

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΟΡΙΑΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Διπλωματική Εργασία

**ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ –  
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ  
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΜΙΑΣ ΣΥΧΝΗΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ  
ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**

ΣΟΦΙΑ ΑΒΡΑΜΑΚΗ

Επιβλέπων καθηγητής: Σταθόπουλος Κωνσταντίνος

Πάτρα, Μάρτιος 2025

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή/της φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του/της συγγραφέα/δημιουργού. Ο/Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ –  
ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ  
ΜΙΑΣ ΣΥΧΝΗΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΗΣ ΤΟΥ  
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σοφία Αβραμάκη

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:  
Σταθόπουλος Κωνσταντίνος  
Καθηγητής Βιοχημείας  
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Πατρών

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:  
Γιώργος Λαγουμιτζής  
Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας –  
Μοριακής Βιολογίας  
Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστήμιο  
Πατρών

Πάτρα, Μάρτιος 2025

Η ανθρώπινη συμπεριφορά

πηγάξει από τρεις κύριες πηγές:

Την επιθυμία, το συναίσθημα και τη γνώση.

-Πλάτων-

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα. Στις μέρες μας αποτελεί μια από τις κυριότερες παθήσεις νοσηρότητας και θνησιμότητας που επιβαρύνουν την παγκόσμια υγεία. Ο κύριος μηχανισμός της νόσου σχετίζεται με την έκκριση της ινσουλίνης του παγκρέατος και με την ανάπτυξη ινσουλिनoαντίστασης σε διάφορους ιστούς. Ο διαβήτης εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και ταξινομείται βάση της παθοφυσιολογίας του σε διάφορους τύπους. Ως χρόνια νόσος, ευθύνεται για μια μεγάλη ποικιλία μακροχρόνιων επιπλοκών με κυριότερες την αμφιβληστροειδοπάθεια, την νεφροπάθεια και τη νευροπάθεια.

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια από τις συχνότερες και σοβαρότερες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, αποτελεί την κυριότερη μικροαγγειακή επιπλοκή όλων των τύπων διαβήτη και χαρακτηρίζεται από βλάβες στους νεφρούς που μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η μικρο-λευκωματινουρία και οι σπειραματικές και σωληναριακές βλάβες των νεφρών. Η διαβητική νεφροπάθεια οφείλεται σε μια μεγάλη ποικιλία παθογενετικών παραγόντων που προκαλούν βλάβες σε όλες τις ανατομικές δομές του νεφρού, αλλά και σε αρκετές μοριακές οδούς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των νεφρών

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση όλων των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των κυριότερων τύπων του σακχαρώδη διαβήτη και των κυριότερων επιπλοκών του, δίνοντας ιδιαίτερη βάση στη διαβητική νεφροπάθεια, αναζητώντας τους μοριακούς παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου και τους βιοδείκτες προσδιορισμού της. Στόχος της εργασίας είναι η κατανόηση της περίπλοκης παθοφυσιολογίας της νόσου καθώς και τη μοριακή της βάση, ώστε να αναδειχθούν τα κυριότερα γονίδια και μόρια που μπορούν να συμβάλλουν στην διάγνωση και την θεραπεία της νόσου.

### Λέξεις – Κλειδιά

Σακχαρώδης Διαβήτης, Βιοδείκτες του Σακχαρώδη Διαβήτη, Μικροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη, Διαβητική Νεφροπάθεια, Μοριακή Βάση Διαβητικής Νεφροπάθειας, Βιοδείκτες Διαβητικής Νεφροπάθειας.

# DIABETIC NEPHROPATHY – MOLECULAR BASIS AND DEFINING BIOMARKERS OF A COMMON AND SERIOUS COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS

Sofia Avramaki

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic metabolic disease characterized by high glucose levels in the blood. Nowadays, it is one of the leading conditions contributing to morbidity and mortality that burden global health. The main mechanism of the disease is related to the secretion of insulin from the pancreas and the development of insulin resistance in various tissues. Diabetes presents significant heterogeneity and is classified into different types based on its pathophysiology. As a chronic disease it is responsible for a wide range of long-term complications, the most prominent being retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Diabetic nephropathy is one of the most common and serious complications of Diabetes Mellitus, representing the main microvascular complication of all types of diabetes. It is characterized by damage to the kidneys that can lead to chronic kidney disease and end-stage renal disease. The key clinical features of the disease include micro albuminuria and glomerular and tubular damage in the kidneys. Diabetic nephropathy is caused by a wide range of pathogenic factors that cause damage to all the anatomical structures of the kidneys, as well as several molecular pathways involved in the kidney's pathophysiology.

This diploma thesis is a review of the scientific literature of all the mechanisms involved in the pathophysiology of the main types of diabetes and their major complications, with particular emphasis on diabetic nephropathy. It explores the molecular pathogenic mechanisms of the disease and the biomarkers used for its identification. The aim of this work is to understand the complex pathophysiology of the disease and its molecular basis, in order to highlight the main genes and molecules that may contribute to the diagnosis and treatment of the disease.

## Keywords

Diabetes Mellitus, Biomarkers of Diabetes Mellitus, Microvascular Complications of Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Molecular basis of Diabetic Nephropathy, Biomarkers of Diabetic Nephropathy

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT .....	vi
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ- ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....	ix
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ .....	xii
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	1
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	1
1.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ .....	3
1.2.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	4
1.2.2. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	5
1.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	8
1.3.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 .....	8
1.3.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 .....	10
1.3.3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ .....	11
1.3.4. ΥΒΡΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	12
1.3.5. ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	13
1.4. ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ .....	21
2.1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ .....	21
2.1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 .....	22
2.1.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 .....	25
2.1.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ .....	27
2.2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	28
2.2.1. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 .....	32
2.2.2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 .....	35
2.3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ .....	40
2.3.1. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ .....	42
2.3.2. ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	51

3.1	ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ.....	51
3.1.1	ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΟΥ .....	51
3.1.2	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ .....	54
3.2.	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	55
3.2.1	ΟΡΙΣΜΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	56
3.2.2	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	56
3.2.3.	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.	ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ .....	59
4.1	ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	59
4.2.	ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ .....	60
4.3.	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	61
4.4	ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	63
4.4.1.	ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	68
4.4.2.	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ .....	71
4.5.	ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	82
4.6.	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ.....	90
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	93
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	96



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ- ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1. Δομή του παγκρέατος.....	4
Εικόνα 2. Η απελευθέρωση της ινσουλίνης από β-παγκρεατικό κύτταρο ως απόκριση στη γλυκόζη.....	6
Εικόνα 3. Τα μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα.....	7
Εικόνα 4. Ταξινόμηση του ΣΔ .....	8
Εικόνα 5. Ο φαύλος κύκλος του Σακχαρώδη Διαβήτη .....	11
Εικόνα 6. Τύποι διαβήτη MODY με βάση τα εμπλεκόμενα γονίδια .....	13
Εικόνα 7. Διαγνωστική διαδρομή: από τον νεογνικό διαβήτη, στον MODY και στους ΣΔ1 και ΣΔ2 .....	14
Εικόνα 8. Διαφορές των ενδοκρινικών κυττάρων του παγκρέατος και των ορμονών του στον DEP, σε σύγκριση με τους ΣΔ2 και ΣΔ1 .....	15
Εικόνα 9. Ο διαβήτης στις ενδοκρινοπάθειες. ....	16
Εικόνα 10. Μόλυνση β-παγκρεατικών κυττάρων από ιό και επαγωγή ειδικών αντισωμάτων.....	17
Εικόνα 11. Παγκόσμιος χάρτης πρόβλεψης ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη από το 2021 έως το 2045.....	19
Εικόνα 12. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του ΣΔ2.....	20
Εικόνα 13. Μοντέλο αναπαράστασης της καταστροφής ή της δυσλειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων σε όλους τους τύπους διαβήτη.....	21
Εικόνα 14. Μηχανισμός αυτοανοσίας του ΣΔ1.....	23
Εικόνα 15. Σημαντικοί γλυκαιμικοί βιοδείκτες.....	31
Εικόνα 16. Διάγραμμα συγκεντρώσεων αυτοαντισωμάτων των παγκρεατικών νησιδίων σε παιδί που αναπτύσσει ΣΔ1 .....	33
Εικόνα 17. Μοντέλο συσχέτισης ορισμένων βιοδεικτών ως μέθοδος διάγνωσης και διαχείρισης.....	37
Εικόνα 18. Μοριακοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.....	43
Εικόνα 19. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μακροαγγειακής νόσου στον ΣΔ.....	46
Εικόνα 20. Φυσιοπαθολογική σύνδεση του Σακχαρώδη Διαβήτη με την αρτιοσκλήρωση .	49
Εικόνα 21. Εσωτερική ανατομία του νεφρού.....	51
Εικόνα 22. Ανατομία και αγγειακό σύστημα νεφρώνα .....	53
Εικόνα 23. Σταδιοποίηση και διάγνωση της ΧΝΝ.....	57
Εικόνα 24. Ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ2 .....	61

Εικόνα 25. Οι μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές του νεφρικού σπειράματος στην ΔΝ.....	64
Εικόνα 26. Μοριακές οδοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΝ.....	68
Εικόνα 27. Γενετική στην παθογένεση της ΔΝ.....	71
Εικόνα 28. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΝ.....	82
Εικόνα 29. Οι κυριότεροι βιοδείκτες της ΔΝ και ο τρόπος δράσης τους.....	88
Εικόνα 30. Οι βασικοί μηχανισμοί των omics .....	89

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κατηγορίες αγγειακών επιπλοκών στον Σακχαρώδη Διαβήτη .....	41
Πίνακας 2. Γενετικές παραλλαγές σε όλο το γονιδίωμα που σχετίζονται με την διαβητική νεφροπάθεια.....	123

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔ1	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
PP	Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο
GLUT2/4	Πρωτεΐνη – μεταφορέας της γλυκόζης 2/4
InsR	Υποδοχέας ινσουλίνης
CSH	Μεταφορική πρωτεΐνη 1
IRS	Υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης
PI3K	Φωσφατιδυλνισιτόλη-3-κινάση
MAPK	Πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από μιτογόνο
Akt	Πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης
RAS	Οδός σηματοδότησης του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης
LADA	Λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων
MODY	Διαβήτης κατά την έναρξη ωρίμανσης των νέων
GCK	Γλυκοκινάση
HNF-1A/4A	Ηπατικός παράγοντας 1A/4A
INS	Ινσουλίνη
NEURO 1	Νευρογενής παράγοντας διαφοροποίησης 1
PDX1	Παγκρεατικός και δωδεκαδακτυλικός παράγοντας 1
PAX4	Μεταγραφικός παράγοντας 4
TNDN	Παροδικός νεογνικός διαβήτης
PNDM	Μόνιμος νεογνικός διαβήτης
DEP	Διαβήτης εξωκρινούς παγκρέατος
SARS-COV-2	Κορονοϊός τύπου 2 σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου

HLA	Ανθρώπινο γονίδιο λευκοκυτταρικού αντιγόνου
MHC	Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας
CD8+/4+	Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη – υποδοχέας των T-λεμφοκυττάρων
IA-2	Πρωτεϊνική φωσφατάση 2
GADAS	Αυτοαντισώματα αποκαρβοξυλάσης γλουταμικού οξέος
ICAS	Αυτοαντισώματα κυττάρων νησιδίων
IAAs	Αυτοαντισώματα ινσουλίνης
ZnT8	Διαμεμβρανικός μεταφορέας ψευδαργύρου 8
APCs	Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
TCF7L2	Μεταγραφικός παράγοντας 7 όμοιος με τον 2
PPARG	Υποδοχέας γ ενεργοποιούμενος από πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος
CDKAL1-	
CDKN2A/B	Γονίδια της οικογένειας των μεθυλοθειοτρανσφερασών
IGFBP2	Πρωτεΐνη 2 που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα της ινσουλίνης
KCNJ-	
KCNQ1	Γονίδια που συμμετέχουν στη λειτουργία των καναλιών Καλίου
CAPN10	Ανθρώπινο γονίδιο καλπαΐνης 10
FTO	Γονίδιο κετογλουταρικής διοξυγενάσης A
MTNR1B	Υποδοχέας μελατονίνης
GJA8	Γονίδιο που κωδικοποιεί την διαμεμβρανική πρωτεΐνη κονεξίνη
SLC18A2	Γονίδιο διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που μεταφέρει νευροδιαβιβαστές αμίνης
NRP2	Γονίδιο νευροπυλίνης
UMOD	Γονίδιο πρωτεΐνης των ούρων των θηλαστικών
TENM3	Μεταφορική γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζει την ανάπτυξη νευρώνων
FPG	Γλυκόζη νηστείας

OGTT	Δοκιμασία ανοχής στην γλυκόζη
HbA1C	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
1,5-AG	1,5-Ανιδρογλυκιδόλη
AAbs	Αυτοαντισώματα
IL-6/1b/17	Ιντερλευκίνες
TNF-a	Παράγοντας νέκρωσης όγκων a
HPLC	Χρωματογραφία υψηλής ανάλυσης
BCAAs	Αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας
AAAs	Αρωματικά αμινοξέα
a-/b- HB	α-/β- υδροξυβουτυρικό
mTOR	Οικογένεια πρωτεϊνικών κινασών (TORC1, HLF4E, P70S6K, MnK1/2, TORC2)
CD59	Γλυκοπρωτεΐνη – αναστολέας αντιδραστικής λύσης
GDF-15	Αυξητικός παράγοντας
TGF-b1	Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας –β1
CTGF	Αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού
P53	Ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη
SMAD-4	Γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη μετάδοσης χημικών σχημάτων
FOG2	Ανθρώπινος μεταγραφικός ρυθμιστής της αιμοποίησης / καρδιογέννεσης
ΔΑ	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
NPDR	Μη πολλαπλασιαστική Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
PDR	Πολλαπλασιαστική Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
DKD	Διαβητική νεφρική νόσος
ΔΝ	Διαβητική νεφροπάθεια
PKC	Πρωτεϊνική κίνηση

AGEs	Προσόντα αυξημένης γλυκοζυλίωσης
HDL	Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας
LDL	Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
RPF	Νεφρική ροή πλάσματος
AKI	Οξεία νεφρική νόσος
ACR	Αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης
ESRD	Νεφρική νόσος τελικού σταδίου
CVD	Καρδιαγγειακή νόσος
PAD	Περιφερική αρτηριακή νόσος
ROS	Αντιδραστικά είδη οξυγόνου
XNN/CKD	Χρόνια νεφρική νόσος
IGF1	Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1
SGLT2	Συμμεταφορέας γλυκόζης – Νατρίου
Ang-II	Αγγειοτενσίνη 2
PAI-1	Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1
AR	Αναγωγή της αλδόζης
GFAT	6 – φωσφορική φρουκτόζη
UDP-GlcNAc	Διφωσφορική ουριδίνη-N-ακετυλογλυκοζαμίνη
DAG	Διακυλογλυκερόλη
DHAP	Φωσφατάση της διυδροξυακετόνης
RAGES	Υποδοχείς προϊόντων αυξημένης γλυκοζυλίωσης
NF-Kb	Πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας
VEGF	Ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
ECM	Εξωκυτταρική μήτρα

AGTR1	Υποδοχέας 1 αγγειοτενσίνης 2
ACE	Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης
ALK1	Κινάση 1 φωσφορυλίωσης του SMAD
ACAB/ACC2	Ακετυλό-συνένζυμο α της καρβοξυλάσης 2
ADIPOQ	Γονίδιο αδιπονεκτίνης
EPO	Ερυθροποιητίνη
SHROOM3	Γονίδιο ρυθμιστικής πρωτεΐνης απαραίτητη για την νευροποίηση
ELMO1	Γονίδιο πρωτεΐνης που προωθεί την φαγοκυττάρωση
CpGs	Δινουκλεοτίδια κυτοσίνης – φωσφορικής γουανίνης
DNMTs	Μεθυλοτρανσφεράσες του DNA
UNC13B	Γονίδια επιθηλιακών κυττάρων του νεφρικού φλοιού που υπερκεράζεται στην υπεργλυκαιμία
RASAL1	Πρωτεΐνη – καταστολέας της λειτουργίας του RAS
H3/4	Ιστόνη 3/4
Sirt6	Αποακετυλάση ιστόνης
TIMP3	Αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας
LncRNA	Μακρά μη κωδικοποιητικά ριβονουκλεϊκά οξέα
miRNAs	Μικρά μη κωδικοποιητικά ριβονουκλεϊκά οξέα
circRNAs	Κυκλικά μη κωδικοποιητικά ριβονουκλεϊκά οξέα
MDRD	Εξίσωση τροποποίησης διατροφής στην νεφρική νόσο
CKD-EPI	Εξίσωση επιδημιολογίας της νεφρικής νόσου
KIM-1	Μόριο έκφρασης βλάβης 1
NGAL	Ουδετερόφιλη ζελατινάση
L-FABP	Ηπατική πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων



NAG	N-ακετυλό-β-D-γλυκοζαμινιδάση
GAG	Γλυκοζαμινογλυκάνες
L-PGDS	Συνθάση προσταγλανδίνης τύπου λιποκαλίνης D
8-DHdG	8-οξο-7,8-διυδρο-2-δεοξυγουανοσίνη
MCP1	Μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη 1
GLP-1	Ανταγωνιστής υποδοχέας πεπτιδίου 1
MEA (ACEi)	Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
ARB	Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης
RT-PCR	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), η οποία οφείλεται σε μειωμένη έκκριση της ορμόνης ινσουλίνης ή σε αντίσταση στην ινσουλίνη ή και τα δυο και οδηγεί με την πάροδο του χρόνου σε σοβαρές επιπλοκές σε διάφορους ιστούς και όργανα. Ο ΣΔ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, με κοινό εύρημα τη διαταραχή στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η παρουσία και ο βαθμός υπεργλυκαιμίας του ασθενή μπορεί να εμφανίζει διακυμάνσεις με την πάροδο του χρόνου, ανάλογα με το στάδιο της νόσου και τις πιθανές συννοσηρότητες. Για παράδειγμα μια ασθένεια θα μπορούσε να προκαλέσει μια πρόδρομη άμορφη διαβήτη (προδιαβήτης) χωρίς να εξελιχθεί σε ΣΔ.<sup>1</sup> Τα αίτια της συγκεκριμένης νόσου δεν είναι αρκετά σαφή, ωστόσο οι έρευνες καταδεικνύουν ότι ο μηχανισμός δημιουργίας της οφείλεται σε συνδυασμό τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Περίπου 422 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από την νόσο, ενώ 1,5 εκατομμύριο θάνατοι αποδίδονται σε αυτόν. Παράλληλα, ο διαβήτης είναι υπεύθυνος για 460.000 θανάτους εξαιτίας της πρόκλησης νεφρικής νόσου και περίπου για το 20% των θανάτων σχετιζόμενων με καρδιαγγειακά νοσήματα εξαιτίας των υψηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Οι παραπάνω αριθμοί αναδεικνύουν την συγκεκριμένη νόσο ως μια από τις σημαντικότερες απειλές της ανθρώπινης υγείας του τελευταίου αιώνα.<sup>2</sup>

### 1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης ή απλώς Διαβήτης είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή και σε συνδυασμό των δυο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) ο διαβήτης ορίζεται ως « μια χρόνια νόσος που προκύπτει από επίκτητη ή συγγενής ανεπάρκεια στην παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας ή από ελλιπή δράση της παραγόμενης ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα, που οδηγούν σε βλάβες σε διάφορα συστήματα οργάνων του σώματος και κυρίως στα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα.». Αν και η επίσημη ονομασία της νόσου αναφέρεται σε

διαταραχή των σακχάρων, ωστόσο συνδέεται και με προβλήματα στο μεταβολισμό άλλων βασικών συστατικών των τροφών, δηλαδή των λιπών και των πρωτεϊνών.<sup>3</sup>

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, η οποία είναι υπεύθυνη για αρκετές μεταβολικές διεργασίες, με βασικό ρόλο τη συμμετοχή της στην απορρόφηση της γλυκόζης από τα κύτταρα ώστε να εξασφαλίσουν την απαραίτητη ενέργεια που απαιτείται για την λειτουργία τους. Η ανάπτυξη του διαβήτη έχει βρεθεί ότι μπορεί να σχετίζεται με πολλές διαφορετικές παθολογικές αιτίες όπως η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων με επακόλουθη αδυναμία παραγωγής ινσουλίνης ή από ανωμαλίες που οδηγούν σε αντίσταση των ιστών στην δράση της. Επομένως, η βάση όλων των ανωμαλιών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης στους ιστούς. Η ανεπάρκεια αυτή οφείλεται σε ελλιπή έκκριση ινσουλίνης ή/και σε ελαττωμένη απόκριση των ιστών στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία των πολύπλοκων οδών της ορμονικής της δράσης. Τα παραπάνω δυο φαινόμενα συνήθως συνυπάρχουν στους ασθενείς, για αυτό και συχνά δεν είναι εφικτός ο καθορισμός της αιτίας που οδηγεί στην υπεργλυκαιμία.<sup>4</sup>

Η χρόνια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με ορισμένα συμπτώματα όπως κόπωση, πολυουρία, συνεχές αίσθημα δίψας, απώλεια βάρους, οφθαλμολογικά προβλήματα, ευαισθησία σε λοιμώξεις και ορισμένες φορές πολυφαγία. Ένα από τα πιο απειλητικά συμπτώματα του διαβήτη για τη ζωή του ασθενή είναι η υπεργλυκαιμία με κετοξέωση ή το μη κετοτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο.<sup>5</sup> Ορισμένες από τις μακροπρόθεσμες βλάβες του διαβήτη είναι η Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ), η Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) που μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και η νόσος των μικρών αγγείων που προκαλεί μη ιώμενα έλκη και τύφλωση. Τα παραπάνω συμπτώματα αποδίδονται σε μακροχρόνιες βλάβες και δυσλειτουργίες διαφόρων οργάνων, ιδιαίτερα των νεφρών, των ματιών, της καρδιάς, των νεύρων και των αιμοφόρων αγγείων, οι οποίες προκαλούνται από τα αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, τα κλινικά συμπτώματα του ΣΔ δεν είναι ενδεικτικά της αιτιολογίας της νόσου, όμως μπορούν να αναδείξουν το στάδιο στο οποίο βρίσκεται και την σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενή.<sup>6</sup>

## 1.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

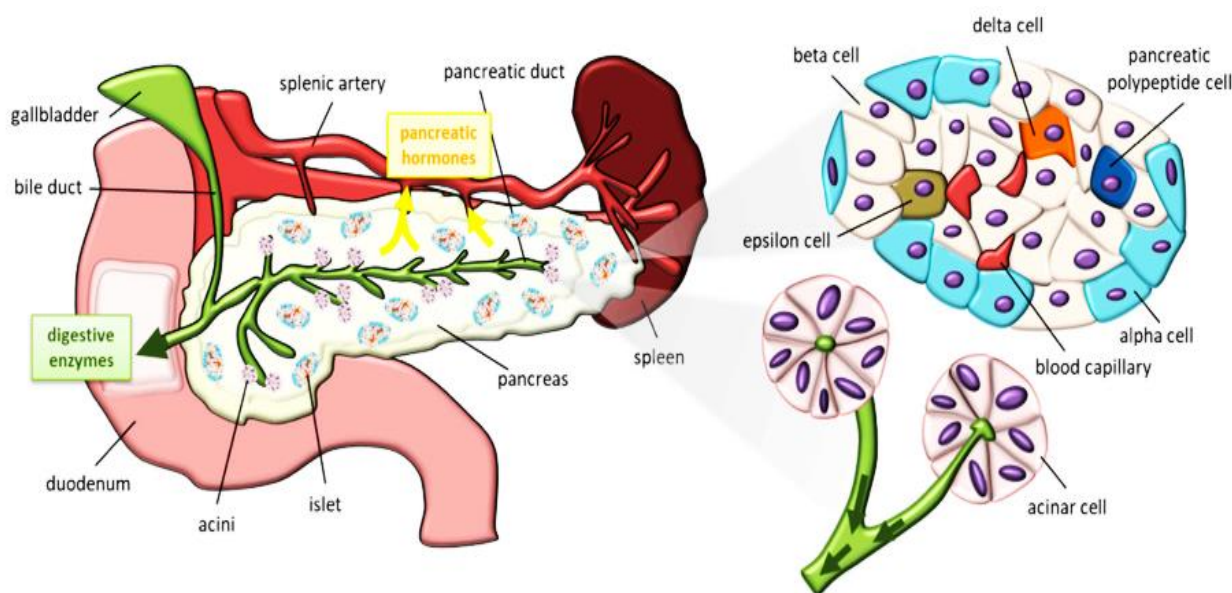
Το πάγκρεας είναι ένα οπισθοπεριτοναϊκό όργανο που λειτουργεί ως αδένας. Συγκεκριμένα, το πάγκρεας είναι ένας μαλακός και επιμήκης αδένας, λοβωτός, κιτρινωπού χρώματος, ο οποίος βρίσκεται πίσω από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα στον πυθμένα του υπερκοιλικού διαμερίσματος της κοιλιακής κοιλότητας. Το σχήμα του μοιάζει με σφύρα, έχει μήκος 12 – 15cm και πάχος 2,5cm, ενώ το βάρος του είναι 85 – 100g. Διακρίνεται ανατομικά σε 3 μοίρες: κεφαλή, σώμα και ουρά. Η κεφαλή του βρίσκεται προς τα δεξιά μέσα στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου ενώ το σώμα και η ουρά διατρέχουν την σπονδυλική στήλη και την αορτή και καταλήγουν στην πύλη του σπλήνα. Η βαθιά θέση του παγκρέατος σε συνδυασμό με την παρουσία των υπολοίπων οργάνων που βρίσκονται στο πρόσθιο μέρος του το καθιστούν απρόσιτο κατά την φυσική εξέταση.<sup>7</sup>

Το πάγκρεας είναι ένας μικτός αδένας, δηλαδή διαθέτει εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία, καθώς παράγει σημαντικούς πεπτικούς παράγοντες αλλά και ορμόνες. Η εξωκρινής λειτουργία του αδένος πραγματοποιείται από το 95% των κυττάρων της παγκρεατικής μάζας, τα οποία μοιάζουν με πολυάριθμα εκκριτικά κυστίδια και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή, αποθήκευση και έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων. Ο κύριος εξωκρινής πόρος του αδένος που τον διατρέχει κατά μήκος του ονομάζεται « πόρος του Wirsung», ο οποίος ενώνεται με την απόληξη του χοληδόχου πόρου και καταλήγουν στο φύμα του Vater στον αυλό του δωδεκαδάκτυλου. Επίσης, διαθέτει έναν βοηθητικό πόρο που περνά από το πάνω μέρος της κεφαλής και καταλήγει στο φύμα Santorini του δωδεκαδακτύλου. Οι δυο αυτοί πόροι εκκρίνουν το παγκρεατικό υγρό το οποίο διαθέτει διάφορα παγκρεατικά ένζυμα που συμμετέχουν στην πέψη των πρωτεϊνών, των λιπών και των υδατανθράκων της τροφής.<sup>8</sup>

Η ενδοκρινής λειτουργία του παγκρέατος περιλαμβάνει μόλις το 2% των κυττάρων της παγκρεατικής μάζας τα οποία ονομάζονται παγκρεατικές νησίδες ή νησίδια Langerhans και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και έκκριση ορμονών όπως η ινσουλίνη, η προινσουλίνη, η αμυλίνη, το C – πεπτίδιο, η σωματοστατίνη, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και η γλυκαγόνη. Οι νησίδες είναι σφαιρικές ή ελλειψοειδείς και εμφανίζονται πυκνότερα στην ουρά του παγκρέατος σε σχέση με τις υπόλοιπες μοίρες, αν και αποσυνόμενα νησίδια μπορούν να εντοπιστούν διασκορπισμένα σε όλα τα τμήματα του αδένος. Τα κύτταρα των νησιδίων της ενδοκρινούς παγκρεατικής μοίρας σε έναν ενήλικα άνθρωπο είναι περίπου 1.000,000 και διακρίνονται σε 4 κύριους τύπους: τα κύτταρα - α που παράγουν γλυκαγόνη (15–20%), τα β –

κύτταρα που παράγουν την ινσουλίνη και αμυλίνη (65-80%), τα PP κύτταρα που παράγουν τα παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (pp – pancreatic polypeptide) (3-5%), τα δ – κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη (3-10%) και τα ε-κύτταρα που παράγουν γκρελίνη (ghrelin <1%).<sup>9</sup>

Η ινσουλίνη ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, ενώ η γλυκαγόνη προκαλεί την απελευθέρωση γλυκόζης από τα κύτταρα στο αίμα. Η σωματοστατίνη επιβραδύνει την παραγωγή της ινσουλίνης και άλλων ενδοκρινών ορμονών, ενώ αντίθετα η αμυλίνη βοηθάει το έργο της ινσουλίνης κυρίως όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης δεν επαρκούν για το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Τέλος το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο αναστέλλει την δράση της σωματοστατίνης και της ινσουλίνης και η γκρελίνη διεγείρει την όρεξη γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως «ορμόνη της πείνας».<sup>10,11</sup>



Εικόνα 1. Δομή του παγκρέατος. Απεικόνιση της εξωκρινούς (αριστερά) και ενδοκρινούς (δεξιά) μοίρας.<sup>10</sup>

### 1.2.1. ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που αποτελείται από 51 αμινοξέα και απαραίτητη για την ομοιόσταση της γλυκόζης στον οργανισμό καθώς είναι η μοναδική που μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση της στο αίμα. Τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης, η οποία αρχικά συντίθεται ως προ-προινσουλίνη, δηλαδή ένα πεπτίδιο 110 αμινοξέων. Μετά την παραγωγή της, η προ-προινσουλίνη υφίσταται μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις με την συμμετοχή πολλών πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο ώστε να μετατρέπεται σε προϊνσουλίνη. Στη συνέχεια η προϊνσουλίνη οδηγείται στο

σύμπλεγμα Golgi, εισέρχεται μέσα σε ανώριμα εκκριτικά κυστίδια και απομακρύνεται από αυτήν το ενδιάμεσο πεπτίδιο (C-πεπτίδιο) ώστε να πάρει την τελική της διαμόρφωση, την ινσουλίνη. Μετά την ωρίμανση της η ινσουλίνη αποτελείται πλέον από δυο πεπτίδια (α και β-πεπτίδιο αντίστοιχα) που συγκρατούνται μεταξύ τους με δυο δισουλφιδικούς δεσμούς και αποθηκεύεται μέσα σε κυστίδια έως ότου ενεργοποιηθεί η απελευθέρωση της.

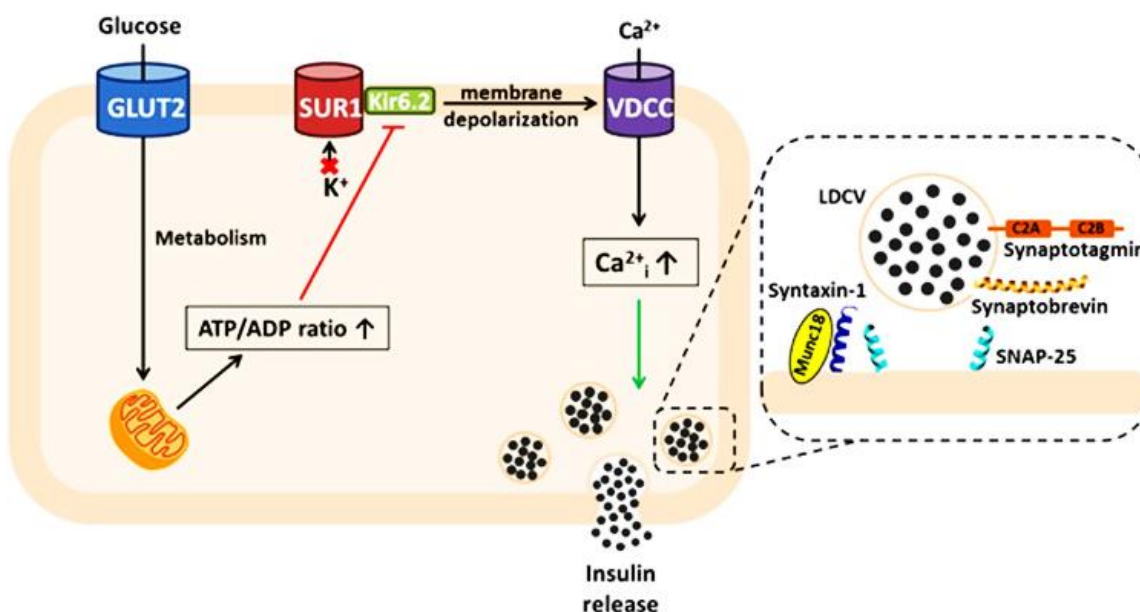
Ο κυριότερος ρόλος της ινσουλίνης είναι τριπλός: μετά την απελευθέρωση της από τα β-παγκρεατικά κύτταρα σκοπός της είναι να φτάσει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στο ήπαρ, τον λιπώδη ιστό και τους σκελετικούς μύες. Στο ήπαρ η ινσουλίνη συμβάλει στην είσοδο της γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα ώστε να μετατραπεί σε γλυκογόνο, λιπαρά οξέα και τρυγλυκερίδια. Στους σκελετικούς μύες διευκολύνει την πρόσληψη γλυκόζης και αμινοξέων από το αίμα ώστε η γλυκόζη να χρησιμοποιηθεί στη γλυκόλυση για την αναπαραγωγή ενέργειας με τη μορφή ATP, ενώ τα αμινοξέα για την σύνθεση πρωτεϊνών. Επίσης η γλυκόζη μπορεί να μετατραπεί σε γλυκογόνο και να αποθηκευτεί ως ενεργεία σε περιόδους ελλείματος. Τέλος στον λιπώδη ιστό η ινσουλίνη συμβάλει στην πρόσληψη λιπαρών οξέων τα οποία θα μετατραπούν σε τρυγλυκερίδια και θα λειτουργούν ως αποθήκες ενέργειας.<sup>12</sup>

### 1.2.2. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Γενικά η συγκεκριμένη ορμόνη αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών στους ιστούς που είναι ευαίσθητη σε ινσουλίνη. Η έκκρισή της ινσουλίνης προκαλείται κυρίως από την γλυκόζη, αν και μπορεί επίσης να αυξηθεί και από άλλους παράγοντες όπως αμινοξέα, λιπαρά οξέα και ορμόνες (γαστρίνη, εντερογλυκαγόνη κ.α.). Όταν αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, τα β-κύτταρα προσλαμβάνουν τα μόρια της γλυκόζης μέσω του μεταφορέα γλυκόζης GLUT2, ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη – μεταφορέας που λειτουργεί ως αισθητήρας γλυκόζης για τα β-κύτταρα.<sup>12</sup> Η φωσφορυλίωση της γλυκόζης πραγματοποιείται από το ένζυμο γλυκοκινάση και αποτελεί το πρώτο βήμα του μεταβολισμού της. Η γλυκοκινάση παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης διότι λειτουργεί ως αισθητήρας γλυκόζης των β-κυττάρων αλλά και των ηπατικών και των νευροενδοκρινών κυττάρων. Η γλυκοκινάση δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας της γλυκόζης στα ηπατικά κύτταρα και διευκολύνει τη σύνθεση γλυκογόνου συμβάλλοντας έτσι στην μείωση της γλυκόζης στο αίμα.<sup>13</sup>



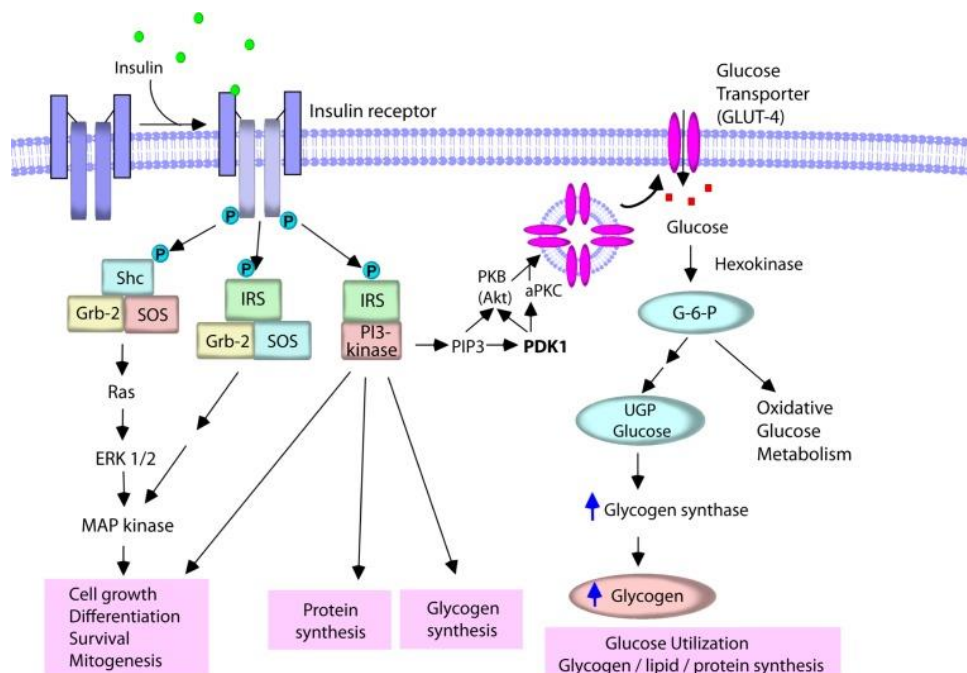
Μετά την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο ενεργοποιείται ο καταβολισμός της μέσω αύξησης της ενδοκυτταρικής αναλογίας ATP-ADP, οι οποίοι με την σειρά της οδηγεί σε κλείσιμο των διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  που εξαρτώνται από το ATP στην κυτταρική μεμβράνη. Με αυτόν τον τρόπο η μεμβράνη εκπολώνεται και ανοίγουν οι διάυλοι  $\text{Ca}^{2+}$  επιτρέποντας τα να εισέλθουν στο κύτταρο. Η αύξηση του ενδοκυτταρικού  $\text{Ca}^{2+}$  πυροδοτεί την εξωκυττάρωση της ινσουλίνης δηλαδή την σύντηξη των κυστιδίων που περιέχουν την ινσουλίνη. Ωστόσο μόνο ένα μικρό κλάσμα των κυστιδίων υφίσταται εξωκυττάρωση ακόμη και σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης.<sup>14,15</sup>



Εικόνα 2. Η απελευθέρωση της ινσουλίνης από β-παγκρεατικό κύτταρο ως απόκριση στη γλυκόζη<sup>15</sup>

Μετά την έκκριση της από τα β-κύτταρα, η ινσουλίνη κυκλοφορεί μέσα στον οργανισμό και συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς ινσουλίνης (InsR) πάνω στις μεμβράνες των κυττάρων στόχων. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης είναι ένα ετεροδιμερές ( $\alpha_2\beta_2$ ) υψηλής συγγένειας με το μόριο της ινσουλίνης και η μεταξύ τους σύνδεση έχει ως αποτέλεσμα την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα και τη φωσφορυλίωση ορισμένων ενδοκυτταρικών υποστρωμάτων του, δηλαδή των πρωτεϊνών SHC και IRS με άμεσο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση δυο σηματοδοτικών οδών, δηλαδή την οδό φωσφοινόσιτιδο3-κινάσης (PI3K)/πρωτεϊνικής κινάσης B και την οδό πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιημένης από μιτογόνο (MAPK). Η φωσφορυλίωση του IRS προκαλεί ενεργοποίηση του PI3K (φωσφατιδυλινοσιτόλη-3-κινάση) η οποία με την σειρά της οδηγεί στην δημιουργία πολυφωσφοινοσιτιδίων και στην αλληλεπίδραση τους με πρωτεϊνικές

κινάσες ώστε τελικά να ενεργοποιηθεί η κινάση Akt. Η συγκεκριμένη οδός σηματοδότησης ρυθμίζει την μετατόπιση του ευαίσθητου στην ινσουλίνη μεταφορέα γλυκόζης 4 (GLUT4) πάνω στην μεμβράνη των μυικών και λιπωδών κυττάρων ώστε να διευκολυνθεί η πρόσληψη γλυκόζης. Παράλληλα, η φωσφορυλίωση του ενδοκυτταρικού υποστρώματος SHC οδηγεί σε ενεργοποίηση της οδού RAS, η οποία λειτουργεί ως μοριακός διακόπτης μετατρέποντας την φωσφορυλιωμένη τυροσίνη σε καταρράκτη κινάσης σερίνης μέσω ενεργοποίησης της οδού MAPK. Η ενεργοποίηση της οδού MAPK προάγει την κυτταρική διαίρεση, την σύνθεση πρωτεϊνών και την κυτταρική ανάπτυξη.<sup>16</sup>



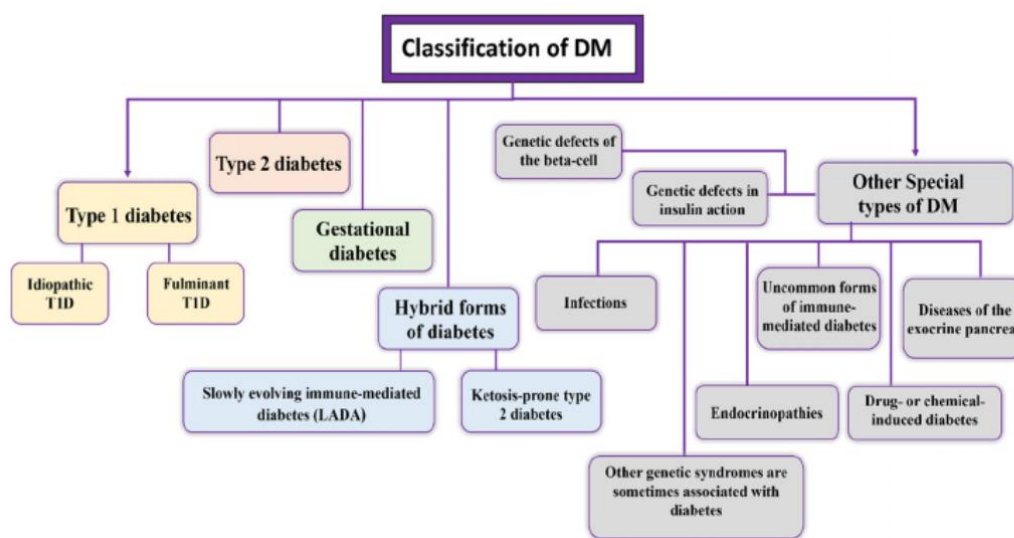
Εικόνα 3. Τα μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης στα β-κύτταρα.<sup>17</sup>

Συμπερασματικά ο μηχανισμός έκκρισης της ινσουλίνης και η ακεραιότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων είναι μια περίπλοκη συνθήκη που απαιτεί μεγάλη ακρίβεια, ώστε να επιτρέπεται στον οργανισμό να ανταποκρίνεται στις μεταβολικές του ανάγκες. Επομένως η διακοπή ή η δυσλειτουργία των νησιδίων επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης είτε μέσω κακής ρύθμισης της απελευθέρωσης της ινσουλίνης είτε μέσω αποτυχίας της ινσουλίνης να ευαισθητοποιήσει τα κύτταρα να προσλάβουν την γλυκόζη (αντίσταση στην ινσουλίνη) και οδηγεί στην ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας τύπων σακχαρώδη διαβήτη.<sup>18 18</sup>



### 1.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο ΣΔ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια ως ασθένεια με πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς δημιουργίας και με μια μεγάλη ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων επομένως η ταξινόμηση της νόσου σε τύπους μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και κατ' επέκταση στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της. Ο ΣΔ ταξινομείται σε διαφορετικούς τύπους όπως ο Διαβήτης τύπου 1(ιδιοπαθής και πυρηνικός), ο Διαβήτης τύπου 2, ο Διαβήτης κύησης και διάφορες ακόμη Υβριδικές μορφές και Ειδικοί τύποι.<sup>19</sup>



Εικόνα 4. Ταξινόμηση του ΣΔ. Οι διαφορετικοί τύποι και υποτύποι του διαβήτη.<sup>19</sup>

