

Συνδυαστικά μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1: Πού βρισκόμαστε σήμερα;

Μ. Γραμματίκη¹

Μ. Αϊβαλιώτης²

Κ. Κώτσα¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από αυξανόμενο επιπολασμό και αλλαγή στην ηλικία εμφάνισης της νόσου. Καταβάλλεται συνεχής προσπάθεια, τόσο για την πρόληψη, όσο και για τη θεραπεία της νόσου. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, η γενετική προδιάθεση, οι μεταβολικές παράμετροι, περιβαλλοντικά ερεθίσματα και οι επιγενετικοί μηχανισμοί θεωρούνται ξεχωριστά κομμάτια του παζλ που συνθέτει την παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Τα νεότερα δεδομένα υποδηλώνουν ότι όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν ο ένας τον άλλον με τρόπους που δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα τελευταία χρόνια, έχει σημειωθεί πρόοδος στον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένων σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει των αυτοαντισωμάτων, μεταβολικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου, γενετικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου αλλά και της καλύτερης κατανόησης των επιγενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένειά του. Αυτά τα σκορ έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική αξία όταν μελετώνται χωριστά, αλλά δεν έχουν καταφέρει να αναγνωρίσουν με ακρίβεια τους μελλοντικούς ασθενείς σε πληθυσμιακό επίπεδο. Σε αυτή την ανασκόπηση, συνοψίζονται τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις διαθέσιμες μεθόδους για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ενώ παράλληλα γίνεται αναφορά στην ανάπτυξη συνδυασμένων μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου που θα μπορούσαν να εκτιμήσουν με ακρίβεια και έγκαιρα τον κίνδυνο ενός ατόμου για εμφάνιση της νόσου.

¹ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α΄ Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

² Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ

Συντομογραφίες

ABRS: Autoantibody Risk Score – Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου βάσει των Αυτοαντισωμάτων

AUC: Area Under the Curve

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

DNA: Deoxyribonucleic Acid

DPTRS: Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score

FDA: Food and Drug Administration

GRS: Genetic Risk Score – Γενετικό Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου

GWAS: Genome-Wide Association Studies – μελέτες ευρείας ανάλυσης ανθρώπινου γονιδιώματος

HLA: Human Leucocyte Antigen – Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας

miRNA: microRibonucleic Acid

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test – από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

SNPs: Single nucleotide polymorphisms – Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί

ΣΔτ1: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

ΣΔτ2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

CTLA-4 gene: Cytotoxic T-lymphocyte – Associated antigen 4 gene

IFIH1 gene: Interferon Induced with Helicase C domain 1 gene

IL2RA gene: Interleukin-2 receptor alpha chain gene

INS gene: insulin gene

PTPN22 gene: Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor type 22 gene

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος η οποία προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ιν-

σουλίνης. Ο ΣΔτ1 αναφερόταν στο παρελθόν ως μια ασθένεια που διαγιγνώσκονταν κυρίως σε παιδιά και εφήβους. Τα σημερινά δεδομένα έχουν αλλάξει δραματικά την οπτική μας όσον αφορά την κορύφωση της επίπτωσης της νόσου. Σύμφωνα με τις τελευταίες αναφορές της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη, το 62% όλων των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔτ1 για το έτος 2022 αφορούσε άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω.¹ Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με ΣΔτ1 σημαίνει ότι ο συνολικός επιπολασμός του ΣΔτ1 είναι υψηλότερος στους ενήλικες από ό,τι στα παιδιά. Ανεξάρτητα όμως από την ηλικία της διάγνωσης του ΣΔτ1, όταν και θα παρατηρηθούν δυσγλυκαμία και κλινικά συμπτώματα, στα άτομα αυτά η ορομετατροπή πιθανότατα ξεκινά πολύ νωρίτερα, με την εμφάνιση του πρώτου θετικού αυτοαντισώματος (Εικόνα 1).²

Η αυτοανοσία είναι το σημείο-κλειδί για την απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τα χαρακτηριστικά για τον ΣΔτ1 αυτοαντισώματα προϋπάρχουν της εμφάνισης δυσγλυκαιμίας και συμπτωμάτων. Η ανίχνευση τέτοιων κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων αυξάνει αναπόφευκτα τον κίνδυνο ενός ατόμου για εκδήλωση ΣΔτ1.

