή της γλυκόζης ανήλθε σε 90,65 mg/dl (SD=8,168), η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμενης αιμοσφαιρίνης σε 5,16 (SD=0,278), της ολικής χοληστερόλης σε 187,27 mg/dL (SD=28,112), των τριγλυκεριδίων σε 94,69 mg/dL (SD=28,274), της χοληστερόλης HDL σε 52,35 mg/dL (SD=8,721), της χοληστερόλης LDL σε 107,36 mg/dL (SD=27,846) και της ινσουλίνης σε 7,1 μIU/mL (SD=3,87097) (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5. Βιοχημικοί δείκτες φυσιολογικών εθελοντών

		Statistics							
		ΗΛΙΚΙΑ	ΓΛΥΚΟΖΗ	HbA1c%	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟ ΛΗ	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙ Α	HDL	LDL	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
N	Valid	26	26	20	26	26	23	22	19
	Missing	0	0	6	0	0	3	4	7
Mean		51,19	90,65	5,16	187,27	94,69	52,35	107,36	7,1047
Std. Deviation		17,240	8,168	,278	28,112	28,274	8,721	27,846	3,87097
Percentiles	25	36,00	83,75	5,00	163,00	72,75	48,00	89,25	4,7600
	50	52,00	90,00	5,05	184,00	84,50	50,00	95,50	5,6700
	75	62,00	96,00	5,40	210,00	123,00	59,00	131,25	7,5600

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς, εκ των 26 φυσιολογικών εθελοντών, 2 (7,7%) συμμετέχοντες παρουσίασαν ARG/ARG, 17 (65,4%) GLN/GNL και 7 (26,9%) GLN/ARG πολυμορφισμό (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6. Κατανομή πολυμορφισμών στους φυσιολογικούς συμμετέχοντες

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Arg/Arg	2	7,7	7,7	7,7
	Gln/Gln	17	65,4	65,4	73,1
	Gln/Arg	7	26,9	26,9	100,0
	Total	26	100,0	100,0	

3.5 Μετρήσεις Διαβητικών Συμμετεχόντων

Εκ των 54 διαβητικών συμμετεχόντων, 32 (59,3%) ήταν άνδρες και 22 γυναίκες (40,7%) (βλ. Πίνακα 7), ενώ η μέση τους ηλικία προσδιορίστηκε σε 65,52(SD=12,890) έτη.

Πίνακας 7. Κατανομή φύλου σε διαβητικούς συμμετέχοντες

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ΑΝΔΡΑΣ	32	59,3	59,3	59,3
	ΓΥΝΑΙΚΑ	22	40,7	40,7	100,0
	Total	54	100,0	100,0	

Βάσει των μετρήσεων η μέση τιμή της γλυκόζης ανήλθε σε 148,11 mg/dl (SD=12,890), η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμενης αιμοσφαιρίνης σε 7,22 (SD=1,317), της ολικής χοληστερόλης σε 175,63 mg/dL (SD=40,472), των τριγλυκεριδίων σε 179,35 mg/dL (SD=115,051), της χοληστερόλης HDL σε 43,94 mg/dL (SD=9,872), της χοληστερόλης LDL σε 97,09 mg/dL (SD=35,9) και της ινσουλίνης σε 12,9748 μIU/mL (SD=10,99) (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8. Βιοχημικοί δείκτες διαβητικών εθελοντών

Statistics

		ΗΛΙΚΙΑ	ΓΛΥΚΟΖΗ	HbA1c%	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	HDL	LDL	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
N	Valid	54	54	49	51	48	47	51	33
	Missing	0	0	5	3	6	7	3	21
Mean		65,52	148,11	7,22	175,63	43,94	97,09	179,35	12,9748
Std. Deviation		12,890	44,503	1,317	40,472	9,872	35,900	115,051	10,99553
Percentiles	25	55,75	122,50	6,30	148,00	37,00	79,00	103,00	5,8100
	50	67,00	135,50	6,90	175,00	45,00	90,00	162,00	8,0700
	75	75,00	151,50	7,80	186,00	49,75	108,00	238,00	17,3600

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς, εκ των 54 διαβητικών εθελοντών, 7 (13%) συμμετέχοντες παρουσίασαν ARG/ARG, 23 (42,6%) GLN/GLN και 24 (44,4%) GLN/ARG πολυμορφισμό (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9. Κατανομή πολυμορφισμών στους διαβητικούς συμμετέχοντες

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Arg/Arg	7	13,0	13,0	13,0
	Gln/Gln	23	42,6	42,6	55,6
	Gln/Arg	24	44,4	44,4	100,0
	Total	54	100,0	100,0	

3.6 Συσχετίσεις

Για τον προσδιορισμό της κανονικής κατανομής πραγματοποιήθηκε έλεγχος Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk. Εφόσον, $p\text{-value} > 0,05$, προκύπτει ότι η κατανομή των τιμών είναι κανονική (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10. Εξέταση της κανονικότητας της κατανομής

Φυσιολογικοί Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΓΛΥΚΟΖΗ	,135	14	,200 [*]	,927	14	,280
HbA1c%	,214	14	,083	,953	14	,609
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,159	14	,200 [*]	,914	14	,183
HDL	,206	14	,110	,880	14	,059
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	,164	14	,200 [*]	,926	14	,269
eINΣΟΥΛΙΝΗ	,126	14	,200 [*]	,953	14	,601
eLDL	,262	14	,010	,871	14	,043

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Διαβητικοί

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,207	26	,005	,914	26	,033
HDL	,119	26	,200 [*]	,914	26	,033
eLDL	,204	26	,007	,918	26	,041
eINΣΟΥΛΙΝΗ	,127	26	,200 [*]	,949	26	,216
eHbA1c	,156	26	,106	,942	26	,152
eΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	,144	26	,175	,947	26	,194
eΓΛΥΚΟΖΗ	,290	26	<,001	,692	26	<,001

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης της συσχέτισης μεταξύ των πολυμορφισμών και των βιοχημικών δεικτών στο πλάσμα των φυσιολογικών και διαβητικών ασθενών, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση ANOVA (βλ. Πίνακα 11). Βάσει των

αποτελεσμάτων, το p-value για όλες τις τιμές είναι > 0,05, ήτοι δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, κάτι που συνεπάγεται, ότι η ύπαρξη πολυμορφισμού δεν έχει κάποια επίδραση στις τιμές των βιοχημικών δεικτών.

