



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΑΔΙΑΚΩΝ  
ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ UCHL3 ΚΑΙ HNMT ΣΕ  
ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ  
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ»**

**ΦΛΙΝΔΡΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ  
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΑΔΙΑΚΩΝ  
ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ UCHL3 ΚΑΙ HNMT ΣΕ  
ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ  
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΟΠΑΘΕΙΑ»**

**ΦΛΙΝΔΡΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025**

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Φλίνδρη Κωνσταντίνου: 01-02-2022

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 1001α/29-03-2022

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων:

Κίτσος Γεώργιος, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μόσχου Ευαγγελία-Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ  
Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας-Νανοϊατρικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** Γ.Σ. αριθμ. 1001α/29-03-2022

«Ο ρόλος των γονιδιακών πολυμορφισμών UCHL3 και HNMT σε Έλληνες ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1144α/31-03-2025**

1. Κίτσο Γεώργιο, Ομότιμο Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μόσχου Ευαγγελία-Μαρία, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
3. Γαζούλη Μαρία, Καθηγήτρια Βιολογίας-Γενετικής-Νανοϊατρικής του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ
4. Κατσάνο Ανδρέα, Αναπληρωτή Καθηγητή Οφθαλμολογίας-Γλαυκώματος του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Καλογερόπουλο Χρήστο, Καθηγητή Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ράγκο Βασίλειο, Καθηγητή Γναθοπροσωπικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Αλεξίου Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 29-04-2025

Ιωάννινα 12-05-2025

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Σπυρίδων Κονιτσιώτης**

**Καθηγητής Νευρολογίας**



## Ευχαριστίες

Για τη συμβολή τους στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές και ειλικρινείς μου ευχαριστίες:

Αρχικά, προς τον κύριο Γεώργιο Κίτσο, Ομότιμο Καθηγητή Οφθαλμολογίας και Επιβλέποντα Καθηγητή της Διδακτορικής Διατριβής, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην έναρξη αυτής της προσπάθειας, την ακλόνητη πίστη του προς τις δυνατότητές μου, τη συνεχή καθοδήγηση και αρωγή του για την υλοποίηση αυτού του πονήματος και για τη συμπαράστασή του σε κάθε βήμα αυτής της προσπάθειας.

Επίσης, προς την κυρία Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια Βιολογίας και Νανοϊατρικής και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την περάτωση του γενετικού ελέγχου, τις καθοριστικές διορθώσεις της και τη βοήθειά της στην επιτυχία αυτής της προσπάθειας.

Επιπρόσθετα, προς την κυρία Μαριλίτα Μόσχου, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την πολύτιμη συμβολή της στην πραγματοποίηση αυτής της Διδακτορικής Διατριβής και τις εύστοχες παρατηρήσεις και συμβουλές της σε όλη αυτή την πορεία.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Αικατερίνη Χριστοδούλου, Διευθύντρια ΕΣΥ της Οφθαλμολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ, για τη σπουδαία συμβολή της στη συλλογή του δείγματος της μελέτης.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον κύριο Γεώργιο Μαρκοζάννε, Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την περάτωση της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων και τις καίριες τοποθετήσεις του για την σωστή κατεύθυνση της μελέτης, την κυρία Παρασκευή Λαγκαδά, για τη βοήθειά της στην υλοποίηση του γενετικού ελέγχου των ασθενών και τον κύριο Κωνσταντίνο Τσιλίδη, Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τη συνεισφορά του σε αυτή την έρευνα.

Φυσικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, την μητέρα μου Τριανταφυλλιά Κωτούλα, τον πατέρα μου Βασίλειο Φλίνδρη, τον αδερφό μου Στέφανο Φλίνδρη για την απεριόριστη στήριξη και αγάπη τους σε κάθε βήμα της ζωής μου, χωρίς τους οποίους τίποτα από όλα αυτά δεν θα ήταν πραγματικότητα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα αφιλοκερδώς και με θετική διάθεση, ώστε να ολοκληρωθεί η παρούσα Διδακτορική Διατριβή.

## Πρόλογος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) προκύπτει από μειωμένη έκκριση ή και μειωμένη δράση της ινσουλίνης και προκαλεί χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία σχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες και ανεπάρκεια διαφορετικών οργάνων – στόχων, όπως για παράδειγμα τα αιμοφόρα αγγεία, η καρδιά, ο εγκέφαλος, τα νεύρα, οι νεφροί, οι οφθαλμοί κλπ. Η πλέον σοβαρή προσβολή των οφθαλμών, που ονομάζεται Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί μια μικροαγγειοπάθεια και είναι η σοβαρότερη οφθαλμική επιπλοκή του ΣΔ και η συχνότερη αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς. Μάλιστα, η ΔΑ αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία τύφλωσης σε άτομα ηλικίας 20 – 75 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο επιπολασμός της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ, στις ανωτέρω ηλικίες, ποικίλει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, ωστόσο υπολογίζεται περί το 1/3 των ατόμων με ΣΔ, κατά μέσο όρο, δηλαδή πάνω από 140 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και έχει αποδειχθεί ότι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΑ. Σύμφωνα με τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, έχουν εντοπιστεί 65 γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση ΔΑ και αναδεικνύεται κυρίως η σημασία του ενζύμου UCHL3, που αποτελεί μια υδρολάση του C-τελικού άκρου της ουβικουΐτινης, που προάγει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη λιπογένεση, συμβάλλοντας επομένως στη διατήρηση της ακεραιότητας του αμφιβληστροειδούς ακόμη και σε συνθήκες στρες. Μια μελέτη σε Ασιατικό πληθυσμό διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs4885322 (A>G) του γονιδίου του UCHL3 και του κινδύνου ΔΑ.

Ένα δεύτερο ένζυμο που υπογραμμίζεται στη βιβλιογραφία, το HNMT καθοδηγεί τον τερματισμό της δράσης της ισταμίνης στο ΚΝΣ και συμμετέχει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης. Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ του rs11558538 του γονιδίου του HNMT και του κινδύνου ΔΑ.

**Σκοπός**, λοιπόν, της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs4885322 του ενζύμου UCHL3 και του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs11558538 του ενζύμου HNMT με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑ σε ελληνικό πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2).

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| Ευχαριστίες .....                                     | 6  |
| Πρόλογος.....                                         | 7  |
| Γενικό μέρος.....                                     | 9  |
| Σακχαρώδης Διαβήτης .....                             | 10 |
| Ορισμός .....                                         | 10 |
| Επιδημιολογικά στοιχεία .....                         | 11 |
| Ταξινόμηση .....                                      | 12 |
| Διαγνωστικά κριτήρια .....                            | 17 |
| Θεραπεία.....                                         | 17 |
| Επιπλοκές .....                                       | 19 |
| Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια .....                 | 21 |
| Ορισμός .....                                         | 21 |
| Αιτιοπαθογένεια και Παράγοντες κινδύνου.....          | 21 |
| Ταξινόμηση – Κλινική εικόνα.....                      | 23 |
| Θεραπεία.....                                         | 32 |
| Γονίδια που σχετίζονται με ΔΑ .....                   | 37 |
| Ειδικό Μέρος.....                                     | 42 |
| Μετα-ανάλυση γονιδιακών πολυμορφισμών του ADIPOQ..... | 43 |
| 1. Υλικό και Μέθοδοι.....                             | 62 |
| 2. Αποτελέσματα.....                                  | 68 |
| 3. Συζήτηση .....                                     | 77 |
| 4. Συμπεράσματα.....                                  | 81 |
| Περίληψη στα Ελληνικά.....                            | 82 |
| Περίληψη στα Αγγλικά .....                            | 83 |
| Βιβλιογραφία .....                                    | 84 |



## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Σακχαρώδης διαβήτης

### Ορισμός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) περιγράφει ένα ευρύ φάσμα μεταβολικών νοσημάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται από αύξηση της γλυκόζης του αίματος, δηλαδή υπεργλυκαιμία, η οποία προκύπτει από μειωμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο.<sup>1</sup> Η χρόνια υπεργλυκαιμία του ΣΔ σχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες και ανεπάρκεια διαφορετικών οργάνων – στόχων, όπως για παράδειγμα οι οφθαλμοί, οι νεφροί, η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεύρα.<sup>2</sup> Πολλές παθογενετικές διεργασίες εμπλέκονται στην ανάπτυξη του ΣΔ, από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με επακόλουθη ανεπάρκεια της ινσουλίνης μέχρι ανωμαλίες που οδηγούν σε αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης.<sup>3</sup> Η βάση των ανωμαλιών στο επίπεδο του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών στο ΣΔ είναι η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης στους ιστούς – στόχους.<sup>4</sup> Η υπολειμματική δράση της ινσουλίνης προκύπτει από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης και/ή μειωμένη αποκρίση των ιστών στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία των πολύπλοκων σηματοδοτικών μονοπατιών της.<sup>5</sup>

Η ινσουλίνη αποτελεί μια ορμόνη, η οποία παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος στα νησίδια του Langerhans στην πυλαία κυκλοφορία ως απάντηση στην αύξηση της γλυκόζης του αίματος.<sup>6</sup> Η βασική της λειτουργία είναι η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Η ινσουλίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη που αποτελείται από δύο αλυσίδες αμινοξέων, την αλυσίδα Α και την αλυσίδα Β. Αυτές οι δύο αλυσίδες συνδέονται με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς, οι οποίοι σταθεροποιούν τη δομή της. Η Α αλυσίδα περιέχει 21 αμινοξέα, ενώ η Β αλυσίδα περιέχει 30 αμινοξέα, καθιστώντας τη συνολική της δομή έναν συνδυασμό 51 αμινοξέων.<sup>7</sup>

Η ινσουλίνη δεσμεύεται σε έναν ειδικό υποδοχέα που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, κυρίως, των μυϊκών και των λιπωδών κυττάρων. Αυτός ο υποδοχέας αποτελεί μια πρωτεΐνη η οποία, όταν ενεργοποιηθεί από την ινσουλίνη, ενεργοποιεί ένα σηματοδοτικό σύστημα εντός του κυττάρου. Μέσω του υποδοχέα της ινσουλίνης (INSR), η ινσουλίνη επιτρέπει την είσοδο της γλυκόζης στο κύτταρο μέσω του μεταφορέα GLUT-4. Αυτός ο μεταφορέας τοποθετείται στην επιφάνεια των κυττάρων σε απόκριση στην ινσουλίνη, διευκολύνοντας την είσοδο γλυκόζης.

Τα συμπτώματα της έντονης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν την πολυουρία, την πολυδιψία με στεγνό στόμα, τη νυκτουρία, την κόπωση, την αδυναμία, το λήθαργο, την απώλεια βάρους με μερικές φορές πολυφαγία με προτίμηση στα γλυκά, τη θολή όραση, τη ναυτία, την κεφαλαλγία, τις αλλαγές στη διάθεση, την ευερεθιστότητα, τη δυσκολία συγκέντρωσης και την απάθεια.<sup>8</sup> Η υπολειμματική ανάπτυξη και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί, επίσης, να συνοδεύει τη χρόνια υπεργλυκαιμία, π.χ. κνησμός αιδοίου και βαλανίτιδα από καντιντίαση των γεννητικών οργάνων. Οξείες και απειλητικές για τη ζωή συνέπειες του αρρυθμισμού ΣΔ είναι η υπεργλυκαιμία με κετοξέωση και το μη κετοξικό υπερωσμωτικό σύνδρομο.<sup>9</sup>

### **Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η συχνότητα του ΣΔ αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες. Σε παγκόσμια κλίμακα, εκτιμάται ότι το 2011 περίπου 366 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από ΣΔ (περίπου το 8,3% του παγκόσμιου πληθυσμού ή 3 νέες περιπτώσεις κάθε 10 δευτερόλεπτα). Μάλιστα, εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της νόσου θα φτάσει τα 552 εκατομμύρια μέχρι το 2030. Σήμερα, υπολογίζεται ότι 422 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΣΔ παγκοσμίως, αλλά 3 στους 4 ανθρώπους με ΣΔ ανήκουν σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα.<sup>10</sup> Ο ΣΔ είναι υπεύθυνος για 1,5 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο ανά τον κόσμο και οι δαπάνες περίθαλψης υγείας ανέρχονται περίπου στο 10% του συνόλου των δαπανών για τη φροντίδα υγείας. Για παράδειγμα, το 2011 η δαπάνη για το ΣΔ έφτασε τα 465 δισεκατομμύρια δολάρια παγκοσμίως.<sup>11</sup>

Αυτή η πανδημία αφορά κυρίως το ΣΔ-2 και η επίπτωσή του ποικίλλει σημαντικά ανά τον κόσμο και σχετίζεται με ποικίλους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η μακροζωία, η διατροφή, η καθιστική ζωή, η καθιστική ζωή, η αστενία και η οικονομική ανάπτυξη. Μια εντυπωσιακή αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ παρατηρείται στο Πακιστάν, σε χώρες της Μέσης Ανατολής και στο Μεξικό. Χαρακτηριστικά, στο Πακιστάν περίπου 1 στους 3 ανθρώπους πάσχουν από ΣΔ.<sup>12</sup>

Βέβαια, αυξάνεται σταθερά η συχνότητα και του ΣΔ-1. Αυτή η μορφή ΣΔ είναι συνηθέστερη σε πολικές περιοχές, όπως η Φινλανδία, η οποία εμφανίζει συχνότητα διάγνωσης ΣΔ-1 40 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού. Ο ΣΔ-1 είναι συχνότερος στους Καυκάσιους και κατά τους χειμερινούς μήνες διαγιγνώσκονται περισσότερες περιπτώσεις.<sup>13</sup>

Στην Ελλάδα, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για την εκτίμηση του επιπολασμού του ΣΔ μέσω της συνταγογράφησης αντιδιαβητικών φαρμάκων στην πλατφόρμα e-syntagografisi και τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι περίπου το 7% των Ελλήνων πάσχει από ΣΔ (0,08% παιδιά και έφηβοι, 8,2% ενήλικες). Επίσης, περίπου 3 στους 10 ανθρώπους με ΣΔ ήταν άνω των 75 ετών. Η συχνότητα του ΣΔ-1 στην Ελλάδα ήταν 0,24%, κυρίως σε άρρενες.<sup>14</sup> Η γεωγραφική κατανομή του ΣΔ-2 στην Ελλάδα έδειξε αυξημένη συχνότητα στη Θράκη, Ανατολική Μακεδονία, στα νησιά του Βορείου Αιγαίου και στους νομούς Τρικάλων και Αργολίδος. Αντίστοιχα, η συχνότητα του ΣΔ-1 ήταν αυξημένη στην Κρήτη, στις Κυκλάδες, στα Δωδεκάνησα και στο νομό Καστοριάς.<sup>15</sup>

## **Ταξινόμηση**

Η διάγνωση ενός τύπου ΣΔ σε ένα άτομο εξαρτάται συχνά από τις περιστάσεις που υπάρχουν κατά τη στιγμή της διάγνωσης και πολλά άτομα με ΣΔ δεν εντάσσονται εύκολα και αποκλειστικά σε μία κατηγορία.<sup>16</sup> Τόσο για τον κλινικό ιατρό όσο και τον ασθενή, είναι πιο σημαντικό να γίνει κατανοητή η παθογένεση της υπεργλυκαιμίας και να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά.<sup>17</sup>

## **ΣΔ τύπου 1**

Αυτή η μορφή ΣΔ, η οποία αντιπροσωπεύει μόνο το 5-10% των ατόμων με διαβήτη, που προηγουμένως χαρακτηρίζονταν από τους όρους «ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης», «ΣΔ τύπου 1» ή «διαβήτης νεανικής έναρξης», προκύπτει από κυτταρική αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Επίσης, η νόσος έχει ισχυρούς συσχετισμούς με τα αντιγόνα HLA (Γονίδια DQA, DQB και DRB). Αυτά τα αλληλόμορφα HLA-DR/DQ μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου ή να έχουν προστατευτική δράση, αναλόγως τις μεταλλάξεις που υπάρχουν.<sup>18</sup>

Οι γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί στην αιτιολογία του ΣΔ-2, κάτι που προκύπτει από τις σημαντικές διαφορές στην εκδήλωση της νόσου σε διάφορες εθνικότητες και από μελέτες σε μονοζυγώτες διδύμους, όπου το ποσοστό σύγχρονης εμφάνισης ΣΔ-2 πλησιάζει το 100%. Ωστόσο, συμμετέχουν πολλά γονίδια και η πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ επηρεάζεται κυρίως από περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>19</sup> Μελέτες γονιδιακών συσχετισμών έχουν αναγνωρίσει περισσότερα από 65 γονίδια, τα

οποία επιδρούν στην εμφάνιση της νόσου. Η μεγαλύτερη επίδραση φαίνεται να ασκείται από πολυμορφισμούς του γονιδίου TCF7L2. Χαρακτηριστικά, το 10% του πληθυσμού, που φέρει δύο αντίγραφα της μετάλλαξης του γονιδίου αυτού, παρουσιάζει διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ-2. Τα περισσότερα από τα γονίδια, τα οποία είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης του ΣΔ-2 εμπλέκονται στη λειτουργία των β κυττάρων ή στη ρύθμιση του μεταβολισμού. Έτσι, όταν για οποιονδήποτε λόγο μεταβάλλεται η ρύθμιση της μάζας των β κυττάρων, αυξάνεται η προδιάθεση για ανάπτυξη της νόσου.<sup>20</sup>

Σε αυτή τη μορφή διαβήτη, ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλει σημαντικά, καθώς είναι γρήγορος σε ορισμένα άτομα (κυρίως βρέφη και παιδιά) και αργός σε ενήλικες κυρίως. Ορισμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά και οι έφηβοι, μπορεί να εμφανίσουν διαβητική κετοξέωση ως πρώτη εκδήλωση της νόσου. Άλλοι έχουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας, που μπορεί γρήγορα να μετατραπεί σε σοβαρή υπεργλυκαιμία και/ή κετοξέωση, λόγω κάποιας λοίμωξης ή άλλου παράγοντα stress του οργανισμού.<sup>21</sup> Στο τελικό στάδιο της νόσου, υπάρχει μικρή ή καθόλου έκκριση ινσουλίνης. Ο ΣΔ, που διαμεσολαβείται από το ανοσοποιητικό, εμφανίζεται συνήθως στην παιδική και εφηβική ηλικία, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και στην 8η και 9η δεκαετία της ζωής.<sup>22</sup>

## **ΣΔ τύπου 2**

Αυτή η μορφή ΣΔ, η οποία αντιπροσωπεύει το 90-95% των ατόμων με διαβήτη, που προηγουμένως αναφερόταν ως «μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης», «διαβήτης τύπου 2» ή «διαβήτης ενηλίκων», περιλαμβάνει άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και συνήθως έχουν σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Αρχικά, και συχνά σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αυτά τα άτομα δεν χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη για να επιβιώσουν. Υπάρχουν πιθανώς πολλές διαφορετικές αιτίες αυτής της μορφής διαβήτη. Αν και η ακριβής αιτιοπαθογένεια δεν είναι γνωστή, δεν λαμβάνει χώρα αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και οι ασθενείς δεν έχουν καμία από τις άλλες αιτίες ΣΔ που έχουν αναφερθεί ήδη.<sup>23</sup>

Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη μορφή διαβήτη είναι παχύσαρκοι και η ίδια η παχυσαρκία προκαλεί κάποιο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι ασθενείς που δεν είναι παχύσαρκοι με τα παραδοσιακά κριτήρια σωματικού βάρους (ΣΒ) μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, το οποίο κατανέμεται κυρίως στην

κοιλιακή περιοχή.<sup>24</sup> Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται σε αυτόν τον τύπο διαβήτη και όταν λαμβάνει χώρα, συνήθως είναι συνέπεια κάποιου στρεσογόνου παράγοντα, όπως μια λοίμωξη.

Αυτή η μορφή ΣΔ, συχνά παραμένει αδιάγνωστη για πολλά χρόνια, επειδή η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά και σε πρώιμα στάδια συχνά δεν είναι αρκετά σοβαρή ώστε ο ασθενής να παρατηρήσει κάποιο από τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη. Παρόλα αυτά, τέτοιοι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές.<sup>25</sup> Ενώ οι ασθενείς με αυτή τη μορφή διαβήτη μπορεί να έχουν επίπεδα ινσουλίνης, που φαίνονται, φυσιολογικά ή αυξημένα, τα υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε αυτούς τους διαβητικούς ασθενείς θα έπρεπε να οδηγούν σε υψηλότερες τιμές ινσουλίνης, αν η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν φυσιολογική. Έτσι, η έκκριση ινσουλίνης είναι υπολειμματική σε αυτούς τους ασθενείς και ανεπαρκής για να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτής της μορφής διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία, την παχυσαρκία και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ή υπερλιπιδαιμία (ΥΛΔ) και η συχνότητά του ποικίλλει σε διαφορετικές φυλετικές/εθνικές υποομάδες. Συχνά συνδέεται με ισχυρή γενετική προδιάθεση, περισσότερο από την αυτοάνοση μορφή του ΣΔ-1. Ωστόσο, η γενετική αυτής της μορφής διαβήτη είναι πολύπλοκη και δεν είναι σαφώς καθορισμένη.<sup>26</sup>

## ΣΔ κύησης

Ο ΣΔ κύησης εγκυμονεί κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Όλες οι γυναίκες, που δεν είναι γνωστό ότι έχουν ΣΔ, πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη στις 24 – 28 εβδομάδες κύησης.<sup>27</sup> και να μετρηθεί η γλυκόζη πλάσματος νηστείας, 1 ώρας και 2 ωρών μετά τη φόρτιση με 75 gr γλυκόζης. Αυτή η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πρέπει να πραγματοποιείται το πρωί μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών.<sup>28</sup> Η διάγνωση του ΣΔ κύησης τίθεται όταν πληρείται κάποιο από τα παρακάτω κριτήρια:

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας > 92 mgr/dl (ή 5,1 mmol/l)
- Γλυκόζη πλάσματος 1 ώρας  $\geq$  180 mgr/dl (ή 10 mmol/l)
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών  $\geq$  153 mgr/dl (ή 8,5 mmol/l)<sup>1</sup>

### Αιτιολογική ταξινόμηση του ΣΔ

I. **ΣΔ τύπου 1** (καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ένδεια ινσουλίνης)

- A. Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενος
- B. Ιδιοπαθής

II. **ΣΔ τύπου 2** (αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική ένδεια ινσουλίνης)

III. **Άλλοι τύποι ΣΔ**

A. Γενετικές διαταραχές στη λειτουργία των β-κυττάρων

- 1. HNF-1α (Χρωμόσωμα 12 – MODY3)
- 2. Γλυκοκινάση (Χρωμόσωμα 7 – MODY2)
- 3. HNF-4α (Χρωμόσωμα 20 – MODY1)
- 4. IPF-1 (Χρωμόσωμα 13 – MODY4)
- 5. HNF-1β (Χρωμόσωμα 17 – MODY5)
- 6. NeuroD1 (Χρωμόσωμα 2 – MODY6)
- 7. Μιτοχονδριακό DNA
- 8. Άλλα

B. Γενετικές διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης

- 1. Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A
- 2. Σύνδρομο Donohue
- 3. Σύνδρομο Rabson – Mendenhall
- 4. Λιποατροφικός ΣΔ
- 5. Άλλα

Γ. Διαταραχές της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

- 1. Παγκρεατίτιδα
- 2. Τραύμα – Παγκρεατεκτομή
- 3. Νεόπλασμα
- 4. Κυστική ίνωση
- 5. Αιμοχρωμάτωση
- 6. Ινοσβέστωση του παγκρέατος
- 7. Άλλα

Δ. Ενδοκρινοπάθειες

- 1. Ακρομεγαλία
- 2. Σύνδρομο Cushing

3. Γλυκαγόνωμα
4. Φαιοχρωμοκύττωμα
5. Υπερθυρεοειδισμός
6. Σωματοστατίνωμα
7. Αλδοστερόνωμα
8. Άλλα

Ε. Φάρμακα – Χημικά – Τοξίνες

1. Vacor
2. Πενταμιδίνη
3. Νικοτινικό οξύ
4. Γλυκοκορτικοστεροειδή
5. Θυρεοειδικές ορμόνες
6. β – αγωνιστές
7. Θειαζιδικά διουρητικά
8. γ – Ιντερφερόνη
9. Διαζοξειδή
10. Φαινυτοΐνη
11. Άλλα

Στ. Λοιμώξεις

1. Συγγενής ερυθρά
2. CMV
3. Άλλα

Ζ. Σπάνιες μορφές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενου ΣΔ

1. Σύνδρομο του καθηλωμένου ανθρώπου
2. Αντισώματα έναντι INSR
3. Άλλα

Η. Άλλα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με ΣΔ

1. Σύνδρομο Down
2. Σύνδρομο Turner
3. Σύνδρομο Klinefelter
4. Σύνδρομο Wolfram
5. Αταξία του Friedreich
6. Χορεία του Huntington
7. Σύνδρομο Laurence – Moon – Biedl



8. Μυοτονική δυστροφία
9. Πορφυρία
10. Σύνδρομο Prader – Willi
11. Άλλα

#### IV. ΣΔ κύησης

**Πίνακας 1.** Κατηγορίες υψηλού κινδύνου για ΣΔ (Προδιαβήτης) <sup>29</sup>

|                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας = 100 – 125 mgr/dl ή 5,6 – 6,9 mmol/l (IFG)                                                        |
| 2. Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη λήψη 75gr Γλυκόζης = 140 – 199 mgr/dl ή 7,8 – 11 mmol/l (Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη) (IGT) |
| 3. HbA1c = 5,7 – 6,4%                                                                                                            |