Ο ΣΔτ1 έχει πολύ ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Σταθερές και βάσιμες ενδείξεις της ισχυρής αυτής γενετικής προδιάθεσης αποτελούν οι μελέτες παρατήρησης που αντικατοπτρίζουν τον υψηλό επιπολασμό της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους (έως 50%).³ Οι παραλλαγές στα γονίδια του μείζονος



Εικόνα 1. Τα στάδια του ΣΔτ1.

συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II (HLA τάξης II) θεωρούνται οι κύριοι γενετικοί τόποι ευαισθησίας για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Ωστόσο, το «παράδοξο πρόληψης», όπου ακόμη και εκείνοι που διατρέχουν τον υψηλότερο γενετικό κίνδυνο ασθένειας είναι πιο πιθανό να μην αναπτύξουν μελλοντικά την ασθένεια παρά να την αναπτύξουν, ισχύει και για γονοτύπους HLA τάξης II υψηλού κινδύνου. Η συνεχιζόμενη έρευνα σχετικά με τη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ΣΔτ1 έχει διευρυνθεί και μέχρι σήμερα έχουν επιβεβαιωθεί επιπλέον παραλλαγές τόσο στα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (HLA τάξης I) όσο και σε περισσότερους από 60 γενετικούς τόπους που δεν σχετίζονται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας και αυξάνουν τη γενετική προδιάθεση εμφάνισης της νόσου.⁴ Επιπλέον, μελέτες ευρείας ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος (GWAS) παρείχαν πρόσφατα στοιχεία για αρκετούς νέους τόπους που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως δείκτες ευαισθησίας και βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα.⁵

Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔτ1 δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από γενετικούς παράγοντες. Όταν άτομα από περιοχές χαμηλής επίπτωσης ΣΔτ1 μεταναστεύουν σε μέρη με υψηλή επίπτωση, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ΣΔτ1 από αυτά που θα έπρεπε να έχουν σύμφωνα με την καταγωγή τους. Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποστηρίξει την ύπαρξη αρκετών μη γενετικών παραγόντων που θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΔτ1.⁶ Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων θεωρείται κρίσιμη για την «πυροδότηση» της αυτοανοσίας και την πρόκληση της ορομετατροπής. Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες καταφέρνουν να επηρεάσουν την έκφραση των γονιδίων μέσω επιγενετικών μηχανισμών, ανοίγοντας τον δρόμο για ένα ακόμη πεδίο έρευνας.

Μέχρι σήμερα, η αναγνώριση των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης ΣΔτ1 βασίζεται κυρίως στα γενετικά/φαινοτυπικά/κλινικά χαρακτηριστικά τους και στην παρακολούθηση βιοχημικών δεικτών και δεικτών αυτοανοσίας. Με σκοπό να βελτιωθούν οι μέθοδοι έγκαιρης αναγνώρισης των ατόμων που αντιμετωπίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χρη-

σιμοποιήθηκαν δεδομένα από προοπτικές μελέτες παρατήρησης για τη δημιουργία ενός μεταβολικού σκορ αξιολόγησης κινδύνου,⁷ ενώ ταυτόχρονα σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί και προς την ανάπτυξη γενετικών σκορ αξιολόγησης κινδύνου (GRS – Genetic Risk Score). Στον τομέα της πρόληψης, η εξάλειψη των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΔτ1 και η αντιστροφή των επιγενετικών τροποποιήσεων που ευνοούν την έναρξη της αυτοανοσίας σε άτομα που εκτίθενται σε αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχουν επίσης προταθεί ως πεδία έρευνας.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις πιο πρόσφατα χρησιμοποιημένες μεθόδους για την αξιολόγηση του κινδύνου ΣΔτ1 και να συζητήσει πόσο κοντά είμαστε στην ανάπτυξη συνδυασμένων μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου που θα μπορούσαν να εκτιμήσουν με ακρίβεια και έγκαιρα τον κίνδυνο ενός ατόμου για ΣΔτ1.

Σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει της αυτοανοσίας

Η ανοσολογική καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος βρίσκεται στο κέντρο της παθοφυσιολογίας του ΣΔτ1. Πολλαπλά αυτοαντισώματα [αυτοαντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GADA), αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης (IA-2A), αυτοαντισώματα έναντι του μεταφορέα ψευδαργύρου ZnT8 (ZnT8A)] είναι γνωστά ως σχετιζόμενα με την ασθένεια και η ανίχνευσή τους τοποθετεί ένα άτομο σε ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1.

Η ηλικία έναρξης της αυτοανοσίας, η εμφάνιση δεύτερου θετικού αυτοαντισώματος και ο τύπος του αυτοαντισώματος που εμφανίζεται δεύτερο έχουν θεωρηθεί γνωστοί τροποποιητές του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 και της εξέλιξης του ΣΔτ1 από το στάδιο 1 στο στάδιο 3.⁸ Παιδιά που παρουσιάζουν δύο θετικά αυτοαντισώματα αλλά εξακολουθούν να είναι νορμογλυκαιμικά (στάδιο 1) έχουν 5ετή και 10ετή κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής νόσου (στάδιο 3) περίπου 44% και 70%, αντίστοιχα, ενώ ο κίνδυνος να εμφανίσουν τη νόσο γενικά στη ζωή τους προσεγγίζει το 100%.⁹

Μέχρι πρόσφατα, η θετικότητα των αυτοαντισωμάτων ήταν η μόνη που είχε σημασία, καθώς αυτά τα αυτοαντισώματα χρησιμοποιούνταν ως διχότομες μεταβλητές. Η υπόθεση ότι ο συνδυασμός της ύπαρξης πολλαπλών αυτοαντισωμάτων και των επιπέδων των αντισωμάτων αυτών, θα μπορούσε να ενισχύσει περαιτέρω την πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔτ1, οδήγησε στην ιδέα ενός Σκορ Αξιολόγησης Κινδύνου βάσει των Αυτοαντισωμάτων (Autoantibody Risk Score – ABRs) που θα μπορούσε να προβλέψει τον ΣΔτ1 με μεγαλύτερη ακρίβεια. Αυτό το σκορ προέκυψε από έρευνα σε συγγενείς ασθενών με ΣΔτ1 στους οποίους ανιχνευόταν τουλάχιστον ένα αυτοαντίσωμα. Το ABRs αναπτύχθηκε με βάση τόσο τη θετικότητα/αρνητικότητα για την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων όσο και τα επίπεδα των πέντε μετρούμενων αυτοαντισωμάτων.¹⁰ Το ABRs ήταν εξαιρετικά προγνωστικό για την εμφάνιση ΣΔτ1 [HR 2,72 95% CI (2,23 έως 3,31), $p < 0,001$]. Κατά την εκτίμηση του 3ετούς κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1, η AUC της προγνωστικής ικανότητας του ABRs ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την AUC της προγνωστικής ικανότητας του αριθμού των θετικών αυτοαντισωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια ($p < 0,05$), όχι όμως και στα 3 χρόνια.¹⁰ Όταν αξιολογήθηκαν σε ένα δευτερεύον σκορ μόνο τα επίπεδα των πέντε μετρούμενων αυτοαντισωμάτων, φάνηκε ότι και αυτό ήταν από μόνο του ισχυρά προγνωστικό για ΣΔτ1 ($p < 0,001$) πριν και μετά τη στάθμιση για τη θετικότητα ή την αρνητικότητα των αυτοαντισωμάτων.¹⁰

Η μελέτη ενός άλλου μοντέλου εκτίμησης κινδύνου ΣΔτ1 οδήγησε σε αντίστοιχα συμπεράσματα σχετικά με την παρακολούθηση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων σε άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο. Στο μοντέλο αυτό συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, τον γενετικό κίνδυνο του ατόμου βάσει του HLA αλληλοτύπου, της ηλικίας της ορομετατροπής και των αυτοαντισωμάτων IAA, GADA και IA-2A.¹¹ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χρήση των επιπέδων των μετρούμενων αυτοαντισωμάτων προσδίδει στο μοντέλο μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ (C index = 0,76) έναντι της θετικότητας/αρνητικότητας των αυτοαντισωμάτων (C index = 0,72).¹¹

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα αυτοαντισωμάτων αντιπροσωπεύουν τελικά μια συνεχή και όχι διχότομη μετα-

βλητή και περιλαμβάνουν χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες πέρα από τη θετικότητα ή την αρνητικότητα τους. Εάν μελλοντική έρευνα ανακαλύψει νέα αυτοαντισώματα που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1, τότε θα μπορούσε να αναπτυχθεί ένα τροποποιημένο ABRs προκειμένου να ενισχυθεί η προγνωστική δύναμη τέτοιων μοντέλων.

Μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου

Εκτός από τους γενετικούς, τους επιγενετικούς παράγοντες και την αυτοανοσία, μεταβολικές παράμετροι έχουν επίσης θεωρηθεί ως προβλεπτικές για την εμφάνιση ΣΔτ1. Οι παράμετροι αυτές προέκυψαν ως αποτέλεσμα μελετών πρόληψης του ΣΔτ1, σχεδιασμένες να αξιολογούν εάν διαφορετικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την κλινική εμφάνιση του διαβήτη σε άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΣΔτ1.¹²⁻¹⁴ Τέτοιες παράμετροι είναι η πρωινή τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας, τα επίπεδα c-πεπτιδίου πλάσματος νηστείας, τα επίπεδα γλυκόζης και c-πεπτιδίου μετά από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test – OGTT), η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Με βάση στοιχεία από τη Diabetes Prevention Trial–Type 1 (DPT-1),⁷ οι ερευνητές ανέπτυξαν και στη συνέχεια επιβεβαίωσαν την εγκυρότητα και τη χρησιμότητα ενός μεταβολικού σκορ αξιολόγησης κινδύνου για εμφάνιση ΣΔτ1. Οι μεταβλητές οι οποίες έδειξαν σημαντική συσχέτιση με μελλοντικό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1 και συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου είναι η ηλικία, ο λογάριθμος του ΔΜΣ, τα αθροίσματα των επιπέδων της γλυκόζης από 30 έως 120 λεπτά μετά την OGTT, τα αθροίσματα των επιπέδων του c-πεπτιδίου από 30 έως 120 λεπτά μετά την OGTT και ο λογάριθμος των επιπέδων c-πεπτιδίου νηστείας. Στο τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο Diabetes Prevention Trial–Type 1 Risk Score (DPTRS).⁷

$$DPTRS = (1,57 \times \log BMI) - (0,06 \times \text{ηλικία}) + [0,81 \times \log (\text{άθροισμα επιπέδων γλυκόζης από 30 έως 120 min}) \div 100] - [0,85 \times \log (\text{άθροισμα επιπέδων c-πεπτιδίου από 30 έως 120 min}) \div 10] + [0,48 \times \log (\text{c-πεπτίδιο νηστείας})]$$

Τα ευρήματα έδειξαν ότι όταν το DPTRS ήταν υψηλότερο από 9, ο επακόλουθος κίνδυνος εμφάνι-

σης ΣΔτ1 μέσα στα επόμενα 2 χρόνια ήταν εξαιρετικά υψηλός.⁷ Εάν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, τότε ένα πολύ υψηλό σκορ DPTRS > 9,00 θα μπορούσε να προσδιορίσει μια προκλινική κατάσταση του ΣΔτ1, αν όχι την ίδια τη νόσο. Σε μια μελέτη του 2013, ο συνδυασμός του ABRs με το DPTRS φάνηκε ότι μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1.¹⁰ Και αυτό γιατί όταν το ABRs και το DPTRS συμπεριλήφθηκαν μαζί σε ένα συνδυασμένο σκορ αξιολόγησης κινδύνου, υπήρξε βελτίωση στην ακρίβεια πρόβλεψης [AUC = 0,93 (0,88-0,98) στα 2 χρόνια, AUC = 0,91 (0,83-0,99) στα 3 χρόνια] σε σχέση με το ABRs μόνο του (διαφορά από ABRs $p < 0,001$ και $p < 0,01$ στα 2 και 3 χρόνια, αντίστοιχα) ή το DPTRS μόνο του (διαφορά από το DPTRS $p = 0,01$ και $p < 0,01$ στα 2 και 3 χρόνια, αντίστοιχα).¹⁰ Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο για την επιλογή των κατάλληλων ατόμων που θα μπορούσαν να συμμετέχουν σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές πρόληψης εμφάνισης του ΣΔτ1. Μας παρέχει επίσης και ένα χρήσιμο εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση μελλοντικών ασθενών εντός του «παραθύρου της ευκαιρίας» για να εφαρμόσουμε νέες στρατηγικές παρέμβασης για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης του ΣΔτ1.

Γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου

Ο ΣΔτ1 έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Γνωστές γενετικές παραλλαγές των γονιδίων DR και DQ του HLA τάξης II στο χρωμόσωμα 6, θεωρούνται υπεύθυνες για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1. Συγκεκριμένοι απλότυποι (DR3 και DR4-DQ8) πιστεύεται ότι ενέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. Και ενώ τα αλληλόμορφα των γονιδίων του HLA τάξης II ερμηνεύουν το 50% του κληρονομικού κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1, αρκετά αλληλόμορφα των γονιδίων του HLA τάξης I έχουν επίσης ανεξάρτητη συσχέτιση με την ανάπτυξη του ΣΔτ1.¹⁵ Επιπλέον, εκτός από τα γονίδια του HLA, οι μελέτες GWAS έχουν προσφέρει άφθονα στοιχεία ώστε να υποστηρίξουν τη συσχέτιση περισσότερων από 60 γενετικών τόπων –μη σχετιζόμενους με το HLA– με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Οι γενετικοί αυτοί τόποι βρίσκονται σε διάφορα γονίδια (INS, CTLA-4, RPTN22, IL2RA, IFIH1).¹⁶ Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν τη γενετική ετερογένεια και προσπαθούν να συμπληρώσουν το παζλ της γενετικής προ-

διάθεσης για ΣΔτ1. Για παράδειγμα, οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) που αφορούν στο γονίδιο της ινσουλίνης (INS) αντιπροσωπεύουν περίπου 10% της γενετικής προδιάθεσης του ΣΔτ1.

Το γεγονός ότι πλέον τα δεδομένα από γενετικές μελέτες είναι ευρέως διαθέσιμα σε συνδυασμό με το συνεχώς μειούμενο κόστος γονιδιακού ελέγχου κατέστησαν δυνατή την προσπάθεια ανάπτυξης GRS εμφάνισης ΣΔτ1.¹⁷ Ενώ οι πρώτες προσπάθειες κατέφεραν να κατατάξουν τα άτομα σε κατηγορίες χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κινδύνου, τα πιο πρόσφατα γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου έχουν καταφέρει να ποσοτικοποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 που σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια του HLA τάξης II, του HLA τάξης I και στους μη σχετιζόμενους με το HLA γενετικούς τόπους ενδιαφέροντος.

Προφανώς τα GRS θα είναι πολύ χρήσιμα στην έγκαιρη αναγνώριση ατόμων που ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Οι πρώτες αναφορές, από το 2012, έδειξαν ότι ένα GRS που βασιζόταν σε πληροφορίες για μεταλλάξεις σε αλληλόμορφα γονιδίων που δεν σχετιζόνταν με το HLA θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόγνωση του ΣΔτ1 αλλά όχι σε μεγάλο βαθμό.¹⁸ Αργότερα, όταν στο GRS προστέθηκαν πληροφορίες για SNPs των γονιδίων του HLA, αλλά και για άλλους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον ΣΔτ1, η δυνατότητα πρόβλεψης αυτών των μοντέλων ενισχύθηκε αρκετά. Στο αποτέλεσμα αυτό συνέβαλε και η χρήση μοντέλων στατιστικής ανάλυσης πολυμεταβλητής παλινδρόμησης.¹⁹⁻²⁰ Ωστόσο, η προγνωστική ισχύς των GRS μπορεί να διαφέρει ανάλογα με το αν αυτό εφαρμόζεται στον γενικό πληθυσμό ή σε άτομα υψηλού κινδύνου (δηλαδή, συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔτ1). Αυτό είναι πολύ σημαντικό, δεδομένου ότι περίπου το 90% αυτών που αναπτύσσουν ΣΔτ1 δεν έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό. Προς αναζήτηση απάντησης στην κατεύθυνση αυτή, η μελέτη TEDDY εφάρμοσε ένα GRS αποτελούμενο από 41 SNPs σε βρέφη χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ1, αλλά υψηλού κινδύνου βάσει HLA DR-DQ γονοτύπου. Με τη βοήθεια αυτού του GRS, οι ερευνητές κατέφεραν να εντοπίσουν εκείνα τα βρέφη που είχαν κίνδυνο για προοιμιατικό ΣΔτ1 >10% και σχεδόν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο από τα παιδιά που προσδιορίζονται ως ευπαθή μόνο από HLA γο-