Πίνακας 11. Συσχετίσεις πολυμορφισμών & τιμών βιοχημικών δεικτών

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Intercept	Pillai's Trace	,990	550,172 ^b	6,000	32,000	<,001
	Wilks' Lambda	,010	550,172 ^b	6,000	32,000	<,001
	Hotelling's Trace	103,157	550,172 ^b	6,000	32,000	<,001
	Roy's Largest Root	103,157	550,172 ^b	6,000	32,000	<,001
ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	Pillai's Trace	,337	1,113	12,000	66,000	,365
	Wilks' Lambda	,689	1,090 ^b	12,000	64,000	,384
	Hotelling's Trace	,413	1,066	12,000	62,000	,403
	Roy's Largest Root	,277	1,523 ^c	6,000	33,000	,201

a. Design: Intercept + ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

b. Exact statistic

c. The statistic is an upper bound on F that yields a lower bound on the significance level.

Πίνακας 12. T-TEST Φυσιολογικών-Διαβητικών

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	Equal variances assumed	1,332	,252	1,312	75	,193	11,642	8,872	-6,032	29,315
	Equal variances not assumed			1,472	67,861	,146	11,642	7,906	-4,136	27,419
HDL	Equal variances assumed	,297	,588	3,483	69	<,001	8,410	2,414	3,594	13,227
	Equal variances not assumed			3,640	48,715	<,001	8,410	2,310	3,767	13,054
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	Equal variances assumed	8,636	,004	-3,685	75	<,001	-84,661	22,976	-130,432	-38,890
	Equal variances not assumed			-4,969	60,841	<,001	-84,661	17,038	-118,732	-50,589
HbA1c%	Equal variances assumed	16,620	<,001	-6,900	67	<,001	-2,058	,298	-2,654	-1,463
	Equal variances not assumed			-10,391	57,328	<,001	-2,058	,198	-2,455	-1,662
LDL	Equal variances assumed	,472	,494	1,185	67	,240	10,279	8,675	-7,038	27,595
	Equal variances not assumed			1,298	52,014	,200	10,279	7,916	-5,606	26,163
ΓΛΥΚΟΖΗ	Equal variances assumed	8,943	,004	-6,510	78	<,001	-57,457	8,826	-75,029	-39,886
	Equal variances not assumed			-9,172	60,052	<,001	-57,457	6,264	-69,988	-44,927
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	Equal variances assumed	11,764	,001	-2,240	50	,030	-5,87011	2,62004	-11,13262	-6,0760
	Equal variances not assumed			-2,782	43,663	,008	-5,87011	2,11006	-10,12358	-1,61664

Για τη διερεύνηση της ύπαρξης της συσχέτισης μεταξύ των φυσιολογικών και διαβητικών ασθενών ως προς τους βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα, πραγματοποιήθηκε η ανάλυση t-test. Βάσει των αποτελεσμάτων, το p-value για όλες τις τιμές δεν είναι

> 0,05, κάτι που συνεπάγεται, ότι υπάρχει σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ χοληστερόλη, ινσουλίνη, LDL ενώ η αντίθετη σχέση υπάρχει για HDL, τριγλυκερίδια, γλυκόζη, HbA1c.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης του πολυμορφισμού Gln223Arg με βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει, ότι δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης πολυμορφισμού και των βιοχημικών δεικτών στο πλάσμα των διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με σειρά μελετών, οι οποίες δεν εντόπισαν σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού LEPRGln223Arg και των διαφόρων δεικτών σε διαβητικούς ασθενείς (Yang et al., 2016; Su et al., 2016). Παρομοίως, στη μετα-ανάλυση των Liu et al. (2015), όπου συμπεριλήφθηκαν 16 μεμονωμένες μελέτες με 7.827 άτομα, 6 εκ των οποίων πραγματοποιήθηκαν χώρες με καυκάσιο πληθυσμό και οι υπόλοιπες 10 στην Ασία, ο πολυμορφισμός LEPR Gln223Arg δεν φάνηκε να επηρεάζει την ευαισθησία στον ΣΔτ2. Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα και άλλων μελετών (Shi et al., 2012; Pena et al., 2014). Αυτό που πρέπει να διευκρινιστεί ωστόσο είναι, ότι οι μελέτες, που εξετάζουν διαφορετικές εθνοτικές ομάδες μπορεί να αποφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ωστόσο, σε αντίθετη κατεύθυνση κινούνται τα ευρήματα άλλων μελετών που συνδέουν τον μελετώμενο πολυμορφισμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Adiga et al., 2021), την ύπαρξη ΣΔτ2 (Yang et al., 2016; Zhang et al., 2018), καθώς και τις επιπλοκές αυτών των κλινικών καταστάσεων (Li et al., 2017; Ashraf et al., 2021). Η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου LEPR Gln223Arg και του ΣΔτ2 έχει προκύψει σε πληθώρα μελετών (Wannamethee et al., 2007; Welsh et al., 2009; Ying et al., 2009; Etemad et al., 2013; Liu et al., 2015; Li et al., 2017; Adiga et al., 2021; Trapali et al., 2022; Ashraf et al., 2022).