#### 1.3.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ο ΣΔ1 είναι μια διαταραχή του ενδοκρινικού συστήματος κατά την οποία τα β-κύτταρα του παγκρέατος εμφανίζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, συνήθως εξαιτίας της αυτοάνοσης καταστροφής τους. Το αποτέλεσμα της μειωμένης έκκρισης της ινσουλίνης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία που συνοδεύεται από κετοξέωση. Ο ΣΔ1 εμφανίζει ετερογένεια τόσο στα γενετικά όσο και στα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, γι' αυτό και απαιτείται εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενή. Τα άτομα με ΣΔ1 είναι απαραίτητο να αντικαθιστούν την ινσουλίνη που τους λείπει με πολλαπλές εγχύσεις της ορμόνης καθημερινά διότι η έλλειψη της ινσουλίνης οδηγεί σε κετοξέωση που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για την ζωή του ασθενούς.<sup>20</sup>

Στο συγκεκριμένο τύπο εμφανίζεται μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης τουλάχιστον δυο χρόνια πριν εμφανιστούν συμπτώματα και διαγνωστεί. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-παγκρεατικών κυττάρων μπορεί να διαρκεί για μήνες ή χρόνια οδηγώντας έως και σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Είναι συχνό, μετά τη διάγνωση της, να εμφανίζεται μια επιταχυνόμενη μείωση στην απόκριση των ιστών σε ινσουλίνη και με την πάροδο των χρόνων τελικά η παραγωγή της ορμόνης να είναι ελάχιστη έως και μηδενική στον συγκεκριμένο τύπο, τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα του ατόμου είναι στα υψηλότερα του φυσιολογικού εύρους. Η ελλειμματική παραγωγή ινσουλίνης εμφανίζεται πιο συχνά όταν η έναρξη της νόσου γίνεται κατά την ενήλικη ζωή εν αντιθέσει με πιο πρόωμη έναρξη, ενώ αντίθετα σε μικρότερες ηλικίες είναι συχνότερη η κετοξέωση.<sup>21</sup>

Εξαιτίας της ετερογένειας που εμφανίζει ο συγκεκριμένος τύπος μπορεί να διαφοροποιηθεί σε δυο υποτύπους, τον Ιδιοπαθή ΣΔ1 και τον Πυρηνικό ΣΔ1.<sup>22</sup>

- Ο Ιδιοπαθής ΣΔ1 (Idiopathic T1D) είναι μια παραλλαγή του ΣΔ1, οι οποίοι δεν οφείλονται σε αυτοάνοσια, αλλά εμφανίζουν τα τυπικά κλινικά συμπτώματα του ΣΔ1 όπως η διαβητική κετοξέωση και η ανεπάρκεια ινσουλίνης. Ωστόσο η μετέπειτα κλινική πορεία των ασθενών είναι πιο κοντά σε αυτήν του ΣΔ2. Εάν και η παθογένεση της συγκεκριμένης παραλλαγής δεν έχει αποσαφηνιστεί διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι πιθανώς σχετίζεται με λιποτοξικότητα, τοξικότητα γλυκόζης ή με μεταγραφικούς παράγοντες που συμμετέχουν σε συγκεκριμένα μεταβολικά μονοπάτια. Η παραλλαγή αυτή εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα Ασιατικής ή Αφρικανικής καταγωγής.<sup>23,24</sup>
- Ο Πυρηνικός ΣΔ1 (Fulminant T1D) είναι ένας υποτύπος του ΣΔ1 που εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 2000 και παρουσιάζει παρόμοια χαρακτηριστικά με τον ιδιοπαθή, χωρίς ωστόσο να υπάρχει μεσολάβηση του ανοσοποιητικού συστήματος στην δημιουργία του. Στους περισσότερους ασθενείς εμφανίζεται πολύ γρήγορα και παρατηρείται σχεδόν παντελής έλλειψη λειτουργικότητας των παγκρεατικών κυττάρων-β, με αποτέλεσμα την παύση παραγωγής ινσουλίνης σε πολύ ταχύ διάστημα. Για τον λόγο αυτό, η νόσος επιδεινώνεται ταχέως με συνέπεια οι ασθενείς πολύ συχνά να καταλήγουν. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ενώ εμφανίζεται αυξημένη ανοσοβιολογική αντίδραση στον οργανισμό των ασθενών, δεν υπάρχει διακριτός σχηματισμός αντισωμάτων.<sup>25</sup>

### 1.3.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

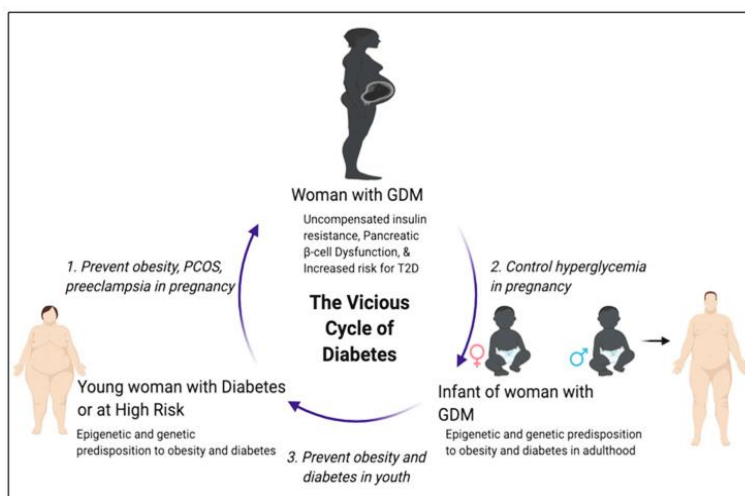
Ο ΣΔ2 είναι μια ετερογενής νόσος που οφείλεται σε δυο βασικούς παράγοντες, την ελαττωμένη παραγωγή ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα και συνδυάστηκα την αδυναμία απόκρισης των ιστών στην ινσουλίνη (αντίσταση στην ινσουλίνη). Είναι γνωστό ότι η ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης επιτυγχάνεται μέσω της φυσιολογικής έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, ένας από τους μηχανισμούς δημιουργίας του ΣΔ2 σχετίζεται με την αδυναμία των β-κυττάρων να εκκρίνουν της επαρκείς ποσότητες ινσουλίνης που απαιτούνται από τον οργανισμό. Ως εκ τούτου απαιτείται ένα πολύ αυστηρό πρόγραμμα παραγωγής και απελευθέρωσης ινσουλίνης, στο οποίο περιλαμβάνονται μια μεγάλη ποικιλία μοριακών μηχανισμών και μεταβολικών οδών. Γι' αυτό, η εμφάνιση δυσλειτουργιών ή διαταραχών στους παραπάνω μηχανισμούς οδηγούν σε ανισορροπία του μεταβολισμού της ινσουλίνης.<sup>26</sup> Παράλληλα, στους ασθενείς παρατηρείται μειωμένη ικανότητα ρύθμισης της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και μειωμένη μεταφορά της στους υποδοχείς της, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να ξεκινήσει η αποικοδόμηση της. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η αδυναμία ελέγχου των σακχάρων στο αίμα και τελικά η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.

Ο ΣΔ2 έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και στην μεταξύ τους αλληλεπίδραση. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης του συγκεκριμένου τύπου είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, το ιστορικό της οικογένειας όσον αφορά τον διαβήτη και γενικότερα του σύγχρονου τρόπου ζωής. Επίσης, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι σε ορισμένες φυλετικές ή εθνοτικές ομάδες (π.χ. Αφροαμερικάνων και Λατίνων) εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα, χωρίς ωστόσο να έχει προσδιοριστεί ο ακριβής λόγος.<sup>27</sup>

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ο σημαντικότερος παράγοντας ανάπτυξης της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι η παχυσαρκία και συγκεκριμένα η εναπόθεση λίπους περιμετρικά του ήπατος, των μυών και σε ορισμένες περιπτώσεις στο πάγκρεας. Η συσσώρευση του λίπους στο πάγκρεας μπορεί να οδηγήσει στην μείωση της λειτουργικότητας των β-παγκρεατικών κυττάρων, στην δημιουργία φλεγμονής και τελικά στην απόπτωση τους. Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί αποδεικνύεται ότι η μειωμένη λειτουργικότητα των β-κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε μείωση ή εξάντληση των β-κυττάρων ή ακόμη και σε αποδιαφοροποίηση τους ή διαφοροποίησης τους σε άλλους κυτταρικούς τύπους. Ωστόσο είναι θετικό το γεγονός ότι σε ορισμένους ασθενείς εμφανίζεται αναστρέψιμη η δυσλειτουργία των συγκεκριμένων κυττάρων γεγονός που οδηγεί σε ύφεση της νόσου.<sup>28</sup>

### 1.3.3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) και την Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO), ο ΣΔΚ είναι μια από τις πιο σημαντικές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστεί στις γυναίκες κατά τη διάρκεια του δεύτερου ή του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, χωρίς να προϋπάρχει στη μητέρα διάγνωση διαβήτη πριν την σύλληψη. Είναι πολύ συχνό φαινόμενο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης να αναπτύξει η μητέρα δυσανεξία στην γλυκόζη και να οδηγηθεί σε υπεργλυκαιμία. Εάν και η αιτιολογία της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ο πιο σημαντικός παράγοντας δημιουργίας της είναι οι ορμονικές διαταραχές εξαιτίας της κύησης που επηρεάζουν την απόκριση των ιστών στην ινσουλίνη και την λειτουργικότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων. Οι παράγοντες που φαίνεται να ελλοχεύουν τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΔΚ είναι το αυξημένο βάρος και η κακή διατροφή της μητέρας, οι ελλείψεις θρεπτικών συστατικών, η προχωρημένη ηλικία και η γενετική προδιάθεση της μητέρας για εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλες ασθένειες όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.<sup>29</sup>



Εικόνα 5. Ο φαύλος κύκλος του Σακχαρώδη Διαβήτη: Η γενική παθολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη της κύησης.<sup>30</sup>

Οι ασθενείς με ΣΔΚ συχνά κινδυνεύουν από προεκλαμψία, αυτόματη αποβολή, ενώ το βρέφος από μακροσωμία, δυστοκία ώμου, νεογνική υπογλυκαιμία, ίκτερο και προγεννητική θνησιμότητα. Συνήθως, ο ΣΔΚ υποχωρεί μετά τον τοκετό ωστόσο η μητέρες κινδυνεύουν να εμφανίσουν μελλοντικά ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο, ενώ το παιδί κινδυνεύει από μελλοντική παχυσαρκία. Τα τελευταία χρόνια έχουν εγκριθεί ως θεραπεία κάποια υποκατάστατα

ινσουλίνης, όμως η πιο επιτυχής θεραπευτική προσέγγιση του ΣΔΚ είναι η παρέμβαση στον τρόπο ζωής της εγκυμονούσας (διατροφή και σωματική άσκηση).<sup>30</sup>

### 1.3.4. ΥΒΡΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τα τελευταία χρόνια εμφανίζονται όλο και συχνότερα περιπτώσεις ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, οι οποίοι έχουν κοινά χαρακτηριστικά τόσο με τον ΣΔ1 όσο και με τον ΣΔ2, χωρίς ωστόσο να μπορούν να κατηγοριοποιηθούν απόλυτα σε κάποιον συγκεκριμένο τύπο από τους δυο παραπάνω. Εξαιτίας αυτού η επιστημονική κοινότητα χρησιμοποιεί για την διάκριση τους μια νέα κατηγορία διαβήτη που τις αποκαλεί «υβριδικές μορφές διαβήτη».<sup>19</sup>

Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται ο Λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων και ο Διαβήτης τύπου 2 επιρρεπής σε κέτωση.

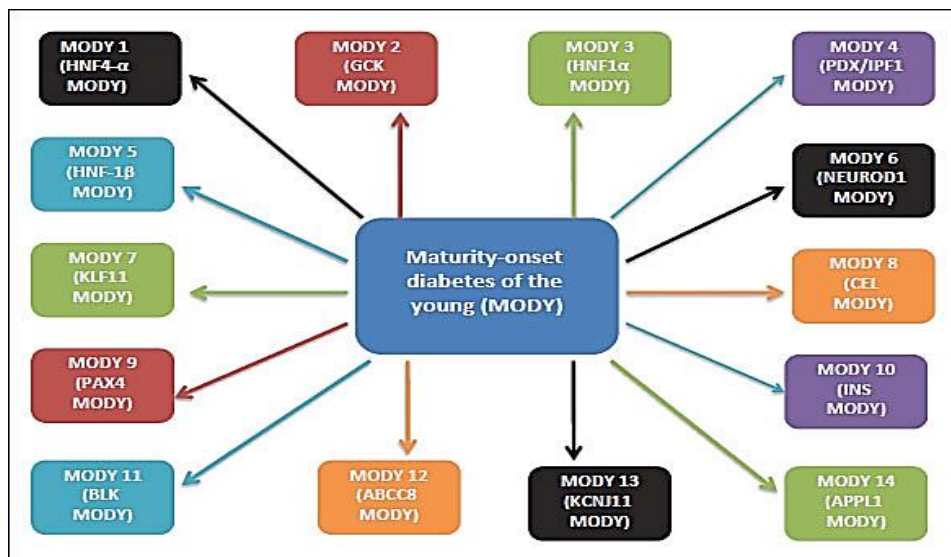
- Ο Λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων (LADA – Latent Autoimmune Diabetes of Adults) είναι μια μορφή διαβήτη αργά εξελισσόμενη η οποία προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα κατά την ενήλικη ζωή και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων του παγκρέατος. Οι ασθενείς με LADA εμφανίζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με τους ασθενείς που πάσχουν τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη ο LADA κατατάσσεται ως ΣΔ1 με πιο αργή εξέλιξη ενώ ο Π.Ο.Υ., τον θεωρεί κλινικά παρόμοιο με τον διαβήτη ΣΔ2, για αυτό και χαρακτηρίζεται ως ένας υβριδικός τύπος διαβήτη. Τα κριτήρια διάγνωσης του LADA περιλαμβάνουν την εμφάνιση του σε άτομα ηλικίας άνω των 30 ετών, την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των β-παγκρεατικών κυττάρων και την μη αναγκαιότητα χορήγησης ινσουλίνης τους πρώτους 6 μήνες μετά την διάγνωση. Η αιτιολογία του συγκεκριμένου τύπου δεν είναι ξεκάθαρη όμως οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν συγκεκριμένες ανοσορυθμιστικές λειτουργίες.<sup>31</sup>
- Ο Διαβήτης τύπου 2 επιρρεπής σε κέτωση είναι μια νέα μορφή διαβήτη που εμφανίστηκε τα τελευταία είκοσι χρόνια σε πληθυσμούς της υποσαχάριας Αφρικής και σε Αφροαμερικάνους, με βασικό χαρακτηριστικό την διαβητική κετοξέωση χωρίς ανοσολογικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 1. Τα άτομα που εμφανίζουν τον συγκεκριμένο τύπο για πολλά χρόνια δεν απαιτούν την χορήγηση ινσουλίνης όπως συμβαίνει στο ΣΔ2. Επομένως η αδυναμία καθορισμού της παθοφυσιολογίας του οδήγησε τον Π.Ο.Υ., να τον ταξινομήσει ως διαβήτη

τύπου 1B, ενώ άλλοι επιστήμονες ως ένα ξεχωριστό τύπο διαβήτη με την ονομασία ΣΔ επιρρεπής σε κέτωση.<sup>32</sup>

### 1.3.5. ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

#### ➤ Γενετικά ελαττώματα της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων

1. Ένας μονογενής τύπος διαβήτη είναι ο διαβήτης εμφάνισης κατά την έναρξη ωρίμανσης των νέων (MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young), ο οποίος αποτελεί ένα σύνολο κληρονομικών διαταραχών μη αυτοάνοσου σακχαρώδους διαβήτη και σχετίζεται με μη φυσιολογική λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων. Η εμφάνιση του ξεκινά σε νεαρή ηλικία συνήθως πριν τα 25 έτη και χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης, χωρίς προβλήματα στη δράση της. Στο 50–90% των περιπτώσεων, οι ασθενείς δέχονται λανθασμένη διάγνωση ως διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, διότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο κλινικό κριτήριο για τη διάγνωση του MODY. Επομένως σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση διαβήτη τύπου 1 με αρνητικά αντισώματα και σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση διαβήτη τύπου 2 που δεν παρουσιάζουν παχυσαρκία και ακάνθωση πρέπει να πραγματοποιείται ειδικευόμενος γενετικός έλεγχος για να εντοπιστούν τυχόν μεταλλάξεις που είναι γνωστό ότι οδηγούν σε MODY.<sup>33</sup>



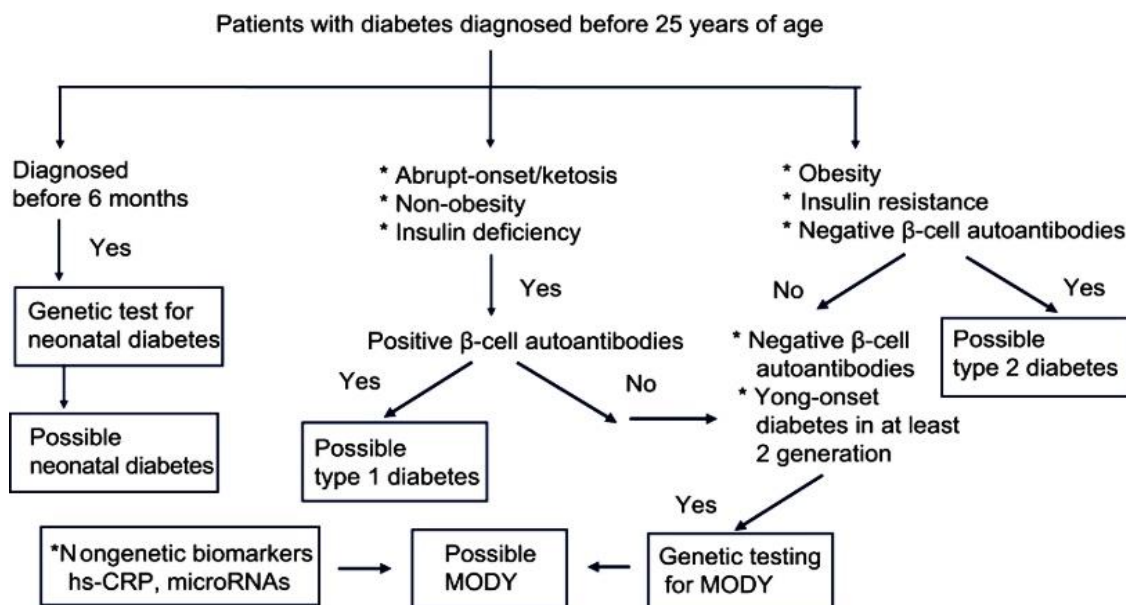
Εικόνα 6. Τύποι διαβήτη MODY με βάση τα εμπλεκόμενα γονίδια.<sup>33</sup>

Ο MODY είναι αυτοσωμική επικρατής ασθένεια, γι αυτό και η παρουσία ενός μόνο μεταλλαγμένου αλληλόμορφου είναι αρκετό για να εμφανίσει την ασθένεια το άτομο. Έχουν



εντοπιστεί πολλά γονίδια που οι μεταλλάξεις τους έχουν συνδεθεί με εμφάνιση MODY συμπεριλαμβανομένου μεταλλάξεις στα γονίδια GCK (Γλυκοκινάση), HNF-1A & -4A (Ηπατικός παράγοντας 1A & 4A), INS (Ινσουλίνη), NEURO 1(Νευρογενής παράγοντας διαφοροποίησης 1), PDX1 (Παγκρεατικός και δωδεδακτυλικός παράγοντας 1) , PAX4 (μεταγραφικός παράγοντας 4), και άλλα, τα οποία φέρεται να επηρεάζουν την παραγωγή της ινσουλίνης και άρα το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η πολυμορφικότητα της νόσου έχει ως αποτέλεσμα να ακολουθείται διαφορετική θεραπεία στον ασθενή ανάλογα με την γονιδιακή μετάλλαξη που την προκαλεί.<sup>34</sup>

2. Ο παροδικός (TNDN – permanent neonatal diabetes) και ο μόνιμος (PNDM – transient neonatal diabetes), νεογνικός διαβήτης είναι άλλοι δυο τύποι μονογονικού διαβήτη που οφείλονται σε μεταλλάξεις στα χρωμοσώματα 6 και 11 αντίστοιχα. Ο νεογνικός εμφανίζεται συνήθως στους πρώτους 6 μήνες της ζωής του ατόμου και μπορεί μετά από λίγο καιρό να εξαφανιστεί ή να αποτελεί πλέον μόνιμη διαταραχή του νεογνού.<sup>35</sup>



Εικόνα 7. Διαγνωστική διαδρομή: από τον νεογνικό διαβήτη, στον MODY και στους ΣΔ1 και ΣΔ2<sup>36</sup>

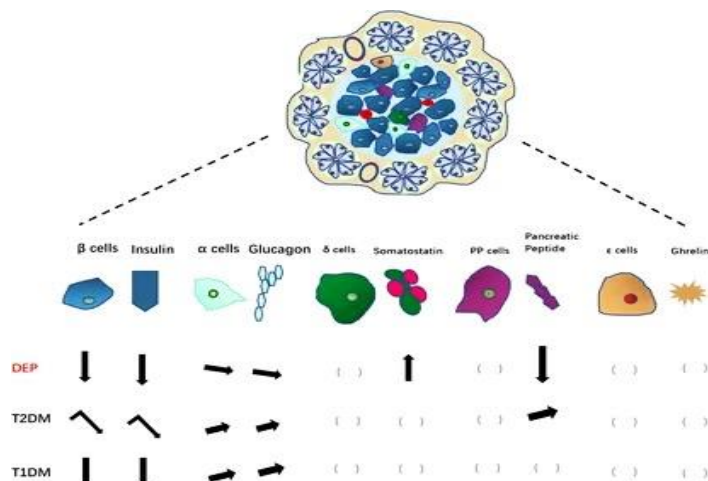
### ➤ Γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν την δράση της ινσουλίνης.

Έχει περιγράψει μια μεγάλη ποικιλία γονιδιακών μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη δράση των υποδοχέων της ινσουλίνης με αποτέλεσμα τα άτομα που τις φέρουν να οδηγούνται στο σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης ανήκουν στην κατηγορία των κινασών τυροσίνης. Η συγκεκριμένη κατηγορία έχει την ικανότητα να προσδένεται με τα

μόρια της ινσουλίνης και να επιτρέπει μέσω μιας σειράς χημικών αντιδράσεων την ενεργοποίηση της μεταφοράς της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στην έκφραση του υποδοχέα, παρεμπόδιση της μεταφοράς του υποδοχέα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη ή αδυναμία δέσμευσης ινσουλίνης, με άμεση συνέπεια την εμφάνιση διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, όπως την αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης, την ήπια αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, ακόμη και διαβήτη. Επιπλέον συμπτώματα αυτών των μεταλλάξεων μπορεί να είναι η ακάνθωση, η αρενοποίηση των γυναικών, η εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών και άλλα.<sup>37</sup>

### ➤ Ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος

Τα τελευταία χρόνια μια νέα μορφή διαβήτη θεωρείται ο «διαβήτης εξωκρινούς παγκρέατος – DEP – Diabetes of Exocrine Pancreas», ο οποίος εμφανίζει διαφορές από τον ΣΔ1 και ΣΔ2 (εικόνα 5) διότι αναπτύσσεται εξαιτίας βλαβών του παγκρέατος. Η χρόνια παγκρεατίτιδα, ο καρκίνος του παγκρέατος, η φλεγμονή και η παγκρεατεκτομή μπορούν να οδηγήσουν σε εξωκρινή ανεπάρκεια του παγκρέατος και σε καταστροφή ενδοκρινών και εξωκρινών κυττάρων του που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στην πρόκληση διαβήτη. Συγκεκριμένα, η παγκρεατική νόσος μπορεί να δημιουργήσει εκτεταμένη βλάβη στα νησίδια Langerhans και δυσλειτουργία των β-κύτταρων, χωρίς εκτεταμένες βλάβες. Ωστόσο, η παθογένεση του DEP δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>38</sup>

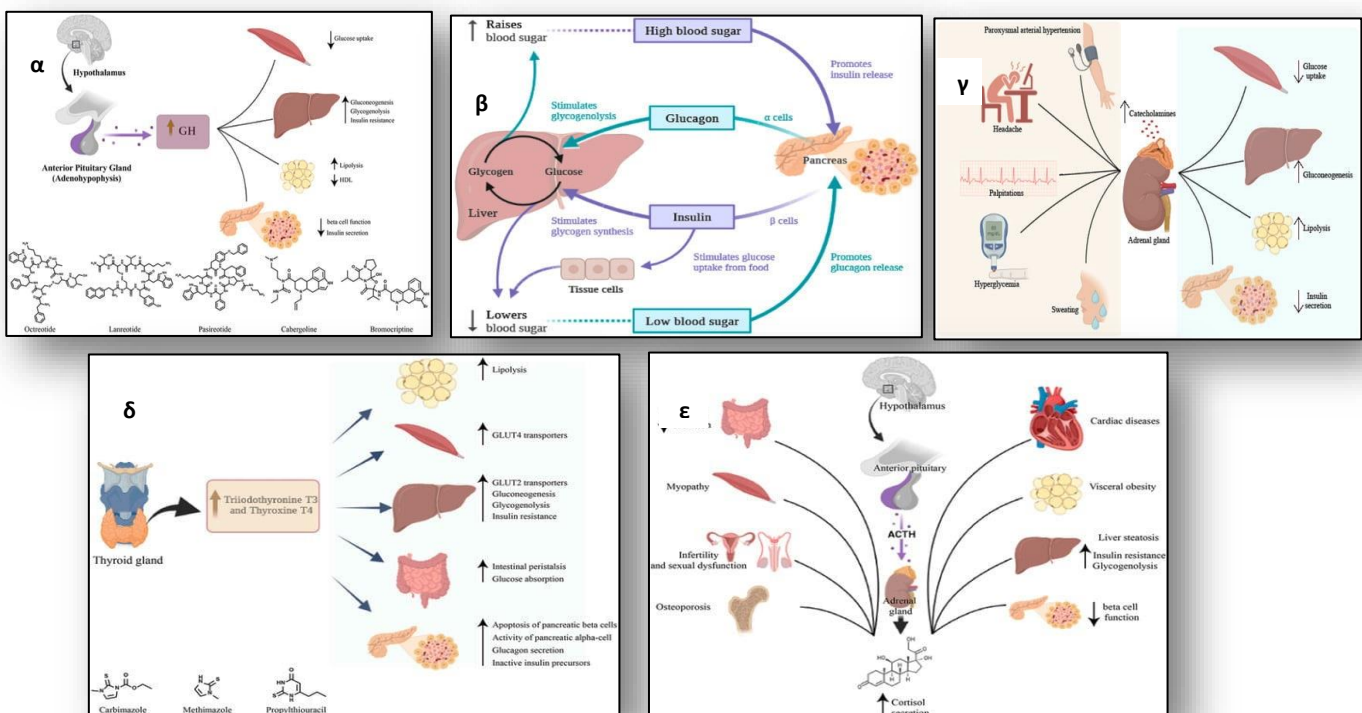


**Εικόνα 8.** Διαφορές των ενδοκρινικών κυττάρων του παγκρέατος και των ορμονών του στον DEP, σε σύγκριση με τους ΣΔ2 και ΣΔ1. Τα βέλη προς τα κάτω υποδεικνύουν μείωση του αριθμού των ενδοκρινικών κυττάρων ή του επιπέδου των ορμονών. Τα βέλη προς τα πάνω υποδεικνύουν αυξήσεις στον αριθμό των ενδοκρινικών κυττάρων ή στα επίπεδα των ορμονών. Τα κεκλιμένα βέλη υποδεικνύουν ελαφρά αύξηση/μείωση, τα βέλη στροφής υποδεικνύουν αλλαγές δύο βημάτων (αύξηση πρώτα και μετά μείωση). Οι κενές αγκύλες υποδεικνύουν ότι ακόμη είναι άγνωστη η κατάσταση.<sup>38</sup>



### ➤ Ενδοκρινοπάθειες

Το ενδοκρινικό σύστημα του ανθρώπου παράγει μια σειρά ορμονών όπως η αυξητική ορμόνη, η γλυκαγόνη, η κορτιζόλη και η επινεφρίνη, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και αντίσταση στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη. Ο ΣΔ στις ενδοκρινοπάθειες είναι σχετικά ήπιος και αναστρέψιμος μετά την θεραπεία της ενδοκρινικής νόσου. Οι πιο συνηθισμένες ασθένειες είναι η ακρομεγαλία που οφείλεται σε υπερβολική έκκριση αυξητικής ορμόνης, το γλυκαγόνωμα σε υπερέκκριση γλυκογόνου, το φαιοχρωμοκύτωμα εξαιτίας της υπερέκκρισης επινεφρίνης, η νόσος Graves(υπερθυρεοειδισμός) εξαιτίας της υπερέκκρισης των ορμονών του θυρεοειδούς αδένα (τριιωδοθυρονίνη και θυροξίνη) και το σύνδρομο Cushing εξαιτίας της υπερβολικής έκκρισης κορτιζόλης.<sup>39</sup>



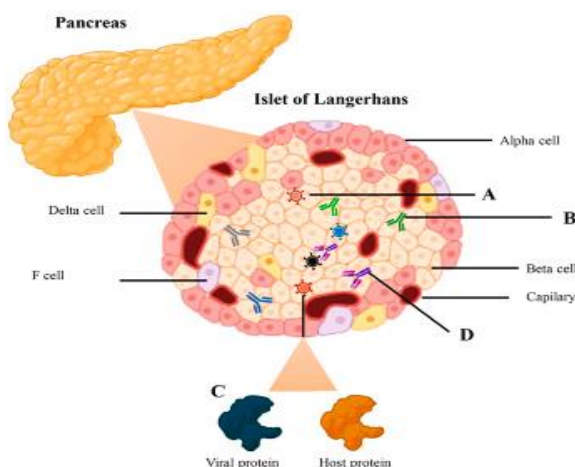
**Εικόνα 9. Ο διαβήτης στις ενδοκρινοπάθειες. Στην (α) ο διαβήτης στην ακρομεγαλία: Η διαβητογόνος επίδραση της υπερέκκρισης της αυξητικής ορμόνης. Στην (β) Ο διαβήτης στο Γλυκαγόνωμα: μηχανισμός ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης μέσω ισορροπίας ινσουλίνης/γλυκαγόνης . στην (γ) Ο διαβήτης στο φαιοχρωμοκύτωμα: η κλινικές συνέπειες της νόσου στον διαβήτη. Στην (δ) Ο διαβήτης στη νόσο Graves: διαβητικές επιπλοκές της νόσου και θεραπευτικά της μέσα. Στη (ε) Ο διαβήτης ως συνέπεια του συνδρόμου Cushing: η έκκριση της κορτιζόλης από τον υποθάλαμο και η επίδραση της στα οργανικά συστήματα.<sup>39</sup>**

➤ **Διαβήτης προκαλούμενος από φάρμακα και χημικές ουσίες – φαρμακογενής διαβήτης**

Έχουν αναφερθεί πολλά φάρμακα τα οποία ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, εξαιτίας διαταραχής στην έκκριση ή την δράση της ινσουλίνης. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμφάνισης υπεργλυκαιμίας εξαιτίας των φαρμάκων είναι ποικίλλει, όπως: αλλαγές στην παραγωγή και στην απόκριση της ινσουλίνης μέσω διαταραχών της ιστικής ινσουλινοευαισθησίας προάγοντας ιστική ινσουλινοαντίσταση, καταστροφή παγκρεατικών κυττάρων μέσω άμεσων κυτταροτοξικών επιδράσεων και αύξηση παραγωγής γλυκόζης. Ορισμένα από τα παραπάνω φάρμακα είναι τα θειαζιδικά διουρητικά, ορισμένοι β-αναστολείς, ορισμένες στατίνες αλλά και ναρκωτικά όπως το νικοτινικό οξύ και τα γλυκοκορτικοειδή. Επίσης η υπεργλυκαιμία μπορεί να οφείλεται και σε χημικούς παράγοντες όπως η πενταμιδίνη που βλάπτει άμεσα τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Επομένως κατά την χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η πρόκληση γλυκαιμίας στους ασθενείς.<sup>40</sup>

➤ **Διαβήτης που προκαλείται από λοιμώξεις**

Όπως προαναφέρθηκε οι περισσότεροι τύποι διαβήτη οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες, χημικές ουσίες τον τρόπο ζωής, κ.α. ωστόσο φέρεται ότι υπάρχει μια κατηγορία ιογενών λοιμώξεων που εμπλέκονται με την εμφάνιση του ΣΔ1 και ΣΔ2. Επομένως, ορισμένοι ιοί όπως οι εντεροϊοί, ο Κυτταρομεγαλοϊός, ο SARS-COV2, ο ιός κοξάκι και ο ιός της ερυθράς πυροδοτούν την ανάπτυξη διαβήτη κυρίως σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Ο κυριότερος μηχανισμός δημιουργίας του ΣΔ σχετίζεται με καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος μετά από την μόλυνση καθώς και πυροδότηση αυτοανοσίας των β-κυττάρων.<sup>41</sup>



Εικόνα 10. Μόλυνση β-παγκρεατικών κυττάρων από ιό και επαγωγή ειδικών αντισωμάτων.<sup>41</sup>

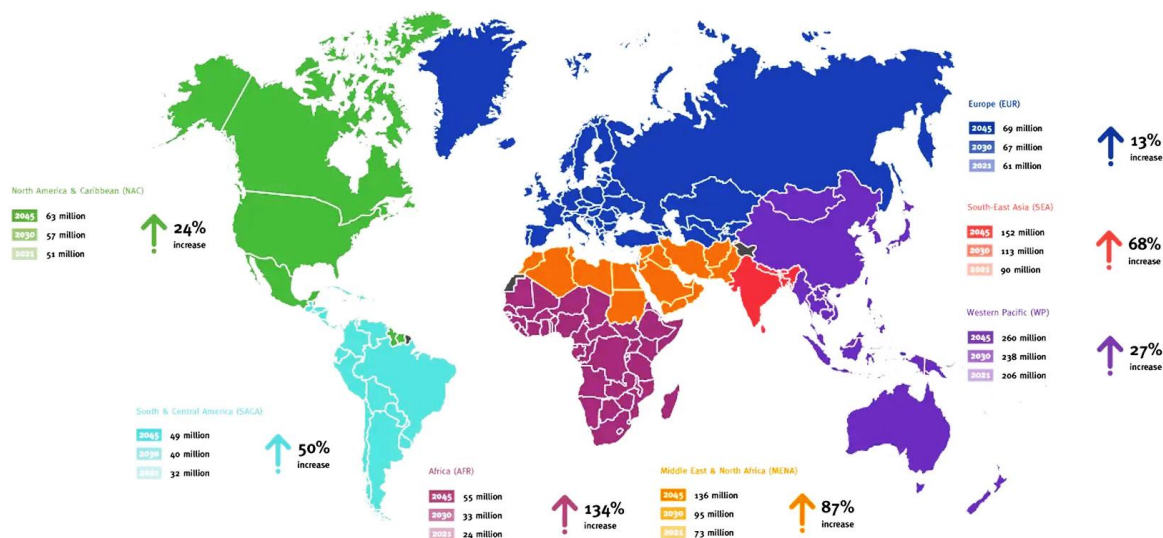
Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι εμφανίζονται σπάνιες μορφές διαβήτη που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα λόγω δυσαρμονίας της λειτουργίας του, όπως το σύνδρομο stiff-man και ο διαβήτης εξαιτίας της παραγωγής αντισωμάτων κατά του υποδοχέα ινσουλίνης καθώς επίσης και διάφορα γενετικά σύνδρομα που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΣΔ όπως το Down, το Klinefelter, το Turner, το Wolfram κ.α.<sup>42</sup>

#### 1.4. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα σύμπλεγμα μεταβολικών διαταραχών που διακρίνεται σε μια μεγάλη ποικιλία υπότυπων και οι οποίοι χαρακτηρίζονται από διαφορετικές υποκείμενες αιτίες όπως είναι η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα των ασθενών εξαιτίας ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας ή η αντίσταση που εμφανίζουν οι ιστοί στο να αποκριθούν στην ινσουλίνη. Η συγκεκριμένη νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα άτομα ανεξαρτήτως φύλου, ηλικίας και γεωγραφικής περιοχής, γι' αυτό και αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Ο Π.Ο.Υ. έχει ανακοινώσει έναν αυξανόμενο επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη τις τελευταίες δεκαετίες σε διάφορα μέρη του κόσμου, κατατάσσοντας την νόσο ως ένα από τα πιο κρίσιμα ζητήματα υγείας του παγκόσμιου πληθυσμού.<sup>43</sup> Τα πιο πρόσφατα στοιχεία σύμφωνα με την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF – International Diabetes Federation) αναδεικνύουν ότι το 2021 παγκοσμίως περίπου 537 εκατομμύρια ενήλικες (ηλικίας 20 – 79 ετών) έπασχαν από διαβήτη, ενώ 240 εκατομμύρια άτομα με αδιάγνωστο διαβήτη. Επίσης, ο παγκόσμιος επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη αναμένεται έως το 2030 να είναι 643 εκατομμύρια και έως το 2045 να αυξηθεί σε 783 εκατομμύρια, με τον επιπολασμό να αυξάνεται στο 46%.<sup>44</sup>

Οι δέκα χώρες που εμφανίζουν την υψηλότερο επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως είναι η Ινδία, η Κίνα, οι ΗΠΑ, η Ινδονήσια, η Ιαπωνία, το Πακιστάν, η Ρωσία, η Βραζιλία και το Μπαγκλαντές. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., η αύξηση του επιπολασμού είναι πολύ υψηλότερη σε κράτη με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα σε σχέση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος και συγκεκριμένα το 80% των ασθενών φαίνεται να διαμένει στα κράτη της πρώτης κατηγορίας. Με βάση την εθνική στατιστική έκθεση διαβήτη που πραγματοποιήθηκε από το πανεπιστήμιο του Harvard, τεκμηριώθηκε ότι το 2021 πάνω από 38 εκατομμύρια άτομα όλων των ηλικιών

(11,6% του πληθυσμού των ΗΠΑ) είχαν διαβήτη, ενώ 8,7 εκατομμύρια ενήλικες δεν γνώριζαν την ύπαρξη του. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα από τον παγκόσμιο Άτλαντα της διεθνούς ομοσπονδίας του διαβήτη εκτιμάται ότι το 2021 στην Ελλάδα έπασχαν από διαβήτη 736,1/1000 άτομα του ελληνικού πληθυσμού, ενώ αναμένεται ότι 2030 – 2045 το ποσοστό του διαβήτη θα αυξηθεί κατά ~ 5%.<sup>45</sup>

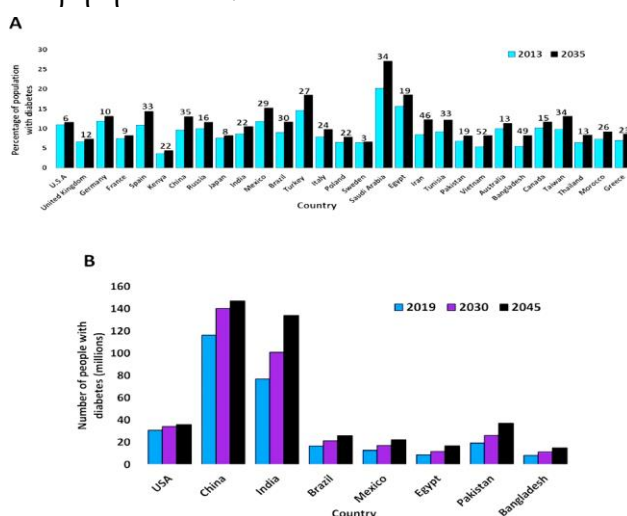


Εικόνα 11. Παγκόσμιος χάρτης πρόβλεψης ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη από το 2021 έως τον 2045.<sup>44</sup>

Ο ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι οι κυριότεροι τύποι διαβήτη και εμφανίζονται σε ποσοστό 5% και 90% αντίστοιχα στον παγκόσμιο διαβητικό πληθυσμό, ενώ το υπόλοιπο 5% των ασθενών εμφανίζουν κάποιον από τους υπολοίπους τύπους. Αν και ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου των ΣΔ1 και ΣΔ2 είναι η γενετική προδιάθεση, ωστόσο ο αυξανόμενος επιπολασμός της νόσου πιθανότατα σχετίζεται με την παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας και τη γήρανση του πληθυσμού, τα οποία με την σειρά τους προωθούνται από το σύγχρονο κοινωνικό μοντέλο της αστικοποίησης.<sup>46</sup>

Συγκεκριμένα, έχει υπολογιστεί ότι ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ1 το 2021 ξεπερνούσε τα 8,4 εκατομμύρια παγκοσμίως, με επίπτωση 500.000 νέα κρούσματα ανά έτος. Επιπλέον, υπολογίζεται ότι έως το 2040 οι νοσούντες με ΣΔ1 θα φτάσουν περίπου τα 13,5 – 17,4 εκατομμύρια. Επομένως ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται ετησίως κατά 0,34%, γεγονός που πιθανώς οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, σε περιγεννητικές παραμέτρους (π.χ.