#### Διαγνωστικά Κριτήρια ΣΔ-2

- HbA1c  $\geq$  6,5 % (Πιστοποιημένη και στανταρισμένη μέθοδος μέτρησης)  
Ή
- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq$  126 mgr/dl (ή 7 mmol/l) (Νηστεία ορίζεται η απουσία θερμιδικής πρόσληψης για τουλάχιστον 8 ώρες)  
Ή
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη φόρτιση (λήψη 75 gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό)  $\geq$  200 mgr/dl (ή 11.1 mmol/l) κατά τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.  
Ή
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq$  200 mgr/dl (ή 11,1 mmol/l) σε ασθενή με κλασσικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης

#### Θεραπεία ΣΔ-2

Σε νέα περιστατικά με ΣΔ-2, ο επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την τροποποίηση του τρόπου ζωής και της διατροφής στο 50% των περιπτώσεων. Ωστόσο, το 20 – 30 % των ασθενών με ΣΔ θα χρειαστεί αντιδιαβητικά δισκία και ένα 20 – 30 % ακόμα θα χρειαστεί ινσουλίνη. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία, το είδος της θεραπείας καθορίζεται από την επάρκεια της υπολειπόμενης λειτουργίας των β κυττάρων. Όμως, αυτό δεν μπορεί να καθοριστεί με ευκολία με τη

μέτρηση της ινσουλίνης του πλάσματος, διότι τα επίπεδα τα οποία μπορεί να είναι επαρκή για έναν ασθενή, για κάποιον άλλο μπορεί να είναι ανεπαρκή και αυτό εξαρτάται από την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ο τύπος της θεραπείας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία και το σωματικό βάρος τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ. Ωστόσο, το θεραπευτικό σχήμα που θα επιλεγεί, θα πρέπει να αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά του και να επανεξετάζεται τακτικά.<sup>30</sup>

Η ιδανική αντιμετώπιση του ΣΔ θα πρέπει να επιτρέπει στο άτομο να έχει μια φυσιολογική ζωή, να παραμένει ελεύθερος συμπτωμάτων και σε καλή κατάσταση υγείας, αποφεύγοντας τις μακροχρόνιες επιπλοκές του ΣΔ. Οι στόχοι αυτοί είναι επιτεύξιμοι σε διαφορετικό βαθμό σε κάθε ασθενή και το πρόγραμμα θεραπείας εξατομικευμένο.<sup>31</sup>

Οι ασθενείς, των οποίων ο γλυκαιμικός έλεγχος φθίνει μετά από μια περίοδο ικανοποιητικής συμμόρφωσης, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, όπως άτομα με όψιμο ΣΔ-1 που αναπτύσσουν απόλυτη ένδεια έκκρισης ινσουλίνης, άτομα με ΣΔ-2 που παρουσιάζουν εκτεταμένη ανεπάρκεια των β κυττάρων και άτομα που αποτυγχάνουν να συμμορφωθούν με τις διαιτητικές οδηγίες. Η τελευταία περίπτωση αποτελεί το βασικό αίτιο αποτυχίας του γλυκαιμικού ελέγχου και συνεπάγεται αύξηση του σωματικού βάρους. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους, η πλειονότητα των ασθενών θα χρειαστούν συνδυασμό τροποποίησης του τρόπου ζωής, αντιδιαβητικών δισκίων και επιπρόσθετη υποκατάσταση της ινσουλίνης, ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος.<sup>32</sup>

Για την επίτευξη του επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου, δεν θα πρέπει να παραβλέπεται η σημασία των αλλαγών του τρόπου ζωής, όπως η σωστή διατροφή, η τακτική σωματική δραστηριότητα, η ελάττωση της κατανάλωσης οινοπνεύματος και η διακοπή του καπνίσματος. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς δυσκολεύονται ιδιαίτερα να συμμορφωθούν με αυτές τις αλλαγές.<sup>33</sup>

Για πολλά χρόνια, οι επιλογές των φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΣΔ-2 ήταν λίγες και περιλάμβαναν τη μετφορίνη, τις σουλφονυλουρίες και την ινσουλίνη. Φυσικά, η ινσουλίνη αποτελεί τη μοναδική θεραπεία στο ΣΔ-1. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1990, εγκρίθηκαν πολλές νέες τάξεις φαρμάκων για τη διαχείριση του ΣΔ-2 και η ανάπτυξή τους συνεχίζει με ιλιγγιώδεις ρυθμούς.<sup>34</sup> Τα νεότερα φάρμακα περιλαμβάνουν:

⇒ Θειαζολιδινεδιόνες

- ⇒ Αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)
- ⇒ Αγωνιστές των υποδοχέων του προσομοιάζοντος τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1)
- ⇒ Αναστολείς του μεταφορέα 2 του νατρίου και της γλυκόζης (SGLT2)

Η ινσουλίνη ανακαλύφθηκε το 1921 και άλλαξε ριζικά τα δεδομένα στη θεραπεία του ΣΔ-1, ο οποίος ως τότε αποτελούσε θανατηφόρα νόσο. Μέχρι τη δεκαετία του 1980, η ινσουλίνη λαμβάνονταν με εκχύλιση και κάθαρση του παγκρέατος των βοοειδών και των χοίρων. Στη συνέχεια, η χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA επέτρεψε την παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης σε μεγάλη κλίμακα. Μάλιστα, η αλληλουχία των αμινοξέων της ινσουλίνης έχει τροποποιηθεί, ώστε να παραχθούν ανάλογα της ινσουλίνης με διαφορετικό ρυθμό απορρόφησης στο σημείο της έγχυσης. Στις περισσότερες χώρες, η συγκέντρωση της ινσουλίνης έχει τυποποιηθεί στα 100 IU/ml στα διαθέσιμα σκευάσματα.<sup>35</sup>

## Επιπλοκές ΣΔ-2

Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές του ΣΔ-2 διακρίνονται σε μικροαγγειακές και σε μακροαγγειακές και παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα.

**Πίνακας 2.** Επιπλοκές του ΣΔ-2<sup>36</sup>

| <b>Μικροαγγειακές / Νευροπαθητικές</b> |                                        |
|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια        | Μη παραγωγική και Παραγωγική           |
| Διαβητική νεφροπάθεια                  | Νεφρική ανεπάρκεια                     |
| Διαβητική περιφερική νευροπάθεια       | Άλγος, Αισθητικό και κινητικό έλλειμμα |
| Διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια         | Ορθοστατική υπόταση, Γαστροπάρεση      |
| Διαβητική πόδι                         | Αρθροπάθεια, Εξέλκωση                  |
| <b>Μακροαγγειακές</b>                  |                                        |
| Στεφανιαία νόσος                       | Ισχαιμία/έμφραγμα μυοκαρδίου           |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)    | Παροδικό ΑΕΕ                           |
| Περιφερική αγγειοπάθεια                | Ισχαιμία και Χωλότητα                  |

Η θνησιμότητα των ασθενών με ΣΔ οφείλεται κυρίως στις μακροαγγειακές επιπλοκές, ιδίως στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και στο ΑΕΕ (70% αιτιών θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ) και είναι 2,6 φορές μεγαλύτερη από τα άτομα χωρίς ΣΔ. Η αρτηριοσκλήρυνση των ατόμων με ΣΔ έχει παρόμοια παθοφυσιολογία με τα άτομα χωρίς ΣΔ, αλλά επέρχεται νωρίτερα και σε πιο βαριά και εκτεταμένη μορφή.

Η συχνότερη οφθαλμική επιπλοκή του ΣΔ είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ). Άλλες συχνές οφθαλμικές επιπλοκές αποτελούν η ασταθής διάθλαση και η ιριδοπάθεια. Η πρώτη εμφανίζεται, συνήθως, σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ και  $HbA1c > 10\%$  ως παροδική υπερμετρωπική εκτροπή εύρους 0,5 – 3 D λόγω μεταβολής της ωσμωτικότητας του φακού. Η επαναφορά στην αρχική διόρθωση γίνεται μετά από 2 – 4 εβδομάδες και εξαρτάται από τα επίπεδα της  $HbA1c$  και το ρυθμό διόρθωσής της. Η δεύτερη αφορά μικρά ελλείμματα της ίριδας σε οπίσθιο φωτισμό λόγω ατροφίας.

Άλλες λιγότερο συχνές οφθαλμικές επιπλοκές του ΣΔ αποτελούν η υποτροπιάζουσα κριθή, τα ξανθελάσματα, η μειωμένη αισθητικότητα του κερατοειδούς, η επιτάχυνση της εκδήλωσης καταρράκτη, το νεοαγγειακό γλαύκωμα λόγω νεοαγγείωσης της γωνίας και η διαβητική οφθαλμοπληγία με παραλύσεις οφθαλμοκινητικών νευρών. Σχετικά με τον καταρράκτη, η υπεργλυκαιμία προκαλεί αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο υδατοειδές υγρό, με επακόλουθη διάχυσή της στο φακό, όπου η γλυκόζη μεταβολίζεται σε σορβιτόλη και συσσωρεύεται εντός του φακού προκαλώντας δευτεροπαθή ωσμωτική υπερενυδάτωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο δείκτης διάθλασης του φακού αποτελεί συνάρτηση της γλυκαιμίας. Ο κλασσικός διαβητικός καταρράκτης είναι αρκετά σπάνιος και συντίθεται από φλοιώδεις θολερότητες δίκην χιονονιφάδων και μπορεί να ωριμάσει ταχέως σε λίγες ημέρες ή και να υποχωρήσει αυτόματα. Ο γερωντικός καταρράκτης εμφανίζεται νωρίτερα στα άτομα με ΣΔ και εξελίσσεται με ραγδαίους ρυθμούς.<sup>37</sup>

Τέλος, σπάνιες οφθαλμικές επιπλοκές του ΣΔ αποτελούν παθήσεις, οι οποίες σχετίζονται με την οπτική θηλή, όπως η αποσύνδεση του φωτοκινητικού και εγγύς αντανεκλαστικού, το σύνδρομο Wolfram (Προοδευτική ατροφία με πολλαπλές νευρολογικές και συστηματικές ανωμαλίες) και η ρινοκογχική μουκορμύκωση.<sup>19</sup>

## **Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια**

### **Ορισμός**

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί μια συχνή και η σοβαρότερη μικροαγγειακή και νευροεκφυλιστική επιπλοκή του ΣΔ. Επιπλέον, είναι η συχνότερη αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς και αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία τύφλωσης σε άτομα ηλικίας 20 – 75 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο επιπολασμός της ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ ποικίλει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, ωστόσο υπολογίζεται περί το 1/3 των ατόμων με ΣΔ, κατά μέσο όρο. Η ΔΑ είναι συχνότερη στο ΣΔ τύπου 1 συγκριτικά με το ΣΔ τύπου 2 και συνολικά, 1 στα 3 άτομα με ΔΑ εμφανίζουν προχωρημένη μορφή της νόσου. Τα άτομα με ΣΔ-1 εμφανίζουν ΔΑ με επίπτωση, που ανέρχεται στο 90% μετά από 30 έτη με τη νόσο. Μάλιστα, η παραγωγική ΔΑ (ΠΔΑ) προσβάλλει περίπου το 5 – 10 % των ατόμων με ΣΔ.<sup>38</sup>

Σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΣΔ σε ηλικία κάτω των 30 ετών, η επίπτωση της ΔΑ είναι 50% μετά από 10 έτη και 90% μετά από 30 έτη από τη διάγνωση της νόσου, οπότε οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Η ΔΑ, σπανίως αναπτύσσεται εντός 5 ετών από την έναρξη της νόσου.<sup>39</sup>

### **Αιτιοπαθογένεια και Παράγοντες κινδύνου**

Ένα ευρύ φάσμα συστηματικών και οφθαλμικών παραγόντων κινδύνου συμβάλλει στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΑ:

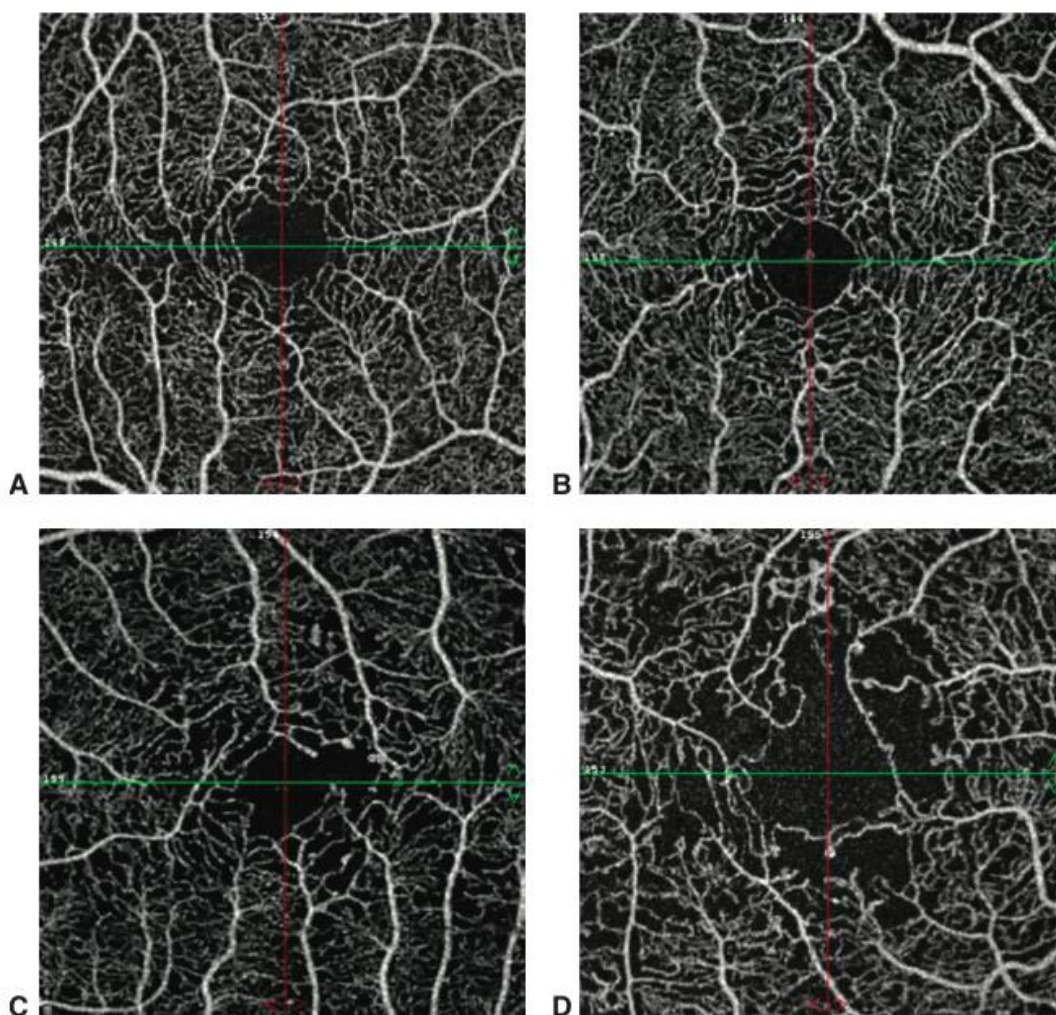
Η διάρκεια του ΣΔ αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη ΔΑ και τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την ΠΔΑ, σε σχέση με την ωχροπάθεια. Σημαντικό ρόλο, επίσης, στην εμφάνιση της ΔΑ παίζει η κακή ρύθμιση του ΣΔ, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι ο αυστηρός έλεγχος της γλυκαιμίας, ειδικά όταν τεθεί από νωρίς μπορεί να αναστείλει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη της ΔΑ. Ωστόσο, μια απότομη μείωση της γλυκαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επιδείνωση της ΔΑ βραχυπρόθεσμα. Οι ασθενείς με ΣΔ-1 επωφελούνται περισσότερο από τον έλεγχο της γλυκαιμίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ-2. Βέβαια, η παθολογικά αυξημένη HbA1c έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΠΔΑ, όχι όμως με ΔΟΩ.<sup>40</sup>

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), η οποία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΣΔ-2, θα πρέπει να ελέγχεται αυστηρά, δηλαδή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) < 140/80 mmHg. Ο αυστηρός

έλεγχος της ΑΠ έχει ιδιαίτερο όφελος για τα άτομα με ΣΔ-2 με ωχροπάθεια. Επίσης, η καρδιαγγειακή νόσος και το προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ενέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Η νεφροπάθεια, ειδικά εάν είναι σοβαρή, σχετίζεται με επιδείνωση της ΔΑ και αντιστρόφως η θεραπεία της νεφροπάθειας σχετίζεται με βελτίωση της ΔΑ και καλύτερη απάντηση στην φωτοπηξία. Επίσης, η σοβαρή αποφρακτική καρωτιδική νόσος έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση προχωρημένης ΔΑ στο πλαίσιο του συνδρόμου ισχαιμίας. Άλλοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, η αναιμία και η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καταρράκτη.<sup>41</sup>

Τέλος, η κύηση σχετίζεται με επιδείνωση της ΔΑ, ιδιαίτερα εάν υπάρχει σοβαρή ΔΑ πριν από την έναρξη της κύησης, ανεπαρκής ρύθμιση του σακχάρου πριν από την έναρξη της κύησης, πολύ ταχεία μείωση της γλυκαιμίας στα πρώτα στάδια της κύησης και προεκλαμψία. Ο κίνδυνος εξέλιξης σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΔΑ στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και η συχνότητα επανεκτίμησης και η ανάγκη για θεραπευτικές παρεμβάσεις εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της νόσου. Για παράδειγμα, το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (ΔΟΩ) συνήθως υποχωρεί αυτόματα μετά την κύηση και δεν απαιτείται θεραπεία, όταν εμφανιστεί όψιμα κατά την κύηση.<sup>42</sup>

Η ΔΑ είναι μια μικροαγγειοπάθεια, στην οποία τα μικρά αγγεία είναι ευάλωτα στη χρόνια επίδραση της υπεργλυκαιμίας, η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών μεταβολισμού της γλυκόζης, όπως το μονοπάτι των πολυολών, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C και η συσσώρευση των τελικών προϊόντων της γλυκόλυσης. Αυτές οι διεργασίες έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του οξειδωτικού stress και τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, τα οποία αποτελούν τον έσω αιματο-αμφιβληστροειδικό φραγμό, την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και την απώλεια των περικυττάρων. Αυτά έχουν ως συνέπεια την απόφραξη των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς και την υποάρδυσή του, οδηγώντας σε ισχαιμία, αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων προς το σχηματισμό οιδήματος και τελικά τη νεοαγγείωση, προκαλώντας την απώλεια της όρασης και άλλες επιπλοκές (Εικόνα 1). Ωστόσο, ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της ΔΑ δεν είναι απολύτως γνωστός.<sup>43</sup>



**Εικόνα 1.** Παθογένεση της ΔΑ με διαταραχές της τριχοειδικής αιμάτωσης - μικροαγγειοπάθεια στον οπίσθιο πόλο σε OCT-Angiography (OCT-A)<sup>39</sup>

### Ταξινόμηση – Κλινική εικόνα

Παλαιότερα, η ΔΑ ταξινομούνταν, αρχικά, σε ΔΑ υποστρώματος, με μικροανευρύσματα, στικτές και κηλιδώδεις αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και εξιδρώματα, τα οποία αποτελούν τα πρωιμότερα σημεία της ΔΑ και τα οποία συνεχίζουν να επιμένουν, όσο εμφανίζονται πιο προχωρημένες βλάβες. Στη συνέχεια, υπήρχε η προ-παραγωγική ΔΑ, με βαμβακόμορφες αλλοιώσεις, φλεβικές αλλοιώσεις, και ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (EAMA) και εν τω βάθει αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, λόγω ισχαιμίας και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοαγγείωσης. Ακόμα, περιγράφονταν η παραγωγική ΔΑ με νεοαγγείωση επί του οπτικού δίσκου ή εντός μιας θηλαίας διαμέτρου από αυτόν (NAD) ή με νεοαγγείωση

σε άλλο σημείο του βυθού (NAA). Τέλος, υπήρχε το ΔΟΩ, το οποίο αναφέρεται στην παρουσία οποιασδήποτε αμφιβληστροειδοπάθειας στην περιοχή της ωχράς είτε σε μη παραγωγική ΔΑ (ΜΠΔΑ) είτε σε ΠΔΑ, και η προχωρημένη διαβητική οφθαλμική νόσος. Οι όροι ΔΑ υποστρώματος και προ-παραγωγική ΔΑ, πλέον, έχουν εγκαταλειφθεί.<sup>44</sup>

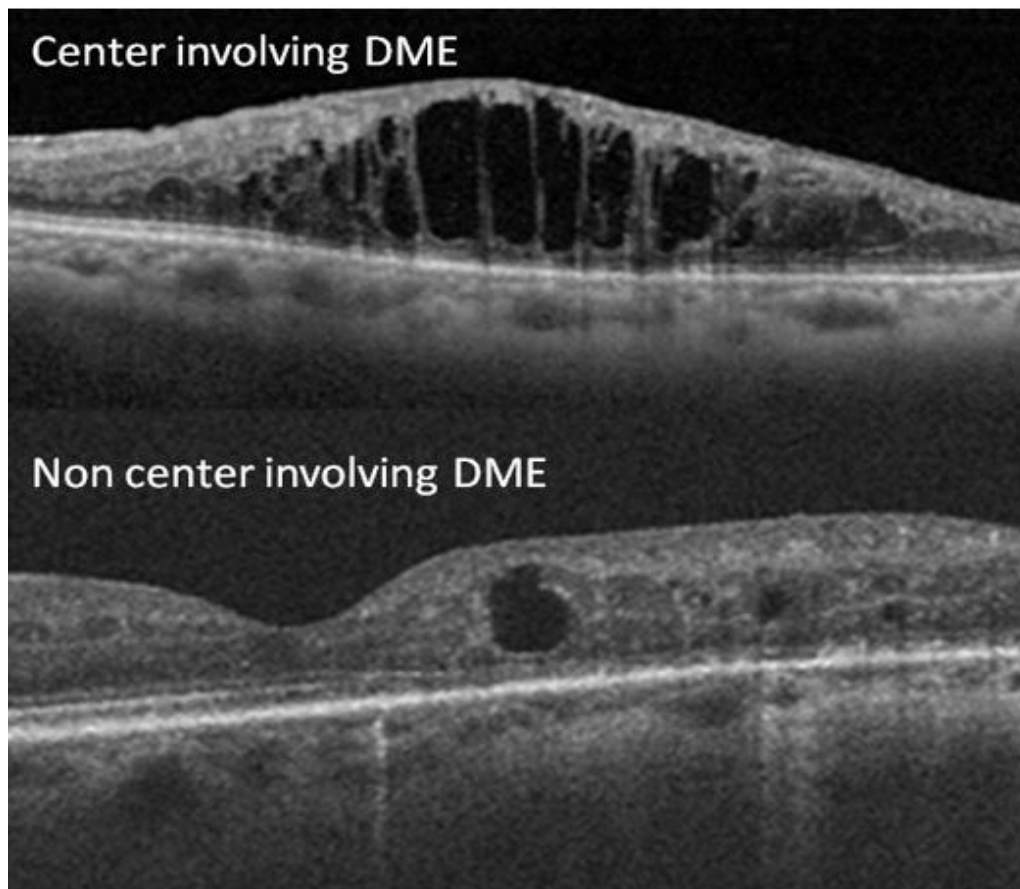
Σήμερα, χρησιμοποιείται ευρέως η ταξινόμηση της μελέτης Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), όπως παρουσιάζεται στον παρακάτω Πίνακα. Η ταξινόμηση της ΔΑ είναι υψίστης σημασίας για την ορθή αντιμετώπιση του ασθενούς. Η ΜΠΔΑ χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδοαμφιβληστροειδικών αγγειακών αλλαγών και την απουσία εξωαμφιβληστροειδικού ινοαγγειακού ιστού (Εικόνα 2). Αντίθετα, η ΠΔΑ αποτελεί το πιο προχωρημένο στάδιο της ΔΑ και χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωαμφιβληστροειδικού ινοαγγειακού ιστού λόγω ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς.<sup>45</sup>



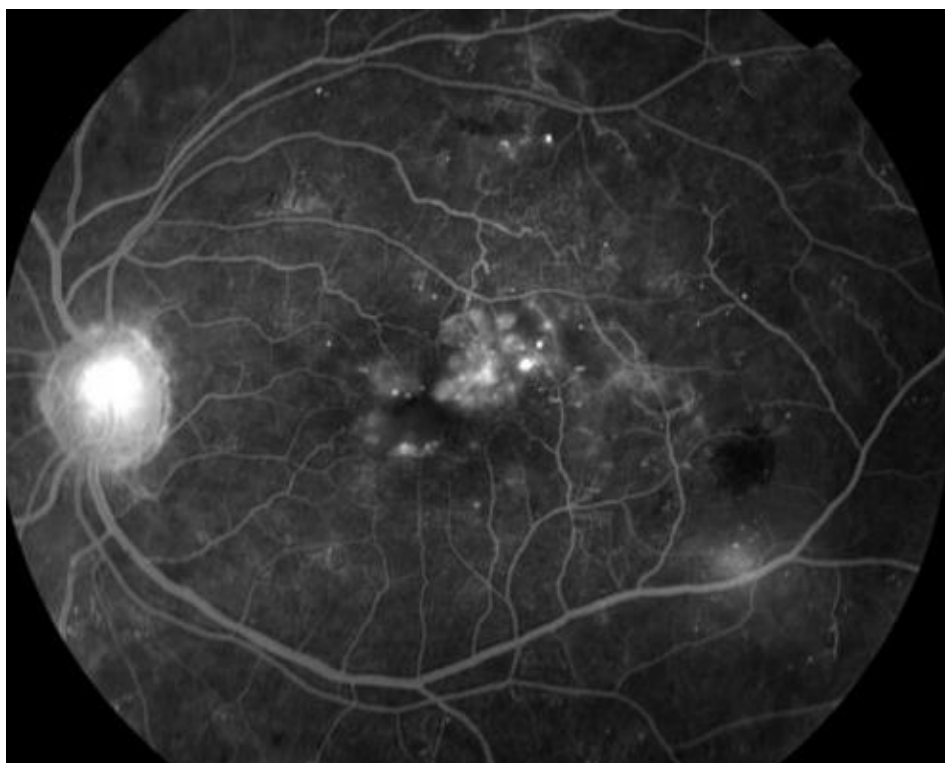
**Εικόνα 2.** Φωτογραφία βυθού με ΜΠΔΑ<sup>41</sup>