Όσον αφορά τη συσχέτιση του μελετώμενου πολυμορφισμού με το λιπιδικό προφίλ των συμμετεχόντων (ολική χοληστερόλη, LDL, HDL κ.λπ.), όπου δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού Gln223Arg και των τιμών των βιοχημικών

δεικτών, αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα άλλων μελετών (Okada et al., 2010; Komşu-Ornek et al., 2012), οι οποίες διερεύνησαν την ύπαρξη της σχετικής συσχέτισης σε παιδιά. Ωστόσο, τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης (van der Vleuten et al., 2006), κατέδειξαν, ότι ο πολυμορφισμός Gln223Arg στο γονίδιο LEPR σχετίζεται με την οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και απολιποπρωτεΐνης Β και σχετίζεται με πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίχθηκαν από την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων HDL-c και του γονιδίου LEPR. Τέλος, ο στόχος μιας μελέτης που διεξήχθη από τους Shabana και Hasnain (2015) ήταν να διερευνήσει τον πολυμορφισμό LEPR Gln223 Arg σε μια ομάδα μελέτης από το Πακιστάν και τα μοτίβα συσχέτισής του με διαφορετικούς βιοχημικούς δείκτες ορού. Ο LEPR Gln223 συσχετίστηκε με παχυσαρκία, τις παραμέτρους των λιπιδίων και την γλυκόζη πλάσματος σε όλα τα άτομα, με το βάρος, το ΔΜΣ και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο σε παχύσαρκα άτομα, ενώ δεν εντοπίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Ωστόσο, το δείγμα της εν λόγω μελέτης ήταν αρκετά μεγαλύτερο εν συγκρίσει με αυτό της παρούσας έρευνας.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι οι αποκλίσεις της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μια σειρά περιορισμών που αυτή αντιμετωπίζει. Αφενός, το δείγμα εθελοντών ήταν πολύ μικρό και ως εκ τούτου δεν δύνανται να πραγματοποιηθούν γενικεύσεις στο γενικό πληθυσμό. Αφετέρου, από τις μετρήσεις έλειπαν ορισμένες τιμές, γεγονός που αναμφίβολα επηρεάζει την εγκυρότητα των τελικών αποτελεσμάτων. Τέλος, λόγω της μέτρησης της γλυκόζης μέσω της χρήσης τοπικών εργαστηρίων με αίμα που συλλέχθηκε τη στιγμή της παρουσίασης στο νοσοκομείο, οι ασθενείς δεν ήταν απαραίτητα νηστικοί πριν από τη συλλογή αίματος, γεγονός που ενδέχεται να επηρεάσει τις τιμές γλυκόζης νηστείας.

Συμπεράσματα

Ο ΣΔτ2 αποτελεί μια πολυπαραγοντική νόσο, που ενδέχεται να προκύψει, είτε λόγω μιας γενετικής προδιάθεσης, είτε της συρροής διαφόρων συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, ενώ συνδέεται με μια σειρά σημαντικών επιπλοκών. Δεδομένης της αυξητικής τάσης του επιπολασμού του ΣΔτ2 τα τελευταία χρόνια, αναδεικνύεται πλέον η ανάγκη διερεύνησης του ρόλου των γενετικών μεταλλάξεων στην ευπάθεια και την ανάπτυξη διαβήτη.

Ακόμη, η αναδυόμενη συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με την ευπάθεια στην ανάπτυξη ΣΔτ2, αναδεικνύουν περαιτέρω την ανάγκη διερεύνησης αυτής της σχέσης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg με βιοχημικούς δείκτες στο πλάσμα διαβητικών και φυσιολογικών ασθενών. Ωστόσο, τα ευρήματα της έρευνας δεν κατέδειξαν την ύπαρξη μιας τέτοιας συσχέτισης, γεγονός που ενδεχομένως αποδίδεται στο μικρό δείγμα της μελέτης και την έλλειψη ορισμένων τιμών για τους βιοχημικούς δείκτες.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι οι υπάρχουσες μελέτες που να διερευνούν της συσχέτιση του πολυμορφισμού Gln223Arg και του διαβήτη είναι περιορισμένες σε αριθμό, ενώ συχνά αφορούν συγκεκριμένες εθνοτικές ομάδες και περιλαμβάνουν μικρού μεγέθους δείγματα, που δεν επιτρέπουν την επαναληψιμότητα και αναπαραγωγιμότητα των ευρημάτων τους. Ως εκ τούτου, προκρίνεται η πραγματοποίηση μελετών στο γενικό πληθυσμό με τη χρήση μεγαλύτερων δειγμάτων, προκειμένου να εξαχθούν κρίσιμα συμπεράσματα για το ρόλο του πολυμορφισμού Gln223Arg στην παθογένεση του διαβήτη.