τρόπος τοκετού και διατροφή μητέρας) και στον τρόπο ζωής των ατόμων (λιπιδική διατροφή, έλλειψη σωματικής άσκησης κ.α). Συνήθως ο ΣΔ1 διαγνώσκεται συχνότερα κατά την παιδική ηλικία και εμφανίζεται σε ίση συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, έχοντας ως βασική επίπτωση την μείωση του προσδόκιμου ζωής των ατόμων κατά 13 χρόνια. Όσον αφορά τις επιπλοκές που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΔ1 φαίνεται ότι το 30% περίπου των ασθενών θα αναπτύξουν νεφρική νόσο τελικού σταδίου.<sup>47</sup> Όσον αφορά την παγκόσμια επιβάρυνση του πληθυσμού από τον ΣΔ2, φαίνεται ότι από το 1990 έως το 2019 εμφανίζει ραγδαία αύξηση η οποία σχετίζεται κυρίως με τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες και την γήρανση του πληθυσμού. Μια πρόσφατη μελέτη των Ye et al, υπολόγισε ότι το 2019 υπήρχαν παγκοσμίως 437.906,6 κρούσματα και μεταξύ 204 χωρών η Ινδία είχε τον μεγαλύτερο αριθμό επιπτώσεις. Επίσης η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη εκτίμησε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ2 ήταν 10,5% από το 2021 και έως το 2040 θα φτάσει το 12,2%. Ο επιπολασμός του ΣΔ2 είναι συχνότερος μεταξύ παιδιών ηλικίας 10 – 19 ετών, εξαιτίας πιθανών ορμονικών διακυμάνσεων που εμφανίζουν κατά την εφηβεία. Τέλος ένα από τους σημαντικότερους τύπους διαβήτη είναι ο ΣΚΔ που αποτελεί μια από τις πιο κοινές επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Με βάση τις πρόσφατες μετρήσεις της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, 1 στις 6 γεννήσεις έχει διάγνωση για ΣΚΔ δηλαδή εκτιμάται ότι ο διαβήτης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφανίζεται σε περισσότερες από 20 εκατομμύρια κήσεις ετησίως. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 10,9% στον ευρωπαϊκό πληθυσμό και περίπου 7% στις ΗΠΑ. Η αυξανόμενη τάση εμφάνισης της νόσου τα τελευταία χρόνια εκτιμάται ότι σχετίζεται με τον τρόπο ζωής της μητέρας καθώς και με την προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2.<sup>48</sup>



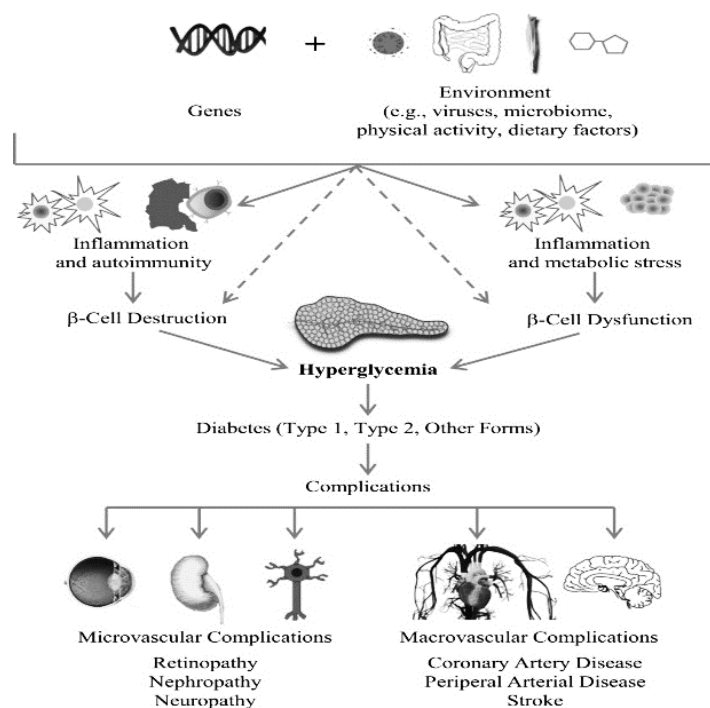
**Εικόνα 12. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του ΣΔ2. (Α) Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του ΣΔ2 το 2103 και οι προβλέψεις για το 2035 σε ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών. (Β) Ο εκτιμώμενος επιπολασμός του ΣΔ2 το 2019 και οι προβλέψεις για το 2030 και 2045 μεταξύ ενήλικων 20-79 ετών.<sup>48</sup>**



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ

### 2.1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία του ΣΚ εμφανίζει μεγάλη πολυπλοκότητα εξαιτίας των πολλαπλών αιτών, φαινοτύπων και κλινικών επιπτώσεων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο διαβήτης μπορεί να ταξινομηθεί σε πολλούς διαφορετικούς τύπους και υποτύπους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από διαφορετικά μοριακά χαρακτηριστικά, παθοφυσιολογικές διεργασίες, παράγοντες κινδύνου, επιπλοκές και συννοσηρότητες. Αν και οι διάφοροι τύποι διαβήτη δημιουργούνται από διαφορετικά γενετικά και περιβαλλοντικά αίτια, έχουν ως κοινό παρονομαστή την προοδευτική μείωση των β-κυττάρων ή/και της λειτουργίας τους που οδηγούν στην κλινική εκδήλωση υπεργλυκαιμίας.<sup>49</sup>



Εικόνα 13. Μοντέλο αναπαράστασης της καταστροφής ή της δυσλειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων σε όλους τους τύπους διαβήτη.<sup>49</sup>

Ωστόσο η θεραπευτική προσέγγιση και η αυτοδιαχείριση του κάθε τύπου μπορεί να μεταβάλει τα κλινικά αποτελέσματα, γι' αυτό πιστεύεται πως η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην τελική παθοφυσιολογία της νόσου, όπως για παράδειγμα να συμβεί αναγέννηση β-κυττάρων και επανέκκριση ινσουλίνης. Η τεράστια ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων και κλινικών φαινοτύπων έχει οδηγήσει τους επιστήμονες σε μια πιο εξατομικευμένη και ολιστική προσέγγιση της νόσου. Επομένως είναι σκόπιμο να αναλυθούν οι μοριακοί μηχανισμοί δημιουργίας της νόσου ξεχωριστά για τους δυο κύριους τύπους διαβήτη και για τον διαβήτη κύησης, ώστε να διερευνηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η διάγνωση, οι θεραπείες και οι επιπλοκές του ΣΔ.<sup>50</sup>

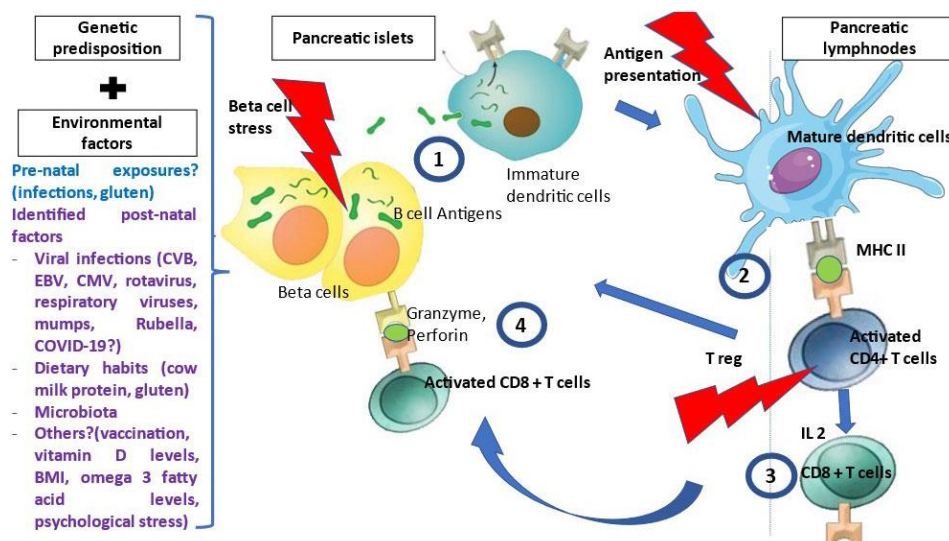
### 2.1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

Ο ΣΔ1 είναι μια χρόνια αυτοάνοση διαταραχή που δημιουργείται από την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών νησιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης. Η προοδευτική καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων προκαλείται από τα Τ-κύτταρα με άμεση συνέπεια την μείωση της μάζας τους και τη σταδιακή απώλεια ευαισθησίας τους στη γλυκόζη ώστε να προκύψουν ελλιπή επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό. Η έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου σηματοδοτεί ότι η καταστροφή των β-κυττάρων είναι πλέον τελικού σταδίου. Ο ΣΔ1 εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνιση του σε οποιαδήποτε άλλη ηλικία. Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών είναι η υπεργλυκαιμία που συνοδεύεται ορισμένες φορές από αφυδάτωση, κετοξέωση και σε ορισμένες περιπτώσεις διαβητικό κώμα. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων μπορεί να έχει ξεκινήσει από 10 ή και περισσότερα χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, καθώς τα άτομα είναι σε θέση να ρυθμίζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα τους με μόλις το 10-20% της παγκρεατικής λειτουργίας τους.<sup>51</sup>

#### ➤ Γενετικοί παράγοντες παθογένεσης

Η παθογένεση του ΣΔ1 προκύπτει από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση προδιαθεσικών γενετικών παραγόντων, διαταραγμένης ανοσολογίας και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο κυριότερος παθοφυσιολογικός παράγοντας για την αυτοανοσία των β-κυττάρων είναι γενετικός και συγκεκριμένα έχει επιβεβαιωθεί η άμεση συσχέτιση της νόσου με αλληλικές παραλλαγές στο ανθρώπινο γονίδιο του λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) κατηγορίας I και II (DR & DQ), με γονίδια ευαισθησίας μη HLA και με άλλα βασικά γονίδια ανοσίας. Το μείζον

σύστημα ιστοσυμβατότητας (MHC) είναι ένα σύμπλοκο συγγενών γενετικών τόπων που κωδικοποιούν μόρια που εκφράζονται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων και άλλων κυττάρων που επηρεάζουν την εξειδίκευση των T-λεμφοκυττάρων να αναγνωρίζουν αντιγόνα. Το πιο σημαντικό MHC σύμπλεγμα είναι το HLA, το οποίο συνδέεται άμεσα με ενεργοποίηση αυτοανοσίας και διακρίνεται σε δυο κατηγορίες: τα μόρια της κατηγορίας 1 σχετίζονται με αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα CD8+ των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων και τα μόρια κατηγορίας 2 που συμμετέχουν στην αναγνώριση αντιγόνων από τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα CD4+. <sup>52</sup> Συγκεκριμένα οι απλότυποι HLA-DR3/4 και HLA-DQ8 χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου παράγοντες ανάπτυξης του ΣΔ1, διότι προκαλείται η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι συστατικών των β-κυττάρων που αναγνωρίζονται ως αυτοαντιγόνα. Τα πλέον αναγνωρίσιμα αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων είναι το πεπτίδιο αλυσίδας ινσουλίνης β, συστατικά εκκριτικών κόκκων β-κυττάρων (π.χ. αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέως), η πρωτεϊνική φωσφατάση IA-2 και ο διαμεμβρανικός μεταφορέας ψευδαργύρου. Τα αντίστοιχα αυτοαντισώματα που εμφανίζονται σε αυτή την περίπτωση είναι τα αυτοαντισώματα αποκαρβοξυλάσης γλουταμικού οξέως (GADAS), τα αυτοαντισώματα κυττάρων νησιδίων (ICAS), αυτοαντισώματα τυροσινικής φωσφατάσης (IA-2 και IA-2a), αυτοαντισώματα ινσουλίνης (IAAs) και αυτοαντισώματα διαμεμβρανικού μεταφορέα ψευδαργύρου 8 (ZnT8). <sup>53</sup>



Εικόνα 14. Μηχανισμός αυτοανοσίας του ΣΔ1. <sup>54</sup>



Τα αυτοαντιγόνα αφού παρουσιαστούν από τα σύμπλοκα ιστοσυμβατότητας HLA πάνω στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) προκαλείται ενεργοποίηση και παραγωγή διαβητογόνων αυτοαντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων όπως το CD4+T και CD8+T. Τα CD4+T κύτταρα διεγείρουν την παραγωγή B-λεμφοκυττάρων που με τη σειρά τους παράγουν αυτοαντισώματα υψηλής συγγένειας κατά των β-παγκρεατικών κυττάρων. Τα CD8+T κύτταρα επιτίθενται στα β-κύτταρα του παγκρέατος μέσω της απελευθέρωσης κυττοκινών, μακροφάγων και άλλων ανοσοκυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή των β-κυττάρων.<sup>55</sup>

#### ➤ Περιβαλλοντικοί παράγοντες παθογένεσης

Ο ΣΔ1 ως πολυπαραγοντική νόσος, σχετίζεται άμεσα με μια μεγάλη ποικιλία περιβαλλοντικών παραγόντων όπως είναι η μείωση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η παχυσαρκία, η διατροφή κατά την παιδική ηλικία, τοξίνες η έλλειψη βιταμινών και ορισμένοι ιοί.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου κατά την πρώιμη παιδική ηλικία έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ανοσορυθμιστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν αυτοάνοσες αντιδράσεις. Για παράδειγμα έχουν βρεθεί βακτηριακά προϊόντα που λειτουργούν ως καταστολείς της αυτοανοσίας. Συνεπώς η μείωση της μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην εμφάνιση ανοσοκυττάρων ενάντια στα ίδια τα κύτταρα του οργανισμού.<sup>56</sup>

Ένα άλλος περιβαλλοντικός παράγοντας είναι η παχυσαρκία, καθώς η αύξηση του βάρους αυξάνει το φορτίο των β-κυττάρων και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Επιπλέον η διατροφή κατά την βρεφική και την παιδική ηλικία φαίνεται να σχετίζεται με την πυροδότηση αυτοάνοσης απόκρισης, όπως για παράδειγμα η κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος από το βρέφος πιθανολογείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο αυτοανοσίας έναντι των β-κυττάρων σε παιδιά με γενετική προδιάθεση διαβήτη σχετιζόμενου με το HLA σύμπλοκο. Διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ένα πεπτίδιο της λευκωματίνης του αγελαδινού γάλακτος μπορεί να λειτουργήσει ως αυτοαντιγόνο διότι μοιάζει με την πρωτεΐνη p69 της επιφάνειας των παγκρεατικών β-κυττάρων. Άλλοι διατροφικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ΣΔ1 είναι η κατανάλωση φρούτων και δημητριακών σε πρώιμη βρεφική ηλικία και η έλλειψη βιταμίνης D, καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν σημαντικά την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και κυτταροκινών έναντι των παγκρεατικών νησιδίων. Τέλος, η πρώιμη έκθεση σε τοξίνες που μπορεί να προέρχονται από μολυσμένα λαχανικά, μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική παραγωγή προινσουλίνης από τα β-κύτταρα με άμεση επίπτωση την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Οι ιοί αποτελούν έναν αρκετά επικίνδυνο παράγοντα δημιουργίας του ΣΔ1 διότι μπορούν να επηρεάσουν τον ανθρώπινο θύμο αδένα με άμεση συνέπεια την παρατήρηση ανωμαλιών κατά την ωρίμανση και διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Οι παραπάνω ανωμαλίες φέρεται ότι μπορούν να εξηγήσουν την αυξημένη ανοσοαπόκριση και τελικά την κατάληξη σε αυτοάνοση απόκριση κατά των β-κυττάρων.<sup>51</sup>

### 2.1.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο ΣΔ2 είναι μια ετερογενής διαταραχή που ο μηχανισμός δημιουργίας της περιλαμβάνει ένα περίπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων μεταξύ του περιβάλλοντος και διαφορετικών μοριακών οδών. Η παθοφυσιολογία του ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, μειωμένη ρύθμιση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ, μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στους μυς, αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης σε επίπεδο νεφρών και δυσλειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΣΔ2 δεν παράγουν επαρκή ποσότητα ινσουλίνης ή ορισμένα σωματικά τους κύτταρα αδυνατούν να την χρησιμοποιήσουν ( αντίσταση στην ινσουλίνη).<sup>57</sup>

#### ➤ Γενετικοί παράγοντες παθογένεσης

Ο ΣΔ συνδέεται άμεσα με μια μεγάλη ποικιλία γενετικών παραλλαγών τόσο στον τύπου 1 όσο και στον τύπου 2, όμως οι δυο ασθένειες φέρεται πως σε μεγάλο βαθμό έχουν διαφορετική γενετική βάση. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια κληρονομική γενετική συσχέτιση του ΣΔ2 με περισσότερες από 500 γενετικές παραλλαγές και γονίδια ευαισθησίας γεγονός που εξηγεί και την μεγάλη ετερογένεια της νόσου. Η πλειοψηφία αυτών των παραλλαγών συνδέονται με την ανάπτυξη των παγκρεατικών νησιδίων, την ανιχνεύση γλυκόζης, καθώς και με τη σύνθεση, έκκριση, σηματοδότηση και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι πιο γνωστές παραλλαγές αφορούν τα γονίδια TCF7L2, PPARG, CDKAL1, CDKN2A/B, IGFBP2, KCNJ, KCNQ1, CAPN10, FTO, MTNR1B και άλλα, ενώ υπάρχουν και παραλλαγές που αφορούν γονίδια που συνδέονται με τις επιπλοκές του ΣΔ2 όπως αμφιβληστροειδοπάθεια (GJA8 και SLC18A2), νευροπάθεια (NRP2) και νεφροπάθεια (UMOD και TENM3).<sup>58</sup> Για παράδειγμα, παραλλαγές του γονιδίου KCNQ1 φανερώνουν τη σύνδεση της νόσου με κάποιον γονέα, δηλαδή τα παιδιά που κληρονομήσαν από τις μητέρες τους κάποια παραλλαγή του γεννιούνται με μειωμένη λειτουργικότητα β-παγκρεατικών κυττάρων και έτσι αδυνατούν να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης όταν εκτίθενται σε αντίσταση σε αυτήν. Ένα ακόμη παράδειγμα αποτελεί

το γονίδιο MTNR1B, οι παραλλαγές του οποίου έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το σηματοδοτικό μονοπάτι έκκρισης ινσουλίνης ή την λειτουργία των β-κυττάρων.<sup>59</sup> Επιπροσθέτως ορισμένα γονίδια που ευθύνονται για τον κίνδυνο αύξησης της παχυσαρκίας όπως το FTO και το MC4R, φένεται να επηρεάζουν και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 μέσω της επίδρασης του στην παχυσαρκία. Τα περισσότερα από τα παραπάνω γονίδια εκφράζονται στα β-κύτταρα και εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης, γι'αυτό και πιστεύεται ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι το κρίσιμο στάδιο στην εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, είναι απολύτως επιβεβαιωμένο ότι οι γενετικοί παράγοντες δεν επαρκούν για την δημιουργία της νόσου αλλά είναι απαραίτητη η επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων και οι μεταξύ τους αλληλεπίδραση.<sup>60</sup>

#### ➤ *Περιβαλλοντικοί παράγοντες παθογένεσης*

Παρα την γενετική βάση του ΣΔ2, ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται παγκόσμιος με ρυθμό που δεν δικαιολογείται μόνο από την γενετική επίδραση. Επομένως είναι φανερό ότι η περιβαλλοντική επίδραση και ο τρόπος ζωής στη νόσο είναι καθοριστικής σημασίας. Η παχυσαρκία είναι ο πλέον σημαντικός παράγοντας εμφάνισης της νόσου, συνεπώς όλοι οι κοινωνικοί, ψυχικοί, γενετικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση παχυσαρκίας θεωρούνται εξίσου υπεύθυνη για τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΔ2.<sup>61</sup>

Φυσιολογικά η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή ινσουλίνης, όμως στα παχύσαρκα άτομα εμφανίζεται συνήθως αδυναμία απόκρισης στην ινσουλίνη με αποτέλεσμα να αυξάνεται η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Η κατάσταση αυτή οδηγεί στην εμφάνιση προδιαβήτη όπου τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά καθώς τα β-κύτταρα αποτυγχάνουν να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη με την περίσσια έκκριση ινσουλίνης. Η προοδευτική μείωση της λειτουργίας και της μάζας των β-κυττάρων σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία οδηγεί τελικά σε ανάπτυξη του ΣΔ2. Η παχυσαρκία σε συνδυασμό με την σωματική αδράνεια παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην εμφάνιση και της υπερλιπιδαιμίας, η οποία ευνοεί την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης και τη χρόνια φλεγμονή. Τα β-κύτταρα εξαιτίας γενετικών προδιαθεσικών παραγόντων σε συνδυασμό με την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και το πάγκρεας, υπόκεινται τοξικές πιέσεις, όπως φλεγμονή, φλεγμονώδεις στρες, οξειδωτικό στρες και στρες αμυλοειδούς, ώστε να οδηγούνται τελικά σε σταδιακή απώλεια της λειτουργίας των νησιδίων.<sup>61</sup>

Επομένως, η λιποτοξικότητα και η γλυκοτοξικότητα που εμφανίζονται στην παχυσαρκία οδηγεί σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων, και του οξειδωτικού στρες, τα οποία με τη σειρά τους βλάπτουν την λειτουργία

των β-κυττάρων και συμβάλλουν στην απόπτωση τους. Επιπλέον τα συνέχει υψηλά επίπεδα γλυκόζης στον οργανισμό αυξάνουν την παραγωγή προινσουλίνης και τα πολυπεπτίδια αμυλώδους νησίδας από τα β-κύτταρα οδηγώντας σε συσσώρευση λανθασμένης αναδίπλωσης της ινσουλίνης και τελικά στην έναρξη προαποπτικών σημάτων και την απελευθέρωση ιντερλευκίνης που ενισχύει την φλεγμονή των παγκρεατικών νησίδων. Συμπερασματικά η δυσλειτουργία στη ρύθμιση της σύνθεσης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης από τα παγκρεατικά κύτταρα καθώς και η διαταραχή του μηχανισμού έκκρισης τους οδηγεί τελικά στον βασικότερο παράγοντα ανάπτυξης του ΣΔ2 που είναι η ανεπάρκεια των β-κυττάρων. Τέλος, το κάπνισμα η κατανάλωση αλκοόλ η κατάθλιψη, η απώλεια ύπνου και ο διαβήτης κύησης αποτελούν επίσης σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του ΣΔ2, διότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας, οξειδωτικού στρες και φλεγμονής.<sup>62</sup>

### 2.1.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Ο ΣΔΚ είναι μια παθολογική κατάσταση γλυκαιμικής δυσανεξίας που εμφανίζεται κατά την διάρκεια 24 – 28 εβδομάδων κύησης, οι οποίες μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές και να επηρεάσει την υγεία της μητέρας και του παιδιού. Έχει εντοπιστεί ότι η εμφάνιση του ΣΔΚ επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως την παχυσαρκία της εγκύου, την ηλικία, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και άλλα. Αν και ο βασικός μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της νόσου δεν έχει τακτοποιηθεί πλήρως, φέρεται ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος προκύπτει από μια χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να διευκολυνθεί η μεταβολική ζήτηση ενέργειας για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνεται κατά 56% έως την 34 – 36 εβδομάδα της κύησης, ενώ το 39% του συνόλου σημειώνεται κατά τις πρώτες 12 – 14 εβδομάδες. Οι βασικότεροι παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης ΣΚΔ είναι οι ορμόνες της κύησης, ο υπερβολικός σχηματισμός προφλεγμονόδων κυττοκινών/αδικοκινών στους λιπώδεις ιστούς και το οξειδωτικό στρες κατά την διάρκεια της κύησης, καθώς και ορισμένες γενετικές και επιγενετικές αλλαγές γονιδίων που μπορεί να εμφανίζονται στις μητέρες.<sup>63</sup>

Κατά τη διάρκεια της κύησης, αυξάνονται ορισμένες τοπικές και πλακουντιακές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα, η λεπτίνη, η προγεστερόνη, η κορτιζόλη, το λακτογόνο και η αυξητική ορμόνη του πλακούντα, οι οποίες προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Επίσης η παραγωγή προφλεγμονόδων κυττοκινών από τον πλακούντα αυξάνεται

κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης με άμεση συνέπεια την εμφάνιση φλεγμόνης και την μείωση της κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα ινσουλίνης, η οποία με την σειρά της επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τέλος η δυσανεξία στην γλυκόζη και η συσσώρευση λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγούν στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οι οποίες προκαλούν βλάβες στα κύτταρα και στο DNA και μπορούν να επηρεάσουν την λειτουργία των β-κυττάρων.<sup>64</sup>

Συμπερασματικά αλλαγές σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης, μεταλλάξεις σε γονίδια των υποδοχέων ινσουλίνης, το οξειδωτικό στρες και οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι οι κυριότεροι λόγοι εμφάνισης του ΣΔΚ.

## 2.2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι βιοδείκτες ορίζονται ως βιολογικά μόρια που προσδιορίζονται συνήθως σε σωματικά υγρά (αίμα ή ούρα) και είναι σε θέση να ανιχνεύουν την παρουσία κάποιας νόσου αλλά και να παρακολουθούν την κλινική και υποκλινική πορεία της, καθώς και την ανταπόκριση της σε διάφορες θεραπείες. Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών όπως η γονιδιωματική, η πρωτεομική και η μεταβολομική έδωσαν την δυνατότητα για την ανάπτυξη νέων βιοδεικτών μοριακών και μη μοριακών, οι οποίοι μπορούν να αντικατοπτρίζουν την παρουσία και την σοβαρότητα μιας νόσου σχεδόν σε κάθε ιστό και όργανο.<sup>65</sup>

Επομένως η μελέτη των βιοδεικτών στη νόσο του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να δώσει κρίσιμες απαντήσεις τόσο στην διάγνωση όσο και στην θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, καθώς διευκολύνουν την μελέτη των μηχανισμών της νόσου και την αναγνώριση υποκλινικής νόσου πριν εμφανιστούν συμπτώματα.

Παρακάτω αναλύονται οι κυριότεροι βιοδείκτες προσδιορισμού του σακχαρώδη διαβήτη καθώς και η συμβολή τους στην διάγνωση και την διαχείριση του.

Η γλυκόζη πλάσματος αποτελεί την πλέον παραδοσιακή μέθοδος προσδιορισμού του ΣΔ και ουσιαστικά είναι ο εντοπισμός της υπεργλυκαιμίας, γι' αυτό το λόγο και συνιστάται η μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα του ατόμου. Η συγκεκριμένη στρατηγική διάγνωσης αντανάκλα μόνο την παρουσία του ΣΔ στον ασθενή και όχι την αιτία της νόσου, όμως αποτελεί τη βασική διαγνωστική μέθοδο και πραγματοποιείται σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ με δυο τρόπους: με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας στο φλεβικό πλάσμα (FPG) η οποία δεν

πρέπει να είναι  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL), σε αντίθετη περίπτωση θεωρείται ΣΔ. Επίσης, μπορεί να προσδιοριστεί η γλυκόζη του πλάσματος 2 ώρες μετά από δοκιμασία φόρτισης με 75gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό (OGTT), η οποία εάν είναι πάνω από 200mg/dL οδηγεί σε διάγνωση του ατόμου με ΣΔ. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι ο συχνότερος βιοδείκτης που χρησιμοποιείται για την διάγνωση του προδιαβήτη και του διαβήτη καθώς αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη μακροχρόνιου γλυκαιμικού ελέγχου των τελευταίων δυο έως τριών μηνών πριν την εξέταση. Η HbA1c παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα μέσα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα του εξεταζόμενου κατά τους προηγούμενους δυο με τρεις μήνες, διάστημα που είναι ο προβλεπόμενος χρόνος ημιζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.<sup>66</sup>

Η γλυκοζυλίωση της αιμοσφαιρίνης πραγματοποιείται με τη μη ενζυματική αντίδραση μεταξύ της γλυκόζης και του αμινοτελικού άκρου την β-αλυσίδας της και ο σχηματισμός της γλυκοζυλιωμένης της μορφής αποτελεί μια φυσιολογική λειτουργία του αίματος. Ωστόσο, η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνει με τη σειρά της την παραγωγή HbA1c, ως εκ τούτου και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της υπεργλυκαιμίας. Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό του Διαβήτη, όσα άτομα εμφανίζουν HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48mmol/mol) πάσχουν από ΣΔ ενώ όσοι έχουν ποσοστό 5,7-6,4% (39-46mmol/mol) εμφανίζουν προδιάθεση για ΣΔ2. Τα επίπεδα της HbA1c σχετίζονται άμεσα με την γλυκόζη νηστείας του πλάσματος και με την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, όμως ο προσδιορισμός της παρέχει πιο αξιόπιστη και ευκολότερη μέτρηση της υπεργλυκαιμίας και συμβάλει και στον προσδιορισμό τον μακροχρόνιων επιπλοκών του διαβήτη διότι δεν αντικατοπτρίζει τα ποσοστά της γλυκόζης μιας δεδομένης στιγμής αλλά το συσσωρευτικό ιστορικό της γλυκαιμίας των τελευταίων μηνών.<sup>65,67</sup>

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η HbA1c αποτελεί έναν από τους πιο καθιερωμένους βιοδείκτες του διαβήτη, καθώς αντανακλά τα επίπεδα της γλυκόζης καθ' όλη την διάρκεια της ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά κυρίως τις 6 – 8 εβδομάδες που προηγούνται από την ημέρα της μέτρησης. Ωστόσο, αδυνατεί να μετρήσει τις παροδικές γλυκαιμικές διαταραχές και η συγκέντρωσή της μπορεί να επηρεαστεί και από άλλους παράγοντες που δεν σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία, όπως η εθνικότητα και η κλινική κατάσταση του ασθενή (αιμολυτική αναιμία, εγκυμοσύνη, αιμορραγία, πρόσφατη μετάγγιση). Στοιχεία, όμως, από πρόσφατες έρευνες που συγκρίνουν την αποδοτικότητα νέων γλυκαιμικών δεικτών, όπως η γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη, η Φρουκτοζαμίνη, η 1,5-ανυδρογλυκικόλη, η αδιπονεκτίνη και η φετουίνη-A, έδειξαν ότι μπορούν να λειτουργήσουν ως ικανοί βιοδείκτες. Συγκεκριμένα, οι



νέοι αυτοί βιοδείκτες μπορούν να παρέχουν ανεξάρτητες κλινικές πληροφορίες, αυξάνοντας τελικά την διαγνωστική και προγνωστική αξία των συμβατικών βιοδεικτών, όπως η HbA<sub>1c</sub> και η γλυκόζη νηστείας.<sup>65</sup>

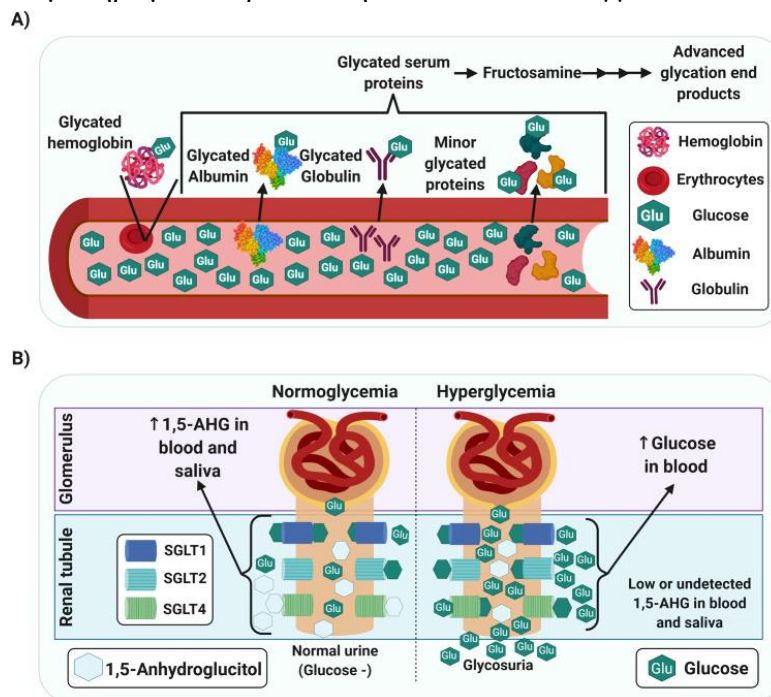
Η Φρουκτοζαμίνη είναι μια κετοαμίνη που παράγεται από τη γλυκοζυλίωση των ολικών πρωτεϊνών του ορού, κυρίως της λευκωματίνης και χρησιμεύει ως ένας ενναλακτικός δείκτης υπεργλυκαιμίας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του διαβήτη. Οι φυσιολογικές τιμές της κυμαίνονται μεταξύ 200 – 285 μmol/L, με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση της αλβουμίνης στον ορό του αίματος είναι περίπου 5g/dL. Όμως, η συγκέντρωση της φρουκτοζαμίνης αυξάνεται σε καταστάσεις υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης, γι' αυτό και μπορεί να παρουσιάσει μια εικόνα σχετικά με τη μέση συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα τις προηγούμενες 1-4 εβδομάδες, γεγονός που την καθιστά χρήσιμο κλινικό βιοδείκτη της βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής διακύμανσης και του ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης. Η συγκεκριμένη κετοαμίνη είναι ένας απλός και οικονομικός βιοδείκτης που μπορεί να προσθέσει σημαντικές πληροφορίες στην διάγνωση της υπεργλυκαιμίας σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό της HbA<sub>1c</sub>, διότι δεν επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων ή της αιμοσφαιρίνης αλλά αντικατοπτρίζει την γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του ορού τα οποία έχουν ταχύτερο κύκλο εργασιών (10-14 ημέρες). Επομένως η Φρουκτοζαμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της θεραπείας του διαβήτη ή τη συσχέτιση της νόσου με τη χρόνια νεφρική νόσο και την αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>68</sup>

Ένας ακόμη ενναλακτικός βιοδείκτης γλυκαιμικού ελέγχου παρόμοιος με την φρουκτοζαμίνη είναι η γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη, η οποία φαίνεται να αποτελεί έναν πιο αξιόπιστο δείκτη σε σχέση με την HbA<sub>1c</sub> σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία και πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στην προστασία ανάπτυξης διαβήτη εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη και της αθηροσκλήρωσης. Συγκεκριμένα, η αδιπονεκτίνη λειτουργεί ως ρυθμιστής της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, καθώς και της καρδιαγγειακής ομοιόστασης. Καθώς η παραγωγή αυτής της ορμόνης εμφανίζεται μειωμένη ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και της αδυναμίας γλυκαιμικού ελέγχου, εντούτοις θα μπορούσε ο προσδιορισμός της να αποτελεί έναν χρήσιμο βιοδείκτη του ΣΔ.<sup>69</sup>

Ένας ακόμα χρήσιμος βιοδείκτης οξείας υπεργλυκαιμίας μπορεί να είναι η 1,5 ανυδρογλυκικόλη (1,5-AG), διότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση των κυμαινόμενων επιπέδων γλυκόζης. Η 1,5-AG είναι ένας μονοσακχαρίτης που εμπεριέχεται σχεδόν σε όλα τα τρόφιμα και μοιάζει βιοχημικά με τη D-γλυκόζη. Η συγκέντρωση της 1,5-AG στο αίμα παραμένει αρκετά σταθερή σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Ωστόσο, στην περίπτωση οξείας υπεργλυκαιμίας, η 1,5-AG απεκκρίνεται στα ούρα, με αποτέλεσμα στον ορό μειώνεται γρήγορα, γι' αυτό και τα χαμηλά επίπεδα της μπορεί να λειτουργήσουν ως δείκτης βραχυπρόθεσμης γλυκαιμικής ανισορροπίας.<sup>70</sup>

Η Φετουΐνη-A, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, όπου τα υψηλά επίπεδά της μπορεί να σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, παρατηρήθηκε σύνδεση της υψηλής συγκέντρωσής της με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και με διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης σε άτομα με ΣΔ2 πριν ακόμα διαγνωστούν, συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο αγγειακών επιπλοκών, ιδιαιτέρως μικροαγγειακών επιπλοκών. Επομένως, η Φετουΐνη-A μπορεί αποτελέσει έναν συμπληρωματικό βιοδείκτη του ΣΔ και των αγγειακών επιπλοκών του.<sup>71</sup>



Εικόνα 15. Σημαντικοί γλυκαιμικοί βιοδείκτες (Α): Αναπαράσταση του μηχανισμού με τον οποίο οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες και η φρουκτοζαμίνη συσχετίζονται με την υπεργλυκαιμία.

(Β): Επαναπρόσληψη 1,5-ανυδρογλυκικόλης και γλυκόζης από τους νεφρούς υπό νορμογλυκαιμία και υπεργλυκαιμία.<sup>72</sup>



Παρόλο που ο ΣΔ έχει ως κεντρικό στοιχείο την υπεργλυκαιμία, είναι γνωστό ότι εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια τόσο αιτιολογίας, όσο και κλινικών συμπτωμάτων. Αν και ο προσδιορισμός της γλυκαιμικής ισορροπίας αποτελεί πρωτεύον ζήτημα, ωστόσο είναι απαραίτητο να μπορεί να προσδιοριστεί ο τύπος του ΣΔ και κυρίως να μπορεί να διαχωριστεί στους δύο βασικούς τύπους, τον ΣΔ1 και ΣΔ2. Γι' αυτό το λόγο, υπάρχουν χρήσιμοι παραδοσιακοί και νέοι βιοδείκτες που εφαρμόζονται για τη διάγνωση και πρόγνωση του κάθε τύπου ξεχωριστά.<sup>72</sup>

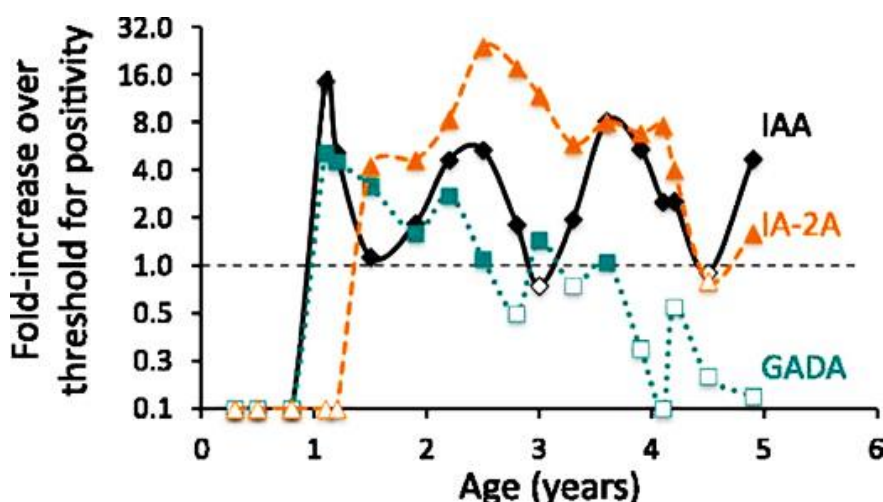
### 2.2.1. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Ο ΣΔ1 αποτελεί έναν από τους 2 βασικούς υποτύπους ΣΔ, αν και μόνο το 5-10% των ασθενών ταξινομούνται ως νοσούντες με ΣΔ1. Ο κυριότερος λόγος αυτού του χαμηλού ποσοστού είναι συνήθως η αδυναμία διαχωρισμού του από τους άλλους τύπους διαβήτη. Ως εκ τούτου, έχουν αναπτυχθεί μία σειρά βιοδεικτών που είναι ικανοί να διαφοροποιηθούν τους ασθενείς με ΣΔ1 από αυτούς με ΣΔ2 και τους υπόλοιπους υποτύπους και οι οποίοι βασίζονται στην παρουσία συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων, αλλά και σε πιο εξελιγμένους βιοδείκτες της πρωτεομικής.<sup>73</sup>

Τα αυτοαντισώματα (AABs) μπορούν να λειτουργήσουν ως διαγνωστικοί βιοδείκτες αλλά και ως μέθοδος πρόβλεψης της εξέλιξης του ΣΔ1. Παρά τη κλινική τους σημασία, ο ακριβής ρόλος των AABs κατά των παγκρεατικών νησιδίων στον μηχανισμό της παθογένεσης της νόσου παραμένει ασαφής. Η επιστημονική κοινότητα θεωρεί ότι τα συγκεκριμένα αυτοαντισώματα επάγουν την ενεργοποίηση της ανοσίας του ατόμου έναντι συστατικών των β-κύτταρων (αυτοαντιγόνα) που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης και πως δεν αποτελούν τα ίδια την άμεση αιτία του ΣΔ1. Τα AABs που ανιχνεύονται συχνότερα στους ασθενείς είναι τα ICA (αντισώματα κατά των κυττάρων των νησιδίων), GADA (αντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού), IAA (αντισώματα κατά της ινσουλίνης), IA-2 (αντισώματα κατά της φωσφατάσης τυροσίνης) και ZnT8A (αντισώματα κατά του μεταφορέα Zn-8), τα οποία εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία, γι' αυτό και αποτελούν τους πιο εξειδικευμένους βιοδείκτες για τη διάγνωση και την πρόγνωση του ΣΔ1.

Η ιατρική κοινότητα συνιστά τον έλεγχο των ατόμων υψηλού κινδύνου, δηλαδή των συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού των ασθενών με ΣΔ1 και των ατόμων με γονότυπους HLA υψηλού κινδύνου, για παρουσία AABs στον ορό τους, ώστε να αξιολογηθεί η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Αν

εντοπιστούν δύο ή περισσότερα AAbs, τότε αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα των ατόμων να εμφανίσουν ΣΔ1 στα επόμενα χρόνια της ζωής τους. Όσον αφορά, όμως, την εξέλιξη της ασθένειας, εμφανίζει υψηλή ετερογένεια καθώς επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως τον φαινότυπο AAb, τον γονότυπο και την ηλικία. Έχει βρεθεί ότι τα παιδιά όπου στον ορό τους ανιχνεύονται μεγάλος αριθμός AAbs, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ1 σε σχέση με εκείνα στα οποία ανιχνεύεται μόνο ένα AAb.<sup>74</sup> Για παράδειγμα, τα αυτοαντισώματα IAA και GADA αποτελούν τα πρώτα AAbs που ανιχνεύονται πιο συχνά στα παιδιά, τα οποία όμως συνήθως εξαφανίζονται όταν αρχίζουν τα κλινικά συμπτώματα σε ποσοστό 25% και 10% αντίστοιχα. Επιπλέον, σε μόνο ένα μικρό ποσοστό παιδιών ανιχνεύεται το IA-2A ή το ZnT8A ως πρώτο AAb και επιμένει να ανιχνεύεται και μετά την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων.<sup>75</sup>



Εικόνα 16. Διάγραμμα συγκεντρώσεων αυτοαντισωμάτων των παγκρεατικών νησιδίων σε παιδί που αναπτύσσει ΣΔ1. Οι συγκεντρώσεις των IAA (μαύρη συμπαγής γραμμή), GADA (πράσινη διακεκομμένη γραμμή) και IA-2A (πορτοκαλί διακεκομμένη γραμμή) εμφανίζονται πάνω από το όριο για θετικότητα ( άξονας y ) σε σχέση με την ηλικία του παιδιού ( x -άξονας). Η διακεκομμένη μαύρη γραμμή υποδεικνύει το όριο για θετικότητα.<sup>75</sup>

Αν και η ανίχνευση των παραπάνω AAbs αποτελεί πολύτιμο προγνωστικό δείκτη του ΣΔ1 και με υψηλή γενετική ευαισθησία στην πρόβλεψή του, ωστόσο εμφανίζει περιορισμούς, καθώς ορισμένα από αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για συγκεκριμένους πληθυσμούς. Επιπλέον, τα αυτοαντισώματα που είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα, έχει αποδειχθεί ότι δεν μπορούν να ανιχνεύσουν όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ΣΔ1, καθώς σε ορισμένους

ασθενείς δεν ανιχνεύονται τα προαναφερθέντα αυτοαντισώματα. Συνεπώς, αναδεικνύεται η ανάγκη της ιατρικής κοινότητας να προσδιοριστούν νέοι πρόσθετοι βιοδείκτες, οι οποίοι θα μπορούν να προβλέπουν κυρίως τα στάδια της νόσου, με απώτερο σκοπό να συμβάλλουν στην πιο στοχευμένη και εξατομικευμένη παρέμβαση και την αποτελεσματικότερη παρακολούθηση της απόκρισης των ασθενών στην εκάστοτε θεραπεία.<sup>75</sup>

Μία ιδιαίτερα αξιόπιστη κατηγορία βιοδεικτών για την διάγνωση και διαχείριση του ΣΔ1 είναι οι γενετικοί βιοδείκτες, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους γενετικούς τύπους HLA-DR3-DQ2 και HLA-DR4-DQ8, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοανοσίας των παγκρεατικών νησιδίων, όπως επίσης και τα γονίδια της ινσουλίνης (INS) και της ιντερλευκίνης 2 (IL-2a), οι πολυμορφισμοί των οποίων εμφανίζονται πού συχνά σε ασθενείς με ΣΔ1.<sup>76</sup>

Μία επόμενη ομάδα βιοδεικτών που μπορούν να συμβάλλουν στην διάγνωση και πρόγνωση του ΣΔ1 είναι οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ανοσοβιολογική απόκριση, η οποία διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι διάφορες κυτοκίνες, όπως ο IL-6, η IL-1b, η IL-17 και η TNF-a, οι οποίες συνδέονται με την φλεγμονώδη κατάσταση του ΣΔ1.<sup>76</sup>

Τέλος, μία πολλά υποσχόμενη κατηγορία βιοδεικτών για τη διάγνωση και την πρόγνωση του ΣΔ1 αποτελούν τα miRNAs, δηλαδή μικρά μη κωδικοποιητικά μόρια RNA μήκους περίπου 22 νουκλεοτιδίων, τα οποία δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για διάφορες βιολογικές διεργασίες, όπως την ανοσοβιολογική απόκριση, την ανάπτυξη φλεγμονών, κ.α.. Συνεπώς, η εκτίμηση των επιπέδων διάφορων miRNAs που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ανάπτυξης και εξέλιξης του ΣΔ1, μπορούν να απαντήσουν σε κρίσιμα ερωτήματα και να αποκρυπτογραφήσουν την κλινική εικόνα του υποψήφιου ασθενή. Ορισμένα από αυτά εμπλέκονται στη ρύθμιση της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων, όπως για παράδειγμα τα miR-375, το οποίο συμμετέχει στην ρύθμιση της παραγωγής ινσουλίνης και της διατήρησης της κυτταρικής μάζας των νησιδίων και τα miR-9 και miR-124, όπου οι μεταβολές των επιπέδων τους επηρεάζουν την επιβίωση των β-κυττάρων. Επίσης, ορισμένα miRNAs, όπως τα miR-155, miR-21 και miR-146a, εμπλέκονται στους μηχανισμούς του ανοσολογικού συστήματος και στην ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων και φλεγμονωδών παραγόντων, γι' αυτό και η αύξηση των επιπέδων τους μπορούν να λειτουργήσουν ως κρίσιμοι βιοδείκτες στην ανίχνευση του ΣΔ1, καθώς η βασική του αιτιολογία αφορά την αυτοανοσοποίηση των β-κυττάρων.<sup>77</sup>

## 2.2.2. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Η διάγνωση του ΣΔ2 βασίζεται εδώ και χρόνια στην εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας, με τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας να αποτελεί το χρυσό πρότυπο διαγνωστικού κριτηρίου, εξαιτίας της διαθεσιμότητας και του χαμηλού κόστους της εξέτασης, καθώς και της συμβατότητάς της με αυτοματοποιημένους αναλυτές κλινικής χημείας. Επιπλέον, αρκετές χώρες ακολουθούν ως κλινικά πρότυπα διάγνωσης της υπεργλυκαιμίας και του ΣΔ2 την εμφάνιση πολυουρίας, πολυδιψίας, υπερφαγίας και την απώλεια βάρους που συνοδεύονται από μετρήσεις γλυκόζης νηστείας  $\geq 200$  mg/dL ανεξάρτητα από το χρόνο που έχει παρέλθει από το τελευταίο γεύμα. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με ΣΔ2 μπορεί να εμφανίσουν μερικά μόνο από αυτά τα συμπτώματα ή μπορεί και κανένα από αυτά. Είναι γεγονός ότι περισσότερο από το 50% των ατόμων με διαβήτη, κυρίως με ΣΔ2, δεν διαγνώσκονται εγκαίρως, αλλά ακόμη και αν γίνει έγκαιρα δεν αρκεί για να μειώσει και να καταστείλει την αύξηση της συχνότητας του και των επιπλοκών του, διότι η εξέλιξη της νόσου μπορεί να επηρεαστεί από επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως την αδυναμία αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου, τη λανθασμένη ή τη μη τήρηση της θεραπείας, κ.α.<sup>72</sup>

Όλα τα παραπάνω δημιουργούν αρκετές προκλήσεις στη διαχείριση του ΣΔ2, καθιστώντας ιδιαίτερα σημαντική την ικανότητα αξιολόγησης της γλυκόζης του αίματος βραχυπρόθεσμα, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα. Η μεμονωμένη και η συνδυασμένη χρήση των βιοδεικτών προσδιορισμού υπεργλυκαιμίας που ήδη προαναφέρθηκαν (1,5-AG, φετουίνη-A, γλυκοζαμίνη, κ.α.), επιτρέπουν την πιο έγκαιρη πρόληψη, διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΔ2.