νοτύπους υψηλού κινδύνου.²¹ Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η προγνωστική αξία των GRS σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης σημαντική. Το 2019, οι ερευνητές προσπάθησαν να δημιουργήσουν ένα νέο, βελτιωμένο GRS ενσωματώνοντας πληροφορίες για HLA αλληλόμορφα, για μη σχετιζόμενα με το HLA αλληλόμορφα και τις αλληλεπιδράσεις τους. Το σκορ αυτό ονομάζεται σήμερα “T1D GRS2” και περιλαμβάνει αναλυτικά 14 SNPs για απλοτύπους HLA DQA1-DQB1, 21 SNPs για γονίδια του HLA που δεν αντιπροσωπεύουν απλοτύπους DR-DQ και 32 μη σχετιζόμενους με το HLA τόπους. Η απόδοση πρόβλεψης εμφάνισης ΣΔτ1 στον γενικό πληθυσμό του T1D GRS2 ήταν καλύτερη από τα υπάρχοντα μέχρι τότε GRS και ήταν σχεδόν δύο φορές πιο αποτελεσματική από τον προσδιορισμό μόνο του HLA γονοτύπου.²²

Επιπλέον, τα GRS μπορούν να φανούν χρήσιμα και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των διαφορετικών τύπων σακχαρώδη διαβήτη. Η παχυσαρκία αυξάνεται στην παιδική ηλικία και στην πρώιμη ενήλικη ζωή μαζί με τη συχνότητα του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες. Επιπρόσθετα, όλο και περισσότεροι ασθενείς με ΣΔτ1 είναι παχύσαρκοι ή/και διαγιγνώσκονται στην ενήλικη ζωή. Οι παραπάνω λόγοι καθιστούν, σε μερικές περιπτώσεις, τη διάκριση μεταξύ ΣΔτ1 και ΣΔτ2 προβληματική. Η διακριτική ικανότητα ενός τέτοιου GRS που περιλαμβάνει πληροφορίες για 30 SNPs, τόσο σε HLA σχετιζόμενους όσο μη-HLA σχετιζόμενους γενετικούς τόπους, έχει περιγραφεί και μάλιστα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹⁶ Το ίδιο GRS ελέγχθηκε ως προς την ικανότητά του να διαφοροδιαγνώσει τον ΣΔτ1 από τον μονογονιδιακό διαβήτη.²³ Η διάκριση αυτή έχει κλινικές και επιστημονικές προεκτάσεις. Μπορεί να οδηγήσει σε πολύ διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (π.χ. κάποιοι υπότυποι MODY θεραπεύονται αποτελεσματικά με σουλφονυλουρίες) αλλά και σε ενδελεχή έρευνα για την αναγνώριση νέων de novo μεταλλάξεων υπεύθυνων για περιπτώσεις διαβήτη τύπου MODY καθώς η γενετική αιτία σε περίπου 20% των ασθενών με MODY παραμένει αδιευκρίνιστη. Το συγκεκριμένο GRS εφαρμόστηκε σε 1.963 ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΣΔτ1 και 805 ασθενείς με διαβήτη τύπου MODY. Τα αποτελέσματα του ελέγχου ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς

με MODY [mean GRS 0,231, 95% CI (0,228 έως 0,233)] σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔτ1 [0,279, 95% CI (0,278 έως 0,280), $p = 4 \times 10^{-136}$] επισημαίνοντας την εξαιρετική διακριτική ικανότητα αυτού του GRS μεταξύ ΣΔτ1 και διαβήτη τύπου MODY [ROC-AUC 0,87, 95% CI (0,86 έως 0,89)].²³ Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι τα GRS βελτιώνουν τη διαγνωστική ικανότητα παλαιότερων βιοχημικών δεικτών στη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων ΣΔ.