Αναφορές

- Adiga, U., Adiga, S., Manjeera, N. M., Rao, A., Ghilan, A. K. M., Oyouni, A. A., Hawsawi, Y. M., Theyab, A., Algahtani, M., Alzahrani, O. R., & Mundugaru, R. (2022). A cross-sectional study on the association of single nucleotide polymorphism of leptin receptor (Gln223Arg) and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Journal of King Saud University - Science*, 34(1), 101662.
- Adiga, U., Banawalikar, N., Mayur, S., Bansal, R., Ameera, N., & Rao, S. (2021). Association of insulin resistance and leptin receptor gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, 84(4), 383–388.
- Altobelli, E., Angeletti, P. M., Profeta, V. F., & Petrocelli, R. (2020). Lifestyle Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus and National Diabetes Care Systems in European Countries. *Nutrients*, 12(9), 2806.
- American Diabetes Association (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S13–S27.
- Antza, C., Kostopoulos, G., Mostafa, S., Nirantharakumar, K., & Tahrani, A. (2021). The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of endocrinology*, 252(2), 125–141.
- Aravindhan, V., & Madhumitha, H. (2016). Metainflammation in Diabetic Coronary Artery Disease: Emerging Role of Innate and Adaptive Immune Responses. *Journal of diabetes research*, 2016, 6264149.
- Ashraf, R., Khana, M. S., Lonea, S. S., Bhatb, M. H., Rashidb, S., Majida, S., & Bashira, H. (2022). Implication of Leptin and Leptin Receptor Gene Variations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J Endocrinol Metab.*, 12(1), 19-31.
- Ayalign, B., Genetu, M., Wondmagegn, T., Adane, G., Negash, M., & Berhane, N. (2019). TNF- α (-308) Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus in Ethiopian Diabetes Patients. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 12, 2453–2459.
- Banks, M. P., Kershaw, K., Carson, A. P., Gordon-Larsen, P., Schreiner, P. J., & Carnethon, M. R. (2017). Association of Modifiable Risk Factors in Young Adulthood With Racial Disparity in Incident Type 2 Diabetes During Middle Adulthood. *JAMA*, 318(24), 2457–2465.

- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188.
- Bindayel I. A. (2021). Influence of iron deficiency anemia on glycated hemoglobin levels in non-diabetic Saudi women. *The Journal of international medical research*, 49(2), 300060521990157.
- Biosys.gr (χ.χ.α). Χοληστερόλη Ενζυματική/PAP. Διαθέσιμο στο: http://www.biosis.com.gr/uploads/files/insert_chol.pdf [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].
- Biosys.gr (χ.χ.β). HDL Φωσφοβολφραμικού. Διαθέσιμο στο: <http://www.biosis.com.gr/gr/reagents/biochemical/hldl> [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].
- Biosys.gr (χ.χ.γ). LDL Direct. Διαθέσιμο στο: http://www.biosis.com.gr/uploads/files/insert_ldld.pdf [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].
- Biosys.gr (χ.χ.γ). Ουρικό Οξύ URICASE/PAP. Διαθέσιμο στο: http://www.biosis.com.gr/uploads/files/insert_uric_acid.pdf [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].
- Bjerregaard, L. G., Jensen, B. W., Ångquist, L., Osler, M., Sørensen, T., & Baker, J. L. (2018). Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 378(14), 1302–1312.
- Boland, B. B., Rhodes, C. J., & Grimsby, J. S. (2017). The dynamic plasticity of insulin production in beta-cells. *Mol. Metab.*, 6, 958–973.
- Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz, C. M. (2017). Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiology & behavior*, 176, 139–148.
- Campagna, D., Alamo, A., Di Pino, A., Russo, C., Calogero, A. E., Purrello, F., & Polosa, R. (2019). Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 85.
- Cavagnolli, G., Pimentel, A. L., Freitas, P. A., Gross, J. L., & Camargo, J. L. (2015). Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 445, 107–114.

- Cavagnolli, G., Pimentel, A. L., Freitas, P. A., Gross, J. L., & Camargo, J. L. (2017). Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 12(2), e0171315.
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 389(10085), 2239–2251.
- Cheema, A., Makadia, B., Karwadia, T., Bajwa, R., & Hossain, M. (2018). Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports. *World journal of oncology*, 9(1), 1–4.
- Chen, Q. F., Cao, D., Ye, T. T., Deng, H. H., & Zhu, H. (2018). Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Is Associated with an Increase in Fibrinogen Levels. *International journal of endocrinology*, 2018, 3709534.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271–281.
- Choi, J., Choi, J. Y., Lee, S. A., Lee, K. M., Shin, A., Oh, J., Park, J., Song, M., Yang, J. J., Lee, J. K., & Kang, D. (2019). Association between family history of diabetes and clusters of adherence to healthy behaviors: cross-sectional results from the Health Examinees-Gem (HEXA-G) study. *BMJ open*, 9(6), e025477.
- Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9), 81.
- Colagiuri, S. (2021). *Definition and Classification of Diabetes and Prediabetes and Emerging Data on Phenotypes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(3), 319–336.
- Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., Sieh, W., & Sundquist, K. (2016). Physical Fitness Among Swedish Military Conscripts and Long-Term Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 164(9), 577–584.
- Delgadillo-Guzmán, D., Sharara-Núñez, A. I., Pedroza-Escobar, D., Castillo-Maldonado, I., & Quintanar-Escorza, M. A. (2021). Leptin G-2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms are Differently Associated with Oxidative Process in Mexican Mestizo and Indigenous with Obesity. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 21(8), 1413–1422.