Η διαβητική ωχροπάθεια διακρίνεται σε οίδημα του κεντρικού βοθρίου, ισχαιμία και εξιδρώματα και αποτελεί το συχνότερο αίτιο έκπτωσης όρασης σε άτομα σε ΣΔ, ειδικά ΣΔ-2. Το ΔΟΩ οφείλεται σε διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και εκτεταμένη διαρροή των τριχοειδών ή από εστιακή διαρροή μικροανευρυσμάτων και εμφανίζεται σε ασθενείς με ΔΑ οποιουδήποτε σταδίου. Επίσης, το ΔΟΩ ταξινομείται σε κεντρικό (εντός 1mm από το κεντρικό βοθρίο) και περιφερικό (Εικόνα 3). Το ενδοαμφιβληστροειδικό υγρό εντοπίζεται, αρχικά, μεταξύ της έξω δικτυωτής και της έσω κοκκώδους στιβάδας και, αργότερα, επεκτείνεται προσβάλλοντας την έσω δικτυωτή και τη στιβάδα των νευρικών ιών, έως ότου, τελικά, καταλάβει όλο το πάχος του αμφιβληστροειδούς. Βέβαια, με την κεντρική συσσώρευση υγρού, το βοθρίο παίρνει κυστική εμφάνιση – κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας (ΚΟΩ), το οποία διαγιγνώσκεται εύκολα με την Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography – OCT) και στη ΦΑ σχηματίζει εικόνα υπερφθορισμού κυρίως στη μέση και όψιμη φάση δίκην ροδοπέταλου (Εικόνα 4).<sup>46</sup>



**Εικόνα 3.** ΔΟΩ, κεντρικό (άνω) και περιφερικό (κάτω)<sup>47</sup>



**Εικόνα 4.** ΔΟΩ σε ΦΑ ως υπερφθορίζουσα περιοχή στο κεντρικό βοθρίο<sup>48</sup>

Η ταξινόμηση του κλινικά σημαντικού ΔΟΩ αποτελεί παλαιότερο όρο, ο οποίος χαρακτήριζε τις περιπτώσεις που υπήρχε ένδειξη για θεραπεία του ΔΟΩ με laser, ωστόσο, πλέον, δεν χρησιμοποιείται.<sup>49</sup>

**Πίνακας 3.** Ταξινόμηση της ΔΑ σύμφωνα με την ETDRS<sup>50</sup>

| Κατηγορία                                                                                                                                                         | Αντιμετώπιση                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μη Παραγωγική ΔΑ</b>                                                                                                                                           |                                                                                                             |
| <b>Απουσία ΔΑ</b>                                                                                                                                                 | Επανεκτίμηση σε 12 μήνες                                                                                    |
| <b>Πολύ ήπια ΜΠΔΑ</b><br>Μόνο μικροανευρύσματα                                                                                                                    | Επανεκτίμηση σε 12 μήνες                                                                                    |
| <b>Ήπια ΜΠΔΑ</b><br>Μικροανευρύσματα,<br>Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες<br>Εξιδρώματα<br>Βαμβακόμορφες αλλοιώσεις<br>Χωρίς ΕΑΜΑ ή σημαντική στρέβλωση των αγγείων | Επανεκτίμηση σε 6 – 12 μήνες, ανάλογα τη σοβαρότητα των σημείων και τους συστηματικούς παράγοντες κινδύνου. |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Μέτρια ΜΠΔΑ</b><br>Σοβαρές αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες (περίπου 20 μετρίου έως μεγάλου μεγέθους ανά τεταρτημόριο σε 1 – 3 τεταρτημόρια<br>Ήπια ΕΑΜΑ<br>Σημαντική στρέβλωση φλεβών σε έως 1 τεταρτημόριο                                                                                           | Επανεκτίμηση σε 6 μήνες<br>Κίνδυνος ΠΔΑ 26%<br>Κίνδυνος υψηλού κινδύνου ΠΔΑ 8% εντός ενός έτους                  |
| <b>Σοβαρή ΜΠΔΑ</b><br><u>Κανόνας 4-2-1, με 1 η περισσότερα:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Σοβαρές αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες και στα 4 τεταρτημόρια</li> <li>▪ Σοβαρή στρέβλωση φλεβών σε 2 τουλάχιστον τεταρτημόρια</li> <li>▪ Μέτρια ΕΑΜΑ σε 1 τουλάχιστον τεταρτημόριο</li> </ul> | Επανεκτίμηση σε 4 μήνες<br>Κίνδυνος ΠΔΑ 50%<br>Κίνδυνος υψηλού κινδύνου ΠΔΑ 15% εντός ενός έτους                 |
| <b>Πολύ Σοβαρή ΜΠΔΑ</b><br><u>Κανόνας 4-2-1, με 2 η περισσότερα</u>                                                                                                                                                                                                                                     | Επανεκτίμηση σε 2-3 μήνες<br>Κίνδυνος υψηλού κινδύνου ΠΔΑ 45% εντός ενός έτους                                   |
| <b>Παραγωγική ΔΑ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                  |
| <b>Ήπια – Μέτρια ΠΔΑ</b><br>ΝΑΔ ή ΝΑΑ                                                                                                                                                                                                                                                                   | Θεραπεία με βάση τη σοβαρότητα της νόσου και των συστηματικών παραγόντων<br>Διαφορετικά, επανεκτίμηση σε 2 μήνες |
| <b>Υψηλού Κινδύνου ΠΔΑ</b><br>ΝΑΔ > 1/3 επιφάνειας του οπτικού δίσκου<br>ΝΑΔ με αιμορραγία υαλοειδούς<br>ΝΑΑ > 1/2 επιφάνειας του οπτικού δίσκου ή με αιμορραγία υαλοειδούς                                                                                                                             | Θεραπεία άμεσα, ακόμα και την ίδια ημέρα, εφόσον υπάρχει καλή επισκόπηση του αμφιβληστροειδούς                   |
| Προχωρημένη διαβητική αμφιβληστροειδική νόσος                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς</li> </ul>                     |

|                             |                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Σημαντική και επίμονη αιμορραγία του υαλοειδούς</li> <li>▪ Νεοαγγειακό γλαύκωμα</li> </ul> |
| Ανενεργή ή Υποστραφείσα ΠΔΑ | Επανεκτίμηση σε 6 – 12 μήνες                                                                                                        |
| <b>ΔΟΩ</b>                  |                                                                                                                                     |
| Περιφερικό ΔΟΩ              | Επανεκτίμηση σε 2 – 4 μήνες                                                                                                         |
| Κεντρικό ΔΟΩ                | Επανεκτίμηση σε 1 μήνα                                                                                                              |

Η ΜΠΔΑ χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις, οι οποίες περιορίζονται στον αμφιβληστροειδή και δεν εκτείνονται πέραν της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Τα μικροανευρύσματα αποτελούν εντοπισμένες σακκοειδείς διευρύνσεις του τοιχώματος των τριχοειδών, οι οποίες δύναται να δημιουργηθούν είτε από εστιακή διάταση του τριχοειδικού τοιχώματος σε σημεία όπου απουσιάζουν τα περικύτταρα είτε από την σύμπτυξη των δύο σκελών της τριχοειδικής αγκύλης. Τα μικροανευρύσματα αναπτύσσονται κυρίως στο έσω τριχοειδικό δίκτυο στην έσω κοκκώδη στιβάδα, συνήθως κοντά σε περιοχές τριχοειδικής μη διήθησης. Φυσικά, η απώλεια των περικυττάρων οδηγεί σε υπερπλασία του ενδοθηλίου, σχηματίζοντας κυτταρικά μικροανευρύσματα. Γενικά, τα μικροανευρύσματα διαρρέουν συστατικά του πλάσματος στον αμφιβληστροειδή λόγω της διάσπασης του έσω αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού ή θρομβώνουν και αποτελούν το πρωιμότερο σημείο της ΔΑ. Στη βυθοσκόπηση, παρουσιάζονται ως κόκκινα στίγματα, με αρχική θέση εντόπισης συνήθως κροταφικά του κεντρικού βοθρίου και η διάκρισή τους κλινικά από τις στικτές αιμορραγίες είναι δύσκολη. Στη φλουροαγγειογραφία (ΦΑ), στις πρώιμες φάσεις φαίνονται σαν υπερφθορίζοντα μικροσκοπικά στίγματα, περισσότερα από όσα φαίνονται κλινικά και στις όψιμες φάσεις δείχνουν διάχυτο υπερφθορισμό λόγω διαρροής. Με αυτόν τον τρόπο, επιτρέπεται ο διαχωρισμός ανάμεσα σε μη θρομβοθέντα μικροανευρύσματα και στικτές αιμορραγίες.<sup>50</sup>

Οι αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες διακρίνονται με βάση τη θέση εντόπισης στη στιβάδα των νευρικών ινών, στις ενδοαμφιβληστροειδικές και στις βαθύτερες αιμορραγίες. Η πρώτη κατηγορία προέρχεται από μεγάλα επιφανειακά προ-τριχοειδικά αρτηρίδια και έχουν χαρακτηριστικό φλογοειδές σχήμα λόγω της αρχιτεκτονικής δομής της στιβάδας των νευρικών ινών. Η δεύτερη κατηγορία προέρχεται από τα

φλεβικά άκρα των τριχοειδών και εντοπίζεται στις μεσαίες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς με ερυθρό χρώμα και κηλιδώδη ή στικτό σχηματισμό. Η τελευταία κατηγορία περιγράφει αιμορραγικά έμφρακτα του αμφιβληστροειδούς στις εσώτερες στιβάδες του και η έκτασή τους αποτελεί σημαντικό δείκτη εξέλιξης σε ΠΔΑ.<sup>51</sup>

Τα εξιδρώματα, ή παλαιότερα «σκληρά» εξιδρώματα, προκαλούνται από χρόνιο εντοπισμένο οίδημα του αμφιβληστροειδούς και αναπτύσσονται στη συμβολή του φυσιολογικού με τον οιδηματώδη αμφιβληστροειδή. Αυτά αποτελούνται από λιπίδια και μακροφάγα γεμάτα με φαγοκυτταρωμένα λιπίδια κυρίως στην έξω δικτυωτή στιβάδα. Μάλιστα, η υπερλιπιδαιμία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης εξιδρωμάτων και ΔΟΩ. Η ανίχνευσή τους θα πρέπει να αποτελεί έναυσμα για την πραγματοποίηση λιπιδαιμικού ελέγχου νηστείας και την έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής επί θετικών αποτελεσμάτων. Αυτά παρουσιάζονται στην βυθοσκόπηση ως κηρώδεις κιτρινωπές βλάβες με διακριτά όρια, τα οποία διατάσσονται σε συμπλέγματα ή δακτυλίους στον οπίσθιο πόλο, περιβάλλοντας διαρρέοντα μικροανευρύσματα. Με την πάροδο του χρόνου, τείνουν να αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος με την εναπόθεση κρυστάλλων χοληστερίνης, προσβάλλοντας ακόμα και το κεντρικό βοθρίο. Ωστόσο, όταν σταματήσει η διαρροή, τα εξιδρώματα απορροφούνται σε μερικούς μήνες αυτομάτως από τα υγιή τριχοειδή ή με φαγοκυττάρωση. Στη ΦΑ, φαίνεται υποφθορισμός μόνο σε μεγάλα πυκνά εξιδρώματα, καθώς διατηρείται ο φθορισμός των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς επιπολής των βλαβών, παρ' όλο που ο υποκείμενος χοριοειδικός φθορισμός αποκρύπτεται.<sup>52</sup>

Οι βαμβακόμορφες αλλοιώσεις αποτελούνται από συσσωρευμένα νευρωνικά υπολείμματα εντός της στιβάδας των νευρικών ινών από ισχαιμική διαταραχή των νευραξόνων με κυτταρικό οίδημα. Αυτές οι αλλοιώσεις παρουσιάζονται στη βυθοσκόπηση ως μικρές, λευκωπές, χνουδωτές και επιφανειακές βλάβες, οι οποίες αποκρύπτουν τα υποκείμενα αγγεία και εντοπίζονται μόνο πίσω από τον ισημερινό, λοιπου η στιβάδα των νευρικών ινών έχει αρκετό πάχος, ώστε να καθίστανται ορατές. Μάλιστα, η ΦΑ δείχνει εστιακό υποφθορισμό λόγω τοπικής ισχαιμίας και απόκρυψης του υποκείμενου χοριοειδικού φθορισμού. Αυτές οι αλλοιώσεις δύναται να υποχωρήσουν μέσω αυτόλυσης και φαγοκυττάρωσης.<sup>53</sup>

Επιπρόσθετα, οι φλεβικές αλλοιώσεις λόγω ισχαιμίας χαρακτηρίζονται από γενικευμένη διάταση, ελίκωση, αγκύλες και κομβολογοειδή όψη δίκην λουκάνικου. Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι η έκταση της περιοχής του αμφιβληστροειδούς με φλεβικές αλλοιώσεις σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη ΠΔΑ.

Από την άλλη πλευρά, οι ΕΑΜΑ αποτελούν αρτηριο-φλεβικές επικοινωνίες από τα αρτηρίδια προς τα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς, με συνέπεια την παράκαμψη των τριχοειδών και για αυτό το λόγο εντοπίζονται, συχνά, κοντά σε περιοχές τριχοειδικής μη διήθησης. Στη βυθοσκόπηση, οι ΕΑΜΑ παρουσιάζονται ως λεπτές, ακανόνιστες, κόκκινες γραμμές εντός του αμφιβληστροειδούς από τα αρτηρίδια προς τα φλεβίδια, χωρίς να διασχίσουν μεγάλα αγγεία. Στη ΦΑ, φαίνεται εστιακός υπερφθορισμός λόγω παρακείμενων περιοχών τριχοειδικής απόφραξης χωρίς διαρροή. Λοιπές αρτηριακές αλλοιώσεις σε συνθήκες ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς περιλαμβάνουν την διάταση των αρτηριδίων, που αποτελεί πρώιμο δείκτη ισχαιμίας, την περιφερική λέπτυνση των αγγείων, την εμφάνιση δίκην αργυρών καλωδίων λόγω αρτηριοσκλήρυνσης και την εξάλειψη αγγείων, εικόνα που προσομοιάζει την όψιμη εμφάνιση μετά από απόφραξη αρτηριακού κλάδου του αμφιβληστροειδούς.<sup>54</sup>

Στη ΜΠΔΑ, η απώλεια της όρασης μπορεί να είναι αποτέλεσμα ΔΟΩ λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ή ισχαιμικής ωχροπάθειας λόγω απόφραξης των τριχοειδών της περιοχής.

Για την εμφάνιση ΠΔΑ, απαιτείται ισχαιμία τουλάχιστον στο  $\frac{1}{4}$  του αμφιβληστροειδούς, η οποία πυροδοτεί την έκκριση αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), τη μείωση των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων και τη διάσπαση του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, συμβάλλοντας στην εμφάνιση των νεοαγγείων, τα οποία εμφανίζονται οπουδήποτε στον αμφιβληστροειδή αλλά τείνουν να προτιμούν τον οπίσθιο πόλο. Αυτά τα νεοαγγεία αναπτύσσονται έξω από τον αμφιβληστροειδή και χρησιμοποιούν το οπίσθιο υαλοειδές ως στήριγμα για να περάσουν πέραν της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Μετά το σχηματισμό των νεοαγγείων, αναπτύσσεται σταδιακά λεπτός ινώδης ιστός και τα νεοαγγεία αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό. Όταν αυτά υποχωρήσουν, κατόπιν της κατάλληλης θεραπείας, ο ινώδης ιστός παραμένει καθηλωμένος το οπίσθιο υαλοειδές. Κλινικά διακρίνονται οι εξής κατηγορίες νεοαγγείωσης:

- Νεοαγγείωση του οπτικού δίσκου, η οποία περιγράφει τη νεοαγγείωση στην κεφαλή του οπτικού νεύρου ή σε απόσταση μιας θηλαίας διαμέτρου από αυτήν
- Νεοαγγείωση αλλού, η οποία χαρακτηρίζει τη νεοαγγείωση σε απόσταση μεγαλύτερη από μια θηλαία διάμετρο από την οπτική θηλή και μπορεί να συνοδεύεται από ίνωση αν είναι μακροχρόνια

- Νεοαγγείωση της ίριδας (NAI) ή Ερύθρωση ίριδας, η οποία θα οδηγήσει στη ανάπτυξη νεοαγγειακού γλαυκώματος με νεοαγγείωση και κλείσιμο της γωνίας του προσθίου θαλάμου<sup>55</sup>



**Εικόνα 5.** Φωτογραφία βυθού με ΠΔΑ, όπου διακρίνεται η ΝΑΔ και η ΝΑΑ<sup>52</sup>

Στη ΦΑ, στις πρώιμες φάσεις παρουσιάζεται η νεοαγγείωση ως ανώμαλος υπερφθορισμός και στις όψιμες φάσεις λόγω έντονης διαρροής της χρωστικής φαίνεται ανώμαλη επέκταση του υπερφθορισμού. Συνεπώς, η ΦΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση της παρουσίας νεοαγγείωσης, σε περίπτωση που η κλινική διάγνωση είναι αμφιλεγόμενη και να καθορίσει τις ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς, οι οποίες θα επιλεγθούν για θεραπεία με laser.<sup>56</sup>

Η προχωρημένη διαβητική οφθαλμική νόσος αποτελεί μια απειλητική για την όραση επιπλοκή της ΔΑ, η οποία είτε είναι ήδη παρούσα κατά την αρχική εξέταση είτε είναι συνέπεια ανεπαρκούς ή ανεπιτυχούς θεραπείας. Η δευτεροπαθής έλξη στον αμφιβληστροειδή από τον ινοαγγειακό ιστό μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία του υαλοειδούς, ρετινόςχιση, ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ετεροτοπία

της ωχράς και ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Οι αιμορραγίες είναι προαμφιβληστροειδικές (οπισθοϋαλοειδικές) ή ενδοϋαλοειδικές. Οι δεύτερες χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να υποχωρήσουν, καθώς συνήθως είναι πιο εκτεταμένες. Σε μερικές περιπτώσεις, αυτό το πήγμα αίματος συγκεντρώνεται στην οπίσθια επιφάνεια του υαλοειδούς, σχηματίζοντας μια επιωχρική μεμβράνη (Epiretinal Membrane – ERM). Η υπερηχογραφία χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις πυκνής ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας, κατά τις οποίες η βυθοσκόπηση είναι αδύνατη, για τον εντοπισμό πιθανής συνυπάρχουσας αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.<sup>57</sup>

Η ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς προκαλείται από προοδευτική σύσπαση των ινοαγγειακών μεμβρανών σε περιοχές πρόσφυσης του υαλοειδούς με τον αμφιβληστροειδή. Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς είναι συχνά ατελής, επί ΔΑ, λόγω των ισχυρών προσφύσεων μεταξύ του υαλοειδούς και του ινοαγγειακού ιστού. Για αυτόν το λόγο, σε αυτές τις θέσεις αναπτύσσονται, κυρίως, αιμορραγίες λόγω της τάσης, η οποία ασκείται στα νεοαγγεία. Η ΝΑΙ συμβαίνει σε περιπτώσεις ΠΔΑ με σοβαρή ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς ή παραμένουσα αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς μετά από ανεπιτυχή υαλοειδεκτομή δια της pars plana (Pars Plana Vitrectomy – PPV) και οδηγεί στην ανάπτυξη νεοαγγειακού γλαυκώματος.<sup>58</sup>

Η διαβητική θηλίτιδα συμβαίνει κυρίως σε νεαρά άτομα με ΣΔ, είναι αμφοτερόπλευρη στις περισσότερες περιπτώσεις και αποτελεί μια μορφή μικροαγγειοπάθειας, αλλά η παθογένεση της παραμένει ασαφής και η πρόγνωση είναι καλή στις περισσότερες περιπτώσεις.

## **Θεραπεία**

Αρχικά, θα πρέπει να ενημερώνεται και να εκπαιδεύεται ο ασθενής στις νέες συνθήκες ζωής και να συμμορφωθεί με τους προκαθορισμένους επανελέγχους και τις θεραπείες, ώστε να βελτιστοποιηθούν τα αποτελέσματα της ΟΟ. Υψίστης σημασίας αποτελεί η βέλτιστη δυνατή ρύθμιση της γλυκαιμίας και των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου, όπως η ΑΥ και η ΥΛΔ και συνεργασία με το διαβητολόγο του ασθενούς. Ακόμα, το κάπνισμα θα πρέπει να διακόπτεται και να ρυθμίζεται η πιθανή νεφροπάθεια και η αναιμία.<sup>59</sup>

Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση φαινοφιμπράτης 200 mgg ημερησίως άπαξ από του στόματος επιβραδύνει την εξέλιξη της ΔΑ και μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΟΩ, ανεξαρτήτως της δράσης της στο λιπιδαιμικό προφίλ του



ασθενούς. Τα αποτελέσματα της δράσης της γίνονται ορατά μετά από 6 μήνες λήψης με παρόμοια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΣΔ-1 και ΣΔ-2. Συνεπώς, το ενδεχόμενο συνταγογράφησης της θα πρέπει να εξετάζεται για την αναχαίτιση της εξέλιξης της ΔΑ, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη κάποια στατίνη ως αντιλιπιδαιμική αγωγή.<sup>60</sup>

Ένας ασθενής που διαγιγνώσκεται με ΣΔ-1 θα πρέπει να κάνει την πρώτη οφθαλμολογική εξέταση 5 έτη από τη διάγνωση, σε αντίθεση με έναν ασθενή με ΣΔ-2, ο οποίος θα πρέπει να ελέγχεται από οφθαλμίατρο τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ. Στη συνέχεια, και οι δύο ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται από οφθαλμίατρο κάθε χρόνο, εκτός εάν η κατάστασή τους επιβάλει πιο τακτική παρακολούθηση, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 9. Μια έγκυος ασθενής με ΣΔ-1 ή ΣΔ-2 θα πρέπει να ελέγχεται από οφθαλμίατρο κατά τη σύλληψη και κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο και στη συνέχεια με βάση το παρακάτω πρωτόκολλο.<sup>61</sup>

### **Θεραπεία του ΔΟΩ**

Παλαιότερα, η κύρια θεραπεία του ΔΟΩ ήταν το laser φωτοπηξίας, μειώνοντας τον κίνδυνο απώλειας της όρασης κατά 50% σε σχέση με την παρακολούθηση. Η laser φωτοπηξία εφαρμόζεται εστιακά ή δίκην δικτύου με Argon laser ή με diode laser. Η μέθοδος του υποουδικού διοδικού laser μικροπαλμών χρησιμοποιεί παλμό πολύ μικρής διάρκειας (msec) με μεγάλο μεσοδιάστημα (περίπου 5% του κύκλου δράσης), προκειμένου να διαχέεται η ενέργεια και να μειώνονται οι βλάβες στον αμφιβληστροειδή και το χοριοειδή, διεγείροντας ταυτόχρονα το μέλαγχρον επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς. Μάλιστα, η αποτελεσματικότητά του είναι παρόμοια με το συμβατικό laser στη θεραπεία του ΔΟΩ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην περιοχή της ωχράς. Πλέον, η laser φωτοπηξία βρίσκει εφαρμογή στο περιφερικό ΔΟΩ και επί αποτυχίας της θεραπείας εφαρμόζεται η φαρμακοθεραπεία με Anti – VEGF.<sup>62</sup>

Σχετικά με το κεντρικό ΔΟΩ, υπάρχουν, αρχικά, 2 θεραπευτικές προσεγγίσεις. Από τη μια πλευρά, αν στο ΔΟΩ το κεντρικό πάχος του βοθρίου είναι κάτω από 400 μm και η ΟΟ μεγαλύτερη από 20/30, ο ασθενής τίθεται σε παρακολούθηση με επανέλεγχο κάθε 1 – 2 μήνες και συνήθως αυτό το ΔΟΩ υποχωρεί μέσα από τη βέλτιστη ρύθμιση της γλυκαιμίας και των λοιπών παραγόντων κινδύνου. Από την άλλη πλευρά, αν στο ΔΟΩ το κεντρικό πάχος του βοθρίου είναι τουλάχιστον 400 μm και η ΟΟ έως 20/30, τότε η

θεραπεία πρώτης γραμμής είναι οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες (Anti – VEGF).<sup>63</sup>

**Πίνακας 4.** Χαρακτηριστικά των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων (Anti – VEGF), οι οποίοι χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΔΟΩ<sup>64</sup>

| Anti – VEGF   | Ρανιμπιζουμάμπη | Μπεβασιζουμάμπη        | Αφλιμπερσέπτη                  |
|---------------|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| <b>Δομή</b>   | Τμήμα Fab       | Ολόκληρο αντίσωμα IgG1 | Χιμαιρική πρωτεΐνη VEGFR1/2-Fc |
| <b>Στόχος</b> | VEGF-A          | VEGF-A                 | VEGF-A, VEGF-B, PIGF-1, PIGF-2 |
| <b>Δόση</b>   | 0,5 mgr         | 1,25 mgr               | 2 mgr                          |

**Πίνακας 4 (Συνέχεια).** Χαρακτηριστικά των αντι-αγγειογενετικών παραγόντων (Anti – VEGF), οι οποίοι χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΔΟΩ<sup>64</sup>

| Φαρισιμάμπη                                                   | Μπρολουσιζουμάμπη        |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα anti-VEGF και anti-Ang-2 | Μονή αλυσίδα αντισώματος |
| VEGF-A, Αγγειοποιητίνη-2                                      | VEGF-A                   |
| 6 mgr                                                         | 6 mgr                    |

Για τη θεραπεία του ΔΟΩ έχουν εγκριθεί οι 5 παραπάνω αντι-αγγειογενετικοί παράγοντες, δηλαδή η ρανιμπιζουμάμπη το 2012, η μπεβασιζουμάμπη το 2005, η αφλιμπερσέπτη το 2014, η μπρολουσιζουμάμπη και η φαρισιμάμπη το 2022. Η θεραπεία με την αφλιμπερσέπτη αποτελείται από μια δόση εφόδου με 5 μηνιαίες ενδοϋαλοειδικές εγχύσεις και στη συνέχεια δόση συντήρησης με 1 ενδοϋαλοειδική εγχύση ανά 1 ή 2 μήνες. Ο κίνδυνος ενδοφθάλμιων φλεγμονών και αποφρακτικής αγγειίτιδας έχει περιορίσει τη χορήγηση της μπρολουσιζουμάμπης. Η φαρισιμάμπη χορηγείται με μια δόση εφόδου 4 μηνιαίων εγχύσεων και στη συνέχεια δόση συντήρησης με μια έγχυση κάθε 1 με 4 μήνες.<sup>65</sup>

Σε ψευδοφακικούς οφθαλμούς, η ενδοϋαλοειδική έγχυση της τριαμσινολόνης αποτελεί θεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής, η οποία αποτελεί ένα στεροειδές και ακολουθούμενη από την κατάλληλη θεραπεία laser έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη χρήση της ρανιμπιζουμάμπης στην ΟΟ και στη μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς.