Ωστόσο, η ανακάλυψη και η ανάλυση νέων βιοδεικτών που βασίζονται σε νέες τεχνολογίες, όπως τα Metabolomics και τα microRNAs, αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο ανίχνευσης και διαχείρισης των ασθενών με ΣΔ2, καθώς η αιτιολογία της συγκεκριμένης ασθένειας παρουσιάζει κυρίως μεταβολική βάση και η ανάπτυξή της συνδέεται στενά με τον τρόπο ζωής του ατόμου και με περιβαλλοντικούς παράγοντες με τους οποίους σχετίζεται καθημερινά.

Η διεξαγωγή αρκετών ερευνών τις τελευταίες δεκαετίες έχει φέρει στο φως μία σειρά νέων βιοδεικτών που παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με αυτούς που έχουν ήδη καθιερωθεί και επικυρωθεί για τον ΣΔ2, όπως οι FPG, OGTT και HbA1c. Η πιο αποτελεσματική προσέγγιση για την εφαρμογή νέων βιοδεικτών στην διάγνωση και διαχείριση της νόσου είναι ο προσδιορισμός τους σε συνδυασμό με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

και τις συνήθειες του τρόπου ζωής των ασθενών, ώστε έτσι να επιτευχθεί τόσο η αξιολόγηση κινδύνου όσο και η εξέλιξη της ασθένειας.<sup>72</sup>

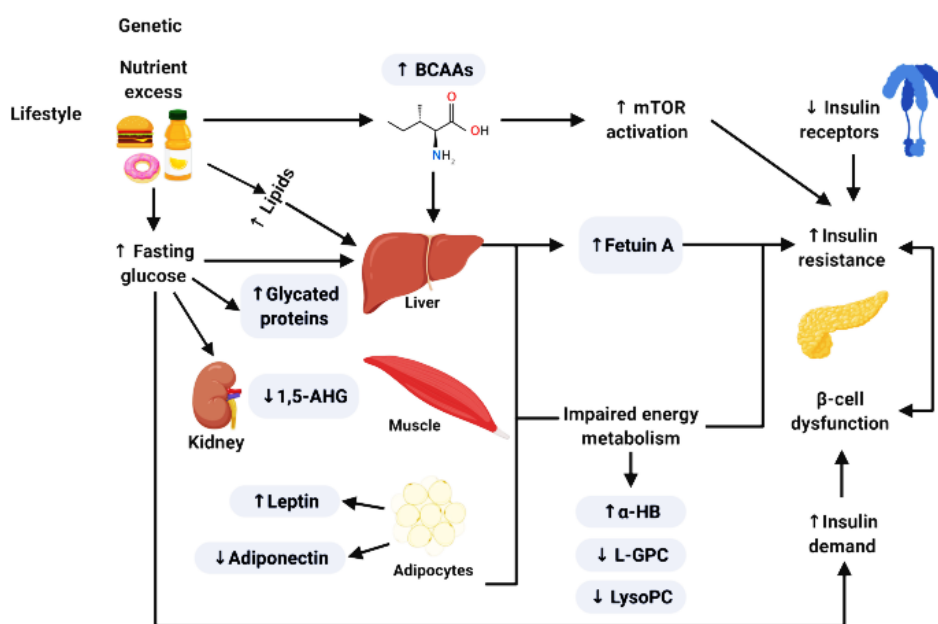
Η Μεταβολομική (Metabolomics) είναι μια τεχνική υψηλής απόδοσης που επιτρέπει την αναγνώριση και ποσοτικοποίηση μικρομορίων μέσα σε βιολογικά δείγματα όπως το αίμα, τα ούρα και οι ιστοί. Τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για την αντιμετώπιση της μεταβολικής απορρύθμισης που σχετίζεται με τον διαβήτη. Η μέθοδος της Μεταβολομικής συνδυάζει αναλυτική χημεία και ανάλυση δεδομένων με φασματοσκοπικές και φασματομετρικές τεχνικές (φασματομετρία μάζας ή πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό) και τεχνικές διαχωρισμού (αέρια χρωματογραφία, υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης-HPLC, κ.α.). Η χρήση της Μεταβολομικής μπόρεσε να συμβάλλει στην παρακολούθηση των διάφορων μεταβολικών οδών για ενδείξεις απορυθμισμένων μεταβολιτών των οποίων η μελέτη ανέδειξε πιθανούς νέους βιοδείκτες. Αρκετές μεταβολομικές μελέτες έχουν βρει χαρακτηριστικά πρότυπα και συγκεκριμένους βιοδείκτες που σχετίζονται με την απορρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού στον ΣΔ2. Οι πιο συχνές μεταβολικές διαταραχές στο προφίλ ασθενών με ΣΔ2 είναι τα υψηλά επίπεδα των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAAs), των αρωματικών αμινοξέων (AAAs), καθώς και ο δείκτης κέτωσης του α- και β-υδροξυβουτυρικού (α-HB και β- HB) και γενικότερα τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων.<sup>78</sup>

Τα BCAAs (ισολευκίνη, λυσίνη και βαλίνη) φαίνεται να διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές διεργασίες. Συγκεκριμένα, οι μεταβολές τους σε ασθενείς με ΣΔ2 έχουν συνδεθεί με ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια αποτελούν χρήσιμους βιοδείκτες της νόσου, αν και παραμένει ασαφές εάν τα BCAAs συμβάλλουν με αιτιολογικό τρόπο. Τα συγκεκριμένα αμινοξέα ενδέχεται να μεταβάλλουν την ικανότητα των κυττάρων να ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη και ενδεχομένως να οδηγούν σε εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, τα BCAA μπορούν να χρησιμεύσουν και ως προγνωστικοί βιοδείκτες, δεδομένου ότι τα επίπεδά τους μπορεί να είναι αυξημένα ήδη μία δεκαετία πριν από την κλινική εκδήλωση του ΣΔ2.<sup>72,79</sup>

Τα AAAs (φαινυλαλανίνη, τυροσίνη, τρυπτοφάνη) πιστεύεται πως σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, δηλαδή με τον κύριο παθογενετικό παράγοντα του ΣΔ2. Η φαινυλαλανίνη εμφανίζει υψηλές συγκεντρώσεις σε άτομα με ΣΔ2 και προδιαβήτη, καθώς βρέθηκε ότι επιδρά στον μεταβολισμό των λιπιδίων, προκαλώντας συσσώρευση τριγλυκεριδίων. Το γεγονός αυτό επηρεάζει την απόκριση ιστών, όπως το ήπαρ και τους μυς,

στην ινσουλίνη. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα τυροσίνης και φαινυλαλανίνης βρέθηκε να σχετίζονται με την παραγωγή προφλεγμονώδων κυτοκινών, όπως τον TNF-α και την IL-6. Ακόμη, τα AAAs συνδέονται με την ενεργοποίηση της οδού mTOR, η οποία μπορεί να επηρεάσει την απόκριση στην ινσουλίνη και να προκαλέσει αυξημένη παραγωγή λιπιδίων. Επομένως, μπορούν να δράσουν ως αποτελεσματικοί διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες του ΣΔ2.<sup>72,79</sup>

Τα α-HB και β-HB είναι δύο μεταβολίτες της σύνθεσης α-κετοβουτυρικού που παράγεται κατά τον καταβολισμό της θρεονίνης και της μεθειονίνης και κατά τον αναβολισμό της γλουταθειόνης. Με λίγα λόγια, πρόκειται για δύο προϊόντα κετοξέωσης, η οποία συμβαίνει στον οργανισμό κατά την διάσπαση των λιπαρών οξέων για εξασφάλιση ενέργειας σε περιπτώσεις έλλειψης γλυκόζης. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα των παράπανω μεταβολιτών σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς αυτή εμποδίζει τη φυσιολογική χρήση της γλυκόζης από τα κύτταρα και προκαλεί καύση λίπους. Επομένως, τα α-HB και β-HB μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικούς δείκτες υπεργλυκαιμίας και δυσλειτουργίας β-κυττάρων, καθώς επίσης και την παρουσία οξειδωτικού στρες.<sup>72,79</sup>



**Εικόνα 17. Μοντέλο συσχέτισης ορισμένων βιοδεικτών ως μέθοδος διάγνωσης και διαχείρισης του ΣΔ2 <sup>72</sup>**

Εκτός από την Μεταβολομική, η Πρωτεομική έχει συμβάλλει αρκετά τις τελευταίες δεκαετίες στον προσδιορισμό νέων βιοδεικτών για τη διάγνωση και διαχείριση του ΣΔ2. Ο προσδιορισμός των πρωτεϊνών φλεγμονής, όπως για παράδειγμα του TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-1b,



μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της φλεγμονής εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ2. Παράλληλα, μία γλυκοπρωτεΐνη που μπορεί να λειτουργήσει ως δυνητικός βιοδείκτης είναι η CD59, της οποίας ο ρόλος είναι να αναστέλλει τη δράση του συμπληρώματος, επομένως, αποτρέπει τη λύση των κυττάρων. Το συμπλήρωμα είναι γνωστό ότι ενεργοποιείται σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονής, η οποία αποτελεί σημαντικό γεγονός κατά την ανάπτυξη του ΣΔ2. Η παραγωγή της CD59 είναι υψηλή στα β-κύτταρα του παγκρέατος και παίζει κρίσιμο ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης, ενώ η καταστολή της φαίνεται να συμβαίνει συχνά σε άτομα με ΣΔ λόγω γλυκοζυλίωσης. Επιπλέον, το επίπεδο έκφρασης του γλυκοζυλιωμένου CD59 (GCD59) μπορεί να θεωρηθεί ως κρίσιμος βιοδείκτης φλεγμονής στον ΣΔ2, καθώς υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού του βιοδείκτη και της HbA1C. Ένας ακόμη νέος βιοδείκτης της νόσου είναι ο παράγοντας διαφοροποίησης ανάπτυξης-15 (GDF-15), ο οποίος ανήκει στην υπερικογένεια του TGF-β και παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και τη φλεγμονώδη απόκριση. Ο GDF-15 παρουσιάζεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λιποκύτταρα, και το επίπεδο έκφρασής του αυξάνεται σημαντικά σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση και χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Τα επίπεδα έκφρασης του GDF-15 στον ορό αυξάνονται σε άτομα με ΣΔ2 και συνήθως συνδέονται με μεταβολικές δυσλειτουργίες και αγγειακές επιπλοκές της νόσου. Επομένως, το GDF-15 μπορεί να αποτελέσει ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση του ΣΔ2 και των επιπλοκών του.<sup>78</sup>

Τέλος, οι γενετικές και επιγενετικές μελέτες έχουν αναδείξει ορισμένα γονίδια και mi-RNAs ως ικανούς βιοδείκτες διάγνωσης και πρόγνωσης της νόσου. Όπως αποδείχθηκε, η γενετική προδιάθεση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Ένα από τα γονίδια ευαισθησίας αποδείχθηκε το TCF7L2 που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα. Ο πολυμορφισμός αυτού του γονιδίου βρέθηκε ότι σχετίζεται με δυσλειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Δύο επιπλέον γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο είναι το PPARγ και το FTO, οι μεταλλάξεις των οποίων εντοπίστηκε ότι συνδέονται με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση. Ακόμη, μεταλλάξεις στα γονίδια KCNJ11 και CDKAL1 μειώνουν την ικανότητα των β-κυττάρων να εκκρίνουν ινσουλίνη, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ2. Επομένως, Ο εντοπισμός των παραπάνω μεταλλάξεων μπορεί να αποτελέσει μία αξιόπιστη μέθοδο εντοπισμού της προδιάθεσης ανάπτυξης της νόσου.

Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες πάνω στα micro-RNAs (miRNA: μικρά, μη κωδικοποιητικά RNA που εμπλέκονται στη μετά-μεταγραφική γονιδιακή έκφραση), ανέδειξαν ορισμένα από

αυτά τα οποία έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίσουν σημαντικούς βιολογικούς μηχανισμούς όπως την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι τα υγιή άτομα εμφανίζουν διαφορετικά προφίλ miRNAs από τα άτομα με διαβήτη και ΣΔ2.<sup>78</sup>

Το mi-RNA-15a είναι ένα μικρό μόριο που έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την παραγωγή της ινσουλίνης και την αγγειογένεση, καθώς συμμετέχει στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνών TGF- $\beta$ 1, CTGF και p53. Η έρευνα απέδειξε ότι άτομα που ανέπτυξαν ΣΔ2, παρουσίαζαν για μία δεκαετία χαμηλά επίπεδα του συγκεκριμένου mi-RNA. Το miRNA-23a με τη σειρά του βρέθηκε να στοχεύει σε ένα ιδιαίτερα σημαντικό ρυθμιστικό μονοπάτι, το μονοπάτι Smad-4, που ρυθμίζει την ινσουλινοεξαρτώμενη μεταφορά της γλυκόζης. Το συγκεκριμένο μόριο εμφανίζει μειωμένα επίπεδα στους ασθενείς με προδιαβήτη και ΣΔ2, σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, το miRNA-29a φάνηκε να έχει τη δυνατότητα να βελτιώνει τη λειτουργία των  $\beta$ -παγκρεατικών κυττάρων σε μελέτες *in vitro*, ενώ η υπερέκφρασή του εμπλέκεται με την εξέλιξη του ΣΔ2 και την ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Το miR-375 είναι ένα από τα κυριότερα miRNA για την φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης, τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των  $\beta$ -παγκρεατικών κυττάρων. Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί ως ένα ειδικό miRNA των παγκρεατικών νησιδίων που έχει ως στόχο το mRNA της μυοτροφίνης, η οποία συμβάλλει σημαντικά στη σύντηξη των κόκκων έκκρισης της ινσουλίνης με την κυτταρική μεμβράνη. Έτσι, το miR-375 μπορεί ανεξάρτητα να αναστείλει την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης. Επίσης, το επίπεδο έκφρασής του στον ορό είναι αρκετά υψηλό λόγω της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και του θανάτου των  $\beta$ -κυττάρων, επομένως το επίπεδο έκφρασης του μπορεί να προβλέψει την καταστροφή τους.<sup>80</sup>

Μια πειραματική μελέτη από τους Karolina et al το 2012 αποκάλυψε ότι τα επίπεδα έκφρασης του miR-375 ήταν αυξημένα σε άτομα με ΣΔ2 σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Μία πολλά υποσχόμενη οικογένεια mi-RNAs είναι η miR-200 που αποτελείται από 5 μέλη, τα φαίνεται ότι εμπλέκονται σε μονοπάτι που οδηγεί σε απόπτωση των  $\beta$ -παγκρεατικών κυττάρων εξαιτίας της γλυκόζης. Παράλληλα, τα miR-200 είναι τα κρίσιμα miRNA στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης που στοχεύει το FOG2. Το miR-200 αποτρέπει τις διαταραχές στην οδό σηματοδότησης της ινσουλίνης και η απώλεια τους προάγει την επιβίωση των  $\beta$ -κυττάρων. Επομένως, η αλλαγή έκφρασης της οικογένειας miR-200 μπορεί να συσχετιστεί με ΣΔ2. Το miR-126 αποτελεί ένα εξίσου σημαντικό μόριο καθώς βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην



αγγειακή ακεραιότητα, την επούλωση τραυμάτων και την αγγειογένεση. Μελέτες για τον ρόλο του σε ασθενείς με ΣΔ2, απέδειξαν πως τα μειωμένα επίπεδα έκφρασης του miR-126 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δυνητικός διαγνωστικός βιοδείκτης της νόσου, αλλά και ως βιοδείκτης θεραπείας, καθώς η αλλαγή του βρέθηκε να πυροδοτεί την κλινική εκδήλωση του ΣΔ2.<sup>80</sup>

Τα κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων του ανθρώπου εντοπίστηκε πως είναι πλούσια σε miR-7, το οποίο διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον πολλαπλασιασμό των ενήλικων β-κυττάρων, διότι έχει ως στόχο διάφορα συστατικά της οδού σηματοδότησης mTOR, συμπεριλαμβανομένου του TORC1, του παράγοντα έναρξης ευκαρυωτικής μετάφρασης 4E (eIF4E), του P70S6K, του MnK1 και του MnK2. Το mTOR είναι μια πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης εμφανίζει 2 διακριτές ισομορφές: την TORC1 και την TORC2. Η TORC2 έχει ρυθμιστικό ρόλο στον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης. Συνεπώς, τα επίπεδα έκφρασης του miR-7 συνδέονται αρνητικά με τον πολλαπλασιασμό των βήτα κυττάρων, γι' αυτό και μπορούν να αποτελέσουν έναν χρήσιμο βιοδείκτη για την ανίχνευση του ΣΔ2. Τέλος, το miR-3666 υποδείχθηκε ότι έχει βασικό ρόλο στη διαδικασία της έκκριση της ινσουλίνης, επειδή στοχεύει την αδιπονεκτίνη στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Επιπλέον, μία μελέτη έδειξε ότι η παρουσία του miR-3666 στην ανθρώπινη β-κυτταρική σειρά παγκρέατος σχετίζεται με την αναστολή του πολλαπλασιασμού τους και την πρόκληση απόπτωσης των β-κυττάρων, ενώ τα επίπεδα έκφρασης του ήταν αυξημένα στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΔ2. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν τον κρίσιμο ρόλο του miR-3666 στην παθοφυσιολογία του ΣΔ2.<sup>81</sup>

## 2.3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πολυσυστηματική νόσος με βασικό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η νόσος πλέον μπορεί να χαρακτηριστεί ως μια παγκόσμια επιδημία στις μέρες μας, καθώς ευθύνεται για εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, εμφανίζει συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό και ευθύνεται για ένα μεγάλο πλήθος επιπλοκών που αφορούν διάφορους ιστούς και όργανα. Οι μεταβολικές επιπλοκές της νόσου μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξείες και περιλαμβάνουν την διαβητική κετοξέωση λόγω υψηλών συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και το κώμα εξαιτίας πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων αντίστοιχα (υπογλυκαιμία). Αντίθετα, αρκετές επιπλοκές του ΣΔ έχουν μακροπρόθεσμη επίδραση και σχετίζονται κυρίως με

αγγειακές επιπλοκές. Επομένως, η κυριότερη παθολογική μακροπρόθεσμη επιπλοκή των διαβητικών ασθενών είναι η αγγειακή βλάβη δηλαδή ο τραυματισμός των αγγείων που μεταφέρουν το αίμα σε συγκεκριμένο όργανο ή ιστό. Οι αγγειακές βλάβες φαίνεται να σχετίζονται με την συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς, διότι οι φλεγμονές προκαλούν αιμοδυναμική βλάβη μέσω μεταβολής της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων και αυξάνουν τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου.<sup>82</sup> Συμπερασματικά, ο ΣΔ προκαλεί διαταραχές στις οδούς σηματοδότησης των αγγειακών ιστών και κατ' επέκταση επηρεάζει την αγγειοκινητική λειτουργία δημιουργώντας υπέρταση, αθηροσκλήρωση κ.α.. Ανάλογα με τη σοβαρότητα και το μέγεθος της βλάβης στα προσβεβλημένα αγγεία, η διαβητική αγγειοπάθεια μπορεί να διακριθεί σε δυο κατηγορίες στην μικροαγγειακή και μακροαγγειακή βλάβη.<sup>82</sup>

Περίπλοκη	Είδος Επιπλοκής	Κλινικές Εκδηλώσεις	Παράγοντας Μείζονος Κινδύνου	Διαγνωστικά Εργαλεία που Χρησιμοποιούνται
<b>Καρδιακές Επιπλοκές (ASCVD)</b>	Μικροαγγειακή	Στηθάγγη, δύσπνοια, ταχυκαρδία, STEMI, NSTEMI.	Τύπος ΣΔ2/Αθηροσκληρωτική συσσώρευση, Υπέρταση.	Παραδοσιακό: διαλογή λιπιδίων. Μη παραδοσιακό: C-αντιδρώσες πρωτεΐνες, σωματίδια λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεΐνες.
<b>Περιφερική Αρτηριακή Νόσος</b>	Μακροαγγειακή	Κράμπες, μούδιασμα, απορροματισμός των περιφερικών άκρων, ασθενής παλμός στο προσβεβλημένο άκρο, ισχαιμικός πόνος ηρεμίας.	Αθηροσκληρωτική συσσώρευση, Χρήση καπνού.	Ankel-Brachial Index ή Digital Subtraction Angiography.
<b>Εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα, Καρωτιδική Αρτηριακή Νόσος</b>	Μακροαγγειακή	Ζάλη, δυσαρθρία, μούδιασμα, πονοκέφαλοι, εγκεφαλικό επεισόδιο.	Αθηροσκληρωτική συσσώρευση.	Δοκιμή φρουτών, υπερηχογράφημα, αξονική αγγειογραφία, μαγνητική τομογραφία, καρωτιδικό Doppler ή εγκεφαλική αγγειογραφία.
<b>Νεφροπάθεια</b>	Μικροαγγειακή	Μακρολευκοματουρία, Μικρολευκοματουρία, Ολιγουρία, Ανουρία.	Τύπος ΣΔ2/Αθηροσκληρώση, υπέρταση, φάρμακο.	Αξιολόγηση λευκοματινής, ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αναλογία τυχαίας κηλίδας λευκοματινής/κρεατινίνης, νεφρική βιοψία, σύλληψη ούρων τεσσάρων ωρών.
<b>Ηπατική νόσος (Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος)</b>	Μικροαγγειακή	Ίκτερος, ασκίτιδα, γυναικομαστία.	Τύπος ΣΔ2/Αθηροσκληρώση/Υπέρταση/Παχυσαρκία.	Έλεγχος ηπατικών ενζύμων και απεικόνιση ήπατος.
<b>Αμφιβληστροειδοπάθεια</b>	Μικροαγγειακή	Κόκκινες/Γκριζές/Λευκές κουκκίδες στον αμφιβληστροειδή.	Τύπος ΣΔ2/Αθηροσκληρώση.	Αγγειογραφία φλουορεσκεινής ή τομογραφία οπτικής συνόχης για εξέταση της ωχράς κηλίδας.
<b>Περιφερική Νευροπάθεια</b>	Μικροαγγειακή	Συμμετρική Πολυνευροπάθεια: Αμβλύνοση, μυρμηγκιασμο, μούδιασμα, πόνος, αισθητηριακή απώλεια στην αφή, δόνηση και θερμοκρασία. Μονονευροπάθεια: έντονος μυϊκός πόνος και ατροφία. Αυτόνομη Νευροπάθεια: προβλήματα πένης/ούρησης και ταχυκαρδία. Πιο εμφανής τη νύχτα.	Τύπος ΣΔ2/Αθηροσκληρώση, γενετική προδιάθεση.	Εξέταση δέρματος, ανάλυση κυκλοφορίας, Δοκιμή απώλειας προστατευτικής αίσθησης (LOPS), δοκιμή ταμπήματος, αντανάκλαστικό αστραγάλου, αντήληψη πίεσης/δόνησης, Ταχύτητα αγωγιμότητας νεύρων και δοκιμές ηλεκτρομυογραφίας.

**Πίνακας 1. Κατηγορίες αγγειακών επιπλοκών στον Σακχαρώδη Διαβήτη<sup>82</sup>**

Η δυσλειτουργία της οδού σηματοδότησης PI3K/Akt και η αδυναμία έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στις αρτηρίες εμφανίζεται περίπου στο 50% των διαβητικών, γεγονός που υποδηλώνει την μειωμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης στον αγγειακό ιστό τους. Η ινσουλίνη έχει αποδειχθεί ότι μέσω της παραπάνω οδού αυξάνει την έκφραση της συνθάσης του ενδοθηλιακού NO και ρυθμίζει πολλές δραστηριότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων, γι' αυτό και η αδυναμία σηματοδότησης της

PI3K/Akt επηρεάζει τους αγγειοκινητικούς μηχανισμούς των αγγείων. Επιπλέον η προοδευτική ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης διαταράσσει την κυκλοφορία του αίματος στα μικρά αγγεία και μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η γάγγραινα.<sup>83</sup>

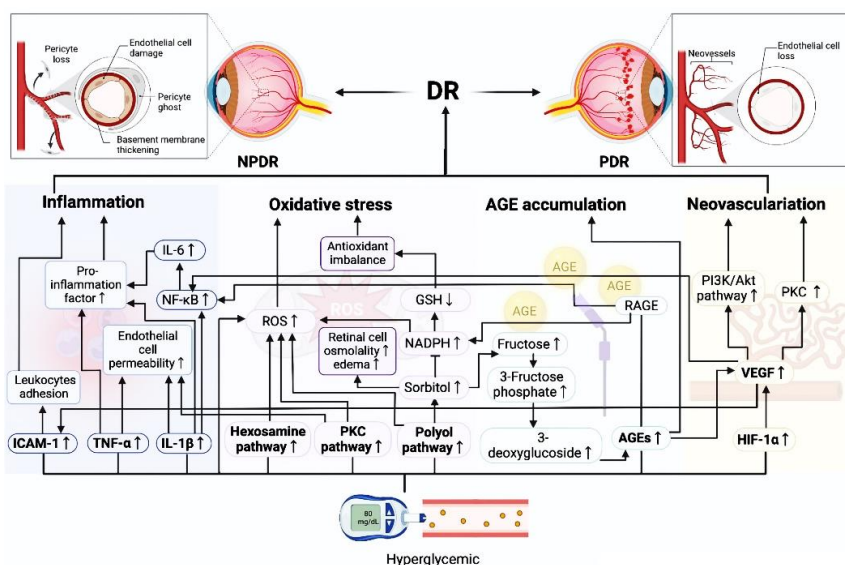
### 2.3.1. ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι μικροαγγειακές επιπλοκές αφορούν βλάβες στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία που περιλαμβάνουν τα τριχοειδή αγγεία τα φλεβίδια και τα αρτηρίδια των ατόμων που νοσούν από ΣΔ. Η μικροαγγειακή νόσος είναι μια από τις σημαντικότερες χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και συνήθως οδηγεί σε προβλήματα όπως είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια. Κάθε μια από τις παραπάνω μικροαγγειακές επιπλοκές εμφανίζει τα δικά της μοναδικά ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά με κοινή υποκείμενη αίτια την έκθεση των ιστών σε χρόνια υπεργλυκαιμία και σε συσσώρευση πολυόλης (μεταβολισμός περίσσιας γλυκόζης) η οποία προκαλείται από τον κορεσμό της οδού εξωκίνησης, καθώς και σε αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και του οξειδωτικού στρες. Σύμφωνα με κλινικές δοκιμές όπως η Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UKPDS), η μικροαγγειακή νόσος συνήθως εμφανίζεται σε ιστούς όπου η πρόσληψη της γλυκόζης είναι ανεξάρτητη από την δράση της ινσουλίνης (π.χ. Νεφροί, αμφιβληστροειδής και αγγειακό ενδοθήλιο), διότι η συγκεκριμένη ιστοί προσλαμβάνουν γλυκόζη ανάλογα με τα επίπεδα της στο αίμα. Συγκεκριμένα η βλάβες των αγγείων είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού αυξημένης ενδοθηλιακής διαπερατότητας, δυσλειτουργίας των ενδοθηλιακών και αγγειακών λείων μυικών ινών εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, η οποία διεγείρει αγγειοβλαβερές οδούς σηματοδότησης (π.χ. ενεργοποίηση οδού πολυόλης) και αυξάνει το οξειδωτικό στρες λόγω υπερβολικής παραγωγής υπεροξειδίου. Το αποτέλεσμα των παραπάνω διεργασιών είναι η διέγερση προφλεγμονόδων μεταγραφικών παραγόντων και ενεργοποίηση ανοσοαποκρίσεων. Επιπλέον οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλεί η υπεργλυκαιμία οδηγούν σε ανώμαλη ροή του αίματος, αλλαγή στην διαπερατότητα του ενδοθηλίου, εναπόθεση εξωαγγειακής πρωτεΐνης και αιμάτωση με άμεση συνέπεια την δυσλειτουργία των οργάνων.<sup>83,84</sup>

**ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (DR) είναι μια νευροεκφυλιστική επιπλοκή και αποτελεί την πιο συχνή αιτία απώλειας όρασης σε ενήλικες ηλικίας 20-74 ετών στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η συγκεκριμένη νόσος χαρακτηρίζεται από μία μεγάλη ποικιλία βλαβών στον αμφιβληστροειδή (βλάβη ή οίδημα ωχράς κηλίδας, γλαύκωμα και καταρράκτης), που προκαλείται από υπεργλυκαιμία στο μικροαγγειακό σύστημα του.<sup>85</sup>

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση της οδού πολυόλης με άμεση συνέπεια την εμφάνιση οξειδωτικού στρες, ενεργοποίηση της οδού πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και της οδού εξωσαμίνης που οδηγούν σε εμφάνιση φλεγμονής και συσσώρευση αυξημένου προϊόντος γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αύξηση της διαπερατότητας των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς και να αλλάξουν την αιμοδυναμική του οδηγώντας τελικά στην αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι βλάβες περιλαμβάνουν πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, τριχοειδικά μικροανευρίσματα, τριχοειδική εκφύλιση και νεοαγγείωση, οι οποίες οδηγούν σε ενδοαγγειακή πήξη και ακολούθως σε ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς. Παράλληλα, τα νέα αγγεία που σχηματίζονται εντός του αμφιβληστροειδούς είναι αρκετά εύθραυστα με αποτέλεσμα να διαρρηγνύονται και να προκαλείται αιμορραγία. Μια ακόμη επίπτωση αποτελεί η αδυναμία διάκρισης χρωμάτων εξαιτίας της μεταβολής της ηλεκτροφυσιολογίας του αμφιβληστροειδή, που προήλθε από την δυσλειτουργία των νευρικών ινών του ιστού και του θανάτου ορισμένων κυττάρων.<sup>85</sup>



**Εικόνα 18. Μοριακοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του εμπλέκονται στην παθογένεση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.<sup>85</sup>**

Οι παθολογικές αλλαγές της νόσου αρχίζουν με απώλεια του αμφιβληστροειδικού νευρώνα και η σειρά των γεγονότων της εξέλιξης της νόσου αποτελείται από πρώιμη απώλεια νευροαγγειακής σύζευξης, εκφυλισμό του νεύρου, γλοίωση και τελικά αγγειοπάθεια του αμφιβληστροειδούς. Οι ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια κλινικά διαχωρίζονται σε πολλαπλασιαστικά και μη πολλαπλασιαστικά στάδια της νόσου. Η μη πολλαπλασιαστική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (NPDR) δεν εμφανίζει συνήθως κάποια οπτική βλάβη, καθώς όμως συνεχίζεται ο εκφυλισμός ή η απόφραξη των τριχοειδών αγγείων εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, ξεκινά λόγω της ισχαιμίας η απελευθέρωση αγγειογενετικών παραγόντων με αποτέλεσμα να προχωράει η ασθένεια στην πολλαπλασιαστική της φάση. Στην δεύτερη φάση εμφανίζεται η νεοαγγείωση και η συσσώρευση υγρού με άμεση συνέπεια το οίδημα της ωχράς κηλίδας και κάνουν αισθητή την εμφάνισή τους οι οπτικές βλάβες. Με την πάροδο πολλών ετών, σχεδόν όλα τα άτομα με ΣΔ1 και τα περισσότερα με ΣΔ2 εμφανίζουν βλάβες του αμφιβληστροειδούς, με συχνότερη διαταραχή στον ΣΔ1 την πολλαπλασιαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (PDR) ενώ στον ΣΔ2 το οίδημα της ωχράς κηλίδας.<sup>86,87</sup>

### **ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η διαβητική νευροπάθεια (neuropathy) είναι ένα σύνολο νευρολογικών διαταραχών που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη και εμφανίζεται σχεδόν στο 50% των διαβητικών ενώ είναι υπεύθυνη για έναν ή και περισσότερους ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων. Η υπεργλυκαιμία που αποτελεί το κύριο σύμπτωμα του ΣΔ μπορεί να προκαλέσει οξεία νευροπάθεια οι οποία μπορεί να αναστραφεί με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου αλλά συνήθως επιμένει πολύ ως σύμπτωμα. Η ακριβής αιτιολογία του τραυματισμού των περιφερικών νεύρων από την υπεργλυκαιμία δεν είναι ξεκάθαρη, ωστόσο η ενεργοποίηση της οδού πολυόλης λόγω της υπεργλυκαιμίας και το αυξημένο οξειδωτικό στρες φαίνεται να εμπλέκεται στο μηχανισμό της παθογένεσης της νόσου. Η πιο κοινή μορφή της νόσου είναι η αισθητικοκινητική νευροπάθεια που τις περισσότερες φορές είναι ασυμπτωματική και περιλαμβάνει ένα μεγάλο φάσμα κλινικών συνδρόμων όπως παραλύσεις των κρανιακών νεύρων, βλάβες στον νωτιαίο μυελό, στο ανώτερο κεντρικό νευρικό σύστημα και δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος. Η κυριότερη εξέλιξη της νευροπάθειας περιλαμβάνει την ανάπτυξη αγγειακών ανωμαλιών, όπως πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και ενδοθηλιακή υπερπλασία με επακόλουθη υποξία. Ο συνδυασμός της νευροπάθειας και της αρτηριοπάθειας αλλοιώνει την ευαισθησία των νευρικών ινών σε τραυματισμούς και θερμικές διεγέρσεις οι οποίες εξελίσσονται σε μείωση της αισθητηριακής



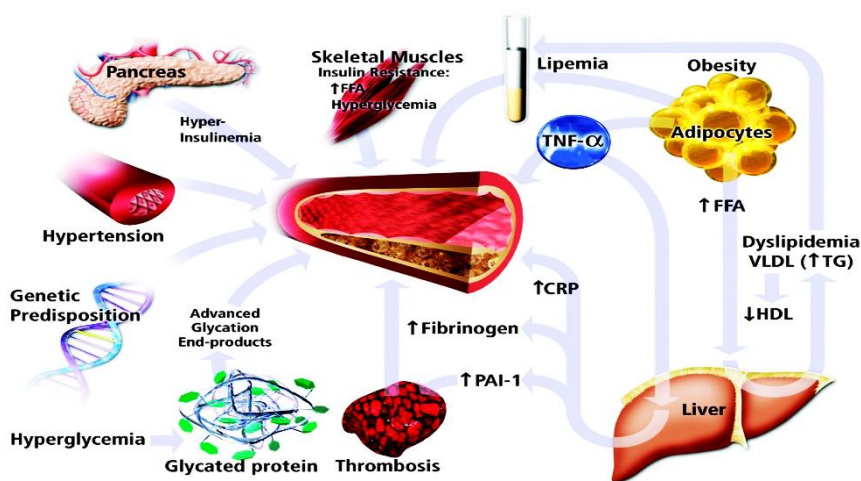
αντίληψης. Ακόμη ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΣΔ παρουσιάζουν υπεραγλησία και παραισθησία. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι στο διαβήτη η μακρύτερες νευρικές ίνες εμφανίζουν πρώιμα απώλεια της ταχύτητας της αγωγιμότητας των νεύρων στα άκρα τους, γεγονός που εξηγεί το μούδιασμα και την απώλεια αντανάκλαστικών ως πρώτο σύμπτωμα στα πόδια και ακολούθως στα χέρια. Στο παραπάνω φαινόμενο οφείλεται συνήθως και ο ακρωτηριασμός διότι τα άτομα δεν αντιλαμβάνονται τραυματισμούς στα άκρα τους που σε πολλές περιπτώσεις οδηγούνται σε έλκη και τελικά σε τραυματισμό. Ένα επιπλέον σύμπτωμα της διαβητικής νευροπάθειας είναι η ασθενείς να εμφανίζουν μια άρθρωση Charcot, δηλαδή μια εκφυλιστική κατάσταση της άρθρωσης που δέχονται μεγάλο βάρος με αποτέλεσμα την καταστροφή των ιστών και την παραμόρφωση. Παράλληλα με την δυσλειτουργία των κινητικών νευρώνων ο ΣΔ επηρεάζει το αυτόνομο νευρικό σύστημα, γι' αυτό και πολύ ασθενείς εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση εξαιτίας της αδυναμίας τους να προσαρμόζουν τον καρδιακό τους ρυθμό με τον αγγειακό τόνο με αποτέλεσμα την διαταραχή της αιματικής ροής προς τον εγκέφαλο. Επίσης τα αυτόνομα νεύρα της γαστρεντερικής οδού διαταράσσονται, γι' αυτό και πολύ διαβητική παρουσιάζουν συμπτώματα ναυτίας, γαστροπάρεσης, φουσκώματος και διάρροιας, συμπτώματα που σαν φαύλος κύκλος επιδρούν δραματικά στον γλυκαιμικό έλεγχο και διαταράσσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης.<sup>86,87</sup>

### **ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η διαβητική νεφροπάθεια η αλλιώς διαβητική νεφρική νόσος (DKD) αποτελεί την κυριότερη αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στο Δυτικό κόσμο. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ με βασικά χαρακτηριστικά την σπειραματική υπερτροφία και την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των νεφρών. Τα κλινικά χαρακτηρίστηκα της νόσου είναι η ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας με επακόλουθι μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η οποία λαμβάνει χώρα προοδευτικά σε διάστημα 10 -20 ετών από την έναρξη του διαβήτη. Όπως είναι γνωστό το νεφρικό αγγειακό σύστημα είναι ιδιαίτερα περίπλοκο καθώς περιλαμβάνει της νεφρικές αρτηρίες και τους κλάδους τους αλλά και τα σπειραματικά και περισοληναριακά τριχοειδή δίκτυα. Επομένως ο μηχανισμός που ευθύνεται για την νεφρική βλάβη εξαιτίας του ΣΔ είναι αρκετά περίπλοκος και περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία μεταβολικών, φλεγμονωδών, μοριακών και αιμοδυναμικών οδών οι οποίες θα αναλυθούν εκτενέστερα στο επόμενο κεφάλαιο.<sup>86,87</sup>

### 2.3.2. ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Οι μακροαγγειακές επιπλοκές ή αλλιώς μακροαγγειακή νόσος είναι βλάβες που εμφανίζονται σε μεγάλα αιμοφόρα αγγεία όπως αρτηρίες και φλέβες και αποτελούν μια περιπλοκή φλεγμονώδη διαδικασία που συχνά οδηγεί σε καρδιαγγειακές παθήσεις, εγκεφαλοαγγειακή νόσο και σε περιφερική αρτηριακή νόσο. Οι μακροαγγειακές βλάβες παρουσιάζονται σε 20-30% των ασθενών με ΣΔ και αυξάνουν σημαντικά την νοσηρότητα και την θνησιμότητα της νόσου. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί αρκετά ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου εξαιτίας του διαβήτη, διότι πλέον είναι καλύτερα αναγνωρισμένες οι αρνητικές επιπτώσεις του και υπάρχουν νέα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπισή τους.<sup>88</sup>



Εικόνα 19. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μακροαγγειακής νόσου στον ΣΔ.<sup>89</sup>

Ο βασικός παθολογικός μηχανισμός που σχετίζεται με την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών είναι η αθηροσκλήρωση η οποία εμφανίζεται ταχύτατα και προκαλεί εκτεταμένες αγγειακές βλάβες. Οι παράγοντες που συμβάλουν στην αθηρογένεση των ασθενών με ΣΔ εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Όπως είναι γνωστό, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κύριο χαρακτηριστικό του ΣΔ εξαιτίας της παχυσαρκίας που παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με ΣΔ2. Οι σκελετικοί μύες μπορεί να εμφανίσουν ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να μειωθεί η χρήση της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που κυκλοφορούν στον οργανισμό των ασθενών έχουν ως αποτέλεσμα να μεταβάλουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων (αύξηση τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL), ενώ τα σπλαχνικά λιποκύτταρα γίνονται πιο ευαίσθητα στον κυτταρικό θάνατο καθώς απελευθερώνουν προφλεγμονώδης κυτοκίνες (TNF-α) οι οποίες επιδρούν άμεσα στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος



προκαλώντας αθηρογένεση και παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) από το ήπαρ, τα οποία ευθύνονται για την παραγωγή προφλεγμονοδών παραγοντών. Όπως ήδη έχει αναλυθεί σε προηγούμενη ενότητα, η αντίσταση στην ινσουλίνη οφείλεται σε δυσλειτουργία του μεταφορέα γλυκόζης (GLUT4), γι' αυτό και η δυσλειτουργία της σηματοδοτικής οδού PI3K/Akt εξαιτίας των ελεύθερων λιπαρών οξέων μειώνει την έκφραση του GLUT4 και δημιουργεί την ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, η μειωμένη δραστηριότητα της οδού αδρανοποιεί τη συνθάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NO) με άμεση συνέπεια την ελαττωμένη παραγωγή NO. η έλλειψη του NO, το οποίο φυσιολογικά συμβάλει στην ομαλή λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που ακολουθείται από αθηροσκληρωτικές αλλαγές.<sup>85</sup>

Το δεύτερο βασικό χαρακτηριστικό του ΣΔ που εμπλέκεται στην παθογένεση των μακροαγγειακών επιπλοκών είναι η υπεργλυκαιμία διότι και αυτή με την σειρά της αυξάνει την δημιουργία ROS, τα οποία με την σειρά τους δημιουργούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αλλά ενεργοποιούν και την πρωτεϊνική κινάση C (PKC). Η PKC έχει αποδειχθεί ότι επιδρά στην ανάπτυξη και τον προγραμματισμένο θάνατο των αγγειακών κυττάρων, καθώς και στην παραγωγή κυτοκίνης. Επομένως, η ενεργοποίηση της συγκεκριμένης κινάσης έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της αγγειακής ομοιόστασης και δημιουργεί προδιάθεση για αγγειακές επιπλοκές. Ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και παραγωγής ROS προκαλούν φλεγμονές στο αγγειακό ενδοθήλιο με άμεση συνέπεια την εξαγγείωση και την προσκόλληση μονοκυττάρων που οδηγούν σε ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.<sup>85,88</sup>

Τέλος, πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι μηχανισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο μακροαγγειακών επιπλοκών περιλαμβάνουν εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη και την απελευθέρωση προφλεγμονοδών παραγοντών, την απελευθέρωση προπηκτικών και προθρομβωτικών μεσολαβητών, το οξειδωτικό στρες και την υπέρταση που προσάγουν κυρίως δυσλειτουργίες του μυοκαρδίου.<sup>89</sup>

### **ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) είναι υπεύθυνη για περισσότερο από το 50% των θανάτων στον διαβητικό πληθυσμό, καθώς ο διαβήτης σχετίζεται με τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης του μυοκαρδίου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στον ΣΔ1 οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως καρδιαγγειακή νόσο ως εξέλιξη της νεφρικής νόσου, ενώ στον ΣΔ2 η εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών σχετίζεται κυρίως με την δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή πίεση και τον κακό γλυκαιμικό έλεγχο και λιγότερο συχνά ως συνέπεια της νεφρικής νόσου.