- Demir, S., Nawroth, P. P., Herzig, S., & Ekim Üstünel, B. (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced science (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany)*, 8(18), e2100275.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42 Suppl 1, S10–S15.
- Dorrington, M. G., & Fraser, I. (2019). NF-κB Signaling in Macrophages: Dynamics, Crosstalk, and Signal Integration. *Frontiers in immunology*, 10, 705.
- Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 83.
- El Hini, S. H., Ahmed, A. T. Z., Hamed, E. M., Mahmoud, Y. Z., Eldin, A. M. K., & Abdelghany, H. M. (2020). Pivotal Role of Both TNF-α 238G/A and TCF7L2 C/T Gene Polymorphisms in Type 2 Diabetes: Pivotal role of both TNF α 238G/A and TCF7L2 C/T gene polymorphisms in Type 2 Diabetes. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(F), 283-286.
- Esguerra, J., Nagao, M., Ofori, J. K., Wendt, A., & Eliasson, L. (2018). MicroRNAs in islet hormone secretion. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20 (Suppl 2), 11–19.
- Etemad, A., Ramachandran, V., Pishva, S. R., Heidari, F., Aziz, A. F., Yusof, A. K., Pei, C. P., & Ismail, P. (2013). Analysis of Gln223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 19230–19244.
- Feng, R. N., Zhao, C., Sun, C. H., & Li, Y. (2011). Meta-analysis of TNF 308 G/A polymorphism and type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, 6(4), e18480.
- Feng, R., Li, Y., Zhao, D., Wang, C., Niu, Y., & Sun, C. (2009). Lack of association between TNF 238 G/A polymorphism and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*, 46(4), 339–343.
- Ferris, R. L., Blumenschein, G., Jr, Fayette, J., Guigay, J., Colevas, A. D., Licitra, L., Harrington, K., Kasper, S., Vokes, E. E., Even, C., Worden, F., Saba, N. F., Iglesias Docampo, L. C., Haddad, R., Rordorf, T., Kiyota, N., Tahara, M., Monga, M., Lynch, M., Geese, W. J., ... Gillison, M. L. (2016). Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell

- Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine*, 375(19), 1856–1867.
- Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25–53.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
- Gao, W., Zhu, R., & Yang, L. (2021). Association of Tumor Necrosis Factor-Alpha-308 G/A and -238 G/A Polymorphism with Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Ophthalmic Research*, 64(6), 903-915.
- García-Elorriaga, G., Mendoza-Aguilar, M., del Rey-Pineda, G., & González-Bonilla, C. (2013). Genetic polymorphisms of the tumor necrosis factor and lymphotoxin alpha in type 2 diabetes. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(1), 42–49.
- Genuth, S. M., Palmer, J. P., & Nathan, D. M. (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Cowie, C. C., Casagrande, S. S., Menke, A., et al., editors. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568014/> [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- Golshani, H., Haghani, K., Dousti, M., & Bakhtiyari, S. (2015). Association of TNF- α 308 G/A Polymorphism With Type 2 Diabetes: A Case-Control Study in the Iranian Kurdish Ethnic Group. *Osong public health and research perspectives*, 6(2), 94–99.
- González, H., Berenguer, M., Mosquera, A., Quintana, M., Sarabia, R., & Verdú, J. (2018). Classifications of diabetic foot injuries II. *Gerokomos*, 29(4), 197-209.
- Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes Mellitus Type 2. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/?report=classic> [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- Guarner, V., & Rubio-Ruiz, M. E. (2015). Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdisciplinary topics in gerontology*, 40, 99–106.

- Guo, X., Li, C., Wu, J., Mei, Q., Liu, C., Sun, W., Xu, L., & Fu, S. (2019). The association of TNF- α -308G/A and -238G/A polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 39(12), BSR20191301.
- Guo, X., Li, C., Wu, J., Mei, Q., Liu, C., Sun, W., Xu, L., & Fu, S. (2019). The association of TNF- α -308G/A and -238G/A polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 39(12), BSR20191301.
- Hattersley, A. T., Greeley, S., Polak, M., Rubio-Cabezas, O., Njølstad, P. R., Mlynarski, W., Castano, L., Carlsson, A., Raile, K., Chi, D. V., Ellard, S., & Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 19 Suppl 27, 47–63.
- Hicks, C. W., & Selvin, E. (2019). Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Current diabetes reports*, 19(10), 86.
- Hoang Do, O., & Thorn, P. (2015). Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 42(4), 406–414.
- Hoffstedt, J., Eriksson, P., Mottagui-Tabar, S., & Arner, P. (2002). A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 34(7), 355–359.
- Hu, Y., Zong, G., Liu, G., Wang, M., Rosner, B., Pan, A., Willett, W. C., Manson, J. E., Hu, F. B., & Sun, Q. (2018). Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *The New England journal of medicine*, 379(7), 623–632.
- Illangasekera, Y. A., Kumarasiri, P. V. R., Fernando, D. J., & Dalton, C. F. (2020). Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Res Notes*, 13, 34.
- International Diabetes Federation (2017). *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Διαθέσιμο στο: https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- Jaganathan, R., Ravindran, R., & Dhanasekaran, S. (2018). Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Canadian journal of diabetes*, 42(4), 446–456.e1.

- Jamil, K., Jayaraman, A., Ahmad, J., Joshi, S., & Yerra, S. K. (2017). TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi journal of biological sciences*, 24(6), 1195–1203.
- Jayedi, A., Soltani, S., Motlagh, S. Z., Emadi, A., Shahinfar, H., Moosavi, H., & Shab-Bidar, S. (2022). Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e067516.
- Komşu-Ornek, Z., Demirel, F., Dursun, A., Ermiş, B., Pişkin, E., & Bideci, A. (2012). Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*, 54(1), 20–24.
- Kuryłowicz, A., & Koźniewski, K. (2020). Anti-Inflammatory Strategies Targeting Metaflammation in Type 2 Diabetes. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(9), 2224.
- Lao, X. Q., Deng, H. B., Liu, X., Chan, T. C., Zhang, Z., Chang, L. Y., Yeoh, E. K., Tam, T., Wong, M., & Thomas, G. N. (2019). Increased leisure-time physical activity associated with lower onset of diabetes in 44 828 adults with impaired fasting glucose: a population-based prospective cohort study. *British journal of sports medicine*, 53(14), 895–900.
- LaPierre, M. P., & Stoffel, M. (2017). MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes. *Molecular metabolism*, 6(9), 1010–1023.
- Lende, M., & Rijhsinghani, A. (2020). Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *International journal of environmental research and public health*, 17(24), 9573.
- Li, Y. Y., Wang, H., Yang, X. X., Wu, J. J., Geng, H. Y., Kim, H. J., Yang, Z. J., & Wang, L. S. (2017). *LEPR* gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects. *Oncotarget*, 8(37), 61927–61934.
- Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R. J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20 Suppl 2(Suppl 2), 28–50.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2, 17023.