Ωστόσο, η χρήση της ενέχει κίνδυνο αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) και για αυτό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Επίσης, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος ανάπτυξης καταρράκτη και για αυτό θα πρέπει να χορηγείται σε ψευδοφακικούς οφθαλμούς. Βέβαια, εμφυτεύματα βραδείας αποδέσμευσης ενδοϋαλοειδικών στεροειδών, π.χ. δεξαμεθαζόνης, έχουν χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα.<sup>66</sup>

Τέλος, η υαλοειδεκτομή δια της pars plana (Pars Plana Vitrectomy – PPV) ενδείκνυται όταν το ΔΟΩ σχετίζεται με εφραπτομενική έλξη από το υαλοειδές, το οποίο είναι πεπαχυσμένο και τεταμένο, γνωστό και ως σύνδρομο υαλωχρικής έλξης ή από επιωχρική μεμβράνη. Αυτό το υαλοειδές χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντανάκλαση της προωχρικής υαλοειδικής επιφάνειας στο OCT, ενώ στη ΦΑ φαίνεται διάχυτη διαρροή και προεξάρχον ΔΟΩ. Έτσι, το πρωτόκολλο D, μια κλινική μελέτη, έδειξε βελτίωση του πάχους της ωχράς μετά από PPV αλλά μη βελτίωση της ΟΟ μετά από 6 μήνες σε ΔΟΩ με συνοδό έλξη. Οι οφθαλμοί με μεγάλη μείωση ΟΟ λόγω ΔΟΩ έχουν κακή πρόγνωση και η ιδανική θεραπεία δεν έχει καθοριστεί, αλλά πρέπει να εφαρμόζεται εξατομικευμένο πλάνο ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και τις ιδιαιτερότητες της κατάστασής του.<sup>67</sup>

### **Θεραπεία της ΠΔΑ**

Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία (Panretinal Photocoagulation – PRP) αποτελεί θεραπεία εκλογής για την ΠΔΑ, καθώς ο κίνδυνος σε σοβαρή ΝΑΔ χωρίς αιμορραγία του υαλοειδούς φέρει 26% κίνδυνο απώλεια της όρασης στη διетία, ο οποίος μειώνεται σε 9% μετά από PRP. Μέσα από το θερμικό laser της PRP καταστρέφονται οι ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς και αυξάνεται το διαθέσιμο οξυγόνο προς τις υπόλοιπες υγιείς περιοχές, με αποτέλεσμα την υποστροφή της νεοαγγείωσης.

Η ενδοϋαλοειδική έγχυση anti – VEGF παραγόντων είναι αποτελεσματική στη μείωση της νεοαγγείωσης και αποτελεί εναλλακτική ή συνεπικουρική θεραπεία της PRP, σε νέα ή σε ανθεκτικά περιστατικά. Το αποτέλεσμά τους είναι παροδικό και συνεπώς απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εγχύσεις και καλή συμμόρφωση από την πλευρά του ασθενούς. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν τη νεοαγγείωση της ίριδας ως αρχική θεραπεία, την προσπάθεια λύσης μιας επίμονης αιμορραγίας του υαλοειδούς με στόχο την αποφυγή της PPV, εφόσον, βέβαια, έχει αποκλειστεί με Β υπερηχογραφία η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, και τέλος, ο ταχύς έλεγχος μιας πολύ σοβαρής

ΠΔΑ, ώστε να μειωθεί άμεσα ο κίνδυνος ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας. Το πρωτόκολλο S έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ ρανιμπιζουμάμπης και PRP και μάλιστα, η ομάδα της ρανιμπιζουμάμπης εμφάνισε λιγότερη περιφερική απώλεια της όρασης, μικρότερη επίπτωση ΔΟΩ και ελαττωμένη ανάγκη PPV. Επίσης, κατά της ΠΔΑ έχει εγκριθεί η αφλιμπερσέπτη, μέσω της μελέτης CLARITY η οποία συνέκρινε την αφλιμπερσέπτη με την PRP και έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα της αφλιμπερσέπτης στην ΟΟ κατόπιν ενός έτους θεραπείας και μεγαλύτερη δράση κατά της ΝΑΑ παρά ενάντια της ΝΑΔ.<sup>68</sup>

Στη θεραπεία της ΠΔΑ, έχει θέση η PPV και συνήθως συνδυάζεται με εκτεταμένη PRP με ενδο-laser. Η συχνότερη ένδειξη για PPV είναι η σοβαρή εμμένουσα αιμορραγία του υαλοειδούς, η οποία δεν επιτρέπει επαρκή PRP. Η προοδευτική ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς που απειλεί ή έχει ήδη προσβάλλει την ωχρά πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα. Αντίθετα, μια ελκτική αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, η οποία δεν περιλαμβάνει την ωχρά, μπορεί να τεθεί υπό παρακολούθηση διότι συνήθως παραμένει σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επιπρόσθετα, η συνδυασμένη ελκτική και ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς πρέπει να αντιμετωπίζεται χειρουργικά με PPV σε επείγουσα βάση. Τέλος, μια πυκνή και επίμονη προωχρική οπισθοϋαλοειδική αιμορραγία θα πρέπει να υποβάλλεται σε PPV, επειδή εάν παραμείνει χωρίς θεραπεία, η έσω αφοριστική μεμβράνη ή η οπίσθια επιφάνεια του υαλοειδούς μπορούν να λειτουργήσουν ως υπόστρωμα για την ανάπτυξη ινοαγγειακού ιστού με επακόλουθη δημιουργία επιωχρικής μεμβράνης ή ελκτικής αποκόλλησης της ωχράς. Εναλλακτικά της PPV, μπορεί να γίνει διασπορά της αιμορραγίας με YAG laser με επιτυχία.<sup>69</sup>

## Γονίδια που σχετίζονται με ΔΑ

Γενετικοί παράγοντες (πολυγονιακές διαταραχές, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών γονιδιακών μεταλλάξεων) συμβάλλουν στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΑ. Παραδείγματος χάριν, η εθνικότητα επηρεάζει την ανάπτυξη της νόσου, παρατηρώντας αυξημένη επίπτωση σε Αφροαμερικανούς και Ασιάτες. Ένα σύνολο γενετικών μελετών, κυρίως GWAS (Genome-Wide Association Study), έχει αναγνωρίσει 65 γονίδια που σχετίζονται με τη ΔΑ και τα οποία παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα.<sup>70</sup>

**Πίνακας 5. Σχετιζόμενα γονίδια με τη ΔΑ<sup>71</sup>**

| <b>Βιολογικό μονοπάτι</b>                       | <b>Γονίδια</b>                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Δράση της ινσουλίνης</b>                     | AKT3, GRB2, SLC2A1, KCNJ11, TBC1D4, CEP135, <b>UCHL3</b> , <b>HNMT</b> , INSR                                                        |
| <b>Αγγειογένεση</b>                             | VEGF, HIF-1, ACE, AGT, SELP, EDIL3, EDN1, NOS3, SERPINE1, PLXDC2, TCF7L2, ARHGAP22, ADRB3, AGTR1, MTHFR, TGFB1, AKT3, SLC2A1, GRAMD3 |
| <b>Φλεγμονή</b>                                 | CRP, AKT3, GRB2, ICAM1, ITGB1, SELP, TNF, AGT, PARP1, COMMD6, EDN1                                                                   |
| <b>Νευρογένεση</b>                              | API5, GORAB, ZBTB18, ZNRF1, ADRB3, AGTR, NPY, NPY2R, AKT3, CAMK4, GRB2                                                               |
| <b>Αλληλεπίδραση ενδοθηλίου - λευκοκυττάρων</b> | ACE, COL4A4, AGT, EDN1, FNM1, ICAM1, TNF, KCNJ11, ITGB1, NOS3, SELP, TGFB1, TCF7L2                                                   |

Η πλειονότητα των παραπάνω γονιδίων συμμετέχει σε διάφορες βιολογικές οδούς, οι οποίες είναι γνωστό ότι έχουν σημαντική συμβολή στην εκδήλωση της ΔΑ, συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης ινσουλίνης, της αγγειογένεσης (HIF-1, ρύθμιση του μεγέθους των αιμοφόρων αγγείων, VEGF), της φλεγμονής (IL- 6,

προσκόλληση λευκοκυττάρων, TGF- $\beta$  και TNF), του μεταβολισμού των λιπιδίων, της νευρογένεσης (διαφοροποίηση νευρικών κυττάρων- νευροτροφίνη), της πρωτεϊνικής κινάσης (Jak-STAT, PI3K-Akt, MAPK, Ras και mTOR) και της ρύθμιση της αλληλεπίδρασης ενδοθηλιακών κυττάρων/λευκοκυττάρων (μόρια προσκόλλησης κυττάρων, κυτταρική μετανάστευση). Βιβλιογραφικά, τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ότι υπάρχει συσχέτιση ποικίλων πολυμορφισμών αυτών των γονιδίων με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΔΑ.<sup>70</sup>

### **Γονίδιο UCHL3**

Η ουβικουΐτινη είναι ένα πολυπεπτίδιο 76 αμινοξέων που μπορεί να συζευχθεί με πρωτεϊνικά υποστρώματα μέσω ενζύμων. Ωστόσο, ένα μέρος των πρωτεϊνών, που είναι συνδεδεμένες με την ουβικουΐτινη, στοχεύονται στη συνέχεια στο πρωτεόσωμα 26S και αποικοδομούνται σε μικρά πεπτίδια. Το μονοπάτι αποικοδόμησης, που εξαρτάται από την ουβικουΐτινη, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη μετα-μεταφραστική τροποποίηση και αποτελεί μια βασική οδό αποικοδόμησης των πρωτεϊνών. Μάλιστα, η ανακάλυψη της πρωτεόλυσης με τη μεσολάβηση ουβικουΐτινης τιμήθηκε με το Νόμπελ Χημείας το 2004.<sup>72</sup>

Οι μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η ουβικουΐτινοποίηση μιας πρωτεΐνης, δηλαδή η σύνδεσή της με την ουβικουΐτινη, αποτελεί μια αναστρέψιμη και δυναμική διαδικασία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα ένζυμα αποουβικουΐτινοποίησης, τα οποία είναι ικανά να απομακρύνουν την ουβικουΐτινη από τα πρωτεϊνικά υποστρώματα, προστατεύουν τις πρωτεΐνες από την αποικοδόμηση και απελευθερώνουν την ελεύθερη ουβικουΐτινη για χρήση.<sup>73</sup> Ωστόσο, σε άλλες περιπτώσεις, τα ένζυμα αποουβικουΐτινοποίησης ενισχύουν την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών. Η ουβικουΐτινοποίηση και η αποουβικουΐτινοποίηση των πρωτεϊνών συμμετέχουν σε μια σειρά βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης, της μεταγραφικής ρύθμισης και της ογκογένεσης. Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση αυτών των διεργασιών είναι σημαντική για την ανάπτυξη όγκων.<sup>74</sup>

Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 100 ανθρώπινα ένζυμα αποουβικουΐτινοποίησης και αυτά τα ένζυμα έχουν κατηγοριοποιηθεί σε πέντε υποοικογένειες, μια εξ αυτών είναι οι υδρολάσες του C-τελικού άκρου της ουβικουΐτινης (Ubiquitin C-terminal Hydrolase – UCH).

Το γονίδιο, που κωδικοποιεί το ένζυμο UCHL3, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q22.2 και έχει συσχετιστεί με την ογκογένεση, για παράδειγμα φαίνεται να αυξάνεται η έκφρασή του στον καρκίνο του μαστού, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στον αναπλαστικό καρκίνο του θηροειδούς και σε μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα και να μειώνεται η έκφρασή του στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Ακόμα, συμμετέχει στην ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου μέσα από την αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη MTA-2 (Metastasis-associated Protein-2) και στην εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.<sup>75</sup>

Επιπλέον, το ένζυμο UCHL3 προάγει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη λιπογένεση, συμβάλλοντας επομένως στη διατήρηση του αμφιβληστροειδούς σε συνθήκες στρες. Η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης με δράση τυροσινικής κινάσης, που φωσφορυλιώνει πολλούς σηματοδοτικούς στόχους.<sup>76</sup> Στον αμφιβληστροειδή, η διαταραγμένη σηματοδότηση της ινσουλίνης έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί κυτταρική δυσλειτουργία. Μια μελέτη σε Ασιατικό πλυθυσμό διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) του γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο UCHL3, όπως το rs4885322 (A>G) και του κινδύνου ΔΑ, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν καταληκτικά.<sup>77</sup>

## **Γονίδιο HNMT**

Η ισταμίνη ανακαλύφθηκε από τους Sir Henry Hallet Dale και Sir Patrick Playfair Laidlaw το 1910. Η ισταμίνη σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες, όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις, η έκκριση γαστρικού οξέος, η συστολή των λείων μυών και η νευροδιαβίβαση μέσω αλληλεπίδρασης με τέσσερις υποτύπους υποδοχέων ισταμίνης (H1R–H4R).

Ο μεταβολισμός και η απομάκρυνση των νευροδιαβιβαστών είναι πολύ σημαντική για τη διατήρηση της φυσιολογικής συγκέντρωσής τους. Οι νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι απελευθερώνονται σε εξωκυτταρικούς χώρους απομακρύνονται από μεταφορείς ή ένζυμα στους γειτονικούς νευρώνες ή στα αστροκύτταρα για να αποφευχθεί η υπέρμετρη ενεργοποίηση των νευρώνων. Η δυσλειτουργική απομάκρυνση των νευροδιαβιβαστών παίζει αιτιολογικό ρόλο σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου της σχιζοφρένειας και της κατάθλιψης. Πράγματι, διάφορα φάρμακα, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της

σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, μπλοκάρουν την κάθαρση των νευροδιαβιβαστών και ασκούν τις θεραπευτικές τους δράσεις σε ασθενείς που πάσχουν από νευροψυχιατρικές παθήσεις. Αυτά τα στοιχεία υποστηρίζουν ότι τα ένζυμα απομάκρυνσης της ισταμίνης θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που βελτιώνουν τις εγκεφαλικές λειτουργίες. Ωστόσο, ο μηχανισμός της κάθαρσης της ισταμίνης στο ΚΝΣ δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως.<sup>78</sup>

Υπάρχουν δύο διαφορετικά ένζυμα για την απενεργοποίηση της ισταμίνης: η οξειδάση της διαμίνης ή ισταμινάση (Diamine Oxidase – DAO) και η N-μεθυλτρανσφεράση της ισταμίνης (Histamine N-Methyltransferase – HNMT). Το ένζυμο HNMT είναι μια πρωτεΐνη, η οποία καταλύει τη μεταφορά μιας μεθυλομάδας από τη S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνη στην ισταμίνη, αποδίδοντας N-μεθυλισταμίνη και S-αδενοσυλ-L-ομοκυστεΐνη, η οποία είναι η κύρια μεταβολική οδός της ισταμίνης στο ΚΝΣ, υπεύθυνη για τον τερματισμό της δράσης του νευροδιαβιβαστή.

Το γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο HNMT, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q22.1 και αποτελείται από 6 εξώνια με μήκος περίπου 34 κιλοβάσεις και είναι υπεύθυνο για την έκφραση μιας πρωτεΐνης 33 kDa, που αποτελείται από 292 αμινοξέα. Η ανθρώπινη δραστηριότητα του γονιδίου του ενζύμου HNMT έχει ανιχνευθεί στο μετωπιαίο, στον κροταφικό, στο βρεγματικό και στον ινιακό λοβό και στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας.<sup>79</sup>

Ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs11558538 του γονιδίου του ενζύμου HNMT με αλλαγή της κυτοσίνης σε θυμίνη στη θέση 314 (C314T) στο εξώνιο 4 αντικαθιστά τη θρεονίνη με ισολευκίνη στο κωδικόνιο 105 (Thr105Ile), οδηγώντας σε μειωμένη δραστηριότητα του παραγόμενου ενζύμου. Αν και η θέση 105 είναι απομακρυσμένη από τις θέσεις δέσμευσης του υποστρώματος, ο πολυμορφισμός C314T έχει μεγάλη επίδραση στη δομή και στη δραστηριότητα του ενζύμου.

Επίσης, το ένζυμο HNMT συμμετέχει στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης, η οποία ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης και αυτός με τη σειρά του φωσφορυλιώνει διάφορες πρωτεΐνες και ενεργοποιεί ποικίλες οδούς σηματοδότησης. Στον αμφιβληστροειδή, η διαταραγμένη σηματοδότηση του υποδοχέα της ινσουλίνης οδηγεί σε κυτταρική δυσλειτουργία και αύξηση του οξειδωτικού stress.<sup>80</sup>

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, αποφασίσαμε να διερευνήσουμε η συσχέτιση των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών rs4885322 του γονιδίου του ενζύμου UCHL3 και rs11558538 του γονιδίου του ενζύμου HNMT με τον κίνδυνο εμφάνισης



ΔΑ σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔ. Μάλιστα, αυτή είναι η πρώτη γενετική μελέτη αυτών των σημειακών πολυμορφισμών στη βιβλιογραφία σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔ.

### **Γονίδιο ADIPOQ**

Το γονίδιο ADIPOQ εκφράζεται κατά κόρων στο λευκό λιπώδη ιστό και κωδικοποιεί την αδιπονεκτίνη, μια πρωτεΐνη 244 αμινοξέων, η οποία συμμετέχει στη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα και του μεταβολισμού των λιπιδίων.<sup>81</sup> Η αδιπονεκτίνη παράγεται, επιπλέον, από τους οστεοβλάστες, τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μυϊκά κύτταρα και τα κύτταρα του πλακούντα.<sup>82</sup> Το γονίδιο ADIPOQ βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27 και αποτελείται από τρία εξώνια και δύο εσώνια, που εκτείνονται σε μια περιοχή 17 kb.<sup>83</sup>

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη, η οποία αποτελεί σημαντικό βιολογικό ρυθμιστή της ευαισθησίας των κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης και της καρδιακής ομοιοστασίας.<sup>84</sup> Ακόμα, φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην προστασία των αγγείων και τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης θεωρείται ότι παίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔ-2, της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών παθήσεων και του μεταβολικού συνδρόμου γενικότερα.<sup>85</sup> Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο αίμα είναι μειωμένα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και η σχέση τους είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>86</sup>

Οι σημειακοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί rs1501299 (G276T) και rs2241766 (T45G) του γονιδίου ADIPOQ ελαττώνουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο αίμα. Ο πρώτος σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs1501299 έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΣΔ-2, παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικού συνδρόμου, Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και με την ογκογένεση.<sup>87,88</sup> Ο δεύτερος σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs2241766 συσχετίζεται με την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, ΑΥ, ΣΔ-2, παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου.<sup>89,90</sup>

Έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ αυτών των δύο σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ, αλλά τα αποτελέσματά τους ήταν αντικρουόμενα και ασαφή.<sup>91</sup> Έτσι, ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Μετα-ανάλυση των γονιδιακών πολυμορφισμών του ADIPOQ<sup>100</sup>

### Συσχέτιση των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ: Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο, το οποίο καταχωρήθηκε στη βάση δεδομένων PROSPERO στις 21/09/2022 (ID: CRD42022361770). Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analyses).<sup>92</sup> Η επιλογή των κατάλληλων μελετών με βάση προκαθορισμένα κριτήρια, η εξαγωγή των δεδομένων και η αξιολόγηση της ποιότητας πραγματοποιήθηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές και η οποιαδήποτε διαφωνία στα παραπάνω διευθετήθηκε μέσω συζήτησης. Εάν δεν υπήρχε συναίνεση, ένας τρίτος ερευνητής έπαιρνε την τελική απόφαση.

Στις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Cochrane Library πραγματοποιήθηκε αναζήτηση έως τις 25 Ιουνίου 2024, για όλες τις πιθανές σχετικές δημοσιεύσεις στα Αγγλικά για τη συσχέτιση μεταξύ των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs2241766 και rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος αλγόριθμος:

*“(Adiponectin OR ADIPOQ) AND (rs2241766 OR rs1501299 OR polymorphism OR single nucleotide polymorphism OR SNP OR variant OR variation OR mutation) AND (Diabetic microangiopathy OR Diabetic retinopathy OR DR)”*

### Κριτήρια επιλογής

Οι μελέτες, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, αποτελούνταν από έρευνες case – control και κοόρτες, σχετικές με τη συσχέτιση μεταξύ των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ και της εμφάνισης ΔΑ και παρουσίαζαν επαρκή δημοσιευμένα δεδομένα για την εκτίμηση του λόγου πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR) και του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval – 95% CI) για κάθε αλλήλιο και γονότυπο. Η γενετική κατανομή αυτών των πολυμορφισμών

ταξινομήθηκε στην ομάδα των ασθενών με ΔΑ οποιουδήποτε βαθμού (ΜΠΔΑ ή ΠΔΑ) με ΣΔ-1 ή ΣΔ-2 και στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από υγιείς συμμετέχοντες χωρίς ΣΔ ή ΔΑ ή από άτομα με ΣΔ αλλά χωρίς ΔΑ. Οι συμμετέχοντες στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ήταν αποκλειστικά άνθρωποι. Δεν καθορίστηκε κάποιος ελάχιστος αριθμός συμμετεχόντων για να συμπεριληφθεί μια μελέτη στη μετα-ανάλυση. Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν παρέχει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης για τη συμμετοχή τους στις αρχικές μελέτες και αυτές οι μελέτες είχαν εγκριθεί από τις Επιτροπές Δεοντολογίας των ανάλογων Ιδρυμάτων.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

- (1) ανασκοπήσεις, συντακτικά άρθρα, περιλήψεις, αναφορές περιπτώσεων και μελέτες σε ζώα
- (2) μελέτες με ανεπαρκή ή αλληλεπικαλυπτόμενα δεδομένα σχετικά με τις συχνότητες των αλληλίων και των γονότυπων
- (3) μελέτες στις οποίες η κατανομή του γονότυπου των μαρτύρων παρέκκλινε από την ισορροπία Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg Equilibrium – HWE).

Η ισορροπία Hardy-Weinberg της κατανομής του γονότυπου των μαρτύρων δοκιμάστηκε μέσω ανάλυσης  $\chi^2$  και η τιμή  $p > 0,05$  έδειξε ότι το δείγμα της μελέτης ήταν αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού.

Μετά τη διαδικασία επιλογής των σχετικών μελετών για τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή των παρακάτω δεδομένων: όνομα του πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα, εθνικότητα του πληθυσμού, σχεδιασμός μελέτης, μέθοδος γονοτύπησης, τύπος ΣΔ, τύπος ομάδας ελέγχου, δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, μέγεθος των ομάδων ασθενών και ελέγχου, γονότυπος σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ. Οι συχνότητες εμφάνισης των αλληλίων και η γονοτυπική κατανομή υπολογίστηκαν ή εξήχθησαν τόσο για την ομάδα των ασθενών όσο και για την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, υπολογίστηκε η συχνότητα εμφάνισης του υπολειπόμενου αλληλίου (Minor Allele Frequency – MAF) και εξετάστηκε κατά πόσον η κατανομή των γονότυπων στην ομάδα ελέγχου σε κάθε μελέτη ήταν σύμφωνη με την HWE.