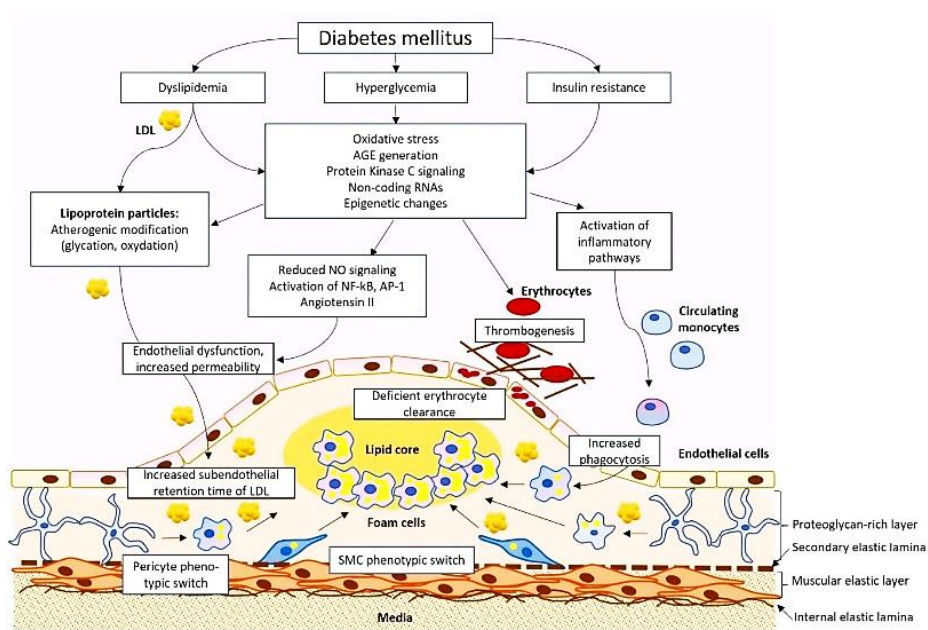
Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ περιλαμβάνουν την εμφάνιση πρόωρης αθηροσκλήρωσης που εκδηλώνεται ως έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας (διαστολική δυσλειτουργία). Η αθηροσκλήρωση είναι μια περίπλοκη διαδικασία η οποία οφείλεται στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών, οι οποίες μπορεί να αποσταθεροποιηθούν και να διασπαστούν με αποτέλεσμα το άτομο να εμφανίσει έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το ενδοθήλιο παίζει καθοριστικό ρόλο για την αγγειακή ομοιόσταση καθώς εξασφαλίζει την ακεραιότητα του και την διαπερατότητα του μέσω αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως το NO. Επομένως, η δυσλειτουργία του αρτηριακού ενδοθηλίου εξαιτίας της δυσλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας των διαβητικών ενεργοποιεί τα μακροφάγα τα οποία συλλέγουν λιπίδια και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα που σχηματίζουν τις αθηρωματικές πλάκες με τελική συνέπεια την απόφραξη του αιμοφόρου αγγείου.<sup>90</sup>

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές που εμφανίζονται πιο συχνά στους ασθενείς με ΣΔ είναι η στεφανιαία νόσος, η ισχαιμική καρδιακή νόσος και η Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, οι οποίες εμφανίζονται συχνότερα στους ασθενείς με ΣΔ2. Συγκεκριμένα η στεφανιαία νόσος επηρεάζει περίπου το 32,2% των ασθενών με ΣΔ2, γι' αυτό και ο τακτικός γλυκαιμικός έλεγχος και ο προσδιορισμός της HbA1C παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου στον ΣΔ.<sup>91</sup>

### **ΕΓΚΕΦΑΛΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Η διαβητική εγκεφαλοαγγειακή νόσος (CVD) είναι ένα σύνολο αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου που οφείλονται σε επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και περιλαμβάνουν το ισχαιμικό και το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την ασυμπτωματική εγκεφαλική αθηροσκλήρωση και την οξεία εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Ακόμη, η CVD μπορεί να δημιουργηθεί από μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο εξαιτίας προβλημάτων τις καρωτίδας. Έχει υπολογιστεί ότι το 20-40% των ασθενών με ΣΔ2 πάσχουν από εγκεφαλικές αγγειακές παθήσεις, γι' αυτό και αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου των διαβητικών. Σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, οι ασθενείς που εμφανίζουν κάποιο εγκεφαλικό επεισόδιο και είναι διαβητικοί έχουν χειρότερη πρόγνωση και περισσότερα νευρολογικά προβλήματα εξαιτίας της νευροπάθειας που μπορεί να τους έχει δημιουργήσει ο διαβήτης.<sup>92</sup>

Ο κυριότερος μηχανισμός παθογένεσης των εγκεφαλοαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ΣΔ και κυρίως με ΣΔ2 είναι η αθηροσκλήρωση, η οποία όπως ήδη έχει αναφερθεί είναι μια από τις βασικότερες διαταραχές της νόσου λόγω της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας και των μεταβολικών διαταραχών που βλάπτουν το αγγειακό ενδοθήλιο. Συγκεκριμένα οι ενδοθηλιακές βλάβες προκαλούνται εξαιτίας του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονωδών παραγόντων που προκαλεί ο ΣΔ, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται φλεγμονώδη και μακροφάγα κύτταρα στο εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών που φαγοκυτταρώνουν την LDL και σχηματίζουν την αθηρωματική πλάκα. Ακολούθως μεγάλη ποσότητα αιμοπεταλίων συγκεντρώνεται και προσκολλάται στο τοίχωμα των αγγείων οδηγώντας σε έναρξη φλεγμονής με άμεση συνέπεια την διάβρωση και τη διασπαστή της πλάκας και τον σχηματισμό θρόμβου. Το αποτέλεσμα όλων των παραπάνω διεργασιών είναι η απόφραξη των αγγείων με αποτέλεσμα το εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>91, 92</sup>



Εικόνα 20. Φυσιοπαθολογική σύνδεση του Σακχαρώδη Διαβήτη με την αρτιοσκήρωση.<sup>91</sup>

## ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (PAD) ορίζεται ως αθηροσκληρωτική αποφρακτική νόσος των άνω και κυρίως των κάτω άκρων, που χαρακτηρίζεται από κράμπες, πόνο στα κάτω άκρα, στον μοιρό και τον γλουτό και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού. Η ανάπτυξη της PAD οφείλεται σε μηχανισμούς παρομοίους με αυτούς που δημιουργούν τις καρδιοαγγειακές

και εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, γι' αυτό και οι ασθενείς με PAD εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων.<sup>93</sup>

Οι μηχανισμοί δημιουργίας της νόσου περιλαμβάνουν προβλήματα στα τοιχώματα των αγγείων εξαιτίας αγγειακής φλεγμονής και ανωμαλιών στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων, τα οποία συμμετέχουν στις διαδικασίες αιμόστασης. Όπως ήδη έχει αναλυθεί παραπάνω, ο βασικός μηχανισμός που δημιουργεί βλάβες στο αγγειακό ενδοθήλιο είναι η αθηροσκλήρωση που εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΔ εξαιτίας της χρόνιας υπεργλυκαιμίας που με την σειρά της προκαλεί το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Τα δυο παραπάνω φαινόμενα ενεργοποιούν την αγγειακή φλεγμονή και την δημιουργία αθηρώματος. Επίσης η υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή βλάβη ενεργοποιούν την συσσώρευση αιμοπεταλίων τα οποία προσλαμβάνουν ανεξέλεγκτα γλυκόζη με αποτέλεσμα να αυξάνονται υπερβολικά ο πληθυσμός τους και να δημιουργούνται θρόμβοι. Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η τελική απόφραξη και η μείωση της αιματικής ροής στα κάτω άκρα που οδηγούν σε μη επουλωτικά έλκη και τελικά σε ακρωτηριασμό.<sup>94</sup>

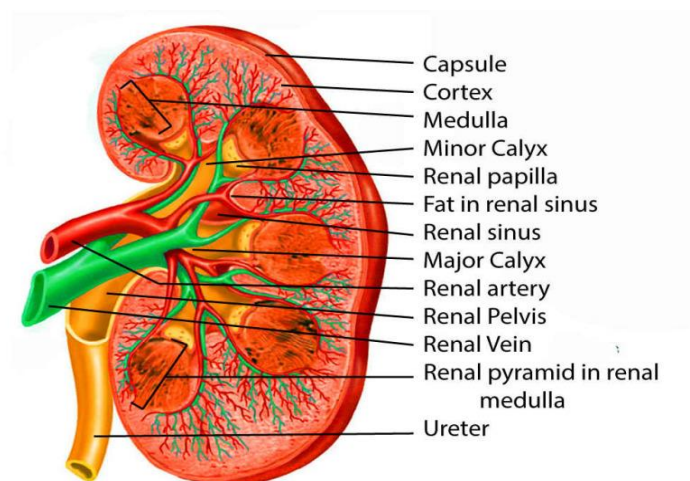
Συμπερασματικά η συστηματική αθηροσκλήρωση κυρίως των μεγάλων αγγείων των κάτω άκρων αποτελούν την κυριότερη αιτία των έλκων στα πόδια των διαβητικών ασθενών γνωστό ως «διαβητικό πόδι». Παρα την σοβαρότητα της κλινικής εικόνας της PAD, σε πολλούς ασθενείς είναι ασυμπτωματική και τα έλκη των κάτω άκρων πολλές φορές συγχέονται με την νευροπάθεια.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

### 3.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

#### 3.1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροί είναι ένα ζεύγος αμφοτερόπλευρων οργάνων που βρίσκονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης έχουν σχήμα φασολιού και μάζα περίπου 150-200gr στους άνδρες και περίπου 120-135gr στις γυναίκες. Οι νεφροί είναι όργανα υψηλής αγγείωσης καθώς λαμβάνουν το 20% περίπου της καρδιακής παροχής και εντοπίζονται στο οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο οπίσθιο τμήμα της κοιλίας μεταξύ των σπονδύλων T12 και L3, με τον δεξιό νεφρό να βρίσκεται λίγο χαμηλότερα σε σχέση με τον αριστερό εξαιτίας της πίεσης που δέχεται από το ήπαρ. Κάθε νεφρός έχει μήκος περίπου 10-12 εκ., πλάτος 5-7εκ. και πάχος 3-5εκ., ενώ καλύπτεται από μια ινομυώδη κάψα, η οποία στην συνέχεια περιβάλλεται από περινεφρικό λίπος και η τελική επίστρωση είναι ένα στρώμα συνδετικού ιστού που ονομάζεται νεφρική περιτονία ή περιτονία Gerota. Ο νεφρός εμφανίζει δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, δυο πόλους τους άνω και κάτω και δυο χείλη το έξω και το έσω. Η πρόσθια επιφάνεια του νεφρού εμφανίζει μεγαλύτερη κυρτότητα σε σύγκριση με την οπίσθια, όπως και το έξω χείλος του που εμφανίζεται κυρτό ενώ το έσω χείλος του νεφρού είναι κοίλο και στο μέσο του υπάρχει μια εντομή που ονομάζεται πύλη του νεφρού οι οποία οδηγεί στο εσωτερικό του οργάνου.<sup>95,96</sup>



Εικόνα 21. Εσωτερική ανατομία του νεφρού.<sup>95</sup>



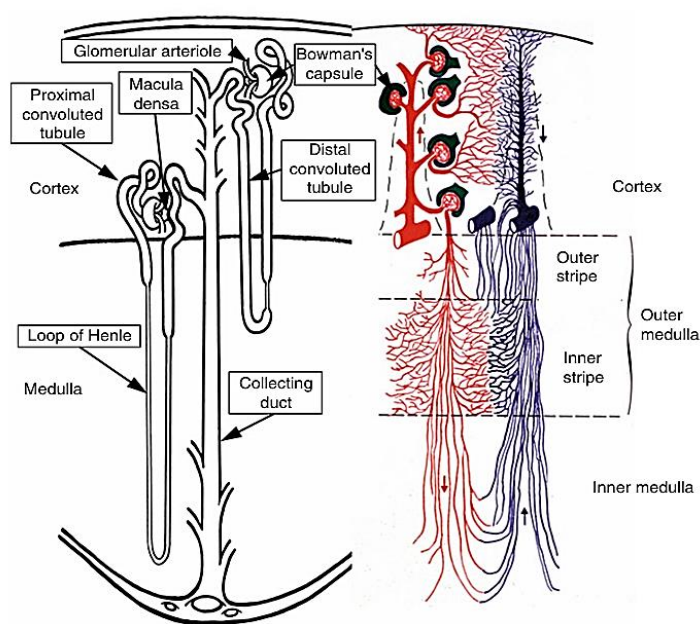
Οι δύο νεφροί λόγω της θέσεως τους έρχονται σε επαφή με ένα μεγάλο πλήθος οργάνων και αδένων, οι οποίοι είναι οι εξής: η πρόσθια επιφάνεια του δείξου νεφρού έρχεται σε επαφή με τον δεξιό λοβό του ήπατος, του άνω τμήματος του παχέος εντέρου και με το δωδεκαδάκτυλο, στον άνω πόλο του εντοπίζεται το αντίστοιχο επινεφρίδιο και στην οπίσθια επιφάνεια του έρχεται σε επαφή με την οπίσθια εσοχή του υπεζοκότα. Η πρόσθια επιφάνεια του αριστερού νεφρού συνορεύει με τον σπλήνα, το στομάχι την ουρά του παγκρέατος και το κατιόν κόλον, ενώ ο άνω πόλος του με το αντίστοιχο επινεφρίδιο και ο οπίσθιος χώρος του συνορεύει με την δωδέκατη πλευρά όπως και ο δεξιός.<sup>96</sup>

Η εσωτερική δομή του νεφρού αποτελείται από δυο μοίρες, τον φλοιό και τον μυελό. Ο φλοιός εντοπίζεται στην περιφέρεια του νεφρού και περιβάλλει τον μυελό, ενώ παράλληλα δημιουργεί προεκτάσεις (στήλες Bertini) και γύρω από τις νεφρικές πυραμίδες. Οι νεφρικές πυραμίδες είναι 8-12 κωνικές δομές που εμφανίζονται στον νεφρικό μυελό και σχηματίζονται από τις προεκτάσεις του φλοιού, ενώ κάθε νεφρική πυραμίδα μαζί με τις στήλες του Bertini που την περιβάλλουν αποτελεί έναν νεφρικό λοβό. Οι βάσεις τους προσανατολίζονται προς την περιφέρεια ενώ οι κορυφές τους προς το κέντρο του νεφρού σχηματίζοντας τις νεφρικές θηλές. Κάθε νεφρική θηλή περιβάλλεται από έναν μικρό κάλυκα οι οποίοι με την σειρά τους ενώνονται και σχηματίζουν τους μεγάλους κάλυκες που τελικά συγχωνεύονται και δημιουργούν την νεφρική πύελο.<sup>96</sup>

Η βασική λειτουργική και ανατομική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας ο οποίος αποτελείται από τα ουροφόρα σωληνάκια και το νεφρικό σωματίο (σωμάτιο Malpighi). Το νεφρικό σωματίο αποτελείται από το έλυτρο του Bowman, δηλαδή ένα επιθήλιο διπλής στοιβάδας και από ένα αγγειακό τριχοειδικό σπείραμα που περιβάλλει το έλυτρο το οποίο αποτελείται από το προσαγωγό αρτηρίδιο, το απαγωγό αρτηρίδιο και 30 τριχοειδικές αγκύλες. Περιφερικά από το έλυτρο του Bowman βρίσκεται το ουροφόρο σωληνάριο που αποτελείται διαδοχικά από το εγγύς σπειραμένο σωληνάριο την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο. Το πρώτο τμήμα του σωληναρίου ξεκινά από τον πόλο του νεφρικού σωματίου μέσα στην φλοιώδη περιοχή του νεφρού και στην συνέχεια εισέρχεται στην μυελώδη μοίρα μέσω της αγκύλης του Henle ώστε τελικά να καταλήξει στο αθροιστικό σωληνάριο το οποίο εισέρχεται κάθετα μέσα στην νεφρική πυραμίδα και καταλήγει στην νεφρική θηλή.<sup>96,97</sup>

Το αγγειακό σύστημα κάθε νεφρού περιλαμβάνει νεφρικές φλέβες και αρτηρίες. Το αρτηριακό σύστημα των νεφρών ξεκινά από το ύψος του L2 σπονδύλου ως κλάδος της αορτής η οποία

διακλαδίζεται από την άνω μεσεντέρια αρτηρία και εισερχόμενη στον χιτών του νεφρού διαχωρίζεται σε πέντε μικρότερες αρτηρίες. Ο πρώτος κλάδος ονομάζεται οπίσθια τμηματική αρτηρία και αιματώνει το οπίσθιο τμήμα του νεφρού ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις προκύπτουν από τον πρόσθιο κλάδο της νεφρικής αρτηρίας και αναλογία με το τμήμα του νεφρού που αιματώνουν ονομάζονται ανώτερη τμηματική, πρόσθια ανώτερη τμηματική, πρόσθια κατώτερη τμηματική και κατώτερη τμηματική αρτηρία αντίστοιχα. Μετά τις πρωτογενείς διακλαδώσεις, τα νεφρικά αγγεία διαχωρίζονται προοδευτικά σε περισσότερους κλάδους σχηματίζοντας τις μεσολοβικές, τοξοειδείς και ενδολοβιακές αρτηρίες. Ακολουθώντας τα μικρότερα προσαγωγά αρτηρίδια δίνουν τα σπειραματικά τριχοειδή αγγεία και τα απομακρυσμένα τριχοειδή κάθε σπειράματος τα οποία ενώνονται και σχηματίζουν τα απαγωγά αρτηρίδια, ενώ παράλληλα ένα δεύτερο τριχοειδές δίκτυο, που αποτελείται από τα περιωληνωτά τριχοειδή, το οποίο περιβάλλει τα νεφρικά σωληνάρια.<sup>96,97</sup>



Εικόνα 22. Ανατομία και αγγειακό σύστημα νεφρώνα.<sup>97</sup>

Ένα πολύ βασικό χαρακτηριστικό της αγγειακής κυκλοφορίας των νεφρών είναι το γεγονός ότι το σπείραμα, στο οποίο φιλτράρεται το πλάσμα του αίματος, μαζί με τα ουροφόρα σωληνάκια καλύπτονται από διπλή επίστρωση τριχοειδών αγγείων, διότι προφανώς αυτή η δομή εξυπηρετεί την βασική λειτουργία των νεφρών (δηλαδή, τη διήθηση και επαναρρόφηση του πλάσματος). Οσον αφορά το φλεβικό σύστημα του νεφρού, αυτό ξεκινάει ως αστρικές φλέβες στον νεφρικό φλοιό οι οποίες συγχωνεύονται κοντά στην βάση των πυραμίδων



σχηματίζοντας τις τοξοειδής φλέβες και τελικά καταλήγουν στις ενδολοβιακές φλέβες που ενώνονται με τις τμηματικές φλέβες καταλήγοντας στην μεγάλη νεφρική φλέβα του χιτώνα.<sup>97</sup>

### 3.1.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροί συμμετέχουν σε μια μεγάλη ποικιλία λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού με κυρίαρχο ρόλο την διατήρηση της σταθερότητας του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος, ώστε να επιτρέπεται η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται μέσω φιλτραρίσματος περίπου 200 L πλάσματος την ημέρα μέσω της αιματικής ροής των νεφρών. Συγκεκριμένα οι νεφροί είναι υπεύθυνη για την απέκκριση άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού (όπως ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ και υποουρικό οξύ), τοξινών και περίσσειας ιόντων και για την διατήρηση του ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών ( $K^+$ ,  $N^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ) στο πλάσμα του αίματος μέσω της ωσμωτικής ρύθμισης. Παράλληλα με τον απεκκριτικό τους ρόλο, οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξασφάλιση οξεοβασικής ισορροπίας, την παραγωγή ερυθροποιητίνης που διεγείρει την παραγωγή ερυθροκυττάρων, την μετατροπή της βιταμίνης D στην ενεργό μορφή της, καθώς επίσης και για την έκκριση ουσιών που είναι απαραίτητες για την διατήρηση της αιμοδυναμικής ισορροπίας (παραγωγή ρενίνης, αγγειοτενσίνης II, προσταγλανδινών, μονοξειδίου του αώτου, ενδοθηλίνης και βραδυκινίνης).<sup>98</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, ο κυριότερος ρόλος των νεφρών είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης του νερού και των ηλεκτρολυτών στο αίμα και οι απέκκριση των άχρηστων ουσιών, δυο διαδικασίες που επιτυγχάνονται μέσω της παραγωγής των ούρων. Ο μηχανισμός δημιουργίας των ούρων περιλαμβάνει δυο βασικές διαδικασίες: την σπειραματική διήθηση και την σωληναριακή έκκριση. Η σπειραματική διήθηση είναι μια παθητική διαδικασία οι οποία πραγματοποιείται στη βασική λειτουργική μονάδα των νεφρών δηλαδή τους νεφρώνες. Κάθε νεφρός περιχέει περίπου 1.000.000 νεφρώνες όπου ο καθένας διαθέτει ένα σπείραμα, δηλαδή ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών αγγείων που περιβάλλονται από το έλυτρο του Bowman. Η διήθηση πραγματοποιείται εξαιτίας της αρτηριακής πίεσης οι οποία ωθεί το νερό και τις διαλυμένες ουσίες του πλάσματος να περάσουν από τα τριχοειδή αγγεία προς το έλυτρο μέσω της μεμβράνης διήθησης. Η μεμβράνη διήθησης αποτελείται από στρώματα κυττάρων τα οποία επιτρέπουν την προσέλευση του νερού και των μικρών ουσιών αλλά εμποδίζει την προσέλευση των κυττάρων του αίματος και των μεγάλων πρωτεϊνών, έτσι ώστε τα δυο τελευταία συστατικά να παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος ενώ το διήθημα (υγρό που

διηθήθηκε μέσα από την μεμβράνη) να προωθηθεί στα υπόλοιπα τμήματα των νεφρώνων. Το διήθημα διαθέτει πλέον άχρηστες μεταβολικές ουσίες, ιόντα, αμινοξέα, γλυκόζη και μικρά πρωτεϊνικά μόρια που εξέρχονται από το σπείραμα και στη συνέχεια το νερό και οι θρεπτικές ουσίες επαναρροφώνται από τα παρακείμενα τριχοειδή ενώ τα υπόλοιπα αποβάλλονται μέσω της σωληναριακής έκκρισης. Έτσι λοιπόν το δεύτερο στάδιο της παραγωγής των ούρων αρχίζει να πραγματοποιείται μόλις το διήθημα εξέλθει από το ουροφόρο σωληνάριο του νέφωνα και συλλεχθεί από το αθροιστικό σωληνάριο καταλήγει πλέον με την μορφή των ούρων στις νεφρικές θηλές και τελικά απομακρύνεται από τους νεφρούς μέσω των νεφρικών πυέλων.<sup>99</sup>

Η δομή του σπειράματος παίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία των νεφρών διότι καθορίζει ποιές ουσίες και με ποιόν ρυθμό διηθούνται. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι ένα μέγεθος που αντιπροσωπεύει την ροή του πλάσματος από το αγγειώδες σπείραμα προς το έλυτρο του Bowman για μια καθορισμένη χρονική περίοδο και αποτελεί το κύριο μέτρο προσδιορισμού της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική ροή του αίματος αποτελεί το 20-25% της καρδιακής παροχής, όμως από αυτήν μόνο το πλάσμα μπορεί να διαπεράσει τη μεμβράνη του σπειράματος. Η νεφρική ροή του πλάσματος (RPF) είναι περίπου 600-720ml/λεπτό και ο GFR είναι περίπου 120ml/λεπτό ( 180L/ημέρα), ενώ η μέση ημερήσια παραγωγή ούρων είναι περίπου 1,5L, γεγονός που αποδεικνύει ότι η επαναρρόφηση του νερού και των ηλεκτρολυτών μέσα στο ουροφόρο σωληνάριο αντιπροσωπεύει 178,5L υγρού ημερησίως. Επομένως ο μηχανισμός παραγωγής των ούρων απαιτεί την παρουσία ενός εξαιρετικά οργανωμένου σωληναριακού δικτύου και μια εγγενή λειτουργία ελέγχου της αιματικής ροής μέσα στα τριχοειδή των νεφρώνων.<sup>99,100</sup>

### 3.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Οι νεφροί εξαιτίας του ρόλου τους να φιλτράρουν το αίμα και να απομακρύνουν τις τοξίνες και τις άχρηστες ουσίες, εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, γι' αυτό και αρκετά συχνά είναι επιρρεπής σε τραυματισμούς που με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές διαταραχές όπως διάφορες μορφές νεφρικής νόσου ή και πλήρης νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική νόσος περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα δομικών και λειτουργικών διαταραχών των νεφρών, οι οποίες μπορεί να αφορούν ήπιες ανωμαλίες στη δομή και τη λειτουργία τους αλλά και πιο σοβαρές και επικίνδυνες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν στην νεφρική ανεπάρκεια. Ανάλογα με την διάρκεια της νεφρικής

διαταραχής, η νεφρική νόσος χωρίζεται σε οξεία και σε χρόνια. Η οξεία νεφρική νόσος (Acute Kidney Injury/AKI) έχει διάρκεια περίπου 3 μήνες ή και λιγότερη και περιλαμβάνει αλλαγές στην νεφρική λειτουργία που εξελίσσεται γρήγορα αλλά μπορεί να αναστραφεί. Αντίθετα η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) έχει διάρκεια μεγαλύτερη από 3 μήνες έως και χρόνια.<sup>101</sup>

### 3.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

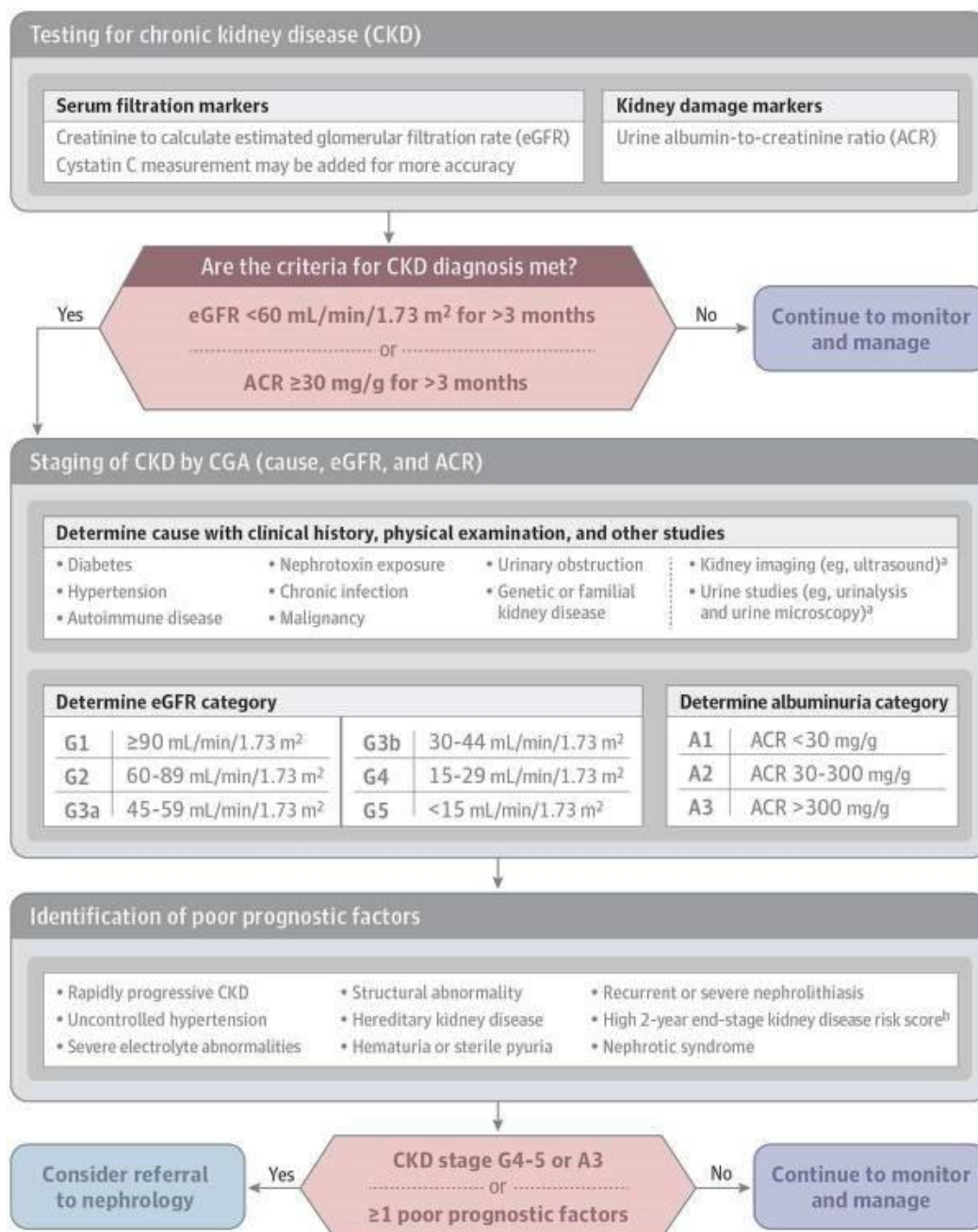
Η Χρόνια Νεφρική Νόσος ορίζεται ως μία νεφρική βλάβη ή μία διαταραχή προοδευτικής μείωσης της νεφρικής λειτουργίας για τουλάχιστον 3 μήνες, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και η οποία τελικά μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και τελικά να απαιτηθεί η έναρξη αιμοκάθαρσης ή η μεταμόσχευση του οργάνου.

Η βλάβη στη δομή ή την λειτουργία των νεφρών κατοχυρώνεται μέσω βιοψίας ή απεικόνισης ή μέσω προσδιορισμού των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, τα οποία είναι η παρουσία λευκωματουρίας (αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης - ACR άνω των 30mg/g ημερησίως), ο μειωμένος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ( $\text{egger} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), ανωμαλίες στα ιζήματα των ούρων και διαταραχές των νεφρικών σωληναρίων, συμπτώματα που επιμένουν για πιάνω από 3 μήνες ανεξαρτήτως αιτίας. Εάν η διάρκεια της βλάβης δεν έχει προσδιοριστεί πλήρως, τότε είναι αναγκαία η πραγματοποίηση επαναληπτικών αξιολογήσεων ώστε να διακριθεί η Χ.Ν.Ν από την οξεία νεφρική νόσο.<sup>102</sup>

### 3.2.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας η ΧΝΝ ταξινομείται με βάση τον GFR σε 5 στάδια ενώ με βάση το επίπεδο λευκωματουρίας σε 3 επίπεδα. Η σταδιοποίηση του GFR ταξινομείται ως εξής: 1<sup>ο</sup> στάδιο θεωρείται όταν ο GFR είναι μεγαλύτερος ή ίσος με  $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 2<sup>ο</sup> στάδιο όταν ο GFR είναι περίπου  $60\text{--}89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 3<sup>ο</sup> στάδιο το οποίο χωρίζεται σε 3α με GFR περίπου  $45\text{--}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  και 3β με GFR  $30\text{--}44 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 4<sup>ο</sup> στάδιο όταν ο GFR είναι περίπου  $15\text{--}29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  και τέλος το 5<sup>ο</sup> στάδιο με GFR μικρότερο των  $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Ο πιο κοινός δείκτης διήθησης που χρησιμοποιείται από τα κλινικά εργαστήρια είναι η κρεατινίνη, δηλαδή ένα υποπροϊόν του μεταβολισμού της κρεατίνης, ενώ σε περιπτώσεις που απαιτείται προσθετή ακρίβεια χρησιμοποιείται η κυστατίνη C η οποία είναι μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης και μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη ως δείκτης διήθησης σε άτομα

με ελαττωμένη παραγωγή ή και μεταβολισμό κρεατινίνης ( π.χ. σε άτομα που ακολουθούν διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες ή καταναλώνουν συμπληρώματα κρεατινίνης, ή ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την σωληναριακή έκκριση της κρεατινίνης).<sup>102,103</sup>



Εικόνα 23. Σταδιοποίηση και διάγνωση της ΧΝΝ.<sup>102</sup>

Όσον αφορά την σταδιοποίηση της λευκωματουρίας, πραγματοποιείται μέσω του ACR των ούρων και ταξινομείται στα εξής στάδια: A1: ACR< 30mg/g, A2: ACR 30-299mg/g, A3: ACR> 300mg/g. Η ακρίβεια των μετρήσεων αυξάνεται όταν το δείγμα ούρων προκύπτει από τη συλλογή των πρώτων πρωινών ή από 24ωρη συλλογή, διότι κατά την διάρκεια της ημέρας μεταβάλλεται σε μεγάλο βαθμό η απέκκριση της λευκωματίνης. Η εκτίμηση του ACR θεωρείται ένας αρκετά ευαίσθητος και εξειδικευμένος δείκτης της σπειραματικής λειτουργίας, διότι η παρουσία κάποιων πρωτεϊνών στα ούρα (π.χ. ουρομοδοουλίνη) αποτελεί δείκτη φυσιολογικής λειτουργίας.<sup>102,103</sup>

### 3.2.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΧΝΝ εμφανίζει παγκοσμίως επιπολασμό που αντιστοιχεί στο 7,2% του ενήλικου πληθυσμού και έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε, μια μεγάλη ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων, με τους πιο σημαντικούς τον ΣΔ2 (30-50%), τον ΣΔ1(3,9%), την υπέρταση (27,2%), την πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα (8,2%), κληρονομικά νοσήματα (3,1%), κ.α.

Ο ΣΔ αποδεδειγμένα αποτελεί παγκοσμίως την κοινή αιτία ΧΝΝ και η παθογένεση της νόσου περιλαμβάνει την προσαρμοστική υπερδιήθηση, την υπερβολική σύνθεση τελικών γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGES), την παραγωγή κυτοκινών, καθώς επίσης και την εξασθενημένη σηματοδότηση της ινσουλίνης, δηλαδή διαταραχές οι οποίες οφείλονται στην χρόνια υπεργλυκαιμία, την υπέρταση και την υπερλιπιδαιμία. Ανάλογα με την θέση που εντοπίζεται ο τραυματισμός στους νεφρούς, μεταβάλλεται και η μεταγενέστερη παθολογία της νόσου, όπως για παράδειγμα η διαταραχές στην δομή και την λειτουργία του σπειράματος χαρακτηρίζονται ως «σπειραματική ίνωση», ενώ οι λοιμώξεις οδηγούν σε «σωληναριακή διάμεση ίνωση». Είναι γεγονός ότι υπάρχει μια στενή σύνδεση της ΧΝΝ με τον διαβήτη, καθώς οι επιπλοκές του διαβήτη οδηγούν σε μια παθολογική κατάσταση που καλείται διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ - DN – Diabetic Nephropathy) ή διαβητική νόσος (ΔΝΔ DKD – Diabetic Kidney Disease) η οποία αποτελεί την συχνότερη αιτία ανεπάρκειας των νεφρών τελικού σταδίου (ESRD – End-Stage Renal Disease) σε παγκόσμιο επίπεδο. Η ΔΝ είναι μια ασθένεια που αποτελεί την κυριότερη αιτία της ΧΝΝ με συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό και πολύ συχνά οδηγεί τους διαβητικούς σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ενώ έχει ως βασικά κλινικά χαρακτηριστικά την διαρροή λευκωματίνης και ιόντων στα ούρα και αλλαγές στον GFR.<sup>104</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι διαταραχές στην λειτουργία των νεφρών αποτελούν ένα από τα πιο κοινά ευρήματα στους ασθενείς με ΣΔ, καθώς 1 στους 2 ασθενείς παρουσιάζει συνήθως κάποια νεφρική βλάβη κατά την διάρκεια της ζωής του. Η νεφρική νόσος είναι μια πολύ σοβαρή παθολογική κατάσταση για τον άνθρωπο οι οποία μπορεί να εμφανιστεί στον διαβήτη με την μορφή της διαβητικής νεφροπάθειας, της ισχαιμικής νεφροπάθειας εξαιτίας αγγειακής νόσου, της υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης, καθώς και άλλων διαταραχών του νεφρού, οι οποίες με την σειρά τους οδηγούν το άτομο σε χρόνια νεφρική νόσο. Όπως ήδη έχει αναφερθεί ενδελεχώς στο προηγούμενο κεφάλαιο, ο πρωταγωνιστής στον μηχανισμό ανάπτυξης του ΣΔ είναι η υπεργλυκαιμία, η οποία ευθύνεται για μια σειρά επιπλοκών όπως είναι οι μικροαγγειακές βλάβες. Μια από τις σημαντικότερες μικροαγγειακές επιπλοκές στους διαβητικούς είναι η διαβητική νεφροπάθεια (DN) η οποία είναι αποτέλεσμα της υποκείμενης νόσου του διαβήτη και επηρεάζει σημαντικά την κλινική εικόνα και την πρόγνωση των ασθενών.

Ο ΣΔ1 και ο ΣΔ2 εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες στις επιπλοκές και τις βλάβες που δημιουργούν στα διάφορα όργανα του ανθρώπου, όμως εμφανίζουν διαφορές στους μηχανισμούς τους γεγονός που οδηγεί σε διαφορετική εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Για παράδειγμα οι ασθενείς με ΣΔ1 εκτίθενται σε διαφορετικά επίπεδα υπεργλυκαιμίας και μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα νεφρικής νόσου (λευκωματουρία και υπέρταση) μετά από αρκετά χρόνια από την διάγνωση του διαβήτη, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ2 μπορεί να εμφανίσουν πρώτα συμπτώματα νεφρικής νόσου πριν ακόμα ανιχνευθεί η υπεργλυκαιμία και διαγνωστούν με διαβήτη.<sup>105</sup>

### 4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) ή διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική αύξηση της λευκωματουρίας η οποία συνοδεύεται από μείωση του eGFR κάτω από 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> και τελικά μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η συγκεκριμένη νεφρική νόσος αποτελεί μια από τις κυριότερες μικροαγγειακές επιπλοκές τόσο του ΣΔ1 όσο και του ΣΔ2 και εμφανίζει ως βασικούς



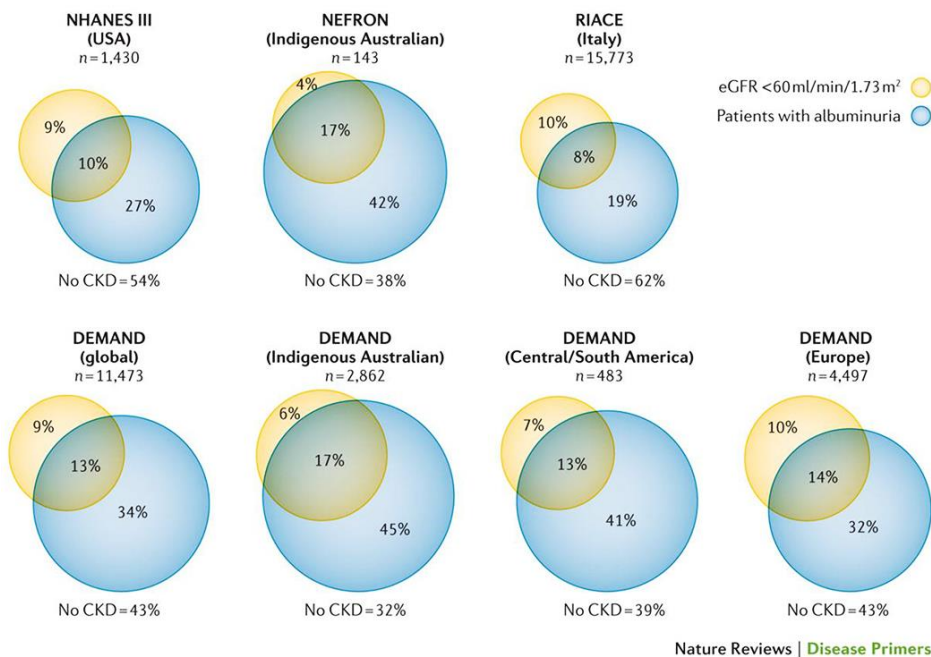
αιτιολογικούς παράγοντες τη χρόνια νόσηση από ΣΔ, την αδυναμία γλυκαιμικού ελέγχου, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων του πλάσματος, την παχυσαρκία και το κάπνισμα.<sup>106,101</sup>

Όπως ήδη έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα, ο διαβήτης έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας, δεδομένο που έχει ως αποτέλεσμα η ΔΝ να είναι η πιο συχνή αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου παγκοσμίως. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της ΔΝ μπορεί να είναι μεταβλητοί ( υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία) ή να είναι αμετάβλητοι (ηλικία, φυλή, γονότυπος). Συνήθως οι ασθενείς που αναπτύσσουν ΔΝ εμφανίζουν ήδη ιστορικό της νόσου μέσα στην οικογένεια, όπως επίσης και ορισμένες φυλετικές ομάδες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο, όπως οι Μεξικανοαμερικανοί και οι Αφροαμερικανοί. Οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν λευκωματουρία συνήθως ταυτόχρονα με την στιγμή της διάγνωσης της νόσου, ενώ στους ασθενείς με ΣΔ1 η ΔΝ αναπτύσσεται 15-20 χρόνια μετά την αρχική τους διάγνωση με διαβήτη.<sup>106,107</sup>

## 4.2. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται περίπου στο 50% των ασθενών με ΣΔ2 και περίπου στο 30% με ΣΔ1 κατά την διάρκεια της ζωής τους, γι' αυτό και θεωρείται η πιο συχνή και μακροχρόνια επιπλοκή του διαβήτη. Συγκεκριμένα το 20% των ενηλίκων που πάσχουν από ΣΔ2 θα αναπτύξει κάποια στιγμή στην ζωή του χαμηλό GFR και αυξημένη λευκωματουρία, ενώ εάν ο διαβήτης εμφανιστεί στην ηλικία 15-24 ετών τότε ο κίνδυνος λευκωματουρίας ανέρχεται περίπου στο 100%. Επίσης ο χαμηλός GFR αποτελεί σύμπτωμα περίπου 2-4% των ασθενών ανεξαρτήτως τύπου ΣΔ. Το ποσοστό των διαβητικών που αναπτύσσουν ΧΝΝ από διαβήτη είναι ασαφές, διότι αρκετοί ασθενείς και κυρίως αυτοί με ΣΔ2 μπορεί να εμφανίσουν ΧΝΝ λόγω άλλων αιτιών όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία κ.α. ή χαμηλή επίπτωση της ΧΝΝ στους ασθενείς με ΣΔ1 συνήθως οφείλεται στην νεαρή ηλικία τους, καθώς είναι πιο υγιείς κατά την διάγνωση τους και έχουν χαμηλή συννοσηρότητα εν αντιθέσει με τον ΣΔ2.<sup>108</sup> Η ανάπτυξη ΧΝΝ στους ασθενείς με ΣΔ εμφανίζει διαφορετική επίπτωση παγκοσμίως, όπως για παράδειγμα οι ασθενείς με ΣΔ στην Μέση Ανατολή, την Ασία, την Πολυνησία και στους Ισπανόφωνους και τους Αφροαμερικάνικους πληθυσμούς εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό όσον αφορά το ACR σε σχέση με τους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Επιπλέον η εμφάνιση λευκωματουρίας είναι διπλάσια σε απομονωμένους πληθυσμούς όπως για παράδειγμα στους

αυτόχθονες Αυστραλούς. Τα παραπάνω φαινόμενο φένεται να οφείλεται σε μια μεγάλη ποικιλία οικονομικών, κοινωνικών ή εκπαιδευτικών παραγόντων καθώς και στη δυνατότητα πρόσβασης σε υγειονομική περίθαλψη και σε προσυμπτωματικό έλεγχο. Τέλος, η διατροφή, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο γονότυπος και η ηλικία είναι καθοριστικοί παράγοντες για την εμφάνιση και πορεία της νόσου.<sup>106,109</sup>



Εικόνα 24. Ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ2.<sup>108</sup>

#### 4.3. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η διαβητική νεφροπάθεια παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία όσον αφορά την παθολογία των ιστών, διότι μπορούν να επηρεαστούν όλες οι δομές των νεφρών. Η αναγνώριση και η αποκρυπτογράφηση των διαφόρων βλαβών και των μορφολογικών μεταβολών του νεφρού μέσω νεφρικής βιοψίας μπορεί να συμβάλλει σημαντικά τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση και αναστολή της εξέλιξης της νόσου. Σύμφωνα με το διεθνές συνέδριο της διαβητικής κοινότητας, η ιστολογική εικόνα των ασθενών σε συνδυασμό με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την έκταση της λευκωματουρίας με διαβητική νεφροπάθεια συνοψίζεται σε 5 κατηγορίες. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση λαμβάνει υπόψιν της βλάβης που εμφανίζονται στα νεφρικά σπειράματα, σωληνάρια και αγγεία και κυρίως βασίζεται στην

κλινική κατάσταση του σπειράματος ενώ παράλληλα στηρίζεται και στην καταμέτρηση του GFR της αλβουμίνης των ούρων.

- Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγορίας I (προ-νεφροπάθεια) εμφανίζει τα πιο ήπια συμπτώματα με τη νεφρική λειτουργία να αγγίζει το 90-100% και με φυσιολογική λευκωματουρία ( $ACR < 30 \text{ mg/g}$ ) και με  $GFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Σε αυτή τη φάση εμφανίζεται μια ήπια υπερτροφική υπερδιήθηση δηλαδή μια αύξηση περίπου 10-20% της νεφρικής ροής του πλάσματος, το συγκεκριμένο στάδιο διαρκεί περίπου 5 έτη.
- Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγορίας II (αρχική νεφροπάθεια) ενεργοποιείται δύο χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και εμφανίζει πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης οι οποία δεν σχετίζεται άμεσα με κάποιο τραυματισμό των νεφρών. Οι ασθενείς εμφανίζουν μεμονωμένη πάχυνση της μεμβράνης η οποία προκύπτει από αύξηση του ρυθμού εναπόθεσης ή μείωση του ρυθμού απομάκρυνσης του συνδετικού ιστού και συνοδεύεται από μια μικρή αύξηση του GFR ( $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ή αύξηση του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα ( $ACR 30-299 \text{ mg/g}$ ).
- Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγορίας III (εμφανής νεφροπάθεια) περιλαμβάνει ως κλινική εικόνα της ιστολογίας του νεφρού την αύξηση της μεσαγγειακής μήτρας και ταξινομείται σε δυο επιμέρους υποκατηγορίες. Η κατηγορία IIIα χαρακτηρίζεται από μεσαγγειακή επέκταση χαμηλότερη του 25% και ο GFR είναι μεταξύ 45 – 59 % , ενώ η κατηγορία IIIβ εμφανίζει μεσαγγειακή επέκταση μεγαλύτερη του 25% και GFR μεταξύ 30 – 44%. Η αύξηση της μεσαγγειακής μήτρας εμφανίζεται κλινικά ως αύξηση του μεγέθους των νεφρών, γεγονός που μπορεί να φανεί και έσω υπερηχογραφήματος. Όσον αφορά την λευκωματίνη των ούρων εμφανίζεται μεγαλύτερη από 300mg/g. Σε αυτήν την κατηγορία δεν εμφανίζεται οξώδης σκλήρυνση η σφαιρική σπειραματοσκλήρυνση, ενώ η απέκκριση της λευκωματίνης συνήθως αυξάνεται στα ούρα των ασθενών.
- Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγορίας IV (νεφρική ανεπάρκεια) έχει ως βασικό σύμπτωμα την οξώδη σκλήρυνση ή διαφορετικά την εμφάνιση οζιδίων Kimmelstiel – Wilson. Οι βλάβες Kimmelstiel – Wilson εντοπίζονται στους ασθενείς μέσω βιοψίας νεφρού και συνήθως εμφανίζονται σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από διαβητική

αμφιβληστροειδοπάθεια, γεγονός που αποδεικνύει την σύνδεση μεταξύ των παθογενετικών μηχανισμών των δύο νόσων. Σε αυτό το στάδιο υπάρχει σοβαρή απώλεια νεφρικής λειτουργίας, γι' αυτό και ο GFR πέφτει κάτω από 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και αναπτύσσεται πρωτεϊνουρία ή λευκωματουρία μεγάλης συγκέντρωσης. Το συγκεκριμένο στάδιο είναι μη αναστρέψιμο και το άτομο πλέον εμφανίζει χρόνια νεφρική νόσο.

- Η διαβητική νεφροπάθεια κατηγορίας V (νεφρική νόσος τελικού σταδίου) είναι η σοβαρότερη κλινικά εκδήλωση της νόσου, κατά την οποία οι ασθενείς εμφανίζουν προχωρημένη σπειραματοσκλήρυνση σε περισσότερα από το 50% των νεφρικών σπειραμάτων. Σε αυτήν την κατηγορία οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως απώλεια της νεφρικής λειτουργίας τους, καθώς ο GFR είναι χαμηλότερος του 15% και το άτομο πλέον χρειάζεται να αντικαταστήσει την νεφρική του λειτουργία με εξωγενής παράγοντες όπως η αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού.<sup>110,111</sup>

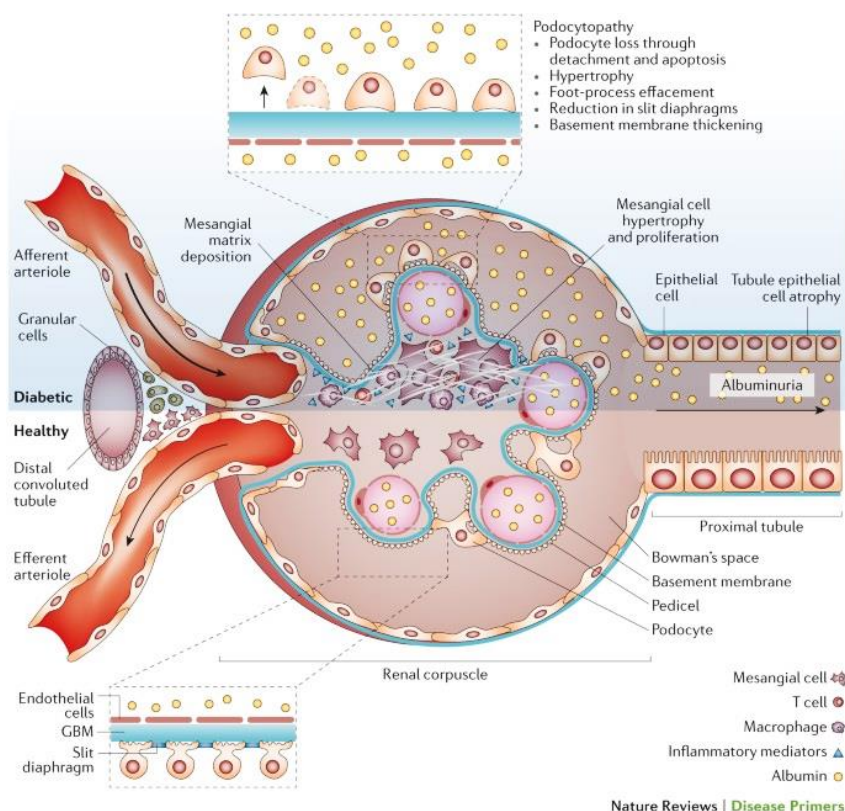
Η παραπάνω ταξινόμηση έχει συμβάλλει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση και στην ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών της ΔΝ. Ωστόσο η ετερογένεια και η πολυπλοκότητα του σακχαρώδη διαβήτη ως νόσημα δημιουργεί αρκετές φορές εμπόδια στην αποτελεσματική ανίχνευση και αντιμετώπιση της ΔΝ. Ο ΣΔ1 και ο ΣΔ2 είναι δυο ασθένειες με κοινό παρανομαστή (την υπεργλυκαιμία) αλλά και με πολλές διαφορές στους μηχανισμούς παθογένεσης τους, όπως για παράδειγμα ετερογένεια στις σωληναριακές και αγγειακές αλλοιώσεις. Τέλος, ο παθολογοανατόμος που ελέγχει το δείγμα της βιοψίας πρέπει να είναι σε θέση να διαχωρίσει την παθολογική εικόνα της ΔΝ από κάποια άλλη νεφροπάθεια μη σχετιζόμενη με τον διαβήτη.<sup>112</sup>

#### 4.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η συχνότερη επιπλοκή του ΣΔ και συνδέεται στενά με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στους διαβητικούς. Η ΔΝ οφείλεται σε μικροαγγειακές επιπλοκές, οι οποίες αποτελούν κύριο επακόλουθο της εξέλιξης του διαβήτη. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν χρόνια υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα τους, φαινόμενο που μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική δυσλειτουργία ορισμένων

κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων που καλύπτουν το αγγειακό σύστημα. Τα κύτταρα αυτά αδυνατούν να ρυθμίσουν τη μεταφορά της γλυκόζης ως απόκριση στα υψηλά της επίπεδα, με αποτέλεσμα να οδηγείται το κύτταρο σε ανεξέλεγκτη ροή ενδοκυτταρικής γλυκόζης η οποία με την σειρά της δημιουργεί μια μεγάλη ποικιλία παθογενετικών μεσολαβητών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΔΝ.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της ΔΝ είναι κυρίως ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Επιπλέον, έχουν εντοπιστεί αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί που ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη της ΔΝ, όπως για παράδειγμα πολυμορφισμοί του υποδοχέα αγγειοτενσίνης τύπου 2 και του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Αν και η κλινική εκδήλωση και οι ιστολογικές απεικονίσεις των ασθενών με ΔΝ έχουν μελετηθεί ενδελεχώς και έχουν αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό, ωστόσο ο μηχανισμός παθογένεσης της νόσου δεν έχει κατανοηθεί πλήρως καθώς υπάρχει μια πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων που συνδέονται με την εμφάνιση της.<sup>113</sup>



Εικόνα 25. Οι μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές του νεφρικού σπειράματος στην ΔΝ.

Κατά την έναρξη της νόσου η μεμβράνη σπειραματικής διήθησης εμφανίζει βλάβες, όπως για παράδειγμα πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης και πολλαπλασιασμό των



μεσαγγειακών κυττάρων, που έχουν ως συνέπεια την αλλαγή του GFR. Παράλληλα τα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειραματος και τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν ανωμαλίες οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα η νόσος να εξελιχθεί σε σπειραματοσκλήρωση δηλαδή σε έντονη σπειραματική βλάβη και σε εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, φαινόμενα που μειώνουν ακόμη περισσότερο τον GFR. Επίσης κατά την εξέλιξη της ΔΝ εμφανίζεται διάμεση ίνωση και ατροφία των σωληναρίων, οι οποίες επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης των ούρων καθώς και την οξεοβασική ισορροπία. Κατά το τελευταίο στάδιο της ΔΝ μειώνεται προοδευτικά ο GFR, δυσχεραίνοντας την σπειραματική λειτουργία και την σπειραματοσκλήρωση. Το τελικό αποτέλεσμα της νόσου είναι η αρτηριακή σκλήρυνση και βλάβες στην νεφρική αρτηρία που καθιστούν το νεφρό ανεπαρκές να εκτελεί τις λειτουργίες του.<sup>110</sup>

Η παθογένεση της ΔΝ έχει αποδοθεί σε 4 βασικές κατηγορίες αιτιολογικών παραγόντων οι οποίοι μπορούν να ταξινομηθούν ως μεταβολικοί, αιμοδυναμικοί, αυξητικοί και προφλεγμονώδεις. Οι συγκεκριμένοι παθογενετικοί παράγοντες φέρεται να συμβάλλουν σημαντικά σε βλάβες που αφορούν όλη την έκταση των νεφρών όπως για παράδειγμα το σπείραμα, τα σωληνάκια, το διάμεσο και το αγγειακό σύστημα. Ο σχηματισμός τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS), η ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων (TGF- $\beta$ 1 και CTGF), της οδού PKC, της MAPKs και η παραγωγή των κ αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) αποτελούν τις σημαντικότερες διαδρομές ανάπτυξης και εξέλιξης της ΔΝ. Είναι γεγονός ότι κάθε οδός δεν λειτουργεί μεμονωμένα αλλά αλληλεπιδρά με τις υπόλοιπες προκαλώντας βλάβες στην λειτουργία και φυσιολογία των νεφρών μέσω πολλαπλών μεσολαβητών. Για παράδειγμα το σύστημα RAAS προκαλεί βλάβη μέσω πρόκλησης οξειδωτικού στρες και αντίστροφα το οξειδωτικό στρες δημιουργεί βλάβες μέσω του μονοπατιού RAAS. Αυτός είναι και ο κυριότερος λόγος για τον οποίο ο μηχανισμός παθογένεσης και η επίπτωση της ΔΝ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>114</sup>

### ➤ **Μεταβολικοί παράγοντες**

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον κυριότερο μεταβολικό παράγοντα δημιουργίας της ΔΝ, καθώς προκαλεί βλάβες στους ιστούς είτε άμεσα είτε έμμεσα εξαιτίας της παραγωγής τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGES). Είναι γνωστό ότι η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης οδηγεί τους νεφρούς σε υπερτροφία, δημιουργώντας τα AGES μέσω γλυκοζυλίωσης σημαντικών συστατικών του νεφρικού ιστού όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και κολλαγόνο. Έχουν εντοπιστεί υποδοχείς AGES σε πολλές περιοχές του νεφρού όπως για παράδειγμα σε



ενδοθηλιακά, σωληναριακά, μεσαγγειακά και μυικά κύτταρα του νεφρού, η ένωση των οποίων οδηγεί σε απελευθέρωση προφλεγμονόδων κυτοκινών, παραγόντων μεταγραφής και αυξητικών παραγόντων. Ενώ παράλληλα ενεργοποιούνται διάφορες μοριακές οδοί σηματοδότησης (οδός πολυόλης και οδός ενεργοποίησης της PKC) οι οποίες αυξάνουν τα επίπεδα παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και τα επίπεδα οξειδωτικού στρες που με την σειρά τους δημιουργούν ενδοθηλιακές και μικροαγγειακές νεφρικές βλάβες. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι το οξειδωτικό στρες αυξάνεται σε όλες τις δομές του νεφρού σε ασθενείς με ΔΝ, γεγονός που εξηγεί την παρουσία υψηλών επιπέδων ελεύθερων ριζών οι οποίες ευθύνονται για την υπεροξείδωση των λιπιδίων της σπειραματικής μεμβράνης και κατά συνέπεια για την απώλεια της ακεραιότητας της και τη δυσλειτουργία της.<sup>115</sup>

### ➤ Αιμοδυναμικοί παράγοντες

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές των νεφρών διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην σπειραματική υπερδιήθηση και τελικά στην ανάπτυξη της ΔΝ. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας των προσαγωγών αρτηριών καθώς προκαλεί την απελευθέρωση αγγειοδραστικών μεσολαβητών όπως ο IGF-1, το μονοξείδιο του αζώτου, η γλυκαγόνη και η προσταγλανδίνη. Παράλληλα αλλαγές στη σωληναριακή λειτουργία μπορούν να προκληθούν από το υψηλό ποσοστό διήθησης γλυκόζης και από την επαναρρόφηση γλυκόζης και NaCl μέσω της υπερλειτουργίας του σηματοφορέα γλυκόζης – νατρίου (SGLT2) στα εγγύς σωληνάκια. Επίσης η ενδοθηλίνη – 1 είναι ένα από τα ισχυρότερα αγγειοδραστικά πεπτίδια που παράγεται από το ενδοθήλιο των νεφρών το οποίο αυξάνεται λόγω της υπερινσουλιναϊμίας και οδηγεί τελικά σε αγγειοσυστολή και σε τραυματισμό των ποδοκυττάρων του νεφρού.<sup>113,110</sup>

Ο κυριότερος αιμοδυναμικός διαμεσολαβητής της ανάπτυξης της ΔΝ είναι το σύστημα RAAS, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η αναστολή του μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Το σύστημα RAAS προκαλεί μεταβολές στην ενδοσπειραματική αιμοδυναμική καθώς και δομικές αλλαγές στο νεφρικό σπείραμα και στο σωληνάριο. Το RAAS είναι ένα ορμονικό σύστημα το οποίο έχει εντοπιστεί ότι ενεργοποιείται στα αιμοφόρα αγγεία, την καρδιά, τον εγκέφαλο, τα επινεφρίδια, τους νεφρούς. Τα νεφρικά κύτταρα είναι σε θέση να συνθέτουν ρενίνη, αγγειοτενσίνη (Ang-II), υποδοχείς ρενίνης, αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης, έτσι ώστε οι νεφροί να διατηρούν σε υψηλά επίπεδα τη συγκέντρωση της ενδονεφρικής Ang-II. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης διεγείρει την συνθάση ρενίνης και Ang-II από τα μεσαγγειακά κύτταρα οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την νεφρική λειτουργία καθώς αυξάνουν την σπειραματική τριχοειδική πίεση και διαπερατότητα προκαλώντας πρωτεϊνουρία, όπως επίσης

προκαλούν παραγωγή κυτοκινών και μακροφάγων ενισχύοντας την φλεγμονή και την υπερδιήθηση. Επίσης η αύξηση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης αυξάνει με την σειρά της την αρτηριακή πίεση με άμεση συνέπεια τη νεφρική βλάβη αλλά παράλληλα προκαλεί τον σχηματισμό αντιδραστικών ειδών οξυγόνου ευνοώντας την φυτοφαγικά των κυττάρων και ενεργοποιεί αυξητικούς παράγοντες (TGF- $\beta$  και PAI-1) που με την σειρά τους οδηγούν σε ενεργοποίηση μακροφάγων και σε επακόλουθη νεφρική ίνωση.<sup>116</sup>

#### ➤ **Αυξητικοί παράγοντες**

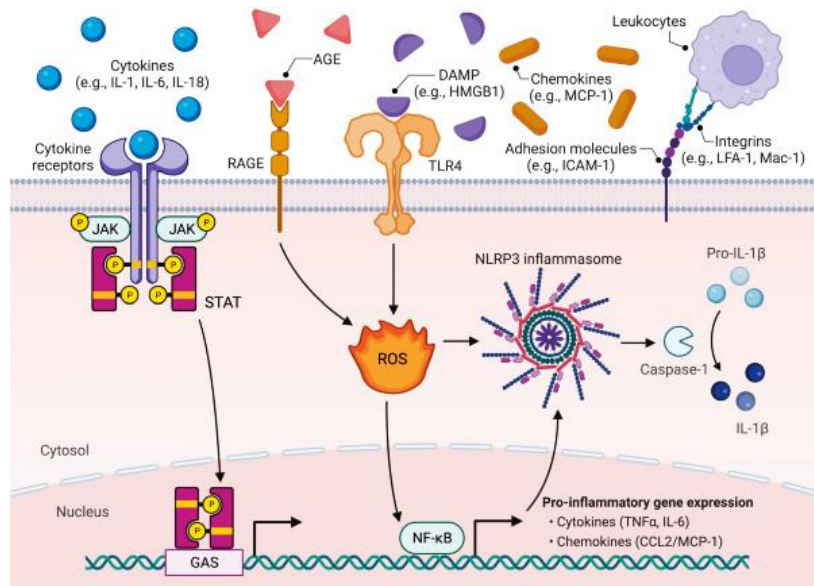
Η παραγωγή αρκετών αυξητικών παραγόντων {ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) και του συνδετικού ιστού (CTGF)} έχει εμπλακεί σημαντικά στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας καθώς ορισμένοι από αυτούς εκφράζονται φυσιολογικά στους νεφρούς. Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των νεφρών τόσο κατά την διάρκεια της εμβρυογένεσης όσο και κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου. Όμως εξαιτίας της αύξησης της ενδοκυτταρικής γλυκόζης που προκαλεί ο διαβήτης, τα επίπεδα των αυξητικών παραγόντων αυξάνονται και έχουν ως αποτέλεσμα να δημιουργούν πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης και νεφρική υπερτροφία οι οποίες με την σειρά τους οδηγούν σε υπερβολική υπερδιήθηση και νεφρική ίνωση.<sup>110,114</sup>

#### ➤ **Φλεγμονώδεις παράγοντες**

Μια από τις κύριες συνέπειες της υπεργλυκαιμίας είναι ο κυτταρικός τραυματισμός του νεφρικού ιστού ο οποίος ενεργοποιεί την απελευθέρωση αρκετών προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών παραγόντων, όπως για παράδειγμα χημειοκίνες, κυτοκίνες και άλλα. Η παραγωγή αυτών των μεσολαβητών ενεργοποιεί με την σειρά της αρκετά φλεγμονώδη κύτταρα όπως μακροφάγα, μονοκύτταρα και T- λεμφοκύτταρα, που συσσωρεύονται σε διάφορα τμήματα του νεφρού, προκαλώντας τη σύνθεση κυτοκινών, δραστικών ειδών οξυγόνου και πρωτεασών με τελικό αποτέλεσμα τη νεφρική ίνωση και βλάβη. Αρκετές μελέτες ενοχοποιούν τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες ως υπεύθυνες για την ανάπτυξη μικροαγγειακών βλαβών στο νεφρό καθώς επηρεάζουν την ενδοσπειραματική αιμοδυναμική και αυξάνουν την συσσώρευση εξωκυτταρικής μήτρας στα νεφρικά μεσαγγειακά κύτταρα. Επίσης τα μακροφάγα μπορούν να αυξήσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον όγκο της μήτρας προκαλώντας τελικά ίνωση.<sup>110,115</sup>

#### 4.4.1. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η ΔΝ όπως ήδη προαναφέρθηκε αποτελεί την κυριότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου των διαβητικών ασθενών. Η νόσος χαρακτηρίζεται από βλάβες στη βασική μεμβράνη των νεφρικών σωληναρίων, από πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης εξαιτίας της συσσώρευσης εξωκυτταρικής μήτρας και τελικά οι νεφροί εμφανίζουν σπειραματοσκλήρυνση και σωληναριακή ίνωση. Όπως είναι γνωστό, η κύρια αιτία της νεφρικής βλάβης είναι η υπερβολικά αυξημένη κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης (υπεργλυκαιμία) η οποία ενεργοποιεί μια μεγάλη ποικιλία μοριακών και μεταβολικών οδών. Οι μοριακές οδοί που ενεργοποιούνται εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης ενδοκυτταρικής γλυκόζης σχετίζονται με την παραγωγή διαφόρων κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης και διαφόρων αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, τα οποία προκαλούν αύξηση του οξειδωτικού στρες και δημιουργία φλεγμονής γι' αυτό και θεωρούνται ως οι τελικοί μεσολαβητές στην καταστροφή του νεφρού. Συγκεκριμένα, οι μοριακές οδοί που συμμετέχουν στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι αναρίθμητες και περιλαμβάνουν την οδό πολυόλης, την οδό εξοξαμίνης, την οδό σχηματισμού AGES και αυξητικών παραγόντων, την οδό πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), τον σχηματισμό κυτοκινών και ελεύθερων ριζών.<sup>117,118</sup>



Εικόνα 26. Μοριακές οδοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΝ.<sup>119</sup>

**Οδός πολυόλης:** Η οδός πολυόλης ή αλλιώς αναγωγή αλδόζης – σορβιτόλης περιλαμβάνει την δράση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης (AR), το οποίο μετατρέπει με την βοήθεια

του συμπαράγοντα NADPH, την γλυκόζη σε σορβιτόλη και έπειτα το ένζυμο αφυδραγώνωση της σορβιτόλης με την βοήθεια του συμπαράγοντα NAD<sup>+</sup> οδηγεί στην παραγωγή φρουκτόζης. Έχει βρεθεί ότι σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας παράγεται μεγαλύτερη ποσότητα σορβιτόλης και καταναλώνεται μεγαλύτερη ποσότητα NAD<sup>+</sup> στα νεφρικά μεσαγγειακά και εγγύς σωληναριακά κύτταρα των ασθενών με ΣΔ. Οι πιο επικρατείς θεωρία θέλει την οδό της πολυόλης να προκαλεί βλάβες στο νεφρό εξαιτίας της αυξημένης κατανάλωσης NADPH που οδηγεί σε οξειδωτικό στρές και εξαιτίας της συσσώρευσης σορβιτόλης που προκαλεί οσмотικές βλάβες στα κύτταρα.<sup>120,121</sup>

*Οδός εξοζαμίνης:* Η συγκεκριμένη οδός συμβάλει στην μετατροπή της 6-φωσφορικής φρουκτόζης μέσω της γλουταμίνης σε 6-φωσφορική φρουκτόζη (GFAT) και εν συνεχεία σε διφωσφορική ουριδίνη-N-ακετυλογλυκοζαμίνη (UDP-GlcNAc). Το UDP-GlcNAc είναι ένας δότης γλυκοζυλιωμένων αλυσίδων που τροποποιούν πυρηνικές πρωτεΐνες που επάγουν τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα β1 (TGF-β1) σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα όπως των νεφρικών σωληναρίων οδηγώντας τελικά σε νεφρική ίνωση και σε ανάπτυξη ΔΝ.<sup>120,121</sup>

*Οδός πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC):* Στους ασθενείς με ΣΔ ενεργοποιείται μεταξύ άλλων και το μονοπάτι σηματοδότησης της PKC, το οποίο αυξάνει την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). Σε αυτή την οδό η διακυλογλυκερόλη (DAG) που προκύπτει από την μετατροπή της φωσφατάσης της διυδροξυακετόνης (DHAP) σε 3-φωσφορική γλυκερόλη, δρα ως διεγέρτης της πρωτεϊνικής κινάσης η οποία με την σειρά της προκαλεί βλάβες στους νεφρούς εξαιτίας της φωσφορυλίωσης της οξειδάσης NADPH στα μεσαγγειακά νεφρικά κύτταρα των διαβητικών και τελικά οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή ROS. Όπως προαναφέρθηκε ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της ΔΝ είναι η συσσώρευση εξωκυτταρικής μήτρας (ECM), οι οποία φέρεται να προκαλείται από τα ROS και τελικά οδηγεί σε νεφρική ίνωση. Επιπρόσθετα τα υψηλά επίπεδα DAG οδηγούν σε μικροαγγειακές δυσλειτουργίες και σε ανάπτυξη ΧΝΝ. Μεταξύ των βλαβών που προκαλούνται από την συγκεκριμένη οδό είναι οι μεταβολές στην νεφρική διαπερατότητα, στον GFR, καθώς επίσης και ίνωση του διάμεσου ιστού και πάχυνση της βασικής μεμβράνης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η δυσλειτουργία των νεφρών και η ανάπτυξη μακροχρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>120,121</sup>

*Οδός AGES:* Οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν ως βασικό σύμπτωμα την συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGES) στα σημεία που προκύπτει η μικροαγγειακή βλάβη. Εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας, η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή AGES. Οι υποδοχείς των AGES (RAGES) εντοπίζονται σε πολλούς διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους των νεφρών όπως τα ποδοκύτταρα, τα μεσαγγειακά και τα

σωληναριακά κύτταρα και η ένωση τους με αυτά ενεργοποιεί προ οξειδωτικές και προφλεγμονώδεις οδούς, όπως για παράδειγμα την ενεργοποίηση των NF-Kb, MAPK και NADPH μονοπατιών προκαλώντας οξειδωτικό στρές και φλεγμονή. Επομένως η συσσώρευση των AGES στο νεφρικό ιστό αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην εξέλιξη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών στην ΔΚ.<sup>120,121</sup>

*Σχηματισμός αυξητικών παραγόντων:* Η επιστημονική κοινότητα μετά από μακροχρόνια διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του αγγειακού πολλαπλασιασμού και της ενδοθηλιακής διαπερατότητας ως μηχανισμών ανάπτυξης της ΔΝ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στις αγγειακές ανωμαλίες. Ο συγκεκριμένος αυξητικός παράγοντας ενεργοποιείται αρκετά νωρίς στους ασθενείς με ΣΔ και είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης και για υπερτασικές αλλαγές στους νεφρούς. Ένας ακόμη σημαντικός αυξητικός παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη της ΔΝ είναι ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-beta) ο οποίος εκφράζεται φυσιολογικά σε χαμηλό ρυθμό σε ένα φυσιολογικό νεφρικό σπείραμα. Ωστόσο στους ασθενείς με ΣΔ η υπεργλυκαιμία, η PKC, τα AGES, τα ROS και η αγγειοτενσίνη II διεγείρουν την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα κυρίως στα μεσαγγειακά και εγγύς εσπειραμένο σωληναριακά κύτταρα. Έχει αποδειχθεί ότι ο TGF-beta προσάγει την ίνωση σε αυτά τα κύτταρα μέσω συσσώρευσης κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης με άμεση συνέπεια την νεφρική ίνωση και την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας. Ένας άλλος αυξητικός παράγοντας που συμμετέχει στην παθογένεση της ΔΝ είναι του συνδετικού ιστού (CTGF) η έκφραση του οποίου αυξάνεται εξαιτίας της κυτταρικής υπεργλυκαιμίας, της μηχανικής στένωσης του νεφρικού απαγωγού του αρτηριδίου και των ROS. Ο CTGF σε συνδυασμο με τον TGF-beta προκαλούν ECM και συσσώρευση ινωτικού ιστού στα νεφρικά κύτταρα. Τέλος ο αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1) ο οποίος μοιάζει με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και φέρεται να συμμετέχει στην αυξημένη ECM, διότι η αδυναμία του γλυκαιμικού ελέγχου εξαιτίας του ΣΔ μειώνει την έκφραση του στο ήπαρ των διαβητικών, γεγονός που οδηγεί στην υπερέκφραση του από άλλους ιστούς όπως ο νεφρός.<sup>121,122</sup>

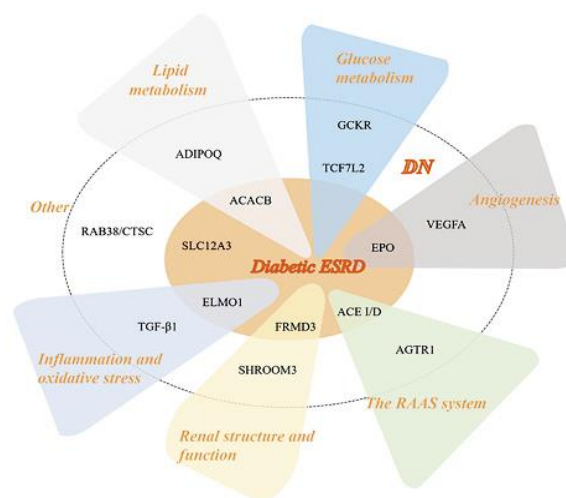
*Σχηματισμός Φλεγμονώδων κυτοκινών και ελεύθερων ριζών:* Τα τελευταία χρόνια όλο και πληθαίνουν τα στοιχεία που ενοχοποιούν την φλεγμονώδη αντίδραση για την ανάπτυξη της ΔΝ. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι πολυπεπίδια που παράγονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, ανοσοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα με αυτοκρινή τρόπο και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία μικροαγγειακών επιπλοκών. Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί σηματοδοτικές οδούς παραγωγής κυτοκινών οι οποίες με την σειρά τους διεγείρουν την



έκφραση άλλων κυτοκινών και των υποδοχέων τους. Οι κυτοκίνες IL-1, IL-6, IL18(TNF- $\alpha$ /παράγοντας νέκρωσης όγκου- $\alpha$ ) και IL-17 έχουν αναγνωριστεί ως βασικοί παράγοντες της ΔΝ. Η IL-1 σχετίζεται με βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και στα ποδοκύτταρα, η IL-18 προκαλεί ανωμαλίες στην λειτουργία των νεφρικών κυττάρων και ανωμαλίες στην σπειραματική αιμοδυναμική. Η IL-6 λειτουργεί ως ενεργοποιητής Τ και Β λεμφοκυττάρων ενώ ο TNF- $\alpha$  παράγεται από μακροφάγα, τα οποία σε συνδυασμο επάγουν την φλεγμονή και προάγουν την απόπτωση και την κυτταροτοξικότητα των νεφρικών κυττάρων. Τέλος ο IL-17 οδηγεί σε ανάπτυξη κυττάρων CD4+ γι' αυτό και τα επίπεδα του είναι ιδιαίτερα αυξημένα στον αυτοάνοσο ΣΔ.<sup>121,123</sup>

#### 4.4.2. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική νόσος οι οποία συσχετίζεται τόσο με γενετικούς όσο και με επιγενετικούς παράγοντες κινδύνου. Αν και η κυριότεροι μοριακοί μηχανισμοί ανάπτυξης και εξέλιξης της νόσου έχουν αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό (ενότητα 4.4.1.), εντούτοις τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές γενετικές και επιγενετικές μελέτες οι οποίες προσπαθούν να εκτιμήσουν διαφόρους μικροδορυφορικούς δείκτες και μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς που συνδέονται με την ανάπτυξη της. Την τελευταία δεκαετία έχουν λάβει χώρα αρκετές μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWASs) οι οποίες εντόπισαν αρκετά γονίδια που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ανάπτυξης (γενετική βάση) της νόσου αλλά και αρκετά γονίδια που συνδέονται με μεταβολές του περιβάλλοντος (επιγενετική βάση).<sup>124</sup>



Εικόνα 27. Γενετική στην παθογένεση της ΔΝ.<sup>125</sup>



Η γενετική βάση της διαβητικής νεφροπάθειας ξεκίνησε να μελετάται πριν από αρκετές δεκαετίες εξαιτίας του κληρονομικού συσχετισμού της νόσου σε οικογένειες με ασθενείς με ΣΔ1. Αυτές οι πρώιμες γενετικές μελέτες εντόπισαν γονίδια και παραλλαγές τους με ισχυρή σύνδεση ανάπτυξης της ΔΝ.<sup>126</sup>

### ***Γονίδια του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης***

Έχουν εντοπιστεί γονίδια τα οποία σχετίζονται με το σύστημα RAAS, για το οποίο ήδη έχει αναφερθεί η συσχέτιση του με την αύξηση της εσωτερικής πίεσης του σπειράματος. Ειδικότερα έχουν εντοπιστεί πολυμορφισμοί στα γονίδια του RAAS όπως για παράδειγμα στο γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE) και στο γονίδιο του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 (AGTR1). Το γονίδιο ACE βρίσκεται στο 17<sup>ο</sup> χρωμόσωμα και κωδικοποιεί ένα από τα βασικότερα ένζυμα του RAAS, καθώς μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II. Το γονίδιο αυτό εκφράζεται κυρίως στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια αλλά και σε μικρότερο βαθμό στα ενδοθηλιακά σπειραματικά κύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα και τα ποδοκύτταρα. Οι γονιδιακές μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με τον πολυμορφισμό ACE I/D εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης πρωτεϊνουρίας και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με τους ΣΔ2. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός εμφανίζεται σε ασθενείς με ταχεία μείωση του GFR, γι' αυτό και θεωρείται ένας από τους πιο κοινούς πολυμορφισμούς που συμμετέχει στην ανάπτυξη της ΔΝ και της διαβητικής ESRD. Το γονίδιο AGTR1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3 και είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II τύπου 1, ο οποίος ρυθμίζει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II. Ο πολυμορφισμός του και συγκεκριμένα η μετάλλαξη rs5186 το καθιστά ως ένα πιθανό υποψήφιο γονίδιο ευαισθησίας ανάπτυξης της ΔΝ διότι εξαιτίας της μετάλλαξης επηρεάζεται η μετάφραση του mRNA του και συνεπώς κινδυνεύει να απορυθμιστεί η δράση του RAAS δηλαδή να απορυθμιστεί η αγγειοσυστολή, η επαναρρόφηση νατρίου και να ενεργοποιηθεί η φλεγμονή.<sup>125</sup>

### ***Γονίδια μεταβολισμού της γλυκόζης***

Οι μελέτες συσχετίσεις γονιδίων με την ΔΝ σε επίπεδο γονιδιώματος αποκάλυψαν πολυμορφισμούς γονιδίων τα οποία σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου της ρυθμιστικής πρωτεΐνης γλυκοκινάσης (GCKR) και του μεταγραφικού παράγοντα TCF7L2 (transcriptor factor 7 like 2). Το γονίδιο GCKR έχει συσχετιστεί ιδιαίτερα με τις νεφρικές επιπλοκές των ΣΔ2 καθώς εκφράζεται κυρίως στα β-

κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων και συμμετέχει στο μεταβολισμό της ηπατικής γλυκόζης και των λιπιδίων μέσω της αναστολής της γλυκοκινάσης. Οι παραλλαγές του συγκεκριμένου γονιδίου συσχετίστηκαν με υψηλό GFR ιδιαίτερα στους ασθενείς με λευκωματουρία, γεγονός που υποδηλώνει την συσχέτιση τους με την ευαισθησία στην διαβητική νεφρική νόσο. Όσον αφορά το γονίδιο TCF7L2 έχει επιβεβαιωθεί ότι οι πολυμορφισμοί του συσχετίζονται με την διαβητική νεφροπάθεια στον ΣΔ2. Το παραπάνω γονίδιο εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα παγκρεατικά νησίδια, στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Οι έρευνες έχουν δείξει ότι διαβητικοί με ΔΝ εμφανίζουν παρατάλαγες του γονιδίου συχνότερα σε σχέση με αυτούς χωρίς ΔΝ υποδηλώνοντας έτσι την επίδραση που έχει στην ανάπτυξη της νόσου. Μία προηγούμενη μελέτη διευκρίνισε ότι τα AGES αυξάνουν την έκφραση τους μέσω του αυξητικού παράγοντα TGF- $\beta$ 1 το οποίο ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση του Smad 1 από την κινάση 1 (ALK1) με τελικό αποτέλεσμα την σπειραματική σκλήρυνση.<sup>125</sup>

### ***Γονίδια μεταβολισμού των λιπιδίων***

Επιπλέον μελέτες πάνω στο ανθρώπινο γονιδίωμα έχουν αποδείξει ότι η συσσώρευση λιπιδίων στους νεφρούς συσχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη ΔΝ κυρίως στους ασθενείς με ΣΔ2. Η διαταραχή της λειτουργίας των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων φέρεται να ευθύνεται για την εναπόθεση λιπιδίων οδηγώντας σε μείωση του GFR και σε φλεγμονή στους νεφρικούς ιστούς. Συγκεκριμένα έχουν εντοπιστεί δυο γονίδια που ενοχοποιούνται, το γονίδιο της ακετυλό-CoA καρβοξυλάσης 2 (ACAB/ACC2) και το γονίδιο της αδιπονεκτίνης (ADIPOQ). Το ACAB κωδικοποιεί ένα ένζυμο περιορισμού της β-οξείδωσης του λιπαρού οξέος και έχει βρεθεί ότι η έκφραση του είναι σχετικά χαμηλή στα σπειραματικά και σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού. Ένας SNP πολυμορφισμός του έδειξε σημαντική συσχέτιση με νεφροπάθεια στον ΣΔ2, καθώς η έλλειψη του έδειξε ότι μειώνει την συσσώρευση λιπιδίων και αποκαθιστά την βιωσιμότητα των νεφρικών κυττάρων ενώ παράλληλα ανατέλλει και την αυτοφαγία. Το γονίδιο ADIPOQ έχει αναγνωριστεί ως γονίδιο ευαισθησίας του ΣΔ2, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της παχυσαρκίας, διότι η αδιπονεκτίνη δρα ως ρυθμιστής της ινσουλίνης και του μεταβολισμού των λιπιδίων. Ένας πολυμορφισμός του έχει εντοπιστεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο νεφροπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2, καθώς η υπερέκφραση του συνδέθηκε με ανάπτυξη ESRD κυρίως στον ΣΔ1. Αντίθετα knockdown δοκιμές του γονιδίου είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής υπερτροφίας, την σπειραματική διεύρυνση, την λευκωματουρία και το οξειδωτικό στρες, ενώ

η γλυκαιμία παρέμενε σταθερή. Παράλληλα η παρουσία της αδιπονεκτίνης παρουσία υπεργλυκαιμίας ανέστειλε την ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού. Επομένως τα συγκεκριμένα γονίδια και οι πολυμορφισμοί τους αποδεικνύεται ότι διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της διαβητικής νεφροπάθειας.<sup>125</sup>

### ***Γονίδια αγγειογένεσης***

Η μη φυσιολογική αγγειογένεση αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της ΔΝ, γι' αυτό και τα γονίδια που εμπλέκονται στην αγγειογένεση, όπως το γονίδιο που κωδικοποιεί την ερυθροποιητίνη (EPO) και το γονίδιο που κωδικοποιεί τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα A (VEGFA), παίζουν καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία των νεφρών και στην ανάπτυξη ΔΝ. Το πρώτο γονίδιο κωδικοποιεί την ερυθροποιητίνη η οποία εκφράζεται κυρίως στους ινοβλάστες του διάμεσου νεφρικού σωληναρίου των ενηλίκων. Έχει αποδειχθεί ότι η συγκεκριμένη πρωτεΐνη είναι ένας σημαντικός αγγειογενής παράγοντας της διαβητικής μικροαγγειακής βλάβης διότι πάνω από 19 SNPs έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας κυρίως στους ασθενείς με ΣΔ2. Ωστόσο οι μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει σύνδεση του ΣΔ1 με την ερυθροποιητίνη και την ΔΝ. Το δεύτερο γονίδιο εκφράζεται στους νεφρούς και συγκεκριμένα στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και στα ποδοκύτταρα και κωδικοποιεί μια κυτοκίνη που σχετίζεται με την ανάπτυξη μικροαγγειακών βλαβών στον διαβήτη, διότι επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο ενδοθηλιακό σπείραμα και μεταβάλλει την διαπερατότητα των ιστών. Η έρευνα απέδειξε ότι η έκφραση του VEGFA μειώνεται στους ασθενείς με ΣΔ1 ενώ αυξάνεται η απόπτωση, η σπειραματική ίνωση και η πρωτεϊνουρία. Επομένως οι πολυμορφισμοί του γονιδίου που επηρεάζουν την έκφραση του μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της ΔΝ.<sup>125</sup>

### ***Γονίδια δομής και λειτουργίας των νεφρών***

Η δομή και η λειτουργία των νεφρών εμφανίζει σημαντικές μεταβολές στους ασθενείς με ΔΝ όπως για παράδειγμα υπερτροφία ή απώλεια ή δυσλειτουργία των σπειραματικών ποδοκυττάρων. Επομένως τα γονίδια που συμμετέχουν στη φυσιολογική δομή και λειτουργία των νεφρών μπορούν να αναγνωριστούν ως γονίδια ευαισθησίας για ανάπτυξη της ΔΝ. Ένα από αυτά τα γονίδια είναι το SHROOM3 το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τη μορφολογία των επιθηλιακών κυττάρων του νεφρού. Η αναστολή της έκφρασης του συγκεκριμένου γονιδίου οδηγεί σε ανωμαλίες του σπειράματος και σε σημαντικές βλάβες των

ποδοκυττάρων. Ορισμένες μελέτες συνδέουν έναν πολυμορφισμό στην ιντρονική περιοχή του γονιδίου με την μείωση του GFR σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία και ΣΔ2. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρές συσχετίσεις αυτού του γονιδίου με το ΣΔ.<sup>125</sup>

### ***Γονίδια φλεγμονής και οξειδωτικού στρες***

Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα ένας σημαντικός μηχανισμός ανάπτυξης της ΔΝ είναι η παρουσία φλεγμονής και οξειδωτικού στρες εξαιτίας των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Της τελευταίας δεκαετίας εντοπίστηκαν τα κυριότερα γονίδια που συμμετέχουν στις παραπάνω διεργασίες όπως το γονίδιο ELMO1 και το γονίδιο TGF-b1. Το πρώτο γονίδιο κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική μεμβράνη που λειτουργεί ως υποδοχέας του αναστολέα της αγγειοτενσίνης 1 και συμμετέχει στην ανάπτυξη της φαγοκυττάρωσης και της κυτταρικής μετανάστευσης. Αρκετές μελέτες εντόπισαν πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την ΔΝ κυρίως στους ασθενείς με ΣΔ2 καθώς το επίπεδο της νεφρικής ίνωσης και της λευκωματινουρίας επηρεάζεται άμεσα από την έκφραση του ELMO1. Η έκφραση του γονιδίου προάγει την παραγωγή ROS και τη συσσώρευση πρωτεϊνών εξωκυτταρικής μήτρας με αποτέλεσμα την πάχυνση της σπειραματικής μεμβράνης και την εξέλιξη της σπειραματοσκλήρωσης. Επίσης το γονίδιο TGF-b1 κωδικοποιεί μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που συμβάλει στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της αγγειογένεσης και της ανοσοποίησης των κυττάρων του νεφρού, καθώς συμμετέχει σε σημαντικές μεταβολικές οδούς. Έχει εντοπιστεί ότι η υπερέκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου προκαλεί υπερτροφία των νεφρών και νεφρική ίνωση γι'αυτό και ενοχοποιείται για την ανάπτυξη της ΔΝ. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία και ο καθένας από αυτούς συσχετίζεται και με διαφορετικό μηχανισμό επίδρασης στην δομή και λειτουργία των νεφρικών κυττάρων. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την σημαντικότητα αυτού του γονιδίου στην ανάπτυξη αλλά και στην εξέλιξη της νόσου.