Περιβαλλοντικοί και επιγενετικοί παράγοντες

Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει διάφορους παράγοντες που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως «πυροδοτητές» της αυτοανοσίας του ΣΔτ1 ή να έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στην εμφάνισή του. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη διατροφή κατά τη νεογενική ηλικία, την πρόσληψη βιταμίνης D, τις λοιμώξεις, τους εμβολιασμούς, τους ρύπους και τις τοξίνες του περιβάλλοντος, τη μικροχλωρίδα του εντέρου και το εντερικό μικροβίωμα καθώς και τη γεωγραφική διαφοροποίηση.²⁴⁻²⁹

Από τις μελέτες αυτές έχει διαμορφωθεί η άποψη ότι όλοι οι παραπάνω παράγοντες, υπό ορισμένες συνθήκες, μπορούν να επηρεάσουν τα γενετικά προδιατεθειμένα άτομα και να δημιουργήσουν την τέλεια καταιγίδα για την έναρξη της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος.

Η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες επάγουν την αυτοανοσία στον ΣΔτ1 μέσω επιγενετικών μηχανισμών, που δεν έχουν διευκρινιστεί επακριβώς. Οι επιγενετικές αλλαγές, που ορίζονται ως σταθερές και κληρονομήσιμες αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση, χωρίς όμως να συμπεριλαμβάνουν αλλαγές στην αλληλουχία του DNA, θεωρούνται θεμελιώδης αιτία εμφάνισης αυτοάνοσων νοσημάτων γενικότερα, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔτ1.³⁰ Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί σημαντικές επιγενετικές τροποποιήσεις (μεθυλίωση DNA, τροποποιήσεις ιστόνης, ρύθμιση του miRNA) που σχετίζονται με την έκκριση ινσουλίνης και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1.

Η επιγενετική τροποποίηση που ανιχνεύεται πιο συχνά είναι η μεθυλίωση του DNA. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει διαφορετική κατάσταση μεθυλίωσης γονιδίων που σχετίζεται στενά με τον

ΣΔτ1,³¹⁻³³ όπως για παράδειγμα σταθερές διαφορές στη μεθυλίωση του DNA (μειωμένη ή αυξημένη μεθυλίωση των θέσεων CpG) μεταξύ ασθενών με ΣΔτ1 και μαρτύρων ή φορέων των απλοτύπων HLA τάξης II αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 και των μαρτύρων. Αυτές οι διαφορές έχουν βρεθεί κοντά στη θέση έναρξης της μεταγραφής του γονιδίου INS,³¹ εντός του εγγύς προαγωγέα του γονιδίου IL2RA,³² και στα κύρια γονίδια του HLA.³³

Οι πιο τρανταχτές αποδείξεις του ρόλου των επιγενετικών τροποποιήσεων στον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ1 είναι τα αποτελέσματα από μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους. Η διεισδυτικότητα της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι περίπου 50%,³ ενώ στα άτομα αυτά υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κατάσταση μεθυλίωσης του DNA.³⁰ Ωστόσο, η γνώση ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες πυροδοτούν την αυτοανοσία μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα δεν αρκεί. Η έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στον εντοπισμό των πιο σημαντικών περιβαλλοντικών πυροδοτητών, στον τρόπο επιτυχούς διαχείρισης των επιγενετικών μηχανισμών και στον τρόπο μείωσης ή καταστολής της ανοσολογικής απάντησης σε αυτούς.

Συζήτηση

Σήμερα, η έρευνα γύρω από τον ΣΔτ1 επικεντρώνεται σε προγράμματα πρόληψης και στην ανακάλυψη νέων θεραπειών. Τα δύο αυτά επιστημονικά πεδία αποτελούν πρόκληση τόσο όταν μελετώνται ξεχωριστά όσο και συνδυαστικά. Θα ήταν μάταιο να προσπαθήσουμε να εντοπίσουμε άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1 αν δεν προσπαθούσαμε να τα θεραπεύσουμε. Ομοίως, καμία αποτελεσματική θεραπεία δεν θα ήταν χρήσιμη αν δεν ξέραμε ποιον να θεραπεύσουμε εγκαίρως.

Ο προσδιορισμός του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ1 είναι απαραίτητος για τη θέσπιση κριτηρίων ένταξης σε κλινικές δοκιμές πρόληψης ΣΔτ1, καθώς τα άτομα που θα συμμετέχουν θα πρέπει να διατρέχουν επαρκή κίνδυνο για να δικαιολογήσουν την έκθεσή τους σε πειραματικές παρεμβάσεις, ειδικά εάν πρόκειται για παιδιά. Όταν θα είναι διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία για την αναστολή ή την αναστροφή της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, θα είναι επιτακτική ανάγκη να μπορούμε να ανιχνεύσουμε με απόλυτη βεβαιότητα τα άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1.