Η κλίμακα Newcastle–Ottawa (Newcastle–Ottawa Scale – NOS) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών παρατήρησης, οι οποίες περιλαμβάνονται

στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Η κλίμακα αποτελείται από 3 μέρη: την επιλογή (4 καταχωρήσεις), τη συγκρισιμότητα (1 καταχώριση) και την έκθεση (3 καταχωρήσεις) για τις μελέτες case – control και από την επιλογή (4 καταχωρήσεις), τη συγκρισιμότητα (1 καταχώριση) και το αποτέλεσμα (3 καταχωρήσεις) για τις μελέτες κοόρτης. Κάθε καταχώριση δύναται να λάβει μόνο ένα αστέρι για κάθε ποιοτικό στοιχείο στις καταχωρήσεις της επιλογής και του αποτελέσματος, ενώ έως δύο αστέρια μπορούν να αποδοθούν στις καταχωρήσεις για τη συγκρισιμότητα για κάθε μελέτη. Αυτή η κλίμακα αποτελεί μια ημι-ποσοτική μέθοδο αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών παρατήρησης και η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (χειρότερο) έως 9 (καλύτερο) αστέρια για κάθε μελέτη που περιλαμβάνεται. Οι μελέτες με 7 ή περισσότερα αστέρια θεωρούνται σχετικά υψηλής ποιότητας.<sup>93</sup>

Η μετα-ανάλυση διεξήχθη χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα Review Manager 5.4 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). Οι ακόλουθες γενετικές συγκρίσεις αξιολογήθηκαν για το σημειακό γονιδιακό πολυμορφισμό rs1501299:

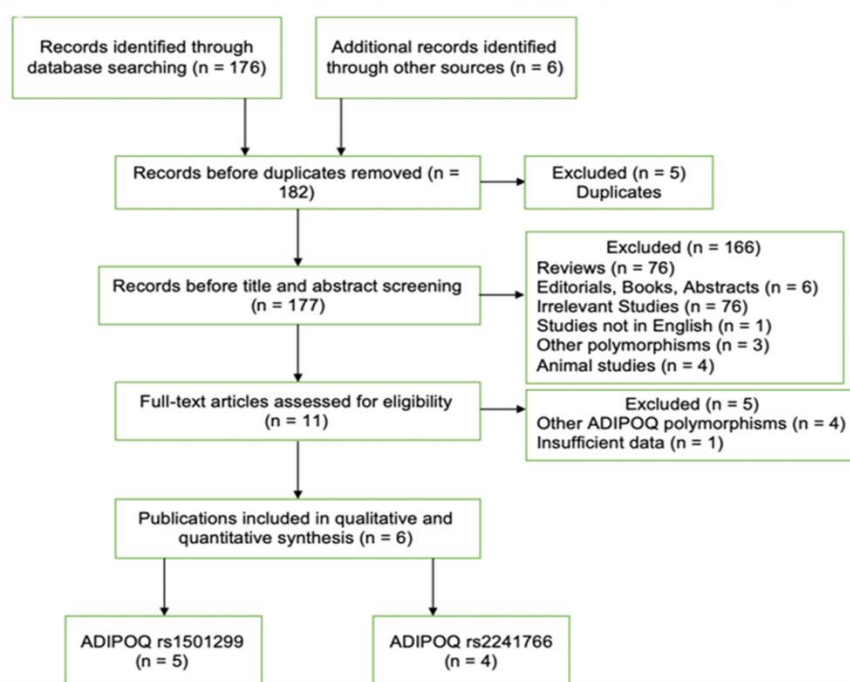
ομοζυγώτες GG έναντι συνδυασμού GT και TT [GG vs. (GT + TT), κυρίαρχο γενετικό μοντέλο], συνδυασμός GG και GT έναντι TT [(GG + GT) vs TT, υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο], GG έναντι TT, GT έναντι TT, GG έναντι GT και συνδυασμός GG και TT έναντι GT [(GG + TT) έναντι GT, υπερ-κυρίαρχο γενετικό μοντέλο]. Εξετάστηκε, επίσης, η επίδραση του αλληλίου G έναντι της επίδρασης του αλληλίου T (G έναντι T). Επιπλέον, για το σημειακό γονιδιακό πολυμορφισμό rs2241766 οι ακόλουθες γενετικές συγκρίσεις αξιολογήθηκαν:

TT έναντι συνδυασμού TG και GG [TT vs. (TG + GG), κυρίαρχο γενετικό μοντέλο], συνδυασμός TT και TG έναντι GG [(TT + TG) έναντι GG, υπολειπόμενο γενετικό μοντέλο], TT έναντι GG, TG έναντι GG, TT έναντι TG, ένας συνδυασμός των TT και GG έναντι TG [(TT + GG) έναντι GT, υπερ-κυρίαρχο γενετικό μοντέλο] και αλληλόμορφο T έναντι αλληλόμορφου G

Ο αθροιστικός λόγος πιθανοτήτων και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκαν μέσω του μοντέλου των DerSimonian–Laird των τυχαίων επιδράσεων. Η ετερογένεια εκτιμήθηκε μέσω του στατιστικού τεστ Q που βασίζεται σε  $\chi^2$  και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό για p-value < 0,05. Ο βαθμός ετερογένειας ποσοτικοποιήθηκε με τη μέτρηση του  $I^2$ , το οποία κυμαίνεται από 0% έως 100%, με υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν μεγαλύτερο βαθμό μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών, που μπορεί να αποδοθεί στην ετερογένεια. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υπο-ομάδων ανά εθνικότητα και τύπο της ομάδας ελέγχου. Βέβαια, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις

μετα-παλίνδρομης για τον εντοπισμό των πηγών ετερογένειας, όταν ήταν διαθέσιμες τουλάχιστον 10 μελέτες. Η ανάλυση ευαισθησίας χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η σταθερότητα των αποτελεσμάτων, αφαιρώντας σταδιακά μία προς μία τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. Το πιθανό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον έλεγχο των Begg και Mazumbar και τη δοκιμασία του Egger, όταν ήταν διαθέσιμες τουλάχιστον 10 μελέτες. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε όταν η τιμή  $p < 0,05$  και προς τις δύο κατευθύνσεις.

Η διαδικασία της επιλογής των μελετών, οι οποίες θα συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 1. Στην αρχική αναζήτηση, εντοπίστηκαν 182 αναφορές. Μετά τον αποκλεισμό πέντε διπλότυπων, άλλες 177 αναφορές αποκλείστηκαν διαβάζοντας τον τίτλο και την περίληψη, καθώς δεν πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια επιλογής. Στη συνέχεια, 11 άρθρα αξιολογήθηκαν με βάση το σύνολο του κειμένου τους ως προς την καταλληλότητά τους και εξαιρέθηκαν άλλα 5 άρθρα. Με αυτόν τον τρόπο, στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6 δημοσιεύσεις, οι οποίες αφορούσαν συνολικά 1.888 ασθενείς και 2.285 συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου. Στις 5 από τις 6 μελέτες, διερευνήθηκε ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs1501299 με 1.014 ασθενείς και 1.234 άτομα στην ομάδα ελέγχου και στις 4 από τις 6 μελέτες, διερευνήθηκε ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs2241766 με 874 ασθενείς και 1.051 άτομα στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα.<sup>94,95,96-99</sup>



**Διάγραμμα 1.** Διάγραμμα ροής της διαδικασίας της επιλογής των μελετών

Τα χαρακτηριστικά των μελετών, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, όπως και ο γονότυπος των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ παρουσιάζονται στους Πίνακες 11 και 12. Σε όλες τις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ-2 και σε τέσσερις από αυτές ο πληθυσμός ήταν Ασιατικής καταγωγής, ενώ στις άλλες δύο ο πληθυσμός ήταν Καυκάσιος. Όλες οι μελέτες είχαν σχεδιασμό case – control, εκτός από μία που είχε σχεδιασμό μελέτης κοόρτης. Σε μια μελέτη, η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από υγιείς συμμετέχοντες, ενώ σε τρεις μελέτες αποτελούνταν από συμμετέχοντες με ΣΔ-2 αλλά χωρίς σημεία ΔΑ και, τέλος, σε δύο μελέτες, υπήρχαν τόσο υγιείς συμμετέχοντες όσο και ασθενείς με ΣΔ-2 αλλά χωρίς ΔΑ. Έτσι, διερευνήθηκαν δύο διαφορετικές συσχετίσεις.

Η βαθμολογία της κλίμακας Newcastle – Ottawa των μελετών, που συμπεριλήφθηκαν, κυμαίνονταν από 6 έως 8, με διάμεσο 7 (Πίνακας 7). Πέντε μελέτες θεωρήθηκαν υψηλής ποιότητας, ενώ η άλλη ήταν μέτριας ποιότητας. Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι η κατανομή των γονότυπων στην ομάδα ελέγχου ήταν σύμφωνη με την ισορροπία HWE (Πίνακας 7).

Τα αποτελέσματα της συσχέτισης μεταξύ του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Στη συνολική ανάλυση, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στη σύγκριση των αλληλίων G έναντι του T (OR = 0,84, 95% CI = 0,72–0,99,  $p < 0,05$ ) (Διάγραμμα 2), και διεξήχθη ανάλυση ευαισθησίας μέσω διαγραφής μιας μελέτης τη φορά, αντικατοπτρίζοντας την επιρροή του μεμονωμένου συνόλου δεδομένων στο συγκεντρωμένο OR και παρατηρήθηκε μια μικρή αλλαγή κατά τον αποκλεισμό των μελετών, η οποία δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα (Διάγραμμα 3). Οι άλλες γενετικές συγκρίσεις δεν ανέφεραν σημαντική διαφορά.

Η ανάλυση υπο-ομάδων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την εθνικότητα και τον τύπο της ομάδας ελέγχου. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε σε Ασιατικούς πληθυσμούς δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε κανένα γενετικό μοντέλο, καθώς και σε πληθυσμούς Καυκάσιας καταγωγής (Πίνακας 8).

Τα αποτελέσματα στην υπο-ομάδα της ομάδας ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ αποκάλυψαν τις εξής στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις: σύγκρισης των αλληλίων G έναντι T: OR = 0,81, 95% CI = 0,67–0,97,  $p = <0,05$ ; GG έναντι GT: OR = 0,72, 95% CI = 0,53–0,98,  $p = <0,05$ ; GG έναντι (GT + TT): OR = 0,73, 95% CI = 0,55–0,96,  $p = <0,05$  (Διάγραμμα 4). Τα άλλα γενετικά μοντέλα σε αυτήν την ανάλυση δεν παρουσίασαν

κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Τα αποτελέσματα στην υπο-ομάδα της ομάδας ελέγχου με υγιή πληθυσμό δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε κανένα γενετικό μοντέλο (Πίνακας 8).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα έδειξαν μη συσχέτιση μεταξύ του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ και της εμφάνισης ΔΑ είτε στη συνολική ανάλυση είτε στην ανάλυση υπο-ομάδων (εθνική καταγωγή, τύπος ομάδας ελέγχου) σε οποιοδήποτε γενετικό μοντέλο (Πίνακας 9). Ωστόσο, η υπο-ομάδα των Καυκάσιων πληθυσμών και η υπο-ομάδα με υγιή πληθυσμό στην ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 1 μελέτη η καθεμία, επομένως η μετα-ανάλυση δεν ήταν εφικτή.

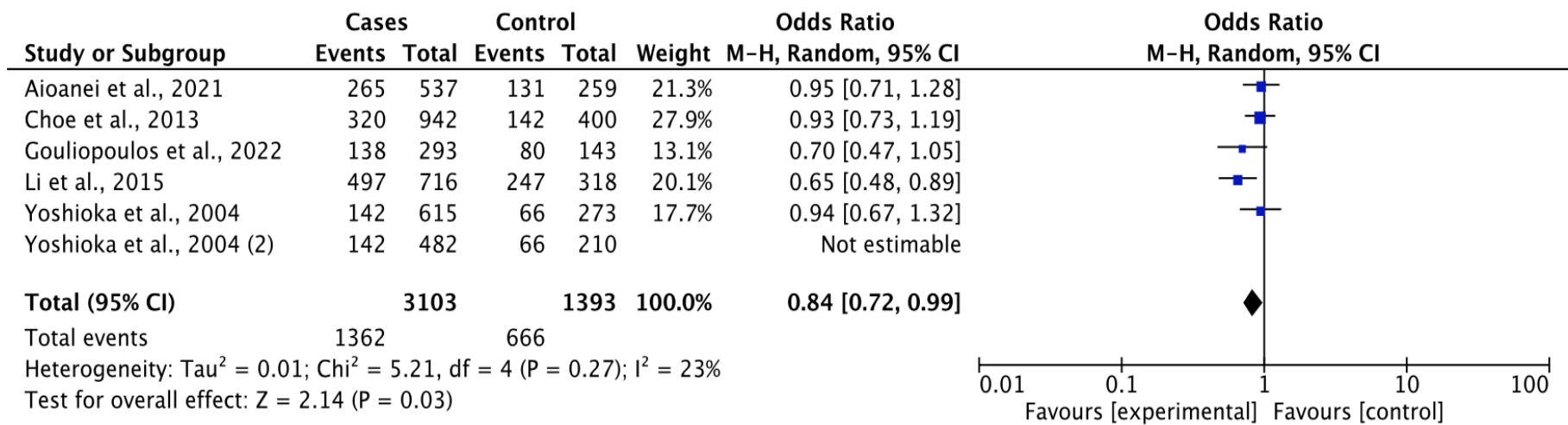


**Πίνακας 6.** Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

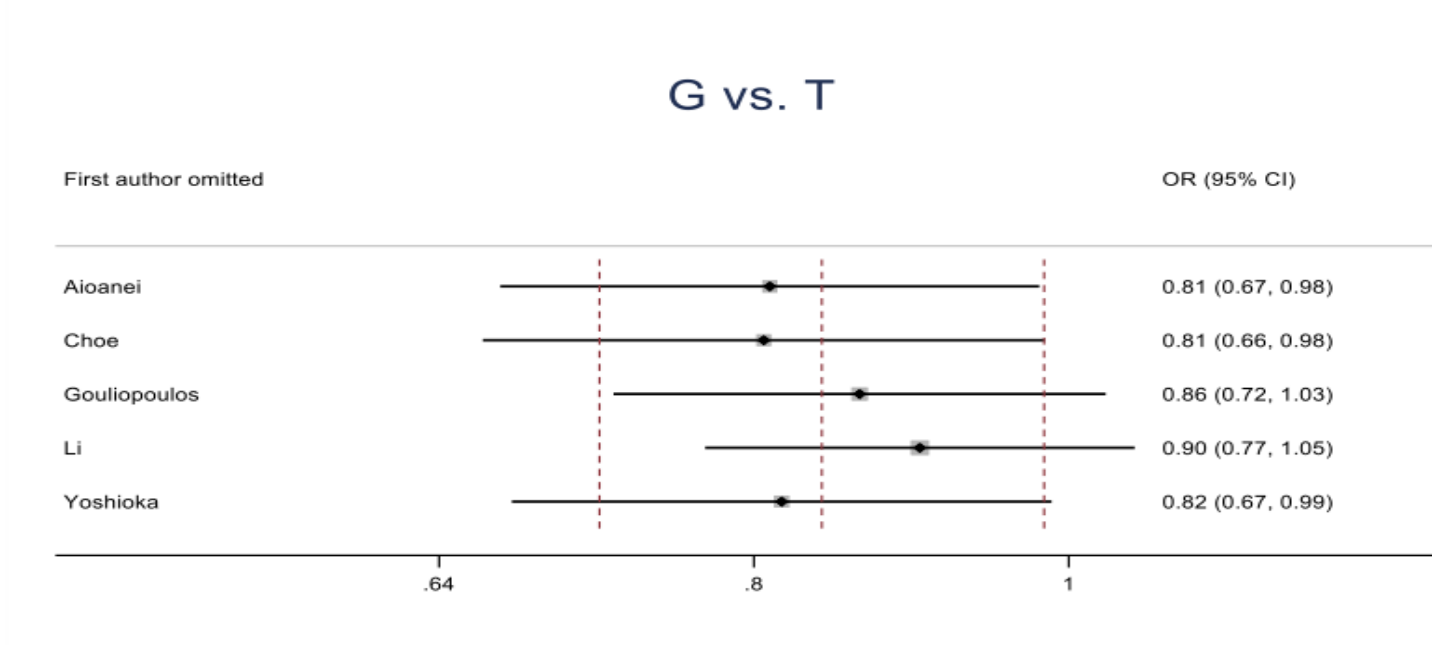
| Πρώτος συγγραφέας | Έτος δημοσίευσης | Εθνικότητα | Σχεδιασμός μελέτης | Μέθοδος γονοτύπησης | Τύπος ομάδας ελέγχου | Τύπος ΣΔ | Στάδιο ΔΑ  | Ομάδα ασθενών |            |               |
|-------------------|------------------|------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------|------------|---------------|------------|---------------|
|                   |                  |            |                    |                     |                      |          |            | Πλήθος        | Φύλο (Α/Θ) | Ηλικία (έτη)  |
| Aioanei           | 2021             | Κauκάσια   | Case–Control       | PCR-RFLP            | Υγιής                | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ       | 198           | 105/93     | 68.72 ± 11.58 |
| Choe              | 2013             | Ασιατική   | Κοόρτη             | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 231           | -          | -             |
| Gouliopoulos      | 2022             | Κauκάσια   | Case–Control       | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 109           | 74/35      | 67.00 ± 8.00  |
| Li                | 2015             | Ασιατική   | Case–Control       | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 372           | 146/226    | 63.39 ± 10.60 |
| Yoshioka          | 2004             | Ασιατική   | Case–Control       | PCR-RFLP            | Υγιής + ΣΔ χωρίς ΔΑ  | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 104           | 55/49      | 62.05 ± 9.20  |
| Choe              | 2013             | Ασιατική   | Κοόρτη             | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 225           | -          | -             |
| Gouliopoulos      | 2022             | Κauκάσια   | Case–Control       | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 109           | 74/35      | 67.00 ± 8.00  |
| Li                | 2015             | Ασιατική   | Case–Control       | PCR-RFLP            | ΣΔ χωρίς ΔΑ          | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 372           | 146/226    | 63.39 ± 10.60 |
| Sikka             | 2014             | Ασιατική   | Case–Control       | PCR-RFLP            | Υγιής + ΣΔ χωρίς ΔΑ  | ΣΔ-2     | ΜΠΔΑ + ΠΔΑ | 169           | -          | 58.35 ± 9.01  |

**Πίνακας 7.** Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

| Πρώτος<br>συγγραφέας | Ομάδα ελέγχου |               |                 | Γονοτυπική κατανομή |     |    |               |     |    | HWE<br>p-value   | MAF              |                  | NOS |
|----------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------------|-----|----|---------------|-----|----|------------------|------------------|------------------|-----|
|                      | Πλήθος        | Φύλο<br>(Α/Θ) | Ηλικία<br>(έτη) | Ομάδα ασθενών       |     |    | Ομάδα ελέγχου |     |    | Ομάδα<br>ελέγχου | Ομάδα<br>ασθενών | Ομάδα<br>ελέγχου |     |
|                      |               |               |                 | rs1501299 G/T       |     |    |               |     |    |                  |                  |                  |     |
|                      |               |               |                 | GG                  | GT  | TT | GG            | GT  | TT |                  |                  |                  |     |
| Aioanei              | 200           | 143/57        | 58.10 ± 9.00    | 93                  | 79  | 26 | 92            | 88  | 20 | 0.876            | 0.33             | 0.32             | 7   |
| Choe                 | 440           | -             | -               | 109                 | 102 | 20 | 222           | 178 | 40 | 0.616            | 0.31             | 0.29             | 7   |
| Gouliopoulos         | 109           | 75/34         | 66.00 ± 9.00    | 40                  | 58  | 11 | 59            | 37  | 13 | 0.069            | 0.37             | 0.29             | 7   |
| Li                   | 145           | 49/96         | 62.34 ± 10.75   | 164                 | 169 | 39 | 82            | 55  | 8  | 0.756            | 0.33             | 0.24             | 8   |
| Yoshioka             | 340           | 219/121       | 59.70 ± 10.10   | 50                  | 42  | 12 | 163           | 147 | 30 | 0.699            | 0.32             | 0.30             | 7   |
|                      |               |               |                 | rs2241766 T/G       |     |    |               |     |    |                  |                  |                  |     |
|                      |               |               |                 | TT                  | TG  | GG | TT            | TG  | GG |                  |                  |                  |     |
| Choe                 | 442           | -             | -               | 111                 | 96  | 18 | 213           | 194 | 35 | 0.315            | 0.29             | 0.30             | 7   |
| Gouliopoulos         | 109           | 75/34         | 66.00 ± 9.00    | 84                  | 23  | 2  | 74            | 32  | 3  | 0.836            | 0.12             | 0.17             | 7   |
| Li                   | 145           | 49/96         | 62.34 ± 10.75   | 206                 | 140 | 25 | 82            | 53  | 10 | 0.720            | 0.26             | 0.25             | 8   |
| Sikka                | 355           | -             | 53.16 ±12.15    | 158                 | 9   | 2  | 292           | 58  | 5  | 0.285            | 0.04             | 0.09             | 6   |



**Διάγραμμα 2.** Δενδροδιάγραμμα του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs1501299 και κινδύνου εμφάνισης ΔΑ ως συνολική ανάλυση στην αλληλική σύγκριση, που δείχνει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση υπέρ της ομάδας των ασθενών.