- Liu, Y., Chen, S. Q., Jing, Z. H., Hou, X., Chen, Y., Song, X. J., Lv, W. S., Wang, R., & Wang, Y. G. (2015). Association of LEPR Gln223Arg polymorphism with T2DM: A meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 109(3), e21–e26.
- Luna, G. I., Rodrigues da Silva, I. C., Sanchez, M. N. (2016). Association between -308G/A TNFA Polymorphism and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*, 2016, Article ID 6309484.
- Maahs, D. M., Hamman, R. F., D'Agostino, R., Jr, Dolan, L. M., Imperatore, G., Lawrence, J. M., Marcovina, S. M., Mayer-Davis, E. J., Pihoker, C., & Dabelea, D. (2009). The association between adiponectin/leptin ratio and diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *The Journal of pediatrics*, 155(1), 133–135.e1.
- Mekala, K. C., & Bertoni, A. G. (2020). Chapter 4 - Epidemiology of diabetes mellitus. In: Orlando, G., Piemonti, L., Ricordi, C., Stratta, R. J., Gruessner, R. W. G. (eds). *Transplantation, Bioengineering, and Regeneration of the Endocrine Pancreas*. Academic Press, pp. 49-58.
- Menke, A., Casagrande, S., Geiss, L., & Cowie, C. C. (2015). Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*, 314(10), 1021–1029.
- Menke, A., Rust, K. F., Fradkin, J., Cheng, Y. J., & Cowie, C. C. (2014). Associations between trends in race/ethnicity, aging, and body mass index with diabetes prevalence in the United States: a series of cross-sectional studies. *Annals of internal medicine*, 161(5), 328–335.
- Meshkani, R., Nasimian, A., Taheripak, G., Zarghooni, M., Rezaei, M., Sadeghi, A., & Eshkiki, Z. S. (2016). Association between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Polymorphisms with Type 2 Diabetes in an Iranian Population. *Clinical laboratory*, 62(1-2), 89–96.
- Meza Letelier, C. E., San Martín Ojeda, C. A., Ruiz Provoste, J. J., & Frugone Zaror, C. J. (2017). Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*, 17(1), e6839.
- Mi, D., Fang, H., Zhao, Y., & Zhong, L. (2017). Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(6), 5313–5320.

- Min, D., & Cho, E. (2019). Risk Factors for Underdiagnosis of Diabetes Based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2015. *Asia-Pacific journal of public health*, 31(5), 404-412.
- Mohallem, R., & Aryal, U. K. (2020). Regulators of TNF α mediated insulin resistance elucidated by quantitative proteomics. *Scientific Reports*, 10, 20878.
- Nieto-Vazquez, I., Fernández-Veledo, S., Krämer, D. K., Vila-Bedmar, R., Garcia-Guerra, L., & Lorenzo, M. (2008). Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Archives of physiology and biochemistry*, 114(3), 183–194.
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in endocrinology*, 12, 585887.
- Okada, T., Ohzeki, T., Nakagawa, Y., Sugihara, S., Arisaka, O., & Study Group of Pediatric Obesity and Its related Metabolism (2010). Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 99(8), 1213–1217.
- Pan, A., Wang, Y., Talaei, M., Hu, F. B., & Wu, T. (2015). Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(12), 958–967.
- Patel, R., Palit, S. P., Rathwa, N., Ramachandran, A. V., & Begum, R. (2019). Genetic variants of tumor necrosis factor- α and its levels: A correlation with dyslipidemia and type 2 diabetes susceptibility. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(3), 1414–1422.
- Pena, G. d., Guimarães, A. L., Veloso, R. R., Reis, T. C., Gomes, C. S., Neto, J. F., & Velasquez-Melendez, G. (2014). Leptin Receptor Gene Gln223Arg Polymorphism Is Not Associated with Hypertension: A Preliminary Population-Based Cross-Sectional Study. *Cardiology research and practice*, 2014, 879037. doi: 10.1155/2014/879037.
- Petersmann, A., Nauck, M., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R., Freckmann, G., & Heinemann, L. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 126(7), 406–410.

- Pieralice, S., & Pozzilli, P. (2018). Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes & metabolism journal*, 42(6), 451–464.
- Pyrzak, B., Wisniewska, A., Kucharska, A., Wasik, M., & Demkow, U. (2009). No association of LEPR Gln223Arg polymorphism with leptin, obesity or metabolic disturbances in children. *European journal of medical research*, 14 Suppl 4(Suppl 4), 201–204.
- Rascón-Careaga, A., Corella-Madueño, M. A. G., Pérez-Martínez, C. J. et al. (2021). Validation and Estimation of Uncertainty for a Glucose Determination Method GOD-PAP Using a Multi-calibrator as Reference. *MAPAN*, 36, 269–278.
- Reddy, M. A., Zhang, E., & Natarajan, R. (2015). Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia*, 58(3), 443–455.
- Regufe, V., Pinto, C., & Perez, P. (2020). Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: a review of current evidence. *Porto biomedical journal*, 5(6), e101.
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6382), 1350–1355.
- Robertson, P. (2022). Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *UpToDate*. Διαθέσιμο στο: <https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors> [τελευταία πρόσβαση 24.03.2022].
- Roche/Hitachi (2008-2010). *GLU Γλυκόζη GOD-PAP*. Διαθέσιμο στο: http://users.teiath.gr/petef/Web_Lessons/Lessons/Clinical_Chemistry/Hitachi_Int_ructions/GLU.pdf [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60.
- Rodríguez, J. E., & Campbell, K. M. (2017). Racial and Ethnic Disparities in Prevalence and Care of Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*, 35(1), 66–70.
- Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological reviews*, 98(1), 117–214.
- Rosen, E. D., Kaestner, K. H., Natarajan, R., Patti, M. E., Sallari, R., Sander, M., & Susztak, K. (2018). Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 67(10), 1923–1931.