Συμπερασματικά, τα γονίδια που μελετήθηκαν ως υποψήφια για την ανάπτυξη της ΔΝ εντοπίστηκε ότι παρουσιάζουν εκατοντάδες χιλιάδες πολυμορφισμούς, οι οποίοι υποστηρίζουν το πολυπαραγοντικό γενετικό υπόβαθρο της νόσου. Παράπανω συνοψίστηκαν κοινή γενετικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΔΝ τόσο σε ασθενείς με ΣΔ1 όσο και σε ασθενείς με ΣΔ2, στοχεύοντας στην καλύτερη κατανόηση της ανάπτυξης της νόσου αλλά και στην καλύτερη σχεδίαση της αντιμετώπισης των ασθενών. Εν τούτοις υπάρχουν δεκάδες ακόμα γονίδια ευαισθησίας και οι πολυμορφισμοί τους που εμπλέκονται στη νόσο τα οποία έχουν αποδειχθεί υποψήφιοι γενετικοί δείκτες στις διάφορες μορφές της ΔΝ. ( πίνακας 2)<sup>125</sup>

Πολυμορφισμός Νουκλεοτιδίου SNP	Γονίδιο αναφοράς	Ταξινόμηση Σακχαρώδους Διαβήτη/Πληθυσμό	Φαινότυπος
rs7583877	AFF3	T1D	ESKD
rs12437854	RGMA/MCTP2	T1D	ESKD
rs4972593	SP3/CDCA7	Γυναίκες με T1D	ESKD
rs12523822	SCAF8/CNKS3	T1D + T2D	DKD
rs56094641	FTO	T2D	DKD
rs9942471	GABRR1		Μικρο -λευκωματινουρία
		T2D	
rs72858591	RND3/RBM43	T2D	ESKD
rs58627064	SLITRK3	T2D	ESKD
rs142563193	ENPP7	T2D	ESKD
rs142671759	ENPP7	T2D	ESKD
rs4807299	GNG7	T2D	ESKD
rs9622363	APOL1	T2D	ESKD
rs75029938	GRAMD3	T2D	ESKD
rs17577888	MGAT4C	T2D	ESKD
rs55703767	COL4A3	T1D	DKD
rs12615970	COLEC11	T1D	CKD
rs142823282	TAMM41	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs145681168	HAND2-AS1	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs118124843	DDR1	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs77273076	MBLAC1	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs551191707	PRNCR1	T1D	ESKD vs Μακρο – λευκωματινουρία
rs144434404	BMP7	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs115061173	LINC01266	T1D	ESKD
rs116216059	STAC	T1D	ESKD
rs191449639	MUC7	T1D	DKD
rs149641852	SNCAIP	T1D	Extreme CKD
rs183937294	PLEKHA7	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs61983410	STXBP6	T1D	Μικρο -λευκωματινουρία
rs113554206	PAPLN	T1D	Μακρο-λευκωματινουρία
rs185299109	LINC00470/ METTL4	T1D	CKD
rs72763500	NID1	T2D	DKD
rs12917707	UMOD	T2D	DKD
rs538044833	CCSER1	T1D	CKD
rs72831309	TENM2	T1D + T2D	CKD + DKD

<i>rs55703767</i>	COL4A3	T1D + T2D	DKD
<i>rs141560952</i>	DIS3L2	Οποιοδήποτε τύπος διαβήτη	CKD
<i>rs425827</i>	KRT6B	Οποιοδήποτε τύπος διαβήτη	CKD
<i>rs73038008</i>	PLD1	T1D + T2D	DKD
<i>rs77924615</i>	PDILT/UMOD	T1D + T2D	DKD
<i>rs75733846</i>	WSCD2	T2D	ESRD
<i>rs559427701</i>	SETDB2	T2D	ESRD
<i>rs62202699</i>	LOC105372639	T2D	Μικρο -λευκωματινουρία

**Πίνακας 2. Γενετικές παραλλαγές γονιδιώματος που σχετίζονται με την διαβητική νεφροπάθεια.** <sup>124</sup>

Η επιγενετική περιλαμβάνει τροποποίησης του DNA ή του RNA που μεταβάλλουν την γονιδιακή έκφραση χωρίς να αλλάζουν την υποκείμενη νουκλεοτιδική αλληλουχία. Σε αντίθεση με τη γενετική αλληλουχία του ατόμου η οποία παραμένει σταθερή σε όλους τους ιστούς καθόλη την διάρκεια της ζωής του, οι επιγενετικές τροποποιήσεις μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων, ιστών και αναπτυξιακών σταδίων και μπορούν να αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι επιγενετικοί παράγοντες ρυθμίζουν σχετικές γονιδιακές εκφράσεις επιτρέποντας έτσι τον οργανισμό να ανταποκρίνεται γρηγορότερα και ευκολότερα σε διάφορες μεταβολές και εγγυώνται ότι ο οργανισμός θα θυμάται τις συγκεκριμένες τροποποιήσεις δημιουργώντας μια εσωτερικά μεταβολική μνήμη. Η μεταβολική μνήμη στον διαβήτη αναφέρεται στην συνεχή βλαπτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας ακόμη και σε συνθήκες γλυκαιμικής ισορροπίας και η οποία φέρεται να οφείλεται σε επιγενετικές τροποποιήσεις που παραμένουν για χρόνια στον οργανισμό. <sup>127</sup>

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τους μηχανισμούς παθογένεσης της ΔΝ αποκάλυψαν ότι η επιγενετική μπορεί να μεταβάλλει τη γονιδιακή έκφραση με τέτοιον τρόπο ώστε να οδηγήσει στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Οι κυριότεροι επιγενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τη ΔΝ επηρεάζουν την δομή της χρωματίνης και την έκφραση των γονιδίων μέσω ομοιοπολικής τροποποίησης του DNA ή των ιστονών, ώστε τελικά να επηρεάσουν τη σύνδεση των μεταγραφικών ρυθμιστών στο DNA. Συγκεκριμένα οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση του DNA, τις μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης και την μη κωδικοποιητική ρύθμιση του RNA. <sup>127</sup>



### **Μεθυλίωση του DNA**

Η μεθυλίωση του DNA είναι η πιο καλά μελετημένη γενετική τροποποίηση και αφορά τις βάσεις κυτοσίνης των θέσεων δινουλεοτιδίων κυτοσίνης – φωσφορικής γουανίνης (CpGs) στην αλληλουχία DNA. Η μεθυλίωση καταλύεται από τις μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs) οι οποίες μεταφέρουν την μεθυλομάδα στο 5' άκρο του υπολείμματος κυτοσίνης στα δινουκλεοτίδια γουανίνης – κυτοσίνης. Η συγκεκριμένη αντίδραση παρεμβαίνει στην δέσμευση του συμπλόκου μεταγραφής στον υποκινητή των γονιδίων καταστέλλοντας έτσι την γονιδιακή έκφραση μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως της στρατολόγησης καταστολέων μεταγραφής. Η υπεργλυκαιμία έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μεταβάλλει την μεθυλίωση του DNA υποδεικνύοντας έτσι τον όλο της λανθασμένης μεθυλίωσης στην ανάπτυξη της ΔΝ. Κατά την ανάπτυξη της ΔΝ από υπεργλυκαιμία έχουν εντοπιστεί 694 υπομεθυλιωμένες και 174 υπερμεθυλιωμένες θέσεις CpG στο γονιδίωμα των ασθενών σε συνδυασμο με την παρουσία φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και δυσλιπιδαιμίας. Συγκρίνοντας ασθενείς με ΣΔ1 με επιπλοκές και χωρίς βρέθηκε ότι η μεθυλίωση βασικών γονιδίων μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου γεγονός που αποδεικνύει τη σχέση μεταξύ της μεθυλίωσης και της μεταβολικές μνήμης εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας. Επιπλέον μελέτες απέδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες ρυθμίζει την μεθυλίωση του DNA και κυρίως η υπερπαραγωγή των ROS καταστρέφει το DNA και προκαλεί τη μεθυλίωση βασικών γονιδίων. Γενικότερα η μεθυλίωση του DNA μπορεί να οδηγήσει σε γονιδιακή καταστολή ή να επηρεάσει την επιμήκυνση της μεταγραφής και την ωρίμανση του RNA. Ορισμένες μελέτες υπογράμμισαν ότι η μεθυλίωση στον ΣΔ1 και ΣΔ2 διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία του φαινοτύπου και η αποκρυπτογράφηση του γονιδιακού προφίλ της μεθυλίωσης του DNA αποκάλυψε γονίδια ευαισθησίας για ανάπτυξη ΔΝ, όπως το γονίδιο UNC13B η διαφορεική μεθυλίωση του οποίου οδηγεί σε απόπτωση των σπειραματικών κυττάρων ως συνέπεια της υπεργλυκαιμίας. Ένα ακόμα γονίδιο όπου η αλλαγή του επιπέδου μεθυλίωσης του μπορεί να μεσολαβήσει στην ανάπτυξη φλεγμονής είναι το γονίδιο TGF- $\beta$ 1, ενώ η υπερμεθυλίωση του γονιδίου RASAL1 μπορεί να ενεργοποιήσει το RAS προκαλώντας υπερτροφία και νεφρική ίνωση. Επιπροσθέτως η διαδικασία της μεθυλίωσης του DNA έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί διαφορά ανοσοκύτταρα στη διαβητική νεφρική όσο καθώς και ότι προάγει την φλεγμονή στους ασθενείς με ΣΔ1.<sup>128,129</sup>

### **Μεταφραστικές τροποποιήσεις ιστόνης**

Οι ιστόνες είναι πρωτεΐνες των ευκαρυωτικών κυττάρων οι οποίες συμμετέχουν στον σχηματισμό των νουκλεοσωμάτων δηλαδή στη βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης.

Οι ιστόνες επιδέχονται μια σειρά ενζυματικών μετά-μεταφραστικών τροποποιήσεων όπως για παράδειγμα μεθυλίωση, ακετυλίωση και φωσφορυλίωση, οι οποίες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ρύθμιση της αντιγραφής του DNA, της μεταγραφής και της επιδιόρθωσης του καθώς και στην συσπείρωση της χρωματίνης. Το προφίλ των τροποποιημένων ιστονών έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια ενδελεχώς και περιλαμβάνουν κυρίως τις τροποποιήσεις των ιστονών H3 και H4. Οι μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών περιλαμβάνουν την μεθυλίωση της λυσίνης (Kme), την ακετυλίωση της λυσίνης (Kac), τη φωσφορυλίωση σερίνης και θρεονίνης και την μεθυλίωση αργινίνης. Συγκεκριμένα η μεθυλίωση της λυσίνης της ιστόνης H3 μπορεί να αυξήσει την έκφραση του TGF- $\beta$ 1 και άλλων γονιδίων που σχετίζονται με τις πρωτεΐνες της ECM. Οι H3K4me1/2/3, H3K36me2/3 και H3K79me2 οδηγούν σε συσσώρευση προφλεγμονωδών κυτοκινών και επιδεινώνουν την ECM επιδεινώνοντας έτσι την κλινική εικόνα της ΔΝ. Επιπλέον η ιστόνη Kac ακετυλιώνεται από τις ακετυλοτρανσφεράσες της, οι οποία προάγεται από την υπεργλυκαιμία και ενισχύει την έκφραση γονιδίων φλεγμονής ενώ η αποακετυλίωση της ανατέλλει της χαλάρωση του χρωμοσωμικού DNA και την μεταγραφή γονιδίων. Μια από τις πιο γνωστές αποακετυλάσες ιστόνης είναι η Sirt6 οι οποία ανατέλλει την μεταγραφή των γονιδίων και επιδεινώνει την φλεγμονή στο νεφρό. Επομένως οι μετά-μεταφραστικές αλλαγές των ιστονών σε όργανα όπως το πάγκρεας, το ήπαρ και στον λιπώδη ιστό μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον διαβήτη και την παχυσαρκία, καθώς και γονίδια που συμμετέχουν στην δημιουργία αγγειακών επιπλοκών και στην παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας.<sup>129,130</sup>

### **Μη κωδικοποιητικά RNA**

Τις τελευταίες δεκαετίες η επιστημονική κοινότητα έχει στέψει το ενδιαφέρον της στα μη κωδικοποιητικά RNA (ncRNAs) και στο ρόλο που διαδραματίζουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΝ. Τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν δυο κατηγορίες RNA, RNA που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και RNA τα οποία δεν κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα που προέκυψαν από την αλληλούχιση ολόκληρου του μεταγραφώματος (RNA sequencing), αποκάλυψαν ότι το μεγαλύτερο μέρος του γονιδιώματος που μεταγράφεται σε RNA είναι τα ncRNAs, τα οποία φέρεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ρύθμισης της πρωτεϊνικής σύνθεσης στα επίπεδα μετά την μεταγραφή και κατά την μετάφραση και διακρίνονται σε τρεις βασικές κατηγορίες: οποία έχουν μήκος περίπου 22 νουκλεοτίδια, τα μακρά μη κωδικοποιητικά RNAs(lncRNAs τα

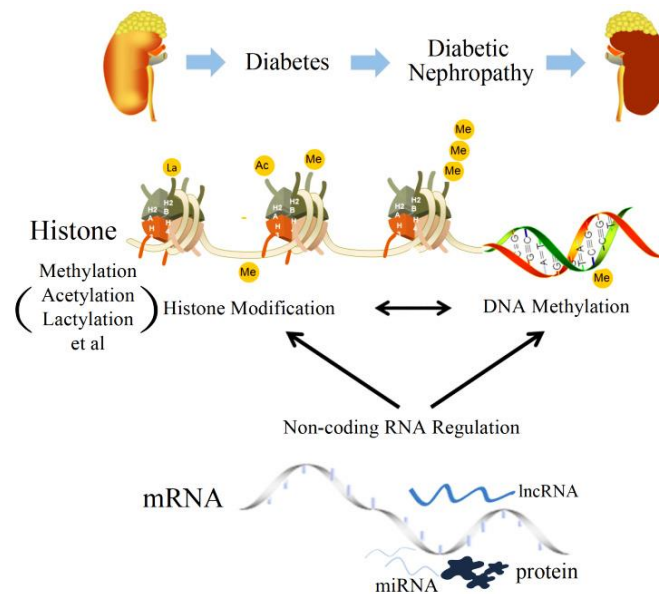
microRNAs (miRNAs) τα) τα οποία έχουν μήκος >22 νουκλεοτιδίων, και τα κυκλικά RNA (circRNAs).<sup>131</sup>

Τα miRNA στην πλειονότητα τους μεταγράφονται ως πρωτεύοντα μεταγραφώματα (pri-miRNAs) στον πυρήνα του κυττάρου από την RNA πολυμεράση II, στην συνέχεια διασπώνται από την ριβονουκλεάση III και τελικά μετατοπίζονται στο κυτταρόπλασμα για να πάρουν την ώριμη μορφή τους. Ο ρόλος τους φέρεται να είναι μετά-μεταγραφικός δηλαδή μειώνουν την έκφραση γονιδίων στόχων μέσω σύνδεσης τους στις 3'-αμετάφραστες περιοχές των mRNA – στόχων και οδηγώντας σε μεταφραστική καταστολή ή και αποικοδόμηση του mRNA. Όσον αφορά των ρόλο τους στην νεφρική δυσλειτουργία, μελέτες έχουν αποδείξει ότι ορισμένα miRNA εντοπίζονται αρκετά συχνά και σε μεγάλη ποσότητα στους νεφρούς σε σύγκριση με άλλα όργανα. Συγκεκριμένα τα στοιχεία των τελευταίων ερευνών αποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία αυξάνει τα επίπεδα των miRNAs και τα ενοχοποιεί να εμπλέκονται σε οδούς σηματοδότησης της παθογένεσης της ΔΝ. Μεταξύ αυτών, το miR-21 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στους ασθενείς με ΔΝ και αναστέλλει την έκφραση του TIMP3, με αποτέλεσμα την αύξηση των Φλεγμονώδων αντιδράσεων και την απόπτωση των ποδοκυττάρων του νεφρού. Επίσης έχει προσδιοριστεί ότι τα μεταβαλλόμενα επίπεδα του miR-21 στον ορό είναι ανάλογα με αυτά του νεφρικού ιστού, γι' αυτό και θεωρείται ως βιοδείκτης που αντανάκλα έμμεσα την νεφρική λειτουργία κατά την διάγνωση της ΔΝ. Ένα επιπλέον μόριο που συμμετέχει στην ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης του TGF-β είναι το miR-192, το οποίο οδηγεί σε πρωτεϊνουρία και νεφρική ίνωση. Τα επίπεδα του TGF-β1 αυξάνονται εξαιτίας του miR-192 στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού ο οποίος με την σειρά του επιταχύνει την ίνωση στην ΔΝ. Γενικότερα, η έρευνα έχει αναδείξει δεκάδες microRNAs τα οποία είτε προκαλούν την υπερέκφραση είτε την υπολειτουργία σημαντικών οδών σηματοδότησης που συμμετέχουν στο μηχανισμό παθογένεσης της ΔΝ, γι' αυτό και όπως θα αναφερθεί και παρακάτω αποτελούν χρήσιμους βιοδείκτες της νόσου.<sup>132, 133</sup>

Τα lncRNAs είναι μόρια RNA που το μήκος τους κυμαίνεται από 200 – 100.000 νουκλεοτίδια και ενώ μοιάζουν με τα mRNAs δεν διαθέτουν σταθερά πλαίσια ανάγνωσης. Τα επίπεδα έκφρασης τους είναι χαμηλότερα σε σχέση με τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και αν και η λειτουργία των περισσότερων είναι άγνωστη ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν πως συμμετέχουν στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε μεταγραφικό και μετά-μεταγραφικό επίπεδο.<sup>134</sup> Όσον αφορά τη συμμετοχή τους στην παθογένεση, έχει εντοπιστεί ότι ορισμένα εμπλέκονται με την νεφρική υπερτροφία και την συσσώρευση ECM. Το Plasmacytoma Variant Translocation-1 (PVT1) είναι το πρώτο που εντοπίστηκε να σχετίζεται με ασθενείς με

ΔΝ καθώς φάνηκε να εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας και με την σειρά του προκάλεσε υπερτροφία των μεσαγγειακών κυττάρων μέσω της συσσώρευσης ECM, υπερέκφραση του TGF- $\beta$ 1 και του αναστολέα του πλασμινογόνου τύπου 1(PAL1). Ένα ακόμη lncRNA είναι Nuclear Enriched Abundant Transcript-1 (NEAT1) το οποίο υπερκεράζεται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και αλληλεπιδρά με την οδό σηματοδότησης Akt/mTOR, ενώ η αναστολή της έκφρασης του σε ασθενείς με ΔΝ μειώνει τα επίπεδα του TGF και οδηγεί σε μείωση της νεφρικής βλάβης εξαιτίας της καταστολής του πολλαπλασιασμού των μεσαγγειακών κυττάρων του νεφρού. Αρκετά lncRNAs αλληλεπιδρούν με ορισμένα miRNAs, όπως για παράδειγμα η αλληλεπίδραση lncRNA CJ241444-miR-192 οι οποία ενεργοποιεί την οδό TGF- $\beta$ 1/sm $\alpha$ d οι οποία προκαλεί την συσσώρευση ECM και οξειδωτικό στρές.<sup>131</sup>

Τα circRNAs είναι μια ιδιαίτερη κατηγορία μεταγραφόμενου RNA το οποίο αποτελείται ανομ. ένα ομοιοπολικά κλειστό βρόχο και λόγω της κυκλικής δομής του είναι πολύ ανθεκτικό στην αποικοδόμηση του από ριβονουκλεάσες. Ανάλογα με την τοποθεσία παραγωγής τους διακρίνονται σε εξωνικά, ιντρονικά, εξωνίου-ιντρονίου και σε διαγονιδιακά, ενώ το μέγεθος τους κυμαίνεται μεταξύ 100 και 1000 νουκλεοτιδίων. Η πιο αποσαφηνισμένη λειτουργία τους είναι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης κυρίως όσον αφορά τα miRNAs, διότι φέρεται να μειώνουν την βιολογική τους δραστηριότητα μέσω ανταγωνιστικής αλληλεπίδρασης με γονίδια στοίχους. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια αποσαφήνισης του ρόλου των circRNAs στην ΔΝ καθώς έχει εντοπιστεί η σύνδεση τους με την διαβητική φλεγμονή και τη νεφρική ίνωση. Επί του παρόντος φέρεται ότι στα επιθηλιακά και τα μεσαγγειακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων τα circRNA αναστέλλουν την απελευθέρωση ορισμένων miRNAs καταστέλλοντας έτσι την δράση πρωτεϊνών των κυττάρων αυτών. Έτσι, επάγεται ο πολλαπλασιασμός τους και προκαλείται ίνωση. Ένα από τα πιο γνωστά είναι το circRNA\_15698 όπου ανατέλλει την έκφραση του miR-185 και εν συνεχεία αυξάνει την έκφραση του TGF- $\beta$ 1 οδηγώντας έτσι σε συσσώρευση ECM. Από την άλλη πλευρά το circLRP6 αναστέλλει το miR-205 με αποτέλεσμα να μειώνει την συσσώρευση της ECM στα μεσαγγειακά κύτταρα και να ελαττώνει την οξειδωτική φλεγμονή.<sup>131,135</sup>



Εικόνα 28. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΔΝ. <sup>129</sup>

Εν κατακλείδι, οι μελέτες της δράσης της επιγενετικής στην παθογένεση και την ανάπτυξη της ΔΝ έχουν σημειώσει μεγάλη πρόοδο και έχουν ανοίξει νέους ορίζοντες στην αιτιοπαθογένεα της νόσου αλλά και στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων και στοχευμένων θεραπειών. Οι μελέτες πάνω σε ζωικά μοντέλα αλλά και στον άνθρωπο έχουν αναδείξει μια τεράστια λίστα γονιδίων στόχων που συνδέονται με τους επιγενετικούς μηχανισμούς δημιουργίας της ΔΝ.

#### 4.5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της επιστημονικής κοινότητας, οι κύριοι δείκτες για την διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι ο προσδιορισμός της λευκωματουρίας και του GFR. Αυτοί οι βιοδείκτες αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της ΔΝ και άλλων παθήσεων όπως των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητάς τους. Ωστόσο εμφανίζουν και αρκετούς περιορισμούς, διότι δεν εμφανίζουν της ανάλογης διακύμανσης των επίπεδων τους όλοι οι ασθενείς με ΔΝ. Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και η υπέρταση σχετίζονται στενά με την ανάπτυξη ΧΝΝ και λευκωματουρίας, δεν αναπτύσσονται σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ2. Επομένως η πρόβλεψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης της ΔΝ μέσω της λευκωματουρίας δεν αποτελεί αρκετά αξιόπιστη μέθοδο. παράλληλα η χρήση του GFR για τον προσδιορισμό της νόσου

μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα για κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ σε ασθενείς με διαβήτη, διότι πειράζονται τα αποτελέσματα από την εξίσωση που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Για παράδειγμα, σε ενήλικες με ΣΔ στους οποίους διερευνήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης ΧΝΝ μέσω της εξίσωσης MDRD (εξίσωση τροποποίησης διατροφής στην νεφρική νόσο) ήταν υψηλότερη συγκριτικά με τη χρήση της εξίσωσης CKD-EPI (εξίσωση επιδημιολογίας χρόνιας νεφροπάθειας). Επιπλέον ο προσδιορισμός της κρεατινίνης στις εξισώσεις GFR συχνά δεν αντικατοπτρίζει την πραγματική λειτουργία των νεφρών ιδίως σε άτομα με χαμηλά επίπεδα μυϊκής μάζας.<sup>136</sup>

Προκειμένου να βελτιωθεί η διάγνωση και η πρόγνωση της εξέλιξης της ΔΝ, τα τελευταία χρόνια έχουν αναζητηθεί νέοι βιοδείκτες της νόσου που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τόσο την έγκαιρη ανίχνευση στους ασθενείς, όσο και τον ακριβέστερο προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης της. Οι νέοι βιοδείκτες προσπαθούν να αντικατοπτρίσουν ένα συγκεκριμένο μηχανισμό της παθοφυσιολογίας της νόσου, όπως για παράδειγμα την σπειραματική ή την σωληναριακή βλάβη, την δημιουργία οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Ωστόσο η ΔΝ εξαιτίας της πολύπλοκης και πολυπαραγοντικής παθοφυσιολογίας της, καθίσταται εξαιρετικά ετερογενής νόσος, γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητο ο προσδιορισμός των βιοδεικτών όχι μόνο ο καθένας μεμονωμένα αλλά και να προσεγγίζεται η συνεργατική τους δράση. Από τους πλέον καθιερωμένους και νέους υποψήφιους βιοδείκτες, παρατίθενται οι κύριες κατηγορίες τους με βάση τον μηχανισμό παθογένεσης στον οποίο εμπλέκονται.<sup>137</sup>

#### ➤ **Βιοδείκτες σωληναριακής βλάβης**

Οι βλάβες στο νεφρικό σπείραμα αυξάνουν την διαπερατότητα των πρωτεϊνών του πλάσματος με αποτέλεσμα την υψηλή απέκκριση τους στα ούρα, ενώ οι ανωμαλίες στην ECM και η καταστροφή της οδηγούν και αυτές με την σειρά τους σε αυξημένη απέκκριση πρωτεϊνών της μήτρας. Επομένως, η λευκωματουρία αποτελεί τον κύριο δείκτη σπειραματικής βλάβης, αν και τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί εξίσου χρήσιμοι βιοδείκτες της. Οι κύριοι βιοδείκτες που μπορούν να προσδιορίσουν την σωληναριακή βλάβη είναι το μόριο νεφρικής βλάβης 1 (KIM-1), η λιποκαλίνη που συνδέεται με την ουδετερόφιλη ζελατινάση (NGAL), η κυστατίνη C, η ηπατική πρωτεΐνη που δεσμεύει λιπαρά οξέα (L-FABP) και η N-ακετυλό-β-D-γλυκοζαμινιδάση (NAG).<sup>138</sup> Η KIM-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στη βασική μεμβράνη των εγγύς σωληναριακών κυττάρων του νεφρού και έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση της είναι ιδιαίτερα υψηλή στα ούρα ως συνέπεια οξείας νεφρικής βλάβης. Η έκφραση της πρωτεΐνης δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικούς νεφρούς, αλλά αυξάνεται σε μεγάλο



βαθμό σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη. Σε ορισμένες μελέτες, εντοπίστηκε ότι άτομα με πρώιμη ή προχωρημένη ΔΝ εμφανίζουν συγκέντρωση της KIM-1 χωρίς να παρουσιάζουν μειωμένο GFR, ενώ σε άλλες μελέτες έχει υπογραμμιστεί ότι οι τες της αυξήθηκαν σταδιακά σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2 με φυσιολογική λευκωματουρία. Επίσης η εφαρμογή θεραπείας με παράγοντες που καταστείλουν το σύστημα RAAS είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της απέκκρισης της KIM-1 στα ούρα. Όλα τα παραπάνω καθιστούν το συγκεκριμένο πρωτεϊνικό μόριο ένα πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για την πρώιμη διάγνωση και για την πρόβλεψη των διαφορετικών σταδίων της νόσου σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2. Η NGAL είναι μια πρωτεΐνη 25kDa που ανήκει στην υπεροικογένεια των λιποκαλινών, οι οποίες συμμετέχουν στην σύνδεση και την μεταφορά μικρών υδρόφοβων μορίων, καθώς και στην ανοσοβιολογική ρύθμιση και την απόπτωση. Η NGAL έχει βρεθεί ότι παράγεται στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα ως αποτέλεσμα σωληναριακής βλάβης και πιστεύεται ότι διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο ως μεσολαβητές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα νεφρικά σωληνάκια. Η συγκέντρωση της είναι αρκετά υψηλή στα ούρα των διαβητικών και συνήθως και στα ούρα των ασθενών με ΔΝ με φυσιολογική λευκωματουρία, γεγονός που αποδεικνύει ότι προηγείται ως σύμπτωμα της ΔΝ και στους δυο βασικούς τύπους διαβήτη. Παράλληλα τα αυξημένα επίπεδα της σχετίζονται με αρκετά μειωμένο GFR σε ασθενείς με ΣΔ2, υποδηλώνοντας έτσι την παρουσία σωληναριακών βλαβών στα πολύ αρχικά στάδια της ΔΝ. Η κυστατίνη C είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο 13kDa που αποτελείται από 122 αμινοξέα και ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων κυστεΐνης. Η κυστατίνη C ελέγχει τα ένζυμα που συμμετέχουν στην επεξεργασία και αναδιαμόρφωση των πρωτεϊνών και απελευθερώνεται με ένα σταθερό ρυθμό στο πλάσμα του αίματος από όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Το μικρό της μέγεθος της επιτρέπει να διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και να επαναρροφάται πλήρως χωρίς να εκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια, συνεπώς η παρουσία της εντός των σωληναριακών μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο βιοδείκτη για έγκαιρη διάγνωση της νεφρικής βλάβης. Ο προσδιορισμός της αναλογίας της συγκέντρωσης της κυστατίνης C προς την κρεατινίνη στα ούρα έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα την ανάπτυξη XNN 3 σταδίου σε ασθενείς με ΣΔ2.<sup>139,140</sup>

Η L-FABP είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο 14kDa που εκφράζεται κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων των εγγύς σωληναρίων και εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Η πρωτεΐνη αυτή διαπιστώθηκε ότι προκαλεί ανεξέλεγκτη επαναρρόφηση ελεύθερων λιπαρών οξέων στα νεφρικά σωληνάκια και ως εκ τούτου αποτελεί έναν κρίσιμο

δείκτη δομικής και λειτουργικής βλάβης. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ΣΔ1, εντοπίστηκαν υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα τους, τα οποία αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο με την αύξηση της λευκωματουρίας. Επιπλέον δωδεκαετής μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ2 ανέδειξαν ότι η σημαντική αύξηση της L-FABP στα ούρα τους είναι αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα του GFR. Επομένως η αξιολόγηση της στα ούρα αποτελεί κρίσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΝ αλλά και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Και τέλος η NAG είναι ένα λυσοσωμικό ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στα νεφρικά κύτταρα του εγγύς σωληναρίου και η υψηλές συγκέντρωσης του συσχετίζονται με σωληναριακές βλάβες. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη αδυνατεί να φιλτραριστεί από την σπειραματική μεμβράνη εξαιτίας του υψηλού μοριακού βάρους της γι' αυτό και η ανίχνευση της στα ούρα υποδεικνύει την ύπαρξη σωληναριακής δυσλειτουργίας. Η έρευνα έχει αποδείξει ότι η συγκέντρωση της NAG στα ούρα αυξάνεται προοδευτικά κατά την εξέλιξη της ΔΝ, καθιστώντας την έναν ασφαλή προγνωστικό βιοδείκτη της ΔΝ.<sup>139,140</sup>

#### ➤ *Βιοδείκτες σπειραματικής βλάβης*

Η συγκεκριμένη κατηγορία δεικτών δίνει την δυνατότητα έγκαιρου εντοπισμού σπειραματικών βλαβών οι οποίες δεν μπορούν να προβλεφθούν από την συγκέντρωση πρωτεϊνών στα ούρα. Η έρευνα έχει αναδείξει αρκετές πρωτεΐνες που μπορούν να προβλέψουν την ανώμαλη απέκκριση λευκωματίνης πριν την εμφάνιση της λευκωματουρίας, όπως για παράδειγμα το κολλαγόνο τύπου IV, η φμπρονεκτίνη, η λαμινίνη, η γλυκοζαμινογλυκάνες (GAG), η ανοσοσφαιρίνη IgG, η σερουλοπλασμίνη, η συνθάση προσταγλανδίνης τύπου λιποκαλίνης D (L-PGDS) και η τρανσφερίνη.<sup>138</sup> Από τις παραπάνω πρωτεΐνες, ένας μικρός αριθμός τους έχει τεκμηριωθεί ότι μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το παραπάνω φαινόμενο. Το κολλαγόνο IV είναι φυσιολογικό συστατικό της ECM και των σπειραματικών μεμβρανών και έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται στενά με την εξέλιξη του ΣΔ και με την αύξηση της κρεατινίνης. Αυξημένα επίπεδα του κολλαγόνου IV συχνά εντοπίζονται σε διαβητικούς με φυσιολογική λευκωματουρία, υποδηλώνοντας έτσι την ικανότητα του να εντοπίζει σε αρχική σιάδια της ΔΝ. Η φμπρονεκτίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ινοβλαστών και σχετίζεται με την συσσώρευση της σπειραματικής εξωκυτταρικής μήτρας. Η παραγωγή της είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε άτομα με ΣΔ και με μικροαγγειακές επιπλοκές όπως στην αμφιβληστροειδοπάθεια και την νευροπάθεια. Γενικότερα η φμπρονεκτίνη του πλάσματος εμφανίζει προοδευτική αύξηση σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία, γι' αυτό και

μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης σε συνδυασμό με την λευκωματουρία στην ΔΝ. Η σερουλοπλασμίνη είναι μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στον μεταβολισμό του σιδήρου και του χαλκού και από μελέτες εντοπίστηκε η ικανότητα της να διαρρέει μέσω των πειραματικών τριχοειδών στη ΔΝ. Η αυξημένη απέκκριση της στα ούρα παρουσιάζεται τόσο σε ασθενείς με φυσιολογική λευκωματουρία όσο και σε ασθενείς με χαμηλή λευκωματουρία. Συνεπώς ο προσδιορισμός της στον ορό και στα ούρα των ασθενών μπορεί να λειτουργήσει ως προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης της ΔΝ. Τέλος, η τρανσφερίνη αναφέρεται σε μια πρωτεΐνη του πλάσματος λίγο μεγαλύτερη από την λευκωματίνη και διηθείται δυσκολότερα από την βασική πειραματική μεμβράνη. Όμως η αυξημένη απέκκριση της στα ούρα υποδυνάμει συσσώρευση ECM ακόμη και σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν λευκωματουρία. Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, η αυξημένη απέκκριση της στα ούρα μπορεί να προβλέψει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με ΣΔ2 ανεξαρτήτως των επιπέδων της HbA1c. Παράλληλα λειτουργεί και ως τοξικό μόριο στα σωληνάρια, διότι η επαναρρόφησή της έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση αντιδραστικού σιδήρου και ελεύθερων ριζών. Συνεπώς η τρανσφερίνη μπορεί να λειτουργήσει ως ένας ευαίσθητος βιοδείκτης λευκωματουρίας.<sup>139, 140</sup>

#### ➤ **Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμόνης**

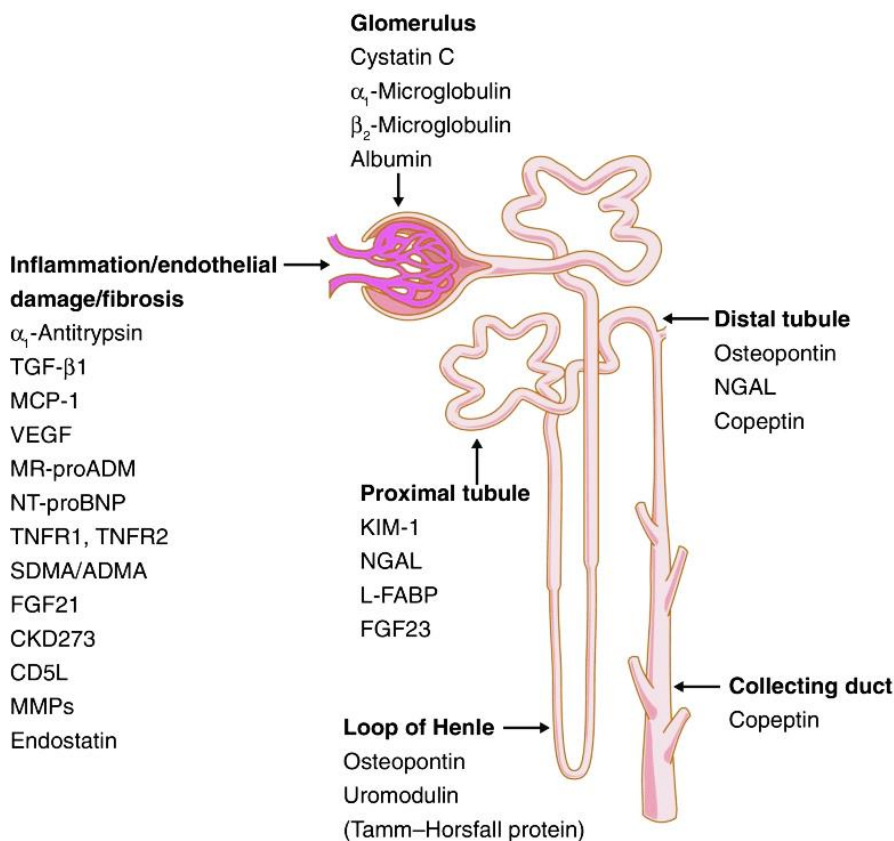
Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονώδης αντίδραση θεωρούνται δύο από τους κυριότερους παράγοντες των αγγειακών επιπλοκών του ΣΔ κατά συνέπεια και της ΔΝ, στην συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνονται μόρια που συνδέονται με την παραγωγή ROS προφλεγμονοδών και φλεγμονώδων παραγόντων. Όσον αφορά το οξειδωτικό στρες, οι κυριότεροι βιοδείκτες είναι η 8-OHdG (8-οξο-7,8-διυδρο-2'-δεοξυγουανωσίνη), τα AGEs, η πεντοσιδίνη και το ουρικό οξύ, ενώ όσον αφορά την φλεγμονή περιλαμβάνονται ο TNF-α, η MCP-1 (μονοκυτταρική χημειοελκυστική πρωτεΐνη-1), ο TGF-β, ο CTGF και η IL-6. Η 8-OHdG αποτελεί προϊόν της οξειδωτικής βλάβης του DNA εξαιτίας της παραγωγής των ROS. Η αυξημένη συγκέντρωσή της στα ούρα των διαβητικών λειτουργεί ως χρήσιμος βιοδείκτης του οξειδωτικού στρες και μπορεί να παρακολουθεί αξιόπιστα την εξέλιξη της ΔΝ. Επομένως μπορεί να λειτουργήσει ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της νόσου. Τα AGEs που παράγονται εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας διηθούνται στο νεφρικό σπείραμα και καταβολίζονται στο εγγύς σωληνάριο, επομένως η παρουσία του στα ούρα μπορεί να προαναγγείλει σωληνιακές δυσλειτουργίες. Το κυριότερο AGE είναι η πεντοσιδίνη που μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης της παραγωγής και της συσσώρευσης τους. Αποδεδειγμένα, οι ασθενείς με ΔΝ εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις πεντοσιδίνης στα

ούρα και στο πλάσμα τους και σε ορισμένες μελέτες η υψηλή απέκκριση τους συνδέθηκε με μικρολευκωματουρία και πρόωμη μείωση του GFR. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο προσδιορισμός των επιπέδων της στο πλάσμα και στα ούρα των ασθενών μπορεί να ανάδειξη τον κίνδυνο για μικροαγγειακή επιπλοκή των νεφρών. Ένας ακόμη βιοδείκτης οξειδωτικού στρες θεωρείται το ουρικό οξύ που παράγεται κατά των μεταβολισμό των πουρινών. Μια πληθώρα κλινικών μελάτων έχει αναδείξει το ουρικό οξύ ως αξιόπιστο δείκτη πρόβλεψης της εξέλιξης της ΔΝ, καθώς η συσσώρευση του στα ούρα έχει συσχετιστεί με ΧΝΝ και με μείωση του GFR σε ασθενείς με ΣΔ2. Παράλληλα έχει εντοπιστεί πως ασθενείς με ΣΔ1 με υψηλές συγκέντρωσεις ουρικού οξέος στον ορό τους αναπτύσσουν έντονη μικρολευκωματουρία. Τα παραπάνω γεγονότα των καθιστούν ως έναν αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ.<sup>138,140</sup>

Όσον αφορά τους βιοδείκτες φλεγμονής, οι TNF-a και οι υποδοχείς του (TNFR1, TNFR2) μπορούν να προβλέψουν σημαντικά την εξέλιξη της ΔΝ. Ο TNF-a προκαλεί κυτταροτοξικότητα στα σπειραματικά και μεσαγγειακά κύτταρα και αποτελεί καθοριστικοί παράγοντα ανάπτυξης νεφρικής βλάβης, τα αυξημένα επίπεδα του συνδέονται με υπερδιήθηση, υπερτροφία και ανωμαλία στην ενδοσπειραματική κυκλοφορία. Επιπλέον τα αυξημένα επίπεδα των υποδοχέων του συνδέονται με επιδείνωση της λευκωματουρίας, μείωση του GFR και εμφάνιση ESRD σε ασθενείς με ΣΔ. Όλα τα παραπάνω καθιστούν τα μόρια αυτά χρήσιμους βιοδείκτες για την προβλέψει της μικρολευκωματουρίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας. Ένας πολλά υποσχόμενος φλεγμονώδης δείκτης είναι η MCP-1, μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη των λευκοκυττάρων και των ποδοκυττάρων του νεφρού, καθώς έχει συνδεθεί με την σπειραματική βλάβη και την νεφρική ίνωση.<sup>141</sup>

Οι έρευνες ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα της στα ούρα τους σε συνδυασμό με προοδευτική μείωση του GFR και έναρξη λευκωματουρίας. Από την άλλη πλευρά ο TGFB και ο CTGF είναι δυο παράγοντες που αυξάνονται στους νεφρούς εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας και τα αυξημένα επίπεδα του στα ούρα ασθενών με ΣΔ υποδηλώνουν αυξημένη συσσώρευση ECM και λευκωματουρίας. Συγκεκριμένα ο CTGF συνδέεται με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και την πτώση του GFR και ως εκ τούτου μπορεί να λειτουργήσει ως προγνωστικός βιοδείκτης της ESRD στην ΔΝ. Τέλος η IL-6 είναι μια από τις κυριότερες ανοσορυθμιστικές κυτοκίνες της μεσαγγειακής μάζας και η αύξηση της στον ορό και τα ούρα των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2 συνδέεται άμεσα με ανάπτυξη

μικροαγγειακών επιπλοκών. Επιπλέον η IL-6 διεγείρει την παραγωγή άλλων πρωτεϊνών όπως η CRP που οδηγούν στην εμφάνιση Μικρο ή Μακρο λευκωματουρίας.<sup>142</sup>