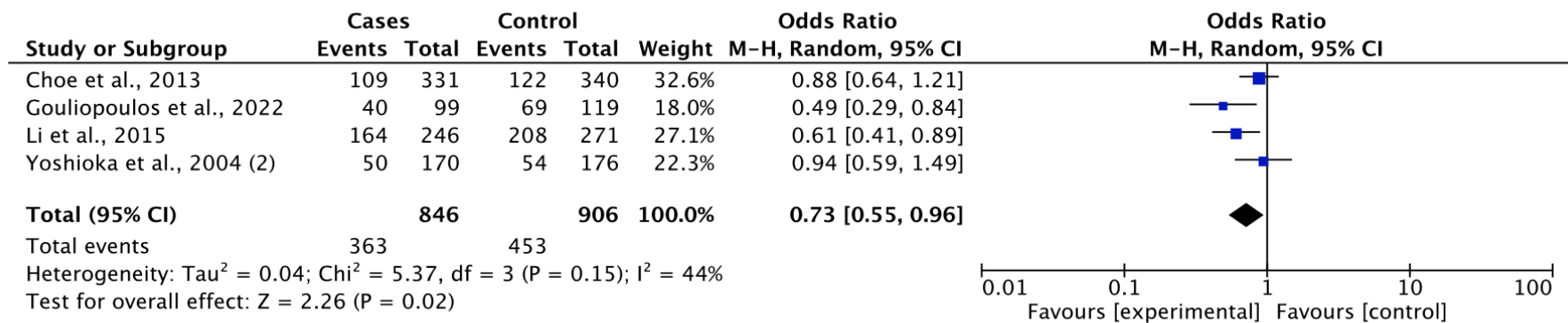
**Διάγραμμα 3.** Ανάλυση ευαισθησίας μέσω διαγραφής μιας μελέτης τη φορά για το σημειακό γενετικό πολυμορφισμό rs1501299 και τη συσχέτιση με την εμφάνιση ΔΑ στη σύγκριση των αλληλίων παρουσιάζοντας μια μικρή αλλαγή όταν εξαιρούνται οι μελέτες, η οποία δεν επηρεάζει το τελικό αποτέλεσμα

**Πίνακας 8.** Μετα-ανάλυση της συσχέτισης του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs1501299 και του κινδύνου ΔΑ.

| rs1501299           | Τύπος<br>ανάλυσης | Πλήθος<br>συμμετεχόντων |                   | Πλήθος<br>μελετών | Στατιστική δοκιμασία συσχέτισης |      |         | Στατιστική δοκιμασία<br>ετερογένειας |         |                    |                |
|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------|----------------|
| Γενετικό<br>μοντέλο |                   | Ομάδας<br>ασθενών       | Ομάδας<br>ελέγχου |                   | OR (95% CI)                     | Z    | p-value | $\chi^2$                             | p-value | I <sup>2</sup> (%) | T <sup>2</sup> |
| G vs. T             | Συνολική          | 3103                    | 1393              | 5                 | 0.84 (0.72-0.99)                | 2.14 | 0.03    | 5.21                                 | 0.27    | 23                 | 0.01           |
|                     | Ασιάτες           | 2273                    | 991               | 3                 | 0.84 (0.66-1.05)                | 1.51 | 0.13    | 3.76                                 | 0.15    | 47                 | 0.02           |
|                     | Κauκάσιοι         | 830                     | 402               | 2                 | 0.84 (0.63-1.13)                | 1.14 | 0.25    | 1.44                                 | 0.23    | 31                 | 0.01           |
|                     | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 2433                    | 1071              | 4                 | 0.81 (0.67-0.97)                | 2.28 | 0.02    | 4.13                                 | 0.25    | 27                 | 0.01           |
|                     | Υγιείς            | 812                     | 388               | 2                 | 0.97 (0.76-1.24)                | 0.21 | 0.83    | 0.07                                 | 0.79    | 0                  | 0.00           |
| GG vs. TT           | Συνολική          | 1074                    | 219               | 5                 | 0.76 (0.55-1.04)                | 1.73 | 0.08    | 3.02                                 | 0.55    | 0                  | 0.00           |
|                     | Ασιάτες           | 790                     | 149               | 3                 | 0.72 (0.44-1.18)                | 1.32 | 0.19    | 2.99                                 | 0.22    | 33                 | 0.06           |
|                     | Κauκάσιοι         | 284                     | 70                | 2                 | 0.79 (0.46-1.33)                | 0.90 | 0.37    | 0.00                                 | 0.96    | 0                  | 0.00           |
|                     | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 846                     | 165               | 4                 | 0.75 (0.52-1.08)                | 1.55 | 0.12    | 3.01                                 | 0.39    | 0                  | 0.00           |
|                     | Υγιείς            | 278                     | 66                | 2                 | 0.78 (0.45-1.34)                | 0.91 | 0.36    | 0.00                                 | 1.00    | 0                  | 0.00           |
| GT vs. TT           | Συνολική          | 955                     | 219               | 5                 | 0.90 (0.63-1.29)                | 0.56 | 0.57    | 4.82                                 | 0.31    | 17                 | 0.03           |
|                     | Ασιάτες           | 693                     | 149               | 3                 | 0.87 (0.58-1.30)                | 0.70 | 0.48    | 1.70                                 | 0.43    | 0                  | 0.00           |
|                     | Κauκάσιοι         | 262                     | 70                | 2                 | 1.08 (0.41-2.81)                | 0.15 | 0.88    | 3.00                                 | 0.08    | 67                 | 0.32           |
|                     | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 741                     | 165               | 4                 | 1.00 (0.66-1.52)                | 0.01 | 0.99    | 3.64                                 | 0.30    | 18                 | 0.03           |

|              |             |            |            |          |                         |             |             |             |             |           |             |
|--------------|-------------|------------|------------|----------|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
|              | Υγιείς      | 256        | 66         | 2        | 0.66 (0.38-1.14)        | 1.49        | 0.14        | 0.06        | 0.81        | 0         | 0.00        |
| GG vs. GT    | Συνολική    | 1074       | 955        | 5        | 0.80 (0.60-1.08)        | 1.44        | 0.15        | 9.55        | 0.05        | 58        | 0.07        |
|              | Ασιάτες     | 790        | 693        | 3        | 0.83 (0.64-1.08)        | 1.40        | 0.16        | 2.60        | 0.27        | 23        | 0.01        |
|              | Κauκάσιοι   | 284        | 262        | 2        | 0.71 (0.28-1.82)        | 0.71        | 0.48        | 6.94        | 0.008       | 86        | 0.39        |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ | <b>846</b> | <b>741</b> | <b>4</b> | <b>0.72 (0.53-0.98)</b> | <b>2.06</b> | <b>0.04</b> | <b>5.85</b> | <b>0.12</b> | <b>49</b> | <b>0.05</b> |
|              | Υγιείς      | 278        | 256        | 2        | 1.18 (0.84-1.66)        | 0.97        | 0.33        | 0.16        | 0.69        | 0         | 0.00        |
| GG vs. GT+TT | Συνολική    | 1074       | 1174       | 5        | 0.79 (0.61-1.03)        | 1.76        | 0.08        | 8.15        | 0.09        | 51        | 0.04        |
|              | Ασιάτες     | 790        | 842        | 3        | 0.81 (0.61-1.07)        | 1.48        | 0.14        | 3.34        | 0.19        | 40        | 0.02        |
|              | Κauκάσιοι   | 284        | 332        | 2        | 0.73 (0.35-1.52)        | 0.83        | 0.40        | 4.81        | 0.03        | 79        | 0.22        |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ | <b>846</b> | <b>906</b> | <b>4</b> | <b>0.73 (0.55-0.96)</b> | <b>2.26</b> | <b>0.02</b> | <b>5.37</b> | <b>0.15</b> | <b>44</b> | <b>0.04</b> |
|              | Υγιείς      | 278        | 322        | 2        | 1.09 (0.79-1.50)        | 0.50        | 0.61        | 0.14        | 0.71        | 0         | 0.00        |
| GG+GT vs. TT | Συνολική    | 2031       | 219        | 5        | 0.82 (0.61-1.12)        | 1.26        | 0.21        | 3.31        | 0.51        | 0         | 0.00        |
|              | Ασιάτες     | 1485       | 149        | 3        | 0.78 (0.51-1.19)        | 1.14        | 0.26        | 2.38        | 0.30        | 16        | 0.02        |
|              | Κauκάσιοι   | 546        | 70         | 2        | 0.87 (0.53-1.44)        | 0.53        | 0.59        | 0.85        | 0.36        | 0         | 0.00        |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ | 1587       | 165        | 4        | 0.86 (0.60-1.23)        | 0.81        | 0.42        | 3.06        | 0.38        | 2         | 0.00        |
|              | Υγιείς      | 534        | 66         | 2        | 0.72 (0.43-1.21)        | 1.25        | 0.21        | 0.02        | 0.90        | 0         | 0.00        |
| GG+TT vs. GT | Συνολική    | 1293       | 955        | 5        | 0.85 (0.63-1.13)        | 1.13        | 0.26        | 9.80        | 0.04        | 59        | 0.06        |
|              | Ασιάτες     | 939        | 693        | 3        | 0.87 (0.70-1.08)        | 1.23        | 0.22        | 1.99        | 0.37        | 0         | 0.00        |
|              | Κauκάσιοι   | 354        | 262        | 2        | 0.75 (0.29-1.91)        | 0.61        | 0.54        | 7.78        | 0.005       | 87        | 0.40        |

|  |             |      |     |   |                  |      |      |      |      |    |      |
|--|-------------|------|-----|---|------------------|------|------|------|------|----|------|
|  | ΣΔ χωρίς ΔΑ | 1011 | 741 | 4 | 0.76 (0.57-1.02) | 1.82 | 0.13 | 5.72 | 0.13 | 48 | 0.04 |
|  | Υγιείς      | 344  | 256 | 2 | 1.24 (0.90-1.72) | 1.30 | 0.19 | 0.16 | 0.69 | 0  | 0.00 |



**Διάγραμμα 4.** Δενδροδιάγραμμα του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs1501299 και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ στην υπο-ομάδα της ομάδας ελέγχου με ΣΔ χωρίς ΔΑ στο επικρατές γενετικό μοντέλο, αποκαλύπτοντας μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση υπέρ της ομάδας των ασθενών

**Πίνακας 9.** Μετα-ανάλυση της συσχέτισης του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs2241766 και του κινδύνου ΔΑ.

| rs2241766    | Τύπος<br>ανάλυσης | Πλήθος<br>συμμετεχόντων |          | Πλήθος<br>μελετών | Στατιστική δοκιμασία συσχέτισης |      |         | Στατιστική δοκιμασία<br>ετερογένειας |         |                    |                |
|--------------|-------------------|-------------------------|----------|-------------------|---------------------------------|------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------|----------------|
|              |                   | Cases                   | Controls |                   | OR (95% CI)                     | Z    | p-value | $\chi^2$                             | p-value | I <sup>2</sup> (%) | T <sup>2</sup> |
| T vs. G      | Συνολική          | 3045                    | 805      | 4                 | 1.30 (1.00-2.09)                | 1.42 | 0.15    | 10.03                                | 0.02    | 70                 | 0.09           |
|              | Ασιάτες           | 2674                    | 740      | 3                 | 1.27 (0.82-1.96)                | 1.06 | 0.29    | 8.93                                 | 0.01    | 78                 | 0.11           |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 2681                    | 763      | 4                 | 1.21 (0.90-1.64)                | 1.27 | 0.20    | 6.76                                 | 0.08    | 56                 | 0.05           |
| TT vs. GG    | Συνολική          | 1220                    | 100      | 4                 | 1.34 (0.87-2.07)                | 1.31 | 0.19    | 1.74                                 | 0.63    | 0                  | 0.00           |
|              | Ασιάτες           | 1062                    | 95       | 3                 | 1.32 (0.84-2.07)                | 1.21 | 0.23    | 1.66                                 | 0.44    | 0                  | 0.00           |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 1056                    | 97       | 4                 | 1.33 (0.86-2.07)                | 1.28 | 0.20    | 1.74                                 | 0.63    | 0                  | 0.00           |
| TG vs. GG    | Συνολική          | 605                     | 100      | 4                 | 0.94 (0.60-1.49)                | 0.26 | 0.79    | 1.06                                 | 0.79    | 0                  | 0.00           |
|              | Ασιάτες           | 550                     | 95       | 3                 | 0.93 (0.58-1.50)                | 0.29 | 0.77    | 1.03                                 | 0.60    | 0                  | 0.00           |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 569                     | 97       | 4                 | 0.96 (0.60-1.52)                | 0.18 | 0.86    | 0.70                                 | 0.87    | 0                  | 0.00           |
| TT vs. TG+GG | Συνολική          | 1220                    | 705      | 4                 | 1.38 (0.89-2.15)                | 1.45 | 0.15    | 10.61                                | 0.01    | 72                 | 0.14           |
|              | Ασιάτες           | 1062                    | 645      | 3                 | 1.35 (0.78-2.35)                | 1.07 | 0.28    | 9.69                                 | 0.008   | 79                 | 0.18           |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 1056                    | 666      | 4                 | 1.29 (0.89-1.87)                | 1.35 | 0.18    | 7.21                                 | 0.07    | 58                 | 0.08           |
| TT vs. TG    | Συνολική          | 1220                    | 605      | 4                 | 1.41 (0.88-2.25)                | 1.43 | 0.15    | 10.92                                | 0.01    | 73                 | 0.16           |
|              | Ασιάτες           | 1062                    | 550      | 3                 | 1.39 (0.76-2.53)                | 1.08 | 0.28    | 10.13                                | 0.006   | 80                 | 0.22           |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ       | 1056                    | 569      | 4                 | 1.31 (0.88-1.95)                | 1.33 | 0.18    | 7.54                                 | 0.06    | 60                 | 0.09           |



|              |             |      |     |   |                  |      |      |       |       |    |      |
|--------------|-------------|------|-----|---|------------------|------|------|-------|-------|----|------|
| TT+TG vs. GG | Συνολική    | 1845 | 100 | 4 | 0.99 (0.64-1.54) | 0.03 | 0.97 | 0.33  | 0.95  | 0  | 0.00 |
|              | Ασιάτες     | 1632 | 95  | 3 | 0.97 (0.62-1.52) | 0.14 | 0.88 | 0.11  | 0.95  | 0  | 0.00 |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ | 1645 | 97  | 4 | 0.99 (0.63-1.53) | 0.06 | 0.95 | 0.30  | 0.96  | 0  | 0.00 |
| TT+GG vs. TG | Συνολική    | 1320 | 605 | 4 | 1.40 (0.88-2.21) | 1.42 | 0.16 | 10.91 | 0.01  | 72 | 0.15 |
|              | Ασιάτες     | 1157 | 550 | 3 | 1.38 (0.77-2.49) | 1.08 | 0.28 | 10.14 | 0.006 | 80 | 0.21 |
|              | ΣΔ χωρίς ΔΑ | 1153 | 569 | 4 | 1.30 (0.88-1.92) | 1.31 | 0.19 | 7.51  | 0.06  | 60 | 0.09 |

Η παρούσα μετα-ανάλυση 5 μελετών για το σημειακό γενετικό πολυμορφισμό rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ, συμπεριλαμβανομένων 1.014 συμμετεχόντων στην ομάδα των ασθενών και 1.234 συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου, παρείχε μια διεξοδική ανάλυση σχετικά με τη συσχέτιση αυτού του σημειακού πολυμορφισμού με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs1501299 και του κινδύνου ΔΑ στο σύνολο των συμμετεχόντων που μελετήθηκαν κατά τη σύγκριση των αλληλίων G και T. Αυτή η εκτίμηση συνάδει με όλες τις μελέτες που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση. Στην ανάλυση των υπο-ομάδων κατά εθνικότητα (Ασιάτες, Καυκάσιοι), δεν καταγράφηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε Ασιατικούς και Καυκάσιους πληθυσμούς σε όλα τα γενετικά μοντέλα, λόγω του μικρού δείγματος ειδικά στη δεύτερη περίπτωση. Στην ανάλυση των υπο-ομάδων σύμφωνα με τον τύπο της ομάδας ελέγχου (Υγιής πληθυσμός, ΣΔ χωρίς ΔΑ), παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχέτισεις, όταν η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από ασθενείς με ΣΔ αλλά χωρίς ΔΑ, στη σύγκριση των αλληλίων, στο κυρίαρχο γενετικό μοντέλο και στη σύγκριση GG vs.GT. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί πιθανώς επειδή μια σύγκριση μεταξύ μιας ομάδας με ΣΔ και μιας ομάδας με ΣΔ αλλά χωρίς ΔΑ μπορεί να μειώσει τον συγχυτικό παράγοντα της κοινής νόσου και να αποκαλύψει οποιαδήποτε υπεύθυνη γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση ΔΑ. Αν και τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ του σημειακού πολυμορφισμού rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ, τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται δυνητικά επιβαρύνονται από συστηματικά σφάλματα, καθώς οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες case – control δεν έλαβαν επαρκώς υπόψη τους προγνωστικούς και συγχυτικούς παράγοντες, που μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση ανεξάρτητα από το σημειακό γονιδιακό πολυμορφισμό, που μελετήθηκε. Στην πραγματικότητα, μια μελέτη ταίριαξε τους συμμετέχοντες στις δύο ομάδες ασθενών και ελέγχου κατά ηλικία και φύλο και μια άλλη μελέτη τους ταίριαξε κατά εθνικότητα και φύλο. Κατά συνέπεια, απαιτούνται μεγάλες σε δείγμα και με αυστηρά κριτήρια πρωτότυπες μελέτες προκειμένου να αποσαφηνιστεί η ακριβής συσχέτιση μεταξύ του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου ανάπτυξης ΔΑ.

Η μετα-ανάλυση 4 μελετών για το σημειακό γενετικό πολυμορφισμό rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ, συμπεριλαμβανομένων 874 συμμετεχόντων στην ομάδα των ασθενών και 1.051 συμμετεχόντων στην ομάδα ελέγχου, δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ΔΑ, είτε στη συνολική ανάλυση είτε στις

αναλύσεις των υπο-ομάδων, σε οποιοδήποτε γενετικό μοντέλο. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει λόγω του μικρού αριθμού των μελετών, που περιλαμβάνονται και του σχετικά μικρού μεγέθους του δείγματος. Οι αναλύσεις ευαισθησίας έδειξαν ότι τα αποτελέσματα ήταν σταθερά και δεν επηρεάστηκαν από μεμονωμένες μελέτες.

Προηγούμενες μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι ο ετερόζυγος γονότυπος GT του πολυμορφισμού rs1501299 μπορεί να αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΔΑ, ενώ δεν εντοπίστηκε αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού rs2241766 και της ΔΑ σε Καυκάσιο πληθυσμό. Από την άλλη πλευρά, υψηλότερος κίνδυνος ΔΑ υποδεικνύεται στον ομόζυγο γονότυπο TT για τον πολυμορφισμό rs2241777 σε Ασιατικούς πληθυσμούς.

Σε προηγούμενες μελέτες, ο πολυμορφισμός rs1501299 του γονιδίου ADIPOQ έχει συσχετιστεί με ΣΔ-2, καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο. Ο γενετικός πολυμορφισμός rs2241766 έχει συσχετιστεί με ΣΔ-2, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακές παθήσεις. Στην πραγματικότητα, αυτοί οι δύο σημειακοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔ-2 και με γνωστούς παράγοντες κινδύνου της ΔΑ, συμβάλλοντας, επίσης, έμμεσα στην εμφάνιση της ΔΑ. Επομένως, η στοχευμένη παρέμβασή τους μπορεί να μειώσει την επιβάρυνση της νόσου για τον ασθενή και για το σύστημα υγείας, μέσω αποτελεσματικής και αποδοτικής γονιδιακής θεραπείας.

Αυτή η μελέτη είχε ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Πρώτον, μόνο δημοσιευμένες μελέτες στα αγγλικά συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, ενώ πιθανές μελέτες σε άλλες γλώσσες θα μπορούσαν να είχαν παραληφθεί. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες ήταν σε Ασιατικούς πληθυσμούς, επομένως η πιθανότητα απουσίας μελετών μειώνεται. Δεύτερον, η μετα-ανάλυση βασίστηκε κυρίως σε Ασιατικές μελέτες, ενώ συμπεριλήφθηκαν μόνο 2 μελέτες για Καυκάσιους πληθυσμούς, ενώ δεν εντοπίστηκε μελέτη από άλλο μέρος του κόσμου και ο αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν περιορισμένος. Κατά συνέπεια, αυτό μπορεί να εμποδίσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Η ανάλυση υπο-ομάδων με βάση την εθνικότητα των συμμετεχόντων και ο λόγος πιθανοτήτων δεν διέφερε σημαντικά. Τρίτον, οι συγχυτικοί εξωγενείς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και οι παράγοντες του τρόπου ζωής δεν λήφθηκαν υπόψη σε όλες τις μελέτες, καθώς μια μελέτη ταίριαζε με τους συμμετέχοντες ανά ηλικία και φύλο και μια άλλη μελέτη τους ταίριαζε κατά εθνικότητα και φύλο, αν και

η επίδραση στην έκφραση των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών μπορεί να είναι ήσσονος σημασίας. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό, ο λόγος πιθανοτήτων και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης των μελετών που συμπεριλήφθηκαν εκτιμήθηκαν με βάση την γονοτυπική κατανομή, καθώς αυτά τα δεδομένα δεν υπήρχαν σε όλες τις μελέτες. Παρά αυτούς τους περιορισμούς, αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έριξε φως στη συσχέτισης μεταξύ των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs1501299 και rs2241766 του γονιδίου ADIPOQ και του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ-2.

Συνοψίζοντας, η τρέχουσα μετα-ανάλυση παρέχει στοιχεία που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs1501299 και του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ-2, ενώ ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs2241766 δεν έδειξε συσχέτιση με την ανάπτυξη ΔΑ. Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, απαιτούνται περαιτέρω μεγαλύτερες και πιο αυστηρές μελέτες με διαφορετικούς εθνικούς πληθυσμούς για τη γενίκευση αυτών των ευρημάτων και την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ ΔΑ και γενετικής προδιάθεσης.

## **Η Δική μας Πειραματική Μελέτη<sup>101</sup>**

## 1. Υλικό και Μέθοδοι

### Σχεδιασμός της μελέτης και πληθυσμός στόχος

Η έρευνά μας αποτελεί μια μελέτη σύγκρισης δύο ομάδων ατόμων (case – control), 85 ασθενείς με ΣΔ-2 με ΔΑ (ομάδα ασθενών) και 71 ασθενείς με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ (ομάδα ελέγχου), ίδιου φύλου και φυλής. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη εξετάστηκαν στο Τμήμα Βυθού της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) από τον Ιανουάριο 2023 έως τον Ιούνιο 2023. Αυτή η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ) (Κωδικός Πρωτοκόλλου: 17835 και Ημερομηνία Έγκρισης: 20 Ιουλίου 2022). Επιπλέον, ελήφθη γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από όλους τους συμμετέχοντες πριν από την είσοδο στη μελέτη και όλα τα δεδομένα και τα δείγματα των συμμετεχόντων ήταν ανώνυμα.

Ο ΣΔ ορίστηκε σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ένωσης Διαβήτη (ADA), όπως περιεγραφήκαν παραπάνω. Κριτήρια αποκλεισμού της ομάδας των ασθενών αποτελούν:

- Το οφθαλμικό τραύμα
- Το οφθαλμικά νεοπλάσματα
- ΣΔ-1

Από την άλλη πλευρά, κριτήρια αποκλεισμού της ομάδας ελέγχου αποτελούν:

- Η ΔΑ, η διαβητική νεφροπάθεια και η διαβητική νευροπάθεια
- Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Η άνοια

Από τους συμμετέχοντες ελήφθησαν δημογραφικά και κλινικά δεδομένα, όπως το φύλο, η ηλικία, η ημερομηνία έναρξης και η διάρκεια του ΣΔ, η αντιδιαβητική θεραπεία (αντιδιαβητικά φάρμακα ή και ινσουλίνη), ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), το κάπνισμα σε πακέτα/έτος, η κατανάλωση αλκοόλ, τα επίπεδα HbA1c, η παρουσία ΑΥ, ΥΛΔ, καρδιαγγειακής νόσου, ΑΕΕ, αναιμίας, εγκυμοσύνης, νεφροπάθειας, προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καταρράκτη και άλλες συνοδές ιατρικές και οφθαλμολογικές παθήσεις. Η ΑΥ ορίστηκε σε όλους τους ασθενείς που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή ή εμφάνιζαν συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ)  $\geq 140$  mmHg

ή διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP)  $\geq 90$  mmHg. Η ΥΛΔ προσδιορίστηκε εάν ο ασθενής λάμβανε αντιλιπιδαιμική αγωγή ή είχε επίπεδα ολικής χοληστερόλης  $\geq 200$  mg/dl. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό, η νεφροπάθεια ορίστηκε στους συμμετέχοντες όταν τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) ήταν  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση:

- Οπτική Οξύτητα με την καλύτερη δυνατή διόρθωση στο οπτότυπο Snellen
- Βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία
- Μέτρηση της ΕΟΠ με τονόμετρο επιπέδωσης του Goldman
- Βυθοσκόπηση μετά από μυδρίαση.
- Σε περιπτώσεις, όπου κρίθηκε αναγκαίο, πραγματοποιήθηκε ΦΑ για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.
- Οπτική Τομογραφία Συνοχής (OCT) και OCT-Αγγειογραφία (OCT-A) πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς για να προσδιοριστεί η παρουσία ΔΟΩ.

Η ΔΑ διαγνώστηκε με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια ETDRS, όπως περιεγράφηκαν παραπάνω.

## Γενετικός έλεγχος

Από όλους τους συμμετέχοντες συλλέχθηκε δείγμα περιφερικού αίματος (περίπου 2 ml) σε σωλήνες με αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (Ethylene diamine tetraacetic acid – EDTA) ή αλλιώς εδετικό οξύ. Τα δείγματα παρέμειναν στην κατάψυξη στους -20 °C μέχρι να πραγματοποιηθεί ο γενετικός έλεγχος.

Ο γενετικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Το γονιδιωματικό DNA απομονώθηκε από τα δείγματα περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας το NucleoSpin Blood Kit (MACHERY-NAGEL GmbH & Co. KG, Düren, Γερμανία), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ποιότητα και η συγκέντρωση του καθαρισμένου DNA υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το φασματοφωτόμετρο NanoDrop 8000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA). Εν συντομία, η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism – PCR – RFLP) διεξήχθη για την ταυτοποίηση των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών. Το σύστημα της PCR αποτελούνταν από 5  $\mu$ L 2 X Master Mix (Kapa Biosystems, Wilmington, MA, ΗΠΑ), 10 ng γονιδιωματικού DNA, 0,2  $\mu$ M εκκινητή και 0,2  $\mu$ M ανάστροφου εκκινητή (Eurofins Ge-nomics AT GmbH, Βιέννη, Αυστρία).

Για το σημειακό πολυμορφισμό rs11558538, η ενίσχυση της PCR έγινε με ένα αρχικό βήμα μετουσίωσης στους 94 °C για 5 λεπτά, στη συνέχεια 30 κύκλους μετουσίωσης στους 94°C για 30 δευτερόλεπτα, ακολουθούμενη από ανόπτηση στους 62 °C για 30 δευτερόλεπτα, επέκταση στους 72 °C για 30 δευτερόλεπτα και παραμονή στους 72 °C για άλλα 4 λεπτά. Τα προϊόντα της PCR υποβλήθηκαν σε πέψη με EcoR V στους 37°C για 1 ώρα σε 10 $\mu$ L ρυθμιστικού διαλύματος H, το οποίο περιείχε 2  $\mu$ L προϊόντος PCR, 1  $\mu$ L ρυθμιστικού διαλύματος 10X H, 6,75  $\mu$ L διπλής απόσταξης H<sub>2</sub>O και 0,25 περιοριστικών ενζύμων (TaKaRa, Biotechnology Ιαπωνία). Τα προϊόντα που υπέστησαν πέψη με ένζυμο απομονώθηκαν σε γέλη αγαρόζης 2% και τα θραύσματα οπτικοποιήθηκαν σε υπεριώδες φως. Τα προϊόντα της PCR μήκους 307 bp, τα οποία αντιπροσωπεύουν το αλληλόμορφο C, υπέστησαν πέψη σε δύο τμήματα 259 bp και 48 bp, τα οποία αντιπροσωπεύουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο T. Οι αλληλουχίες των εκκινητών ήταν οι εξής: Εμπρός 5' TGATGGTGTGTCACCTCTTCTCTG 3', Αντίστροφη 5' ATTTGGGCAGATCATGGTCACTTG 3'.



Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs4885322, ο γονότυπος πραγματοποιήθηκε με ειδική PCR για αλληλόμορφα. Οι αλληλουχίες των εκκινητών ήταν οι εξής: Συνήθης αντίστροφη: 5' TTTCTAATACTTTCAATCCACA 3', Εμπρός A αλληλόμορφο: 5' TATTGAG-TTAGTGAGTAGAAAATAA 3', και εμπρός αλληλόμορφο G: 5' TATTGAGTTAGTGAG-TAGAAAATAG 3'.<sup>102</sup>

## Στατιστική ανάλυση

Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας περιγραφική στατιστική. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσοι με διατεταρτημοριακό εύρος και οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες και ποσοστά. Στη συνέχεια, διεξήχθη ανάλυση case – control για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ. Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η συσχέτιση των σημειακών πολυμορφισμών και της ανάπτυξης ΔΑ, προσαρμόζοντας τις μεταβλητές του φύλου και της ηλικίας. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως λόγοι πιθανοτήτων (Odds Ratio – OR), μαζί με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval – CI).