- Sabi, E. M., Bin Dahman, L. S., Mohammed, A. K., Sumaily, K. M., & Al-Daghri, N. M. (2022). -2548G>A LEP Polymorphism Is Positively Associated with Increased Leptin and Glucose Levels in Obese Saudi Patients Irrespective of Blood Pressure Status. *Medicina*, 58, 346.
- Sami, W., Ansari, T., Butt, N. S., & Hamid, M. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International journal of health sciences*, 11(2), 65–71.
- Samsom, M., Trivedi, T., Orekoya, O., & Vyas, S. (2016). Understanding the Importance of Gene and Environment in the Etiology and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in High-Risk Populations. *Oral health case reports*, 2(1), 112.
- Schmidt, A. M. (2019). Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(4), 558–568.
- Schmidt, M. I., Duncan, B. B., Vigo, A., Pankow, J. S., Couper, D., Ballantyne, C. M., Hoogeveen, R. C., Heiss, G., & ARIC Investigators (2006). Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection?. *Diabetologia*, 49(9), 2086–2096.
- Shabana, N. A., & Hasnain, S. (2015). Association of the leptin receptor Gln223 Arg polymorphism with lipid profile in obese Pakistani subjects. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 31(9), 1136–1140.
- Shan, P. F., Li, Q., Khamaisi, M., & Qiang, G. F. (2017). Type 2 Diabetes Mellitus and Macrovascular Complications. *International journal of endocrinology*, 2017, 4301461.
- Shareef, N., & Abduljalal, M. H. (2020). Obesity, adipose tissue types and adipocytokines. *Annals of the College of Medicine, Mosul*, 42(2), 177-183.
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 87(1), 4–14.
- Sherwani, S. I., Khan, H. A., Ekhzaimy, A., Masood, A., & Sakharkar, M. K. (2016). Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomarker insights*, 11, 95–104.
- Shi, L. X., Zhang, L., Zhang, D. L., Zhou, J. P., Jiang, X. J., Jin, Y. L., & Chang, W. W. (2021). Association between TNF- α G-308A (rs1800629) polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Journal of periodontal research*, 56(2), 226–235.

- Shi, X. H., Sun, L., Wang, L., Jin, F., Zhu, X. Q., Tang, L., & Yang, Z. (2012). Association between Gln223Arg gene polymorphism and type2 diabetes mellitus in Chinese north population. *Med Res J.*, 41, 23–26.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., Mathieu, C., McElvaine, A. T., Palmer, J. P., Pugliese, A., Schatz, D. A., Sosenko, J. M., Wilding, J. P., & Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255.
- Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Reasner, C., DeFronzo, R. A., & Cersosimo, E. (2018). Classification of Diabetes Mellitus. In: Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., et al., (eds). Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com. διαθέσιμο στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/> [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- Srinivasan, S., Raman, R., Swaminathan, G., Ganesan, S., Kulothungan, V., & Sharma, T. (2017). Incidence, Progression, and Risk Factors for Cataract in Type 2 Diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(13), 5921–5929.
- Stansfield, B. K., Fain, M. E., Bhatia, J., Gutin, B., Nguyen, J. T., & Pollock, N. K. (2016). Nonlinear Relationship between Birth Weight and Visceral Fat in Adolescents. *The Journal of pediatrics*, 174, 185–192.
- Sun, Q., van Dam, R. M., Meigs, J. B., Franco, O. H., Mantzoros, C. S., & Hu, F. B. (2010). Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: a prospective study. *Diabetes*, 59(3), 611–618.
- Suriyaprom, K., Tungtrongchitr, R., & Thawnasom, K. (2014). Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetology & metabolic syndrome*, 6(1), 6.
- Testa, R., Bonfigli, A. R., Prattichizzo, F., La Sala, L., De Nigris, V., & Ceriello, A. (2017). The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*, 9(5), 437.
- Teufel, F., Seiglie, J. A., Geldsetzer, P., Theilmann, M., Marcus, M. E., Ebert, C., Arboleda, W., Agoudavi, K., Andall-Brereton, G., Aryal, K. K., Bicaba, B. W., Brian, G., Bovet, P., Dorobantu, M., Gurung, M. S., Guwatudde, D., Houehanou, C., Houinato, D.,