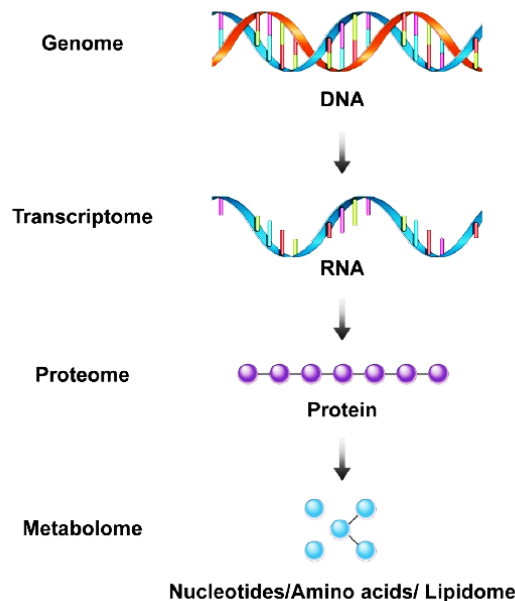


Εικόνα 29. Οι κυριότεροι βιοδείκτες της ΔΝ και ο τόπος δράσης τους.<sup>136</sup>

### ➤ Αναδυόμενοι βιοδείκτες

Η σύγχρονη έρευνα βασισμένη στα omics ανέδειξε μια σειρά πρωτεϊνών, μεταβολιτών και μεταγραφωμάτων που μπορούν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες της ΔΝ.<sup>142</sup> Το δείγμα αίματος μπορεί να εμφανίσει πρωτεϊνικά σήματα που παράγονται από τους νεφρούς και τα οποία μπορούν να αναδείξουν διάφορες νεφρικές δυσλειτουργίες. Ο πιο μελετημένος πρωτεομικός δείκτης έως σήμερα είναι ο CKD-273, περιλαμβάνει 273 πεπτίδια ούρων που εντοπίζονται μέσω φασματομετρία μάζας σε συνδυασμό με τριχοειδική ηλεκτροφόρηση, ο οποίος βασίζεται σε πρωτεωμικούς βιοδείκτες ούρων και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου και της ίνωσης των νεφρών. Η συγκεκριμένη μέθοδος συνδυάζει τα δεδομένα 273 πεπτιδίων ούρων σε μια συνδυασμένη βαθμολογικά υψηλής ακρίβειας για την προβλέψει της ανάπτυξης και της εξέλιξης της ΧΝΝ και της λευκωματουρίας στον ΣΔ2. Η διαγνωστικά ικανότητα αυτού του δείκτη έχει αγγίξει 85% ευαισθησία και 100% ειδικότητα στην διάγνωση της ΧΝΝ σε

ασθενείς με ΣΔ, ενώ βελτίωσε σημαντικά την προγνωστικά ικανότητα της λευκωματουρίας και του GFR. Επομένως η χρήση του ως διαγνωστικός βιοδείκτης της ΔΝ μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην έγκαιρη πρόβλεψη της νεφρικής δυσλειτουργίας, αλλά εξακολουθεί να εμφανίζει αρκετούς περιορισμούς συμπεριλαμβανομένης της μικράς κλίμακας μελάτων επικύρωσης του.<sup>143</sup>



Εικόνα 30. Οι βασικοί μηχανισμοί των omics.<sup>143</sup>

Στα πλαίσια του metabolomics έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών της ΔΝ όπως για παράδειγμα προσόντα του μεταβολισμού των λιπιδίων (εστεροποιημένα και μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια και καρνιτίνες), των αμινοξέων BCAAs και AAs και των νουκλεοτιδίων (πυρίνη - πυριμιδίνη) και ουραιμικών διαλυμένων ουσών. Οι προαναφερθέντες μεταβολίτες εμφανίζουν διακυμάνσεις στους διαβητικούς και στους ασθενείς με ΔΝ, γι'αυτό και ο προσδιορισμός τους σε συνδυασμο με βιοδείκτες σωληναριακών βλαβών μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη της ΔΝ. Οι μεταβολίτες των ούρων που έχουν μελετηθεί ευρέως περιλαμβάνουν την κρεατινίνη, την οκτανόλη, το φωσφορικό και το οξαλικό οξύ και η διακύμανση των συγκεντρώσεών τους εντοπίστηκε ότι συνδέεται με την ανάπτυξη λευκωματουρίας. Αν και έχουν σημειωθεί σημαντικά βρήματα στον συγκεκριμένο τομέα. Όσον αφορά την ΔΝ, απαιτούνται ακόμη περισσότερες μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η αξιοπιστία τους στην πρόγνωση της νόσου.<sup>143</sup>



Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα microRNAs, καθώς ο εντοπισμούς τους στα ούρα των ασθενών μπορεί και τα καθιστά ως πιθανούς νέους βιοδείκτες της ΔΝ. Όπως αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα, τα miRNAs δρουν ως μετά-μεταγραφική ρυθμιστές εμποδίζοντας συχνά την μετάφραση διαφόρων πρωτεϊνών. Ο εντοπισμούς τους μέσω RT-PCR ή RNAsequencing επιτρέπουν τη συσχέτιση τους με την λευκωματουρία και την νεφρική λειτουργία. Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν ολοκληρωμένα προφίλ miRNA στα ούρα, στα ιζήματα ούρων και στον ορό ασθενών με ΔΝ και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την σταδιοποίηση της νόσου.<sup>144</sup> Τα εξωσώματα στα ούρα αποτελούν εξαιρετική πηγή για τον προσδιορισμό των miRNAs και το προφίλ τους σε νεφρικές διαταραχές. Το miR-145 εντοπίζεται ιδιαίτερα υψηλό σε εξωσώματα ούρων από διαβητικούς ασθενείς. Ο TGF- $\beta$  θεωρείται ο κύριος ρυθμιστής της νεφρικής ίνωσης, τα επίπεδα του οποίου ρυθμίζονται από ορισμένα miRNAs, γι' αυτό και ο προσδιορισμός τους μπορεί να βοηθήσει στην εξέλιξη της νόσου. Επίσης δεδομένου ότι τα συμπτώματα και οι μοριακοί μηχανισμοί εξέλιξης της ΔΝ εμφανίζουν ετερογένεια από άτομο σε άτομο, το ατομικό προφίλ των miRNA τους μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην εξατομικευμένη διαχειριστή τους. Επομένως οι περαιτέρω αναλύσεις miRNA μπορούν να αναδείξουν πολλά υποσχόμενα μεταγραφώματα τόσο ως βιοδείκτες όσο και ως θεραπείες σε νεφρικές παθολογίες. Ωστόσο, θα απαιτηθούν πολύ περισσότερες προσπάθειες για την ενοποίηση και τη μετάφραση αυτών των πορισμάτων.<sup>145</sup>

#### **4.6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ**

Η ΔΝ είναι μία από τις σοβαρότερες αιτίες της ΧΝΝ και σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Οι πλέον παραδοσιακές θεραπευτικές στρατηγικές που ακολουθούνται για την αντιμετώπιση και την καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου είναι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος και η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά όρια. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η διατήρηση σχεδόν σε φυσιολογικά επίπεδα την γλυκαιμία μέσω φαρμακοθεραπευτικής αγωγής συνδυαστικά με κατάλληλη διατροφή και άσκηση καθυστερεί σημαντικά την εξέλιξη της ΔΝ και μειώνει τους κινδύνους εμφάνισης νεφρικών βλαβών. Παράλληλα, η υπέρταση αποτελεί βασικό παράγοντα παθογένεσης της ΔΝ, γι' αυτό και η αποτελεσματική διαχείρισή της μειώνει την αιμοδυναμική υπερφόρτωση των νεφρών και συνεπώς παρεμποδίζει την εξέλιξη της νόσου.<sup>117</sup>

Επιπλέον, η παρουσία χρόνιας φλεγμονής και οξειδωτικού στρες αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της παθογένεσης και της εξέλιξης της ΔΝ. Συνεπώς, η θεραπευτική στοχοποίηση αυτών των μηχανισμών μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αναστολή της νόσου. Τα στοιχεία που προέκυψαν από μελέτες σχετικά με αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΔΝ, όπως τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, των γλυκοκορτικοειδών και φαρμάκων κατά των κυτοκινών, ανέδειξαν την ικανότητά τους να μετριάσουν τη νεφρική φλεγμονή και την ίνωση σε αρκετό βαθμό. Παράλληλα, η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως οι βιταμίνες Ε και C και η γλουταθειόνη, βρέθηκε να βελτιώνει τις οξειδωτικές βλάβες και να βοηθά στην ακεραιότητα των νεφρών και των αγγείων τους από βλάβες που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες. Ένα από τα πιο αποτελεσματικά μόρια για την αναστολή της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτοκινών είναι η πεντοξυφυλλίνη (PTF), ένα παράγωγο μεθυλξανθίνης που λειτουργεί ως αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης και μπορεί να εμποδίσει την παραγωγή του TNF-α και της IL-1b. Επομένως, δίνει τη δυνατότητα να ελαττωθεί η φλεγμονή και να επιδράσει αποτελεσματικά στη θεραπεία της ΔΝ. Επιπλέον, η PTF μπορεί να βελτιώσει τη νεφρικής μικροκυκλοφορία, να αναστείλει το οξειδωτικό στρες και να μειώσει την εναπόθεση κολλαγόνου.<sup>146</sup>

Ένας πολύ σημαντικός θεραπευτικός στόχος στη ΔΝ είναι το σύστημα RAAS, καθώς παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Η χρήση αναστολέων MEA (ACEi) και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) αποτελεί πλέον μια καθιερωμένη θεραπευτική στρατηγική για τη ΔΝ. Επίσης, η λοσαρτάνη λειτουργεί ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, με αποτέλεσμα να μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ. Οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου, διότι μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση και τη νεφρική φλεγμονή, όμως, η χρήση τους απαιτεί στενή παρακολούθηση λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και η υπερκαλιαιμία σε ορισμένους ασθενείς.<sup>147</sup>

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) έχει βρεθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, καθώς εμποδίζουν την επαναρρόφηση γλυκόζης στα εγγύς σωληνάκια. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές κατέδειξαν και άλλα οφέλη τους, όπως τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και του GFR. Από την άλλη πλευρά, οι αγωνιστές του υποδοχέα πεπτιδίου-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκογόνο συμβάλλουν στην έναρξη της έκκρισης ινσουλίνης και αναστέλλουν την απορρόφηση γλυκόζης από τον βλεννογόνο του εντέρου. Οι πιο πρόσφατες

μελέτες υποδεικνύουν ότι η εφαρμογή τους στη θεραπεία της ΔΝ, μπορεί να έχει σημαντικά οφέλη, όπως μείωση της πρωτεϊνουρίας, βελτίωση του GFR και εξασθένιση της ίνωσης. Συμπερασματικά, η στόχευση του RAAS αποτελεί τη βάση της φαρμακοθεραπείας για τη ΔΝ, όμως οι αναστολείς SGLT2 και οι GLP-1RA μπορούν να λειτουργήσουν ως συμπληρωματικές θεραπείες, εξαιτίας των θετικών επιδράσεών τους που προαναφέρθηκαν.<sup>148</sup>

Μία νέα και πολλά υποσχόμενη κατηγορία θεραπευτικής στρατηγικής βασίζεται στην επιγενετική και τη μεταβολική μνήμη. Οι δύο τελευταίες μπορούν να συμβάλλουν στην εξατομικευμένη θεραπεία και διαχείριση των ασθενών, διότι μπορούν να συνδέσουν την εξέλιξη της νόσου με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, διάφοροι επιγενετικοί μηχανισμοί, όπως η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση ιστόνης και η μη κωδικοποιητική ρύθμιση του RNA, προάγουν την ανάπτυξη της μεταβολικής μνήμης και οδηγούν σε κακή πρόγνωση στο DN. Η θεραπευτική προσέγγιση που χρησιμοποιεί το μεταβολομικό, πρωτεομικό και το μεταγραφωματικό προφίλ του ασθενή σε συνδυασμό με τα κλινικά χαρακτηριστικά του μπορεί να προσαρμόσει με ακρίβεια την θεραπεία της DN για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Τέλος, σε πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι τα φυσικά προϊόντα μπορούν να αποτελέσουν πιθανούς παράγοντες θεραπείας για τη ΔΝ. Ένα τέτοιο προϊόν φαίνεται να είναι η κολχικίνη, η χορήγηση της οποίας δρα ευεργετικά στη χρόνια φλεγμονή σε ασθενείς με ΔΝ και με ταυτόχρονη μικρολευκωματουρία. Παράλληλα, ενώσεις φυτικής προέλευσης, όπως η ρεσβερατρόλη, η κουρκουμίνη και η κερσετίνη, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα, δυνητικά αναστέλλοντας την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου. Φυσικά είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση των υποκείμενων μηχανισμών δράσης τους, καθώς και για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών δυνατοτήτων τους. Συγκεκριμένα, είναι απαραίτητο να διερευνηθούν οι δράσεις τους σε βασικές μοριακές οδούς που εμπλέκονται στη ΔΝ, όπως το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, την απόπτωση και τη νεφρική ίνωση.<sup>117</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια ετερογενής μεταβολική νόσος, όπου οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία), η οποία προκύπτει από ανωμαλίες είτε στην έκκριση είτε στη δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο. Ο ΣΔ αντιπροσωπεύεται από διάφορους τύπους και υποτύπους, με τους πιο σημαντικούς τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, τον τύπου 2 και τον διαβήτη κύησης. Κάθε τύπος του διαβήτη παρουσιάζει ξεχωριστή παθοφυσιολογική προέλευση, αλλά συχνά η νόσος εμφανίζεται στους ασθενείς ως διαταραχή με αλληλεπικαλυπτόμενα και δύσκολα διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά.

Επομένως, είναι καίριας σημασίας η παθοφυσιολογική κατανόηση της νόσου, καθώς και η σωστή και έγκαιρη διάγνωση καθενός από αυτούς τους τύπους διαβήτη. Μόνο έτσι μπορεί να εξασφαλιστεί η προστασία των διαβητικών ατόμων από την έκθεση σε πιθανές αρνητικές επιπτώσεις ακατάλληλων ή αναποτελεσματικών φαρμακευτικών παρεμβάσεων, οι οποίες συχνά καθυστερούν την επιθυμητή πρόγνωση και αυξάνουν τη διάρκεια των υπεργλυκαιμικών εκθέσεων. Ως πολυπαραγοντική νόσος και με την παρουσία πληθώρας παθοφυσιολογικών μηχανισμών δημιουργίας του (γενετικοί, μεταβολικοί, περιβαλλοντικοί, κ.α.), ο διαβήτης γενικά και ιδιαίτερα οι τύποι του που προκύπτουν από γενετικές μεταλλάξεις, απαιτούν σωστή και έγκαιρη μοριακή διάγνωση, η οποία μπορεί να συμβάλλει στην ανάλυση κινδύνου της ασθένειας και να βοηθήσει στην πρόγνωση και στον έγκαιρο εντοπισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για τη διαταραχή (ιδίως τα μέλη της οικογένειας). Αν και η υπεργλυκαιμία χρησιμεύει ως ο πρωταρχικός βιοδείκτης και για τη διάγνωση του διαβήτη, η ανακάλυψη και η εφαρμογή νέων μοριακών και μεταβολικών βιοδεικτών διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο σε τέτοιες περιπτώσεις.

Όπως μελετήθηκε ενδελεχώς στην παρούσα εργασία, ο σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελεί απλώς μια διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, αλλά μία βασική αιτία αγγειακής νόσου που επηρεάζει σχεδόν όλους τους τύπους και τα μεγέθη αιμοφόρων αγγείων. Πράγματι, οι αγγειακές επιπλοκές ευθύνονται για το μεγαλύτερο μέρος της νοσηρότητας, των νοσηλειών και του θανάτου που συμβαίνουν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και βρέθηκε ότι συνδέεται άμεσα με διαταραχές σε οδούς σηματοδότησης των αγγειακών ιστών (π.χ. οδός PI3k/Akt), δημιουργώντας τελικά υπέρταση, αθηροσκλήρωση κ.α.. Οι πιο συχνές μακροαγγειακές βλάβες του διαβήτη περιλαμβάνουν την καρδιαγγειακή νόσο, το εγκεφαλικό

και την περιφερική αρτηριακή νόσο, ενώ οι από τις μικροαγγειακές βλάβες οι πιο συχνές είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια.

Ο νεφρός είναι ένα αρκετά ευαίσθητο όργανο καθώς και ο πιο σημαντικός στόχος μικροαγγειακής βλάβης τόσο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια από τις πιο επίφοβες διαβητικές χρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές και η κύρια αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από υπερδιήθηση και λευκωματουρία στις πρώιμες φάσεις, η οποία στη συνέχεια ακολουθείται από προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, τα άτομα παρουσιάζουν σπειραματικά προβλήματα στους νεφρούς με χαρακτηριστικά διάχυτης ή οζώδους σπειραματοσκλήρωσης. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι αιμοδυναμικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένης της υψηλής ενδοσπειραματικής πίεσης και της υπερδιήθησης έχουν αναγνωριστεί ως οι κυρίαρχοι μηχανισμοί στην έναρξη και την εξέλιξη της. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια πολύπλοκη και πολύπλευρη πάθηση που μπορεί επίσης να περιγραφεί ως σύνδρομο με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και ανταποκρίσεις στη θεραπεία. Σχετίζεται με διαφορετικούς υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς (μεταβολικοί, αιμοδυναμικοί, αυξητικοί και προφλεγμονώδεις) και συνήθως οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών, επιγενετικών και μεταβολικών παραγόντων.

Η μελέτη και κατανόηση όλων των παραπάνω μηχανισμών σε συνδυασμό με την ανάλυση των μοριακών οδών σηματοδότησης που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου, αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για την πρόληψη και την καθυστέρηση της εξέλιξής της. Ο εντοπισμός βιοδεικτών και νέων ειδικών στόχων που βασίζονται σε αυτούς τους μηχανισμούς είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη ιατρικών προσεγγίσεων ακριβείας για τη θεραπεία και την πρόληψη της ΔΝ. Οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη ανίχνευση, τη διαστρωμάτωση κινδύνου και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, ενώ μπορούν να αξιοποιηθούν συγκεκριμένοι στόχοι για την ανάπτυξη φαρμακολογικών παραγόντων που αντιμετωπίζουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία της ΔΝ πιο αποτελεσματικά.

Η πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία της νόσου καθιστά την αξιολόγηση της ανάπτυξης και της εξέλιξης της ελλιπή με τον προσδιορισμό αποκλειστικά της λευκωματουρίας και της κρεατινίνης. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν πραγματοποιηθεί τεράστιες προσπάθειες στην έρευνα για την επικύρωση εναλλακτικών βιοδεικτών. Αυτοί οι νέοι βιοδείκτες μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τις παθολογικές επιδράσεις στη νεφρική δομή σε σπειραματικούς, σωληναριακούς, οξειδωτικού στρες και φλεγμονώδεις.

Αν και τα τελευταία χρόνια έχει γίνει τεράστια πρόοδος στη διάγνωση και διαχείριση της διαβητικής νεφροπάθειας, μέσω νέων ομικών προσεγγίσεων και νέων βιοδεικτών, η ακρίβεια της διάγνωσης της χωρίς βιοψία νεφρού έχει αμφισβητηθεί σε κλινικό πλαίσιο. Ο συνδυασμός απρόβλεπτων κλινικών παραγόντων κινδύνου, οι δυσκολίες στη διαχείριση μεμονωμένων ασθενειών, η ποικιλομορφία στο γενετικό και επιγενετικό υπόβαθρο, οι ανωμαλίες της δομής των νεφρών και οι δυσλειτουργίες στην ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης, καθιστούν την νόσο εξαιρετικά πολύπλοκη «πολυοργανική». Ως εκ τούτου, είναι επιτακτική ανάγκη να διευκολυνθεί η έγκυρη και αποτελεσματική αποκωδικοποίηση των ερευνητικών ανακαλύψεων σχετικά με τη διαβητική νεφροπάθεια και τους μηχανισμούς της, ώστε να ξεκινήσουν τα νέα ευρήματα να βρίσκουν και κλινικές εφαρμογές. Οι αναπτυσσόμενες προσεγγίσεις όπως οι αναλύσεις τύπου OMICS, η εφαρμογή μαθηματικών μοντέλων, ακόμη και η τεχνητή νοημοσύνη, στη βιοϊατρική γίνονται ισχυρότερα όπλα για την αντιμετώπιση της στον 21ο αιώνα.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., & Unakalamba, C.B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Academic Journals*. 4. 46-57.
2. Reddy, S.S.K., & Tan, M. (2020). Diabetes mellitus and its many complications. *Diabetes Mellitus*, 1–18. doi:10.1016/b978-0-12-820605-8.00001-2
3. World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/66040>
4. Ojo, O.A., Ibrahim, H.S., Rotimi, D.E., Ogunlakin, A.D., & Ojo, A.B. (2023). Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*.
5. Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 135(Suppl 1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>
6. Yang, T., Qi, F., Guo, F., Shao, M., Song, Y., Ren, G., Linlin, Z., Qin, G., & Zhao, Y. (2024). An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 30(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00824-9>
7. Longnecker, D., Gorelick, F., & Thompson, E. (2018). Anatomy, Histology, and Fine Structure of the Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery. doi:10.1002/9781119188421.ch2.
8. Mahadevan, V. (2019). Anatomy of the pancreas and spleen, *Surgery (Oxford)*, 37(6), 297-301, <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2019.04.008>.
9. Sen, S., Chakraborty, R., De, B. (2016). Pancreatic Hormones and Control of Blood Glucose: A Glance. *Diabetes Mellitus in 21st Century*, 1–12. doi:10.1007/978-981-10-1542-7\_1
10. Moullé, V. S., & Parnet, P. (2019). Effects of Nutrient Intake during Pregnancy and Lactation on the Endocrine Pancreas of the Offspring. *Nutrients*, 11(11), 2708. <https://doi.org/10.3390/nu11112708>
11. Karpińska, M., & Czauderna, M. (2022). Pancreas-Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. *Frontiers in physiology*, 13, 807632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.807632>
12. Κανταρτζής, Κ. (2009). Μοριακοί Μηχανισμοί Έκκρισης Ινσουλίνης απο το β-Κύτταρο. 22 (2), 94–97.

13. Gloyn, A. L., Odili, S., Zelent, D., Buettger, C., Castleden, H. A., Steele, A. M., Stride, A., Shiota, C., Magnuson, M. A., Lorini, R., d'Annunzio, G., Stanley, C. A., Kwagh, J., van Schaftingen, E., Veiga-da-Cunha, M., Barbetti, F., Dunten, P., Han, Y., Grimsby, J., Taub, R., Matschinsky, F. M. (2005). Insights into the structure and regulation of glucokinase from a novel mutation (V62M), which causes maturity-onset diabetes of the young. *The Journal of biological chemistry*, 280(14), 14105–14113. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413146200>
14. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
15. Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*, 48(3), e219. <https://doi.org/10.1038/emmm.2016.6>
16. Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6403. <https://doi.org/10.3390/ijms22126403>
17. Mangmool, S., Denkaew, T., Parichatikanond, W., & Kurose, H. (2017).  $\beta$ -Adrenergic Receptor and Insulin Resistance in the Heart. *Biomolecules & therapeutics*, 25(1), 44–56. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.128>
18. Le, T. K. C., Dao, X. D., Nguyen, D. V., Luu, D. H., Bui, T. M. H., Le, T. H., Nguyen, H. T., Le, T. N., Hosaka, T., & Nguyen, T. T. T. (2023). Insulin signaling and its application. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>
19. Antar, S., Ashour, N., Sharaky, M., Khattab, M., Ashour, N., Zaid, R., Roh, E., Elkamhawy, A., & Al-Karmalawy, A. (2023). Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 168. 115734. 10.1016/j.biopha.2023.115734.
20. Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & Von Herrath, M. G. (2011). Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*, 91(1), 79–118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>
21. Lucier, J., Mathias P.M. Type 1 Diabetes. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
22. American Diabetes Association (2021). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes care*, 44(Suppl 1), S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
23. Piñero-Piloña, A., & Raskin, P. (2001). Idiopathic Type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, 15(6), 328–335. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00172-6](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00172-6)
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes-2025*. *Diabetes care*, 48(Supplement\_1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>

25. You, W., Yang, J., Liu, Y., Wang, W., Zhu, L., Wang, W., Yang, J., & Chen, F. (2019). Fulminant type 1 diabetes mellitus: Two case reports. *Medicine*, 98(5), e14319. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014319>
26. Wysham, C., & Shubrook, J. (2020). Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgraduate medicine*, 132(8), 676–686. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1771047>
27. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
28. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
29. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
30. Alejandro, E. U., Mamerto, T. P., Chung, G., Villavieja, A., Gaus, N. L., Morgan, E., & Pineda-Cortel, M. R. B. (2020). Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 5003. <https://doi.org/10.3390/ijms21145003>
31. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. [Updated 2024 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
32. Mauvais-Jarvis, F., Sobngwi, E., Porcher, R., Riveline, J. P., Kevorkian, J. P., Vaisse, C., Charpentier, G., Guillausseau, P. J., Vexiau, P., & Gautier, J. F. (2004). Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 53(3), 645–653. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.645>
33. Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10(4), 174–188. [https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_53\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20)
34. Hoffman, L.S., Fox, T.J., Anastasopoulou C, et al. Maturity Onset Diabetes in the Young. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532900/>
35. Lemelman, M. B., Letourneau, L., & Greeley, S. A. W. (2018). Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clinics in perinatology*, 45(1), 41–59. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.006>
36. Urakami T. (2019). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 12, 1047–1056. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>
37. Sethi, A., Foulds, N., Ehtisham, S., Ahmed, S. H., Houghton, J., Colclough, K., Didi, M., Flanagan, S. E., & Senniappan, S. (2020). Heterozygous Insulin Receptor (*INSR*) Mutation Associated with Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycaemia and Familial Diabetes Mellitus: Case Series. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(4), 420–426. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0106>

38. Wei, Q., Qi, L., Lin, H., Liu, D., Zhu, X., Dai, Y., Waldron, R. T., Lugea, A., Goodarzi, M. O., Pandol, S. J., & Li, L. (2020). Pathological Mechanisms in Diabetes of the Exocrine Pancreas: What's Known and What's to Know. *Frontiers in physiology*, 11, 570276. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570276>
39. Popoviciu, M. S., Paduraru, L., Nutas, R. M., Ujoc, A. M., Yahya, G., Metwally, K., & Cavalu, S. (2023). Diabetes Mellitus Secondary to Endocrine Diseases: An Update of Diagnostic and Treatment Particularities. *International journal of molecular sciences*, 24(16), 12676. <https://doi.org/10.3390/ijms241612676>
40. American Diabetes Association (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37 Suppl 1, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
41. Rajsfus, B. F., Mohana-Borges, R., & Allonso, D. (2023). Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*, 9(4), e15021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15021>
42. Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Reasner, C., et al. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018 Feb 24]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Table 1, Etiologic Classification of Diabetes Mellitus. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/table/class-diab-mellitus.table1etio/>
43. Hossain, M. J., Al-Mamun, M., & Islam, M. R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health science reports*, 7(3), e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2004>
44. International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
45. National Diabetes Statistics Report. Centers for Disease Control and Prevention 2024. (2024). Global Health Education and Learning Incubator at Harvard University. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>.
46. Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2014). Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon, England : UK ed.)*, 42(12), 698–702. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.007>
47. Ogrotis, I., Koufakis, T., & Kotsa, K. (2023). Changes in the Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in an Evolving Landscape of Environmental Factors: Causes, Challenges, and Opportunities. *Medicina*, 59(4), 668. <https://doi.org/10.3390/medicina59040668>
48. Reed, J., Bain, S., Kanamarlapudi, V. (2021) A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metabolic Syndrome Obesity*, 14:3567-3602 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S319895>
49. 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. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>



50. Sakran, N., Graham, Y., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Willigendael, E. M., Singhal, R., Kooreman, Z. E., Ramnarain, D., Mahawar, K., Parmar, C., Madhok, B., & Pouwels, S. (2022). The many faces of diabetes. Is there a need for re-classification? A narrative review. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00927-y>
51. Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*, 7(1), R38–R46. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0347>
52. Giwa, A. M., Ahmed, R., Omidian, Z., Majety, N., Karakus, K. E., Omer, S. M., Donner, T., & Hamad, A. R. A. (2020). Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World journal of diabetes*, 11(1), 13–25. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.13>
53. Πέππα, Μ., Νικολόπουλος, Π., Κολιάκη, Χ. (2021). Παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1. Εντατική εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία: 12<sup>ος</sup> κύκλος – Σακχαρώδης Διαβήτης. Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρία.
54. Houeiss, P., Luce, S., Boitard, C. (2022). Environmental Triggering of Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Frontiers in Endocrinology*, 13. doi:10.3389/fendo.2022.933965
55. Todd J. A. (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.04.001>
56. Saberzadeh-Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar, E., Farhadi, A., Shapiro, A. M. J., Tahamtani, Y., & Baharvand, H. (2018). Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell journal*, 20(3), 294–301. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5513>
57. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
58. Lima J.E.B.F., Moreira, N. C.S. Sakamoto-Hojo, E.T. (2022). Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 874–875. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503437>
59. Himanshu, D., Ali, W., Wamique, M. (2020). Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 19(2), 1959–1966. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00641-x>
60. Reed, J., Bain, S., Kanamarlapudi, V. (2021). A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes Metabolic Syndrome Obesity*. 14:3567-3602 <https://doi.org/10.2147/DMSO.S319895>
61. Dendup, T., Feng, X., Clingan, S., Astell-Burt, T. (2018). Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 15(1), 78. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010078>
62. Xie, F., Chan, J. C., Ma, R. C. (2018). Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *Journal of diabetes investigation*, 9(5), 998–1015. <https://doi.org/10.1111/jdi.12830>

63. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
64. Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*, 43(5), 763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
65. Dorcely, B., Katz, K., Jagannathan, R., Chiang, S. S., Oluwadare, B., Goldberg, I. J., Bergman, M. (2017). Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 10, 345–361. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S100074>
66. Le, T. N., Bright, R., Truong, V. K., Li, J., Juneja, R., Vasilev, K. (2025). Key biomarkers in type 2 diabetes patients: A systematic review. *Diabetes, obesity & metabolism*, 27(1), 7–22. <https://doi.org/10.1111/dom.15991>
67. Freitas, P. A. C., Ehlert, L. R., Camargo, J. L. (2017). Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61(3), 296–304. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000272>
68. Malmström, H., Walldius, G., Grill, V., Jungner, I., Gudbjörnsdottir, S., Hammar, N. (2014). Fructosamine is a useful indicator of hyperglycaemia and glucose control in clinical and epidemiological studies--cross-sectional and longitudinal experience from the AMORIS cohort. *PloS one*, 9(10), e111463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111463>
69. Achari, A. E., Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
70. Migala, M., Chalubińska-Fendler, J., Zielińska, M. (2022). 1,5-Anhydroglucitol as a Marker of Acute Hyperglycemia in Cardiovascular Events. *The review of diabetic studies : RDS*, 18(2), 68–75. <https://doi.org/10.1900/RDS.2022.18.68>
71. Karajibani, M., Montazerifar, F., Sadeghi, M. B., Keikhaie, M. A., Dashipour, A. (2019). Serum Fetuin-A and Adipsin Levels in Type II Diabetes Patients. *International Journal High Risk Behaviour Addict*, 8(3), 91963. <https://doi.org/10.5812/ijhrba.91963>
72. Ortiz-Martínez, M., González-González, M., Martagón, A. J., Hlavinka, V., Willson, R. C., Rito-Palomares, M. (2022). Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current diabetes reports*, 22(3), 95–115. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01453-4>
73. Prajapati, A. K., Jha, A., Sheth, D. (2024). Biomarkers in diabetes mellitus: Advancements, challenges, and future perspectives. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*, 9, 80-86.
74. Yi, L., Swensen, A. C., Qian, W. J. (2018). Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 201, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.07.009>
75. Bonifacio E. (2015). Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes care*, 38(6), 989–996. <https://doi.org/10.2337/dc15-0101>



76. Brenu, E. W., Harris, M., Hamilton-Williams, E. E. (2023). Circulating biomarkers during progression to type 1 diabetes: A systematic review. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1117076. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117076>
77. Gan, W., Ramachandran, V., Lim, C., Koh, R. (2020). Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 31(2), 20190120. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0120>
78. Luís, C., Baylina, P., Soares, R., Fernandes, R. (2021). Metabolic Dysfunction Biomarkers as Predictors of Early Diabetes. *Biomolecules*, 11(11), 1589. <https://doi.org/10.3390/biom11111589>
79. Jin, Q., Ma, R. C. W. (2021). Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*, 10(11), 2832. <https://doi.org/10.3390/cells10112832>
80. Karolina, D. S., Tavintharan, S., Armugam, A., Sepramaniam, S., Pek, S. L., Wong, M. T., Lim, S. C., Sum, C. F., Jeyaseelan, K. (2012). Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(12), E2271–E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
81. Aghaei Zarch, S. M., Dehghan Tezerjani, M., Talebi, M., Vahidi Mehrjardi, M. Y. (2020). Molecular biomarkers in diabetes mellitus (DM). *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 28. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.28>
82. Mota, R. I., Morgan, S. E., Bahnson, E. M. (2020). Diabetic vasculopathy: macro and microvascular injury. *Current pathobiology reports*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40139-020-00205-x>
83. Petrie, J. R., Guzik, T. J., Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
84. Vithian, k., Hurel, S. (2010). Microvascular complications: pathophysiology and management. *Clinical Medicine*, 10(5), 505-509. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.10-5-505>
85. Li, Y., Liu, Y., Liu, S. et al. (2023) Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduction Target Therapy*, 8(152). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01400-z>
86. Chawla, A., Chawla, R., Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 546–551. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480>
87. Lyssenko, V., Vaag, A. (2023). Genetics of diabetes-associated microvascular complications. *Diabetologia* 66, 1601–1613. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05964-x>
88. Huang, D., Refaat, M., Mohammedi, K., Jayyousi, A., Al Suwaidi, J., Abi Khalil, C. (2017). Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed research international*, 2017, 7839101. <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>
89. Libby, P., Plutzky, J. (2002). Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox?. *Circulation*, 106(22), 2760–2763. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037282.92395.ae>

90. Lu, Y., Wang, W., Liu, J., Xie, M., Liu, Q., Li, S. (2023). Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine*, 102(40), e35285. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035285>
91. Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
92. Zhou, H., Zhang, X., Lu, J. (2014). Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 14(4), 185–190. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2014.4.203>
93. Soyoye, D. O., Abiodun, O. O., Ikem, R. T., Kolawole, B. A., Akintomide, A. O. (2021). Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World journal of diabetes*, 12(6), 827–838. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.827>
94. Thiruvoipati, T., Kielhorn, C. E., Armstrong, E. J. (2015). Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World journal of diabetes*, 6(7), 961–969. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.961>
95. Soriano RM, Penfold D, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Kidneys. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482385>
96. Moinuddin, Z., Dhanda, R. (2015). Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(6), 247-252. doi:10.1016/j.mpaic.2015.04.001
97. Hugh, R., Mark, T., David, M. (2016). Kidney Anatomy and Physiology. 10.1007/978-3-319-23458-8\_1
98. Ogobuiro, I., Tuma, F. Physiology, Renal. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339>
99. Dalal, R., Bruss, Z.S., Sehdev, J.S. Physiology, Renal Blood Flow and Filtration. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482248>
100. Kaufman, D.P., Basit, H., Knohl, S.J. Physiology, Glomerular Filtration Rate. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500032>
101. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, McFarlane, P., Cherney, D., Gilbert, R. E., & Senior, P. (2018). Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 42 Suppl 1, S201–S209. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.11.004>
102. Chen, T. K., Knicely, D. H., Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*, 322(13), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
103. Angela C Webster, Evi V Nagler, Rachael L Morton, Philip Masson. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238-1252, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).

104. Pyram, R., Kansara, A., Banerji, M.A., Loney-Hutchinson, L. (2012). Chronic kidney disease and diabetes, *Maturitas*, 71(2), 94-103, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.11.009>.
105. Nordheim, E., & Geir Jenssen, T. (2021). Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocrine connections*, 10(5), R151–R159. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0097>
106. Lim A. K.h (2014). Diabetic nephropathy - complications and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 7, 361–381. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S40172>
107. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
108. Thomas, M. C., Brownlee, M., Susztak, K., Sharma, K., Jandeleit-Dahm, K. A., Zoungas, S., Rossing, P., Groop, P. H., & Cooper, M. E. (2015). Diabetic kidney disease. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.18>
109. Xue, R., Gui, D., Zheng, L., Zhai, R., Wang, F., & Wang, N. (2017). Mechanistic Insight and Management of Diabetic Nephropathy: Recent Progress and Future Perspective. *Journal of diabetes research*, 2017, 1839809. <https://doi.org/10.1155/2017/1839809>
110. Agarwal R. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. In: Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021 Jun. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571720/> doi: 10.2337/db20211-2
111. Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., & Al-Otaibi, T. (2015). Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephro pharmacology*, 5(1), 49–56.
112. Qi, C., Mao, X., Zhang, Z., & Wu, H. (2017). Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of diabetes research*, 2017, 8637138. <https://doi.org/10.1155/2017/8637138>
113. Lin, C.Y., Chang, Y-H., Yang, S.Y., Wu, K.D., Chu, T.S. (2018) .Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 117, Issue 8, Pages 662-675, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>.
114. Samsu N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed research international*, 2021, 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
115. Jung, C. Y., Yoo, T. H. (2022). Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(2), 181–197.
116. Zoja, C., Xinari, C., & Macconi, D. (2020). Diabetic Nephropathy: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Frontiers in pharmacology*, 11, 586892. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.586892>
117. Zhang, X., Zhang, J., Ren, Y., Sun, R., & Zhai, X. (2024). Unveiling the pathogenesis and therapeutic approaches for diabetic nephropathy: insights from panvascular diseases. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1368481. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1368481>

118. Meza Letelier, C. E., San Martín Ojeda, C. A., Ruiz Provoste, J. J., & Frugone Zaror, C. J. (2017). Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura [Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review]. *Medwave*, 17(1), e6839. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.01.6839>
119. Oda, Y., Nishi, H., & Nangaku, M. (2023). Role of Inflammation in Progression of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Implications. *Seminars in Nephrology*, 43(3), 151431. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151431>
120. Kleibert, M., Zygmunciak, P., Łakomska, K., Mila, K., Zgliczyński, W., & Mrozikiewicz-Rakowska, B. (2023). Insight into the Molecular Mechanism of Diabetic Kidney Disease and the Role of Metformin in Its Pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 24(17), 13038. <https://doi.org/10.3390/ijms241713038>
121. Firdous, Sayed Mohammad. (2021). Molecular Basis of Diabetic Nephropathy. Nova Science Publishers, Inc. USA. In: Diabetes and Diabetic Complications. ISBN: 978-1-53619-177-6
122. Chiarelli, F., Gaspari, S., & Marcovecchio, M. L. (2009). Role of growth factors in diabetic kidney disease. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 41(8), 585–593. <https://doi.org/10.1055/s-00029-1220752>
123. Rico-Fontalvo, J., Aroca, G., Cabrales, J., Daza-Arnedo, R., Yáñez-Rodríguez, T., Martínez-Ávila, M. C., Uparella-Gulfo, I., & Raad-Sarabia, M. (2022). Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8668. <https://doi.org/10.3390/ijms23158668>
124. Sandholm, N., Dahlström, E. H., & Groop, P. H. (2023). Genetic and epigenetic background of diabetic kidney disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1163001. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163001>
125. Wei, L., Xiao, Y., Li, L., Xiong, X., Han, Y., Zhu, X., & Sun, L. (2018). The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*, 4(4), 226–237. <https://doi.org/10.1159/000492633>
126. Tziastoudi, M., Stefanidis, I., & Zintzaras, E. (2020). The genetic map of diabetic nephropathy: evidence from a systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Clinical kidney journal*, 13(5), 768–781. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa077>
127. Kato, M., & Natarajan, R. (2019). Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nature reviews. Nephrology*, 15(6), 327–345. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0135-6>
128. Mohandes, S., Doke, T., Hu, H., Mukhi, D., Dhillon, P., & Susztak, K. (2023). Molecular pathways that drive diabetic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*, 133(4), e165654. <https://doi.org/10.1172/JCI165654>
129. Li, X., Lu, L., Hou, W., Huang, T., Chen, X., Qi, J., Zhao, Y., & Zhu, M. (2022). Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 54(2), 163–172. <https://doi.org/10.3724/abbs.2021016>
130. Kato, M., & Natarajan, R. (2014). Diabetic nephropathy--emerging epigenetic mechanisms. *Nature reviews. Nephrology*, 10(9), 517–530. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.116>



131. Loganathan, T. S., Sulaiman, S. A., Abdul Murad, N. A., Shah, S. A., Abdul Gafor, A. H., Jamal, R., & Abdullah, N. (2020). Interactions Among Non-Coding RNAs in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in pharmacology*, 11, 191. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00191>
132. Wu, H., Kong, L., Zhou, S., Cui, W., Xu, F., Luo, M., Li, X., Tan, Y., & Miao, L. (2014). The role of microRNAs in diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*, 2014, 920134. <https://doi.org/10.1155/2014/920134>
133. Kato, M., & Natarajan, R. (2015). MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1353(1), 72–88. <https://doi.org/10.1111/nyas.12758>
134. Bhat, S. A., Ahmad, S. M., Mumtaz, P. T., Malik, A. A., Dar, M. A., Urwat, U., Shah, R. A., & Ganai, N. A. (2016). Long non-coding RNAs: Mechanism of action and functional utility. *Non-coding RNA research*, 1(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2016.11.002>
135. Tu, C., Wang, L., Wei, L., & Jiang, Z. (2022). The role of circular RNA in Diabetic Nephropathy. *International journal of medical sciences*, 19(5), 916–923. <https://doi.org/10.7150/ijms.71648>
136. Colhoun, H. M., & Marcovecchio, M. L. (2018). Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia*, 61(5), 996–1011. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4567-5>
137. Lee, C. H., & Lam, K. S. (2015). Biomarkers of progression in diabetic nephropathy: The past, present and future. *Journal of diabetes investigation*, 6(3), 247–249. <https://doi.org/10.1111/jdi.12329>
138. Uwaezuoke S. N. (2017). The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 10, 221–231. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S143186>
139. Currie, G., McKay, G., & Delles, C. (2014). Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World journal of diabetes*, 5(6), 763–776. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.763>
140. Swaminathan, S. M., Rao, I. R., Shenoy, S. V., Prabhu, A. R., Mohan, P. B., Rangaswamy, D., Bhojaraja, M. V., Nagri, S. K., & Nagaraju, S. P. (2023). Novel biomarkers for prognosticating diabetic kidney disease progression. *International urology and nephrology*, 55(4), 913–928. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03354-7>
141. Rico-Fontalvo, J., Aroca-Martínez, G., Daza-Arnedo, R., Cabrales, J., Rodríguez-Yanez, T., Cardona-Blanco, M., Montejo-Hernández, J., Rodelo Barrios, D., Patiño-Patiño, J., & Osorio Rodríguez, E. (2023). Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. *Biomolecules*, 13(4), 633. <https://doi.org/10.3390/biom13040633>
142. Jung, C. Y., & Yoo, T. H. (2022). Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes & metabolism journal*, 46(2), 181–197. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0329>
143. Jung, C. Y., & Yoo, T. H. (2022). Novel biomarkers for diabetic kidney disease. *Kidney research and clinical practice*, 41(Suppl 2), S46–S62. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.22.084>
144. Simpson, K., Wonnacott, A., Fraser, D. J., & Bowen, T. (2016). MicroRNAs in Diabetic Nephropathy: From Biomarkers to Therapy. *Current diabetes reports*, 16(3), 35. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0724-8>

145. Kato, M., & Natarajan, R. (2015). MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1353(1), 72–88. <https://doi.org/10.1111/nyas.12758>
146. Sanchez-Alamo, B., Shabaka, A., Cachofeiro, V., Cases-Corona, C., Fernandez-Juarez, G., & PRONEDI study investigators (2022). Serum interleukin-6 levels predict kidney disease progression in diabetic nephropathy. *Clinical nephrology*, 97(1), 1–9. <https://doi.org/10.5414/CN110223>
147. Sasso, F. C., Pafundi, P. C., Simeon, V., De Nicola, L., Chiodini, P., Galiero, R., Rinaldi, L., Nevola, R., Salvatore, T., Sardu, C., Marfella, R., Adinolfi, L. E., Minutolo, R., & NID-2 Study Group Investigators (2021). Efficacy and durability of multifactorial intervention on mortality and MACEs: a randomized clinical trial in type-2 diabetic kidney disease. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01343-1>
148. Klen, J., & Dolžan, V. (2023). SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: More than Just Glucose Regulation. *Pharmaceutics*, 15(7), 1995. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071995>



Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.