Όλοι οι σημειακοί γενετικοί πολυμορφισμοί αναλύθηκαν με βάση τρία γενετικά μοντέλα:

- (1) αθροιστικό μοντέλο (αυξήσεις κινδύνου ανά επιπλέον αλληλίο κίνδυνο, π.χ. για τον πολυμορφισμό rs4885322: AA = 0, AG ή GA = 1, GG = 2)
- (2) κυρίαρχο (ένα ή δύο αντίγραφα του αλληλίου κινδύνου έχουν την ίδια επίδραση στο αποτέλεσμα, π.χ. AG/GG έναντι AA)
- (3) υπολειπόμενο (απαιτούνται και τα δύο αλληλία κινδύνου για να επηρεάσουν το αποτέλεσμα, π.χ. GG έναντι AG/AA)

Η συσχέτιση μεταξύ σημειακών γενετικών πολυμορφισμών και του τύπου της ΔΑ (ΜΠΔΑ έναντι ΠΔΑ) εξετάστηκε μεταξύ των συμμετεχόντων με ΔΑ και χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης και παρόμοια γενετικά μοντέλα (προσθετικά, κυρίαρχα, υπολειπόμενα), όπως περιεγράφηκε παραπάνω.

Επίσης, πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση ευαισθησίας με αποκλεισμό των συμμετεχόντων με ακραίες τιμές ΔΜΣ (<18,5 ή >40 kg/m<sup>2</sup>) για να αξιολογηθεί η σταθερότητα των αποτελεσμάτων.

Τέλος, για να διερευνηθεί η επίδραση των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών στη διάρκεια της ΔΑ, δημιουργήθηκαν καμπύλες αθροιστικού κινδύνου και πραγματοποιήθηκαν λογαριθμικές δοκιμασίες για να συγκριθούν μεταξύ τους οι καμπύλες διαφορετικών γονοτύπων.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα STATA (έκδοση: 16.1). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν η τιμή  $p < 0,05$ .

## 2. Αποτελέσματα

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ και με ΣΔ-2 και ΔΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν τα 74 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν τα 69 έτη. Η διάρκεια του ΣΔ-2 στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν τα 14 έτη, ενώ η διάρκεια του ΣΔ-2 στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν τα 21 έτη. Τα επίπεδα HbA1c στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν 6,5%, ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν 6,9%. Μάλιστα, ινσουλινοθεραπεία χρησιμοποιούσε σχεδόν το 10% των ατόμων της ομάδας ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ, ενώ ινσουλινοθεραπεία χρησιμοποιούσε πάνω από το 40% των ατόμων της ομάδας των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ. Στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ σχεδόν το 75% είχε ΜΠΔΑ και πάνω από το 60% είχε ΔΟΩ.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για το φύλο, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, τη χειρουργική επέμβαση καταρράκτη ή την παρουσία γλαυκώματος, ΑΥ, ΥΛΔ, καρδιαγγειακής νόσου, ΑΕΕ, αναιμίας, νεφροπάθειας, υποθυρεοειδισμού και καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (τιμή  $p \geq 0,05$ ). Η ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ παρουσίασε χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας, μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ-2, συχνότερη θεραπεία με ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα HbA1c ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Τα αποτελέσματα του γενετικού ελέγχου παρουσιάζονται, επίσης, στον Πίνακα 10 και όλα βρίσκονταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg. Στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ, η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου rs4885322 και η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου rs11558538 ήταν αυξημένες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Ωστόσο, η παρουσία του ομόζυγου γονότυπου rs4885322 και η παρουσία του ομόζυγου γονότυπου rs11558538 και στις δύο ομάδες ήταν σπάνια.

**Πίνακας 10.** Περιγραφικά χαρακτηριστικά και γονότυποι των συμμετεχόντων των ομάδων ασθενών (ΔΑ) και ελέγχου (ΣΔ χωρίς ΔΑ). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσος [διατεταρτημόριο εύρος] ή απόλυτος αριθμός (%).

| <b>Μεταβλητή</b>         | <b>ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ<br/>n = 71 (45.5%)</b> | <b>ΣΔ-2+ΔΑ<br/>n = 85(54.5%)</b> | <b>Συνολικά<br/>n = 156 (100%)</b> | <b>P-<br/>value</b> |
|--------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Θήλυ                     | 28 (39.4%)                              | 26 (30.6%)                       | 54 (34.6%)                         | 0.25                |
| Ηλικία (έτη)             | 74 [67 - 80]                            | 69 [65 - 74]                     | 72 [65.3 - 77]                     | 0.01                |
| ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ) | 27.7 [25.7 - 30.4]                      | 27.8 [25.9 - 30.3]               | 27.7 [25.7 - 30.3]                 | 0.95                |
| Διάρκεια ΣΔ (έτη)        | 14 [6 - 18]                             | 21 [13.5 - 29]                   | 17 [10 - 26.75]                    | <0.01               |
| HbA1c (%)                | 6.5 [6.1 - 7]                           | 6.9 [6.3 - 7.2]                  | 6.7 [6.2 - 7.1]                    | 0.01                |
| ΜΠΔΑ                     | -                                       | 63 (74.1%)                       | -                                  |                     |
| Διάρκεια ΔΑ (έτη)        | -                                       | 12 [7 - 18]                      | -                                  |                     |
| ΔΟΩ                      | -                                       | 61 (71.8%)                       | -                                  |                     |
| PRP                      | -                                       | 19 (22.4%)                       | 19 (12.17%)                        |                     |
| Ενδοϋαλοειδικές ενέσεις  | -                                       | 65 (76.5%)                       | 65 (41.66%)                        |                     |
| PPV                      | -                                       | 19 (22.4)                        | 19 (12.17)                         |                     |
| Εγχείρηση καταρράκτη     | 29 (40.8%)                              | 40 (47.1%)                       | 69 (44.2%)                         | 0.44                |
| Γλαύκωμα                 | 11 (15.5%)                              | 19 (22.4%)                       | 30 (19.2%)                         | 0.28                |
| Αντιδιαβητικά δισκία     | 70 (98.6%)                              | 65 (76.5%)                       | 135 (86.5%)                        | <0.01               |
| Θεραπεία με ινσουλίνη    | 7 (9.9%)                                | 35 (41.2%)                       | 42 (26.9%)                         | <0.01               |
| ΑΥ                       | 57 (80.3%)                              | 67 (78.8%)                       | 124 (79.5%)                        | 0.82                |
| Καπνιστές                | 47 (66.2%)                              | 56 (65.9%)                       | 103 (66%)                          | 0.97                |
| Κάπνισμα (πακέτα/έτη)    | 31 [0 - 65]                             | 41 [0 - 64.5]                    | 36 [0 - 65]                        | 0.59                |

|               |            |            |             |      |
|---------------|------------|------------|-------------|------|
| Κατανάλωση    |            |            |             |      |
| αλκοόλ        | 14 (19.7%) | 14 (16.5%) | 28 (17.9%)  | 0.60 |
| Καρδιαγγειακή |            |            |             |      |
| νόσος         | 27 (38%)   | 40 (47.1%) | 67 (42.9%)  | 0.26 |
| AEE           | 4 (5.6%)   | 6 (7.1%)   | 10 (6.4%)   | 0.72 |
| ΥΛΔ           | 49 (69%)   | 70 (82.4%) | 119 (76.3%) | 0.05 |
| rs4885322     |            |            |             |      |
| AA            | 55 (77.5)  | 49 (57.6)  | 104 (66.7)  | 0.03 |
| AG            | 15 (21.1)  | 34 (40)    | 49 (31.4)   | 0.03 |
| GG            | 1 (1.4)    | 2 (2.4)    | 3 (1.9)     |      |
| rs11558538    |            |            |             |      |
| CC            | 64 (90.1)  | 64 (75.3)  | 128 (82.1)  | 0.05 |
| CT            | 7 (9.9)    | 20 (23.5)  | 27 (17.3)   | 0.05 |
| TT            | 0 (0)      | 1 (1.2)    | 1 (0.6)     |      |

---

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι γενετικές αναλύσεις του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs4885322 του ενζύμου UCHL3 και του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs11558538 του ενζύμου HNMT στις ομάδες με ΣΔ και ΔΑ και με ΣΔ χωρίς ΔΑ, με βάση διάφορα γενετικά μοντέλα. Πρώτα απ' όλα, όσον αφορά το σημειακό πολυμορφισμό rs4885322, η παρουσία του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου αυξάνει τον κίνδυνο ΔΑ κατά 2,04 φορές και η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική ( $p\text{-value} = 0,04$ ). Επιπλέον, στο επικρατές γενετικό μοντέλο (AG+GG vs AA) ο κίνδυνος ΔΑ είναι αυξημένος κατά 123% και το αποτέλεσμα είναι επίσης στατιστικά σημαντικό ( $p\text{-value} = 0,03$ ). Αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν στατιστικά σημαντικές, όταν εξαιρούνται οι ακραίες τιμές ΔΜΣ ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Η παρουσία του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs11558538 σχετίζεται με 3,27 φορές αυξημένο κίνδυνο ΔΑ και το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό ( $p\text{-value} = 0,01$ ). Επίσης, στο επικρατές γενετικό μοντέλο (CT+TT vs CC) ο κίνδυνος ΔΑ είναι αυξημένος κατά 231%, ενώ η σύγκριση των αλληλόμορφων (φυσιολογικού – μεταλλαγμένου) υπογραμμίζει έναν αυξημένο κίνδυνο ΔΑ κατά 205% και οι δύο αυτές συσχετίσεις είναι στατιστικά σημαντικές ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Στην πραγματικότητα, αυτές οι συσχετίσεις παραμένουν, επίσης, στατιστικά σημαντικές, όταν εξαιρούνται οι ακραίες τιμές ΔΜΣ ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Επιπλέον, η συσχέτιση των σημειακών γενετικών πολυμορφισμών rs4885322 και rs11558538 με την ανάπτυξη ΠΔΑ εξετάστηκε σε διάφορα γενετικά μοντέλα (Πίνακας 13). Ωστόσο, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των παραπάνω πολυμορφισμών και της εμφάνισης ΠΔΑ σε οποιοδήποτε γενετικό μοντέλο ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

Στα διαγράμματα 5 και 6, διερευνήθηκε ο αθροιστικός κίνδυνος της ΔΑ σε συνδυασμό με τη διάρκεια του ΣΔ για τους σημειακούς γονιδιακούς πολυμορφισμούς rs11558538 και rs4885322. Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του αθροιστικού κινδύνου στις ομάδες ασθενών και ελέγχου για τους παραπάνω σημειακούς γονιδιακούς πολυμορφισμούς ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

**Πίνακας 12.** Γενετικές αναλύσεις των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών  
rs4885322 και rs11558538 σχετικά με την ανάπτυξη ΔΑ

|                   | <b>OR (95% CI)</b> | <b>P-value</b> |
|-------------------|--------------------|----------------|
| <b>rs4885322</b>  |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 2.04 (1.03, 4.04)  | 0.04           |
| GG vs AA+AG       | 1.35 (0.10, 18.00) | 0.82           |
| AG+GG vs AA       | 2.23 (1.07, 4.64)  | 0.03           |
| G vs A            | 1.87 (0.98, 3.55)  | 0.06           |
| <b>rs11558538</b> |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 3.27 (1.27, 8.39)  | 0.01           |
| TT vs CC+CT       | -                  | -              |
| CT+TT vs CC       | 3.31 (1.27, 8.61)  | 0.01           |
| T vs C            | 3.05 (1.24, 7.52)  | 0.02           |

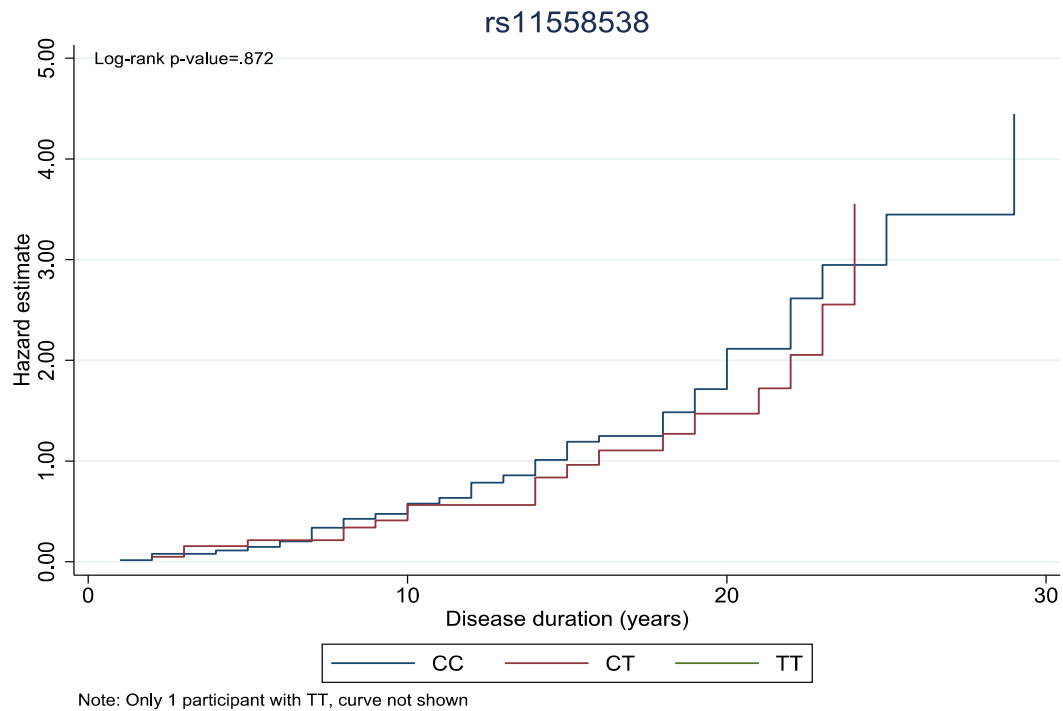


**Πίνακας 12 (Συνέχεια).** Γενετικές αναλύσεις των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών rs4885322 και rs11558538 σχετικά με την ανάπτυξη ΔΑ, εξαιρώντας ακραίες τιμές του ΔΜΣ

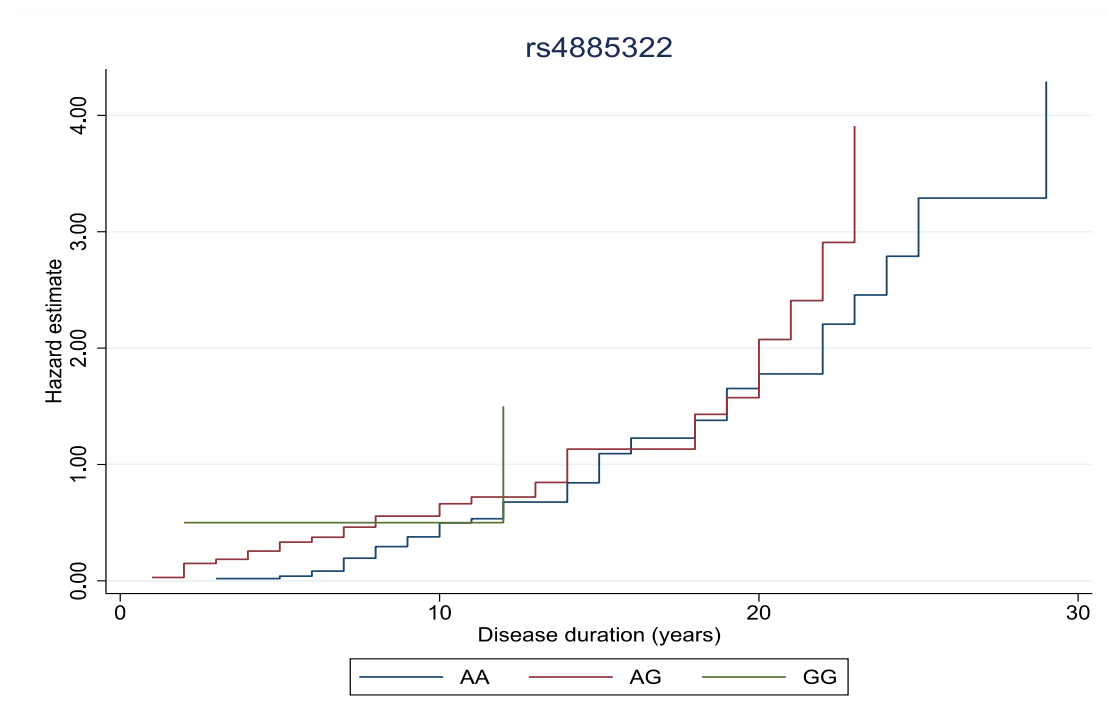
|                   | <b>OR (95% CI)</b> | <b>P-value</b> |
|-------------------|--------------------|----------------|
| <b>rs4885322</b>  |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 2.02 (1.01, 4.04)  | 0.05           |
| GG vs AA+AG       | 1.31 (0.10, 16.97) | 0.84           |
| AG+GG vs AA       | 2.22 (1.06, 4.67)  | 0.04           |
| G vs A            | 1.86 (0.97, 3.58)  | 0.06           |
| <b>rs11558538</b> |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 3.59 (1.34, 9.62)  | 0.01           |
| TT vs CC+CT       | -                  | -              |
| CT+TT vs CC       | 3.64 (1.34, 9.89)  | 0.01           |
| T vs C            | 3.36 (1.30, 8.67)  | 0.01           |

**Πίνακας 13.** Γενετικές αναλύσεις των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών  
rs4885322 και rs11558538 σχετικά με την ανάπτυξη ΠΔΑ

|                   | <b>OR (95% CI)</b> | <b>P-value</b> |
|-------------------|--------------------|----------------|
| <b>rs4885322</b>  |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 0.53 (0.19, 1.48)  | 0.225          |
| AG+GG vs AA       | 0.55 (0.18, 1.64)  | 0.283          |
| G vs A            | 0.60 (0.24, 1.51)  | 0.279          |
| <b>rs11558538</b> |                    |                |
| Ανά αλληλίο       | 0.56 (0.17, 1.86)  | 0.345          |
| CT+TT vs CC       | 0.57 (0.16, 2.00)  | 0.382          |
| T vs C            | 0.58 (0.18, 1.85)  | 0.360          |



**Διάγραμμα 5.** Αθροιστικός κίνδυνος της ΔΑ σε σχέση με τη διάρκεια του ΣΔ με βάση το σημειακό γενετικό πολυμορφισμό rs11558538, στο οποίο δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ομοζυγωτών CC και των ετεροζυγωτών CT.



**Διάγραμμα 6.** Αθροιστικός κίνδυνος της ΔΑ σε σχέση με τη διάρκεια του ΣΔ σύμφωνα με το σημειακό γονιδιακό πολυμορφισμό rs4885322, στο οποίο δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ομοζυγωτών CC, των ετεροζυγωτών CT και των ομοζυγωτών TT.

### 3. Συζήτηση

Η ΔΑ είναι η συχνότερη και σοβαρότερη οφθαλμική επιπλοκή του ΣΔ, αλλά οι ακριβείς αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί της δεν έχουν διευκρινιστεί. Σήμερα, περίπου το 1/3 των ατόμων με ΣΔ (420 εκατομμύρια άτομα) εμφανίζει σημεία ΔΑ, δηλαδή 140 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Επιπλέον, το 10% των ασθενών με ΔΑ, δηλαδή 14 εκατομμύρια άτομα ανά τον κόσμο, εμφανίζουν σημαντική έκπτωση της όρασης λόγω των επιπλοκών της ΔΑ. Έτσι, η ΔΑ αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης σε ηλικίες 20 – 75 ετών στον δυτικό κόσμο. Επί του παρόντος, οι διαθέσιμες θεραπείες της ΔΑ δεν είναι απολύτως επαρκείς για την πρόληψη ή και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου της ΔΑ είναι η διάρκεια του ΣΔ και ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος. Έχουν αναγνωριστεί και άλλοι μείζονος σημασίας παράγοντες κινδύνου της ΔΑ, όπως η ΑΥ, η ΥΛΔ, η παχυσαρκία, η καρδιαγγειακή νόσος, το ΑΕΕ, η νεφροπάθεια, το κάπνισμα, η εγκυμοσύνη, η αναιμία και η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Ο επιπολασμός της ΔΑ ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών φυλών και έχει παρατηρηθεί σημαντική διακύμανση στον κίνδυνο της ΔΑ μεταξύ των ατόμων με ΣΔ. Η πολυπλοκότητα και η ετερογένεια της ΔΑ μπορεί να εξηγηθεί μέσα από ενδογενείς, γενετικούς παράγοντες, όπως γονιδιακές μεταλλάξεις και ανώμαλη έκφραση γονιδίων, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΑ. Μέχρι σήμερα, από γενετικές μελέτες σάρωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS) έχουν αναγνωριστεί 65 γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΔΑ. Αυτά τα γονίδια συμμετέχουν σε σημαντικές βιολογικές διεργασίες του κυττάρου, όπως η δράση της ινσουλίνης, η αγγειογένεση, η νευρογένεση, η φλεγμονή, η λιπογένεση και η αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λευκοκυττάρων.

Στη μελέτη μας, επιλέξαμε να ασχοληθούμε με δύο γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δράση της ινσουλίνης στο κύτταρο και απαντώνται συχνότερα στη βιβλιογραφία. Το πρώτο ένζυμο, το UCHL3, αποτελεί μια υδρολάση του C-τελικού άκρου της ουβικουΐτινης. Η

ουβικουϊτίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες και αποτελεί ρυθμιστικό μόριο για την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών και τη μετα-μεταφραστική τροποποίησή τους. Το ένζυμο UCHL3 αφαιρεί την ουβικουϊτίνη από τις πρωτεΐνες και ρυθμίζει τα ενδοκυττάρια επίπεδα ουβικουϊτίνης. Αυτό το ένζυμο προάγει τη δράση της ινσουλίνης στο κύτταρο και τη διατήρηση της ακεραιότητας του αμιβληστροειδούς, ακόμα και σε συνθήκες στρες.

Το δεύτερο ένζυμο, το HNMT, καταλύει τον τερματισμό της δράσης της ισταμίνης ως νευροδιαβιβαστή στο ΚΝΣ και στους οφθαλμούς. Αυτό το ένζυμο συμμετέχει στη δράση της ινσουλίνης στο κύτταρο μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα της και στην ομοιοστασία των κυττάρων του αμιβληστροειδούς.

Στη μελέτη μας, στοχεύσαμε να διερευνήσουμε τη συσχέτιση του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs4885322 του ενζύμου UCHL3 και του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs11558538 του ενζύμου HNMT με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ σε έναν ελληνικό πληθυσμό (Καυκάσια φυλή) με ΣΔ-2. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ και οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν ίδιου φύλου και φυλής, ώστε να εξουδετερώνονται αυτοί οι εξωγενείς συγχυτικοί παράγοντες. Επίσης, οι συμμετέχοντες των δύο ομάδων παρουσίαζαν όλοι ΣΔ-2 (ομάδα ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ – ομάδα ελέγχου ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ), προκειμένου η σύγκρισή τους να πραγματοποιηθεί κάτω από το ίδιο υπόβαθρο νόσου.

Ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν τα 74 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν τα 69 έτη. Η διάρκεια του ΣΔ-2 στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν τα 14 έτη, ενώ η διάρκεια του ΣΔ-2 στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν τα 21 έτη. Τα επίπεδα HbA1c στην ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ ήταν 6,5%, ενώ στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ ήταν 6,9%. Μάλιστα, ινσουλινοθεραπεία χρησιμοποιούσε σχεδόν το 10% των ατόμων της ομάδας ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ, ενώ ινσουλινοθεραπεία χρησιμοποιούσε πάνω από το 40% των ατόμων της ομάδας των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ. Στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ σχεδόν το 75% είχε ΜΠΔΑ και πάνω από το 60% είχε ΔΟΩ.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για γνωστούς παράγοντες κινδύνου της ΔΑ (η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η χειρουργική επέμβαση καταρράκτη, η ΑΥ, η ΥΛΔ, η καρδιαγγειακή νόσος, το ΑΕΕ, η αναιμία, η νεφροπάθεια. Η ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ παρουσίασε χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας, μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ-2, συχνότερη θεραπεία με ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα HbA1c.

Στην ομάδα των ασθενών με ΣΔ-2 και ΔΑ, η συχνότητα του ετερόζυγου γονότυπου του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs4885322 και η συχνότητα του άλλου ετερόζυγου γονότυπου του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs11558538, ήταν αυξημένες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ. Ωστόσο, η παρουσία του ομόζυγου γονότυπου του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs4885322 και η παρουσία του άλλου ομόζυγου γονότυπου του σημειακού γενετικού πολυμορφισμού rs11558538 και στις δύο ομάδες ήταν αριθμητικά σπάνια.