- Jorgensen, J., Kagaruki, G. B., ... Manne-Goehler, J. (2021). Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. *Lancet (London, England)*, 398(10296), 238–248.
- Thiem, K., Stienstra, R., Riksen, N. P., & Keating, S. T. (2019). Trained immunity and diabetic vascular disease. *Clinical science (London, England: 1979)*, 133(2), 195–203.
- Tian, G., Guo, C., Li, Q., Liu, Y., Sun, X., Yin, Z., Li, H., Chen, X., Liu, X., Zhang, D., Cheng, C., Liu, L., Liu, F., Zhou, Q., Wang, C., Li, L., Wang, B., Zhao, Y., Liu, D., Zhang, M., ... Hu, D. (2019). Birth weight and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of cohort studies. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(5), e3144.
- Toniolo, A., Cassani, G., Puggioni, A., Rossi, A., Colombo, A., Onodera, T., & Ferrannini, E. (2019). The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. *Reviews in medical microbiology: a journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 30(1), 1–17.
- Trapali, M., Houhoula, D., Batrinou, A., Kanellou, A., Strati, I. F., Siatelis, A., & Halvatsiotis, P. (2022). Association of TNF- α - 308G/A and LEPR Gln223Arg Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Genes*, 13, 59.
- Tsurusawa, N., Chang, J., Namba, M., Makioka, D., Yamura, S., Iha, K., Kyosei, Y., Watabe, S., Yoshimura, T., & Ito, E. (2021). Modified ELISA for Ultrasensitive Diagnosis. *Journal of clinical medicine*, 10(21), 5197.
- Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 71(6), 884–895.
- van der Vleuten, G. M., Kluijtmans, L. A., Hijmans, A., Blom, H. J., Stalenhoef, A. F., & de Graaf, J. (2006). The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *International journal of obesity (2005)*, 30(6), 892–898.
- Vejrazkova, D., Lukasova, P., Vankova, M., Bradnova, O., Vacinova, G., Vcelak, J., Cirmanova, V., Andelova, K., Krejci, H., & Bendlova, B. (2015). Gestational diabetes - metabolic risks of adult women with respect to birth weight. *Physiological research*, 64(Suppl 2), S135–S145.

- Wang, X., Zhang, H., Cao, X., Shi, W., Zhou, X., Chen, Q., & Ma, K. (2020). Gene-disease association study of tumor necrosis factor- α G-308A gene polymorphism with risk of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain and behavior*, 10(6), e01628.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Cherry, L., Whincup, P. H., & Sattar, N. (2007). Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes care*, 30(5), 1200–1205.
- Waugh, N. R., Shyangdan, D., Taylor-Phillips, S., Suri, G., & Hall, B. (2013). Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 17(35), 1–90.
- Welsh, P., Murray, H. M., Buckley, B. M., de Craen, A. J., Ford, I., Jukema, J. W., Macfarlane, P. W., Packard, C. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G., Shepherd, J., & Sattar, N. (2009). Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: results from a large prospective study in an elderly population. *Diabetes care*, 32(2), 308–310.
- WHO (2019). *Classification of Diabetes Mellitus 2019*. Geneva: World Health Organization. Διαθέσιμο στο: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve> [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- World Health Organization (2016). *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization. Διαθέσιμο στο: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mis-37778> [τελευταία πρόσβαση 22.03.2022].
- Wu, H., Tang, W., Liu, C., Xue, Y., & Hou, J. (2019). The association of LEPR rs1137101 G>A polymorphism with the risk of type 2 diabetes mellitus: from a case-control study to a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*, 12(4):3798-3809.
- Xu, Y. H., Shi, L., Bao, Y. P., Chen, S. J., Shi, J., Zhang, R. L., & Lu, L. (2018). Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sleep medicine*, Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., Van Cauter, E., & Thakkestian, A. (2016). Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 30, 11–24.

- Yamamoto, W. R., Bone, R. N., Sohn, P., Syed, F., Reissaus, C. A., Mosley, A. L., Wijeratne, A. B., True, J. D., Tong, X., Kono, T., & Evans-Molina, C. (2019). Endoplasmic reticulum stress alters ryanodine receptor function in the murine pancreatic β cell. *The Journal of biological chemistry*, 294(1), 168–181.
- Yang, M. M., Wang, J., Fan, J. J., Ng, T. K., Sun, D. J., Guo, X., Teng, Y., & Li, Y. B. (2016). Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *Journal of diabetes research*, 2016, 5412084.
- Yang, Y., & Niu, T. (2018). A meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R polymorphisms with Type 2 diabetes risk. *PloS one*, 13(1), e0189366.
- Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., & Mantzoros, C. S. (2001). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(9), 4434–4439.
- Ying, J., Shi, N. S., Pan, R. W., Li, P. Z., & Zhang, H. Q. (2009). Association between Gln223Arg and type 2 diabetes in Zhejiang. *Chin Gerontol.*, 29, 858-860.
- Zhang, L., Qin, Y., Liang, D., Li, L., Liang, Y., Chen, L., Tong, L., Zhou, J., Li, H., & Zhang, H. (2018). Association of polymorphisms in LEPR with type 2 diabetes and related metabolic traits in a Chinese population. *Lipids in health and disease*, 17(1), 2.
- Zhao, Y. X., & Chen, X. W. (2017). Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of ophthalmology*, 10(9), 1430–1435.
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98.
- Zimmermann, E., Bjerregaard, L. G., Gamborg, M., Vaag, A. A., Sørensen, T., & Baker, J. L. (2017). Childhood body mass index and development of type 2 diabetes throughout adult life-A large-scale danish cohort study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 25(5), 965–971.
- Ματαυτοή, Μ. (2017). Εντοπισμός αδιάγνωστου σακχαρώδους διαβήτη και προ-διαβήτη σε ασθενείς με χρόνια περιοδοντίτιδα με τη μέθοδο της μέτρησης της

γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο οδοντιατρείο. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. ΑΠΘ, Τμήμα Οδοντιατρικής. Διαθέσιμο στο: <https://ikee.lib.auth.gr/record/296214/files/GRI-2018-21043.pdf> [τελευταία πρόσβαση 01.06.2022].

Μπαρμπαλιά, Ε. (2019). Νεότερα δεδομένα ΗΔΙΚΑ. Σε ποσοστό 9% ο επιπολασμός του Σ.Δ για το 2019. *Diabetes.gr*, 13.12.2019. Διαθέσιμο στο: <https://diabeteslife.gr/neotera-dedomena-idika-se-pososto-9-o-epipolasmos-toy-s-d-gia-to-2019/> [τελευταία πρόσβαση 29.03.2022].