Από τα αποτελέσματά μας, φάνηκε ότι ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs4885322 του ενζύμου UCHL3 αυξάνει 2,23 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ. Οι Sheu et al. μελέτησαν, επίσης, τη συσχέτιση αυτού του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΑ σε κινεζικό πληθυσμό με ΣΔ-2 και παρουσίασαν 1,6 φορές αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.<sup>77</sup> Είναι η πρώτη φορά στη βιβλιογραφία που αυτός ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός διερευνάται σε σχέση με την ανάπτυξη ΔΑ σε Καυκάσιο πληθυσμό με ΣΔ-2 και παρουσιάζεται αυξημένος κίνδυνος ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ-2. Παρά αυτή τη συσχέτιση, οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς. Προτείνεται ότι ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs4885322 επηρεάζει την έκφραση του γονιδίου του ενζύμου UCHL3 και διαταράσσει την ισορροπία των επιπέδων ουβικουϊτίνης εντός του κυττάρου, με συνέπεια να διαταράσσεται η σηματοδότηση της ινσουλίνης, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία.

Επιπλέον, ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs11558538 του ενζύμου HNMT σχετίζεται με την ανάπτυξη ΔΑ, αυξάνοντας 3,27 φορές τον κίνδυνο ΔΑ στα ευρήματά μας. Οι Sharma et al. (2019) έδειξαν στη μελέτη τους ότι ο

σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs11558538 του ενζύμου HNMT αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΔΑ σε κινεζικό πληθυσμό με ΣΔ-2.<sup>70</sup> Αυτή είναι, επίσης, η πρώτη φορά στη βιβλιογραφία που αυτός ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός εξετάζεται σε σχέση με τη ΔΑ σε Καυκάσιο πληθυσμό με ΣΔ-2. Προτείνεται ότι ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs11558538 προκαλεί μειωμένη δραστηριότητα του εκφραζόμενου ενζύμου HNMT και αύξηση των επιπέδων της ισταμίνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της σηματοδότησης του υποδοχέα της ινσουλίνης και υπεργλυκαιμία. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν τη θεωρία ότι γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεση της ΔΑ και ρίχνουν φως στους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς.

Παρά τα αποτελέσματα της μελέτης, θα πρέπει να υπογραμμιστούν ορισμένοι περιορισμοί. Το σχετικά μικρό μέγεθος των συμμετεχόντων περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων. Πέρα από αυτό, ο μικρός αριθμός ασθενών με Παραγωγική ΔΑ ήταν ανεπαρκής για να αποσαφηνίσει μια πιθανή συσχέτιση.

Με βάση τα ευρήματα της μελέτης μας, ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs4885322 του ενζύμου UCHL3 και ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs11558538 του ενζύμου πιθανώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΔΑ και, μελλοντικά, ως θεραπευτικοί στόχοι για την πρόληψη της εμφάνισης της ΔΑ σε άτομα με ΣΔ-2 και για την αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΔΑ και για την προστασία της όρασης των ασθενών με ΣΔ-2.



## Συμπεράσματα

Η Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) αποτελεί τη σοβαρότερη οφθαλμική επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και τη συχνότερη αιτία τύφλωσης σε άτομα ηλικίας 20 – 75 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες. Σήμερα, περίπου το 1/3 των ατόμων με ΣΔ (420 εκατομμύρια άτομα) εμφανίζει σημεία ΔΑ, δηλαδή 140 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και έχει αποδειχθεί ότι γενετικοί παράγοντες, με συχνότερους και σοβαρότερους τους γενετικούς πολυμορφισμούς των ενζύμων UCHL3 και HNMT, συμβάλλουν στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της ΔΑ. Το ένζυμο UCHL3 αποτελεί μια υδρολάση του C-τελικού άκρου της ουβικουΐτινης, που αφαιρεί την ουβικουΐτινη από τις πρωτεΐνες και προάγει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη λιπογένεση, συμβάλλοντας επομένως στη διατήρηση του αμφιβληστροειδούς σε συνθήκες στρες. Μια μελέτη σε Ασιατικό πληθυσμό διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του σημειακού γονιδιακού πολυμορφισμού rs4885322 (A>G) του γονιδίου του UCHL3 και του κινδύνου ΔΑ. Το ένζυμο HNMT καθοδηγεί τον τερματισμό της δράσης της ισταμίνης στο ΚΝΣ και συμμετέχει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και αυτός με τη σειρά του ενεργοποιεί ποικίλες κυτταρικές οδούς σηματοδότησης. Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ του rs11558538 του γονιδίου του HNMT και του κινδύνου ΔΑ.

Ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs4885322 του ενζύμου UCHL3 συσχετίζεται με 2,23 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ, πιθανώς λόγω μειωμένης έκφρασης του ενζύμου UCHL3 και διαταραχής της δράσης της ινσουλίνης. Ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs11558538 του ενζύμου HNMT σχετίζεται με 3,27 φορές ενισχυμένο κίνδυνο ΔΑ, πιθανώς λόγω μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου HNMT και διαταραχής της δράσης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Οι δύο σημειακοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔ-2 λόγω απώλειας του προστατευτικού ρόλου αυτών των ενζύμων κατόπιν μεταλλάξεων. Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα της νόσου και την αλληλεπίδραση γενετικών και εξωγενών παραγόντων, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς και με διαφορετικές φυλές, προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω η ακριβής συσχέτιση αυτών των σημειακών γονιδιακών πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ.

## Περίληψη

### Σκοπός

Μετά την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, επελέγησαν δύο σημειακοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί rs4885322 του ενζύμου UCHL3 και rs11558538 του ενζύμου HNMT, ως οι συχνότεροι και σημαντικότεροι, και διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) σε Έλληνες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ-2).

### Μέθοδοι

Το υλικό μας περιλάμβανε 71 ασθενείς με ΣΔ-2 χωρίς ΔΑ (ομάδα ελέγχου) και 85 ασθενείς με ΣΔ-2 και ΔΑ (ομάδα ασθενών), ίδιας φυλής και φύλου. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε συλλογή των δημογραφικών και κλινικών δεδομένων των ασθενών και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε γενετικός έλεγχος για τους ανωτέρω σημειακούς γονιδιακούς πολυμορφισμούς. Η στατιστική ανάλυση υλοποιήθηκε μέσω του προγράμματος STATA v.16.1.

### Αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας ασθενών και της ομάδας ελέγχου ( $p\text{-value} \geq 0,05$ ) ως προς τη. Η επίδραση του αλληλίου του πολυμορφισμού rs488532 αυξάνει τον κίνδυνο ΔΑ στους ασθενείς με ΣΔ-2 κατά 2,04 φορές. Επίσης, στο επικρατές γενετικό μοντέλο ο κίνδυνος ΔΑ στους ασθενείς με ΣΔ-2 είναι αυξημένος κατά 123% ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Επιπλέον, η παρουσία του αλληλίου του πολυμορφισμού rs11558538 αυξάνει τον κίνδυνο ΔΑ στους ασθενείς με ΣΔ-2 κατά 3,27 φορές. Επίσης, στο επικρατές γενετικό μοντέλο ο κίνδυνος ΔΑ στους ασθενείς με ΣΔ-2 είναι αυξημένος κατά 231 ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

### Συμπεράσματα

Ο σημειακός γενετικός πολυμορφισμός rs4885322 του ενζύμου UCHL3 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ, πιθανώς λόγω μειωμένης έκφραση του ενζύμου UCHL3 και διαταραχής της σηματοδότησης της ινσουλίνης. Ο σημειακός γονιδιακός πολυμορφισμός rs11558538 του ενζύμου HNMT σχετίζεται με ενισχυμένο κίνδυνο ΔΑ, περίπου κατά 3 φορές, πιθανώς λόγω μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου HNMT και διαταραχής της σηματοδότησης του υποδοχέα της ινσουλίνης.

## **Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)**

### **Purpose**

After searching the relevant literature, two-point gene polymorphisms rs4885322 of the UCHL3 enzyme and rs11558538 of the HNMT enzyme were selected as the most frequent and significant, and the possible association between the risk of developing diabetic retinopathy (DR) in Greek patients with type 2 diabetes (T2DM) was investigated.

### **Methods**

Our material included 71 patients with T2DM without DR (control group) and 85 patients with T2DM and DR (patient group), of the same race and gender. Initially, the demographic and clinical data of the patients were collected and then they underwent a complete ophthalmological examination. Subsequently, genetic testing for the above point gene polymorphisms was performed. The statistical analysis was implemented using the STATA v.16.1 program.

### **Results**

No statistically significant differences were observed between the patient group and the control group ( $p\text{-value} \geq 0.05$ ) in terms of. The effect of the rs488532 polymorphism allele increases the risk of AD in patients with DM-2 by 2.04 times. Also, in the dominant genetic model, the risk of AD in patients with DM-2 is increased by 123% ( $p\text{-value} < 0.05$ ). In addition, the presence of the rs11558538 polymorphism allele increases the risk of AD in patients with DM-2 by 3.27 times. Also, in the dominant genetic model, the risk of AD in patients with DM-2 is increased by 231 ( $p\text{-value} < 0.05$ ).

### **Conclusions**

The UCHL3 gene polymorphism rs4885322 is associated with an increased risk of AD, possibly due to reduced UCHL3 expression and impaired insulin signaling. The HNMT gene polymorphism rs11558538 is associated with an increased risk of AD, approximately 3-fold, possibly due to reduced HNMT activity and impaired insulin receptor signaling.

## Βιβλιογραφία

1. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care*. 2018;41(January):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002
2. Flint A, Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL. 2). doi:10.2337/dc11-s215
3. Teoh H, Home P, Leiter LA. Should A1C targets be individualized for all people with diabetes?: Arguments for and against. *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL. 2). doi:10.2337/dc11-s217
4. Skamagas M, Breen TL, LeRoith D. Update on diabetes mellitus: Prevention, treatment, and association with oral diseases. *Oral Dis*. 2008;14(2):105-114. doi:10.1111/j.1601-0825.2007.01425.x
5. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):25-40. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.001
6. Harris AG, Letourneau LR, Greeley SAW. Monogenic diabetes: The impact of making the right diagnosis. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):558-567. doi:10.1097/MOP.0000000000000643
7. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. Different Diabetes Types. *HHS Public Acces*. 2021;63(10):2040-2048. doi:10.1007/s00125-020-05211-7.The
8. Lawal M. Management of diabetes mellitus in clinical practice. *Br J Nurs*. 2008;17(17):1106-1113. doi:10.12968/bjon.2008.17.17.31109
9. Lawrence JM. Women with diabetes in pregnancy: Different perceptions and expectations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):15-24. doi:10.1016/j.bpobgyn.2010.10.003
10. Bansal A, Simmons RA. Epigenetics and developmental origins of diabetes: Correlation or causation? *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2018;315(1):E15-E28. doi:10.1152/ajpendo.00424.2017
11. Chatterjee R, M. Venkat Narayan K. Putting Evidence for Diabetes Care into Practice. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(6):406-415. doi:10.2174/157339911797579197
12. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus - Present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*.

- 2012;8(4):228-236. doi:10.1038/nrendo.2011.183
13. Dhatariya K, Mustafa OG, Rayman G. Safe care for people with diabetes in hospital. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(1):21-27. doi:10.7861/clinmed.2019-0255
  14. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:162-167. doi:10.1016/j.diabres.2016.06.018
  15. Faka A, Ntafla LM, Chalkias C, Panagiotakos DB. Geographical variation in diabetes mellitus prevalence rates in Greece. *Rev Diabet Stud*. 2023;19(2):62-70. doi:10.1900/RDS.2023.19.62
  16. Dunn TB. Life after pancreas transplantation: Reversal of diabetic lesions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(1):73-79. doi:10.1097/MOT.0000000000000045
  17. Krinock MJ, Singhal NS. Diabetes, stroke, and neuroresilience: looking beyond hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):78-98. doi:10.1111/nyas.14583
  18. Echouffo-Tcheugui JB, Dagogo-Jack S. Preventing diabetes mellitus in developing countries. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):557-562. doi:10.1038/nrendo.2012.46
  19. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011. doi:10.1155/2011/761950
  20. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and anti-inflammatory effects of exercise in diabetic patients. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/941868
  21. Ikegami H, Hiromine Y, Noso S. Insulin-dependent diabetes mellitus in older adults: Current status and future prospects. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(8):549-553. doi:10.1111/ggi.14414
  22. Araki A. Individualized treatment of diabetes mellitus in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. Published online 2024:1257-1268. doi:10.1111/ggi.14979
  23. Popoviciu MS, Paduraru L, Nutas RM, et al. Diabetes Mellitus Secondary to Endocrine Diseases: An Update of Diagnostic and Treatment Particularities. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16). doi:10.3390/ijms241612676

24. Zietz B, Buechler C, Kobouch K, et al. 基因的改变NIH Public Access. *Diabet Med.* 2019;8(1):1-7. doi:10.1016/j.acvd.2009.10.001
25. Johnson EL. Glycemic variability in type 2 diabetes mellitus: Oxidative stress and macrovascular complications. *Adv Exp Med Biol.* 2013;771:139-154. doi:10.1007/978-1-4614-5441-0\_13
26. Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, et al. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1-23. doi:10.3390/medicina58081030
27. Bădescu S V., Tătaru C, Kobylinska L, et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016;9(2):120-125.
28. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(2):179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7
29. Brown J, Ceysens G, Boulvain M. Exercise for pregnant women with pre-existing diabetes for improving maternal and fetal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(12). doi:10.1002/14651858.CD012696.pub2
30. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
31. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies - EASO can lead the way. *Obes Facts.* 2017;10(5):483-492. doi:10.1159/000480525
32. Riddle MC. Glycemic control and cardiovascular mortality. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(2):104-109. doi:10.1097/MED.0b013e3283446b7e
33. Riddell MC, Davis EA, Mayer-Davis EJ, Kahkoska A, Zaharieva DP. Advances in Exercise and Nutrition as Therapy in Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(S2):S131-S142. doi:10.1089/dia.2021.2509
34. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH, et al. HHS Public Access. 2018;1863(5):1026-1036. doi:10.1016/j.bbadis.2017.01.016.Dynamics

35. Fuentes-Antrás J, Picatoste B, Ramírez E, Egido J, Tuñón J, Lorenzo Ó. Targeting metabolic disturbance in the diabetic heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1). doi:10.1186/s12933-015-0173-8
36. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110708. doi:10.1016/j.biopha.2020.110708
37. Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, Bennett PH. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: Facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(10):616-622. doi:10.1038/nrendo.2016.105
38. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med*. 2022;22(2):112-116. doi:10.7861/clinmed.2021-0792
39. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13(January):1-8. doi:10.3389/fendo.2022.1077669
40. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2020;12(8):1322-1325. doi:10.1111/jdi.13480
41. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). doi:10.3390/ijms19061816
42. Ulbig MW, Kollias AN. Diabetische Retinopathie: Frühzeitige Diagnostik und Effiziente Therapie. *Dtsch Arztebl*. 2010;107(5):75-84. doi:10.3238/arztebl.2010.0075
43. Liu Y, Wu N. Progress of nanotechnology in diabetic retinopathy treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1391-1403. doi:10.2147/IJN.S294807
44. Jenkins AJ, Joglekar M V., Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):159-195. doi:10.1900/RDS.2015.12.159
45. Chen SN, Chen SJ, Wu TT, Wu WC, Yang CH, Yang CM. Refining vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(12):3659-3670. doi:10.1007/s00417-023-06134-w
46. Balasopoulou A, Kokkinos P, Pagoulatos D, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe - saving Treatments. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):1. doi:10.4103/ijo.IJO

47. Azab N, Abdel-Aziz T, Ahmed A, El-deen IM. Correlation of serum resistin level with insulin resistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Saudi Chem Soc.* 2016;20(3):272-277. doi:10.1016/j.jscs.2012.07.003
48. Saw M, Wong VW, Ho I Van, Liew G. New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye.* 2019;33(12):1842-1851. doi:10.1038/s41433-019-0494-z
49. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. *Nutrients.* 2022;14(6):1-19. doi:10.3390/nu14061252
50. Li H, Liu X, Zhong H, et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2023;23(1):1-9. doi:10.1186/s12886-023-03118-6
51. Kashim RM, Newton P, Ojo O. Diabetic retinopathy screening: A systematic review on patients' non-attendance. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1). doi:10.3390/ijerph15010157
52. Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: A perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1367-1378. doi:10.2147/CIA.S297494
53. Al-Shabrawey M, Zhang W, McDonald D. Diabetic retinopathy: Mechanism, diagnosis, prevention, and treatment. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/854593
54. Le HG, Shakoor A. Diabetic and Retinal Vascular Eye Disease. *Med Clin North Am.* 2021;105(3):455-472. doi:10.1016/j.mcna.2021.02.004
55. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022;13(December):1-16. doi:10.3389/fimmu.2022.1055087
56. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(12):1257-1270. doi:10.1080/14712598.2018.1545836
57. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):431-



455. doi:10.1016/j.ecl.2021.05.005
58. Gholami Chahkand MS, Esmaeilpour Moallem F, Qezelgachi A, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2023;20(6):1-13. doi:10.1177/14791641231197114
  59. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega ÁL. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/4940825
  60. Preiss D, Logue J, Sammons E, et al. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. *NEJM Evid.* 2024;3(8). doi:10.1056/evidoa2400179
  61. Kaaja R. Vascular complications in diabetic pregnancy. *Thromb Res.* 2011;127(SUPPL. 3):S53-S55. doi:10.1016/S0049-3848(11)70015-9
  62. Szeto SK, Lai TY, Vujosevic S, et al. Optical coherence tomography in the management of diabetic macular oedema. *Prog Retin Eye Res.* 2024;98(June 2023):101220. doi:10.1016/j.preteyeres.2023.101220
  63. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SY, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(12). doi:10.1002/14651858.CD012110.pub2
  64. Lin K-Y, Hsih W-H, Lin Y-B, Wen C-Y, Chang T-J. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1322-1325. doi:10.1111/jdi.13480
  65. Xie Z, Xiao X. Novel biomarkers and therapeutic approaches for diabetic retinopathy and nephropathy: Recent progress and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(November):1-12. doi:10.3389/fendo.2022.1065856
  66. Gomułka K, Ruta M. The Role of Inflammation and Therapeutic Concepts in Diabetic Retinopathy—A Short Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2). doi:10.3390/ijms24021024
  67. Castellanos-Canales D, Fawzi AA. Global challenges in the management of diabetic retinopathy in women with pre-gestational diabetes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(7):711-713. doi:10.1111/ceo.14173
  68. Ahearn BE, Nguyen H, Sohn JH. Proliferative Diabetic Retinopathy Requiring Vitrectomy Over Clinic Management During COVID-19: Impact of Delayed Care. *Korean J Ophthalmol.* 2023;37(4):292-298. doi:10.3341/kjo.2022.0147

69. Sugiyama T, Yanagisawa-Sugita A, Tanaka H, et al. Different incidences of diabetic retinopathy requiring treatment since diagnosis according to the course of diabetes diagnosis: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):1-10. doi:10.1038/s41598-023-37551-w
70. Sharma A, Valle ML, Beveridge C, Liu Y, Sharma S. Unraveling the role of genetics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2019;33(4):534-541. doi:10.1038/s41433-019-0337-y
71. Sharma A, Valle ML, Beveridge C, Liu Y, Sharma S. Unraveling the role of genetics in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eye*. 2019;33(4):534-541. doi:10.1038/s41433-019-0337-y
72. Fan L, You H, Jiang X, et al. UCHL3 induces radiation resistance and acquisition of mesenchymal phenotypes by deubiquitinating POLD4 in glioma stem cells. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1). doi:10.1007/s00018-024-05265-5
73. Lee SY, Park SY, Lee SH, et al. The deubiquitinase UCHL3 mediates p300-dependent chemokine signaling in alveolar type II cells to promote pulmonary fibrosis. *Exp Mol Med*. 2023;55(8):1795-1805. doi:10.1038/s12276-023-01066-1
74. Wang W, Tang YA, Xiao Q, et al. Stromal induction of BRD4 phosphorylation Results in Chromatin Remodeling and BET inhibitor Resistance in Colorectal Cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1). doi:10.1038/s41467-021-24687-4
75. Xie G, Lei B, Yin Z, Xu F, Liu X. CircMTA2 Drives Gastric Cancer Progression through Suppressing MTA2 Degradation via Interacting with UCHL3. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5). doi:10.3390/ijms25052817
76. Fang Y, Shen X. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolases: involvement in cancer progression and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(4):669-682. doi:10.1007/s10555-017-9702-0
77. Sheu WHH, Kuo JZ, Lee I Te, et al. Genome-wide association study in a Chinese population with diabetic retinopathy. *Hum Mol Genet*. 2013;22(15):3165-3173. doi:10.1093/hmg/ddt161
78. Kellermayer B, Polgar N, Pal J, et al. Association of myasthenia gravis with polymorphisms in the gene of histamine N-methyltransferase. *Hum Immunol*. 2013;74(12):1701-1704. doi:10.1016/j.humimm.2013.07.016
79. Kuo KT, Lin CH, Wang CH, et al. HNMT Upregulation Induces Cancer Stem Cell Formation and Confers Protection against Oxidative Stress through

- Interaction with HER2 in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1-19. doi:10.3390/ijms23031663
80. Kennedy MJ, Loehle JA, Griffin AR, et al. Association of the histamine N-methyltransferase C314T (Thr105Ile) polymorphism with atopic dermatitis in Caucasian children. *Pharmacotherapy*. 2008;28(12):1495-1501. doi:10.1592/phco.28.12.1495
  81. Abinaya GP, Iyashwarya BK, Veerabathiran R. Association of Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-analysis. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2024;13. doi:10.4103/gmit.gmit\_106\_23
  82. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi:10.3390/ijms18061321
  83. Al-Harithy RN, Al-Zahrani MH. The adiponectin gene, ADIPOQ, and genetic susceptibility to colon cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(1):176-180. doi:10.3892/ol.2011.443
  84. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-1063. doi:10.1002/cphy.c170046
  85. Baldelli S, Aiello G, Mansilla Di Martino E, Campaci D, Muthanna FMS, Lombardo M. The Role of Adipose Tissue and Nutrition in the Regulation of Adiponectin. *Nutrients*. 2024;16(15):1-34. doi:10.3390/nu16152436
  86. Elsalem L, Alfaqih MA, Bashir S Al, et al. Genetic variation in the ADIPOQ gene and serum adiponectin increase the risk of bladder cancer. *J Appl Biomed*. 2022;20(3):106-113. doi:10.32725/jab.2022.012
  87. Nascimento H, Vieira E, Coimbra S, et al. Adipokine gene single-nucleotide polymorphisms in Portuguese obese adolescents: Associations with plasma concentrations of adiponectin, resistin, IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ . *Child Obes*. 2016;12(4):300-313. doi:10.1089/chi.2015.0235
  88. Han Q, Geng W, Zhang D, Cai G, Zhu H. ADIPOQ rs2241766 Gene Polymorphism and Predisposition to Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res*. 2020;2020:5158497. doi:10.1155/2020/5158497
  89. Irgam K, Reddy BS, Hari SG, Banapuram S, Reddy BM. The genetic susceptibility profile of type 2 diabetes and reflection of its possible role related to reproductive dysfunctions in the southern Indian population of Hyderabad. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):1-13. doi:10.1186/s12920-021-01129-0

90. Sikhayeva N, Bolatov A, Zholdybayeva E, Akhmetollayev I, Iskakova A. Association of ADIPOQ Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes and Obesity Risk in the Kazakh Population: A Case–Control and Population-Based Study. *Genes (Basel)*. 2024;15(6). doi:10.3390/genes15060669
91. Montesanto A, Bonfigli AR, Crocco P, et al. Genes associated with Type 2 Diabetes and vascular complications. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(2):178-196. doi:10.18632/aging.101375
92. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
93. Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14(1):1-5. doi:10.1186/1471-2288-14-45
94. Gouliopoulos N, Siasos G, Bouratzis N, et al. Polymorphism analysis of ADIPOQ gene in Greek patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(3):326-331. doi:10.1080/13816810.2021.2015787
95. Choe EY, Wang HJ, Kwon O, et al. Variants of the adiponectin gene and diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2013;62(5):677-685. doi:10.1016/j.metabol.2012.11.005
96. Aioanei CS, Ilies RF, Bala C, et al. The role of adiponectin and toll-like receptor 4 gene polymorphisms on non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. A casecontrol study in romanian caucasians patients. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2019;15(1):32-38. doi:10.4183/aeb.2019.32
97. Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, et al. Adiponectin gene polymorphism (G276T) and diabetic retinopathy in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(10):1158-1159. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01308.x
98. Sikka R, Raina P, Matharoo K, et al. TNF- $\alpha$  (g.-308 G > A) and ADIPOQ (g. + 45 T > G) gene polymorphisms in type 2 diabetes and microvascular complications in the region of Punjab (North-West India). *Curr Eye Res*. 2014;39(10):1042-1051. doi:10.3109/02713683.2014.892998
99. Li Y, Wu QH, Jiao ML, et al. Gene-environment interaction between adiponectin gene polymorphisms and environmental factors on the risk of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2015;6(1):56-66. doi:10.1111/jdi.12249

100. Flindris K, Markozannes G, Moschos M, Gazouli M, Christodoulou A, Tsilidis K, Kitsos G. The Association between ADIPOQ Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* 2024;60,1254. [https://doi.org/ 10.3390/medicina60081254](https://doi.org/10.3390/medicina60081254)
101. Flindris K, Lagkada V, Christodoulou A, Gazouli M, Moschos M, Markozannes G, Kitsos G. Investigation of UCHL3 and HNMT Gene Polymorphisms in Greek Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. *Biomedicines* 2025;13,341. [https://doi.org/ 10.3390/biomedicines13020341](https://doi.org/10.3390/biomedicines13020341)
102. Dai C. and DBH Single-Nucleotide Polymorphisms with Parkinson ' s Disease in a Northern Chinese Population. Published online 2021:1689-1695.