Τα άτομα με γενετική προδιάθεση εμφάνισης ΣΔτ1 θα εκτεθούν, αναπόφευκτα, σε επιβαρυντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σε ορισμένα από αυτά τα άτομα, η διαδικασία αυτοάνοσης καταστροφής των παγκρεατικών β-κυττάρων θα «πυροδοτηθεί» από επιγενετικούς μηχανισμούς. Ως αποτέλεσμα, θα ενταχθούν στο προσάδιο-1 του ΣΔτ1. Η ιατρική ακριβείας προσπαθεί να εντοπίσει τους συνδυασμούς γονοτύπου – επιγενετικών επιδράσεων που ενέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1. Προς την κατεύθυνση αυτή θα βοηθήσουν ο εντοπισμός νέων γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τον ΣΔτ1 μέσω μελετών GWAS και η καλύτερη κατανόηση των επιγενετικών μηχανισμών. Τα GRS έχουν την ικανότητα να εκτιμούν τον γενετικό κίνδυνο με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με τον απλό προσδιορισμό των HLA απλοτύπων. Καθώς αποκαλύπτεται το γενετικό υπόβαθρο του ΣΔτ1, τα GRS γίνονται πιο ενημερωμένα και αποκτούν μεγαλύτερη προγνωστική αξία.

Υπάρχει μια περίοδος, άλλοτε άλλης διάρκειας, από την εμφάνιση του πρώτου θετικού αυτοαντισώματος έως την εμφάνιση πολλαπλών θετικών αυτοαντισωμάτων. Αυτή η περίοδος θεωρείται ένα «παράθυρο ευκαιρίας» για την εφαρμογή παρεμβάσεων/θεραπειών που θα καθυστερούν ή ακόμα και θα αναστρέφουν τη νόσο. Τα ABRS έχουν αυξημένη προγνωστική ισχύ σε σύγκριση με τον απλό έλεγχο για θετικά ή αρνητικά αυτοαντισώματα. Ο συνδυασμός τους με μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου, τα οποία ενσωματώνουν κλασικούς μεταβολικούς δείκτες σε πιο σύγχρονα μοντέλα, μπορεί να αυξήσει την ικανότητα πρόβλεψης μελλοντικών ασθενών.

Τον Νοέμβριο του 2022, ο FDA ενέκρινε τη θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα teplizumab για άτομα με σταδίου 2 ΣΔτ1.³⁴ Έχοντας αποδείξει σε κλινικές μελέτες ότι καθυστερεί την εξέλιξη σε στάδιο 3 ΣΔτ1 –50 μήνες στην ομάδα του teplizumab έναντι 25 μήνες στην ομάδα του placebo [HR 0,41, 95% CI (0,22 έως 0,78), $p=0,0066$]³⁵ αποτελεί σήμερα τη μοναδική εγκεκριμένη θεραπεία και δείχνει τον δρόμο για την ανάπτυξη περισσότερων μορφών, πιο αποτελεσματικών, και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους σε στοχευμένες ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1.

Συμπερασματικά, είτε στοχεύουμε να αναγνωρίσουμε νωρίς τους μελλοντικούς ασθενείς με ΣΔτ1

σε επίπεδο πληθυσμού για τη στρατολόγησή τους σε μελέτες πρόληψης, είτε στοχεύουμε στη θεραπεία και αναστροφή της νόσου σε άτομα που θα αναπτύξουν ΣΔτ1 στο μέλλον, ο στόχος παραμένει ο ίδιος: να δημιουργήσουμε μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου για ΣΔτ1 με πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα που να μπορούν να εφαρμοστούν σε επίπεδο πληθυσμού. Αυτά τα μοντέλα θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον γενετικό κίνδυνο ενός ατόμου, το περιβαλλοντικό και επιγενετικό φορτίο, την κατάσταση των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1 και τον μεταβολικό κίνδυνο (Εικόνα 2). Με αυτόν τον τρόπο, η ιατρική ακριβείας θα οδηγήσει στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση του ΣΔτ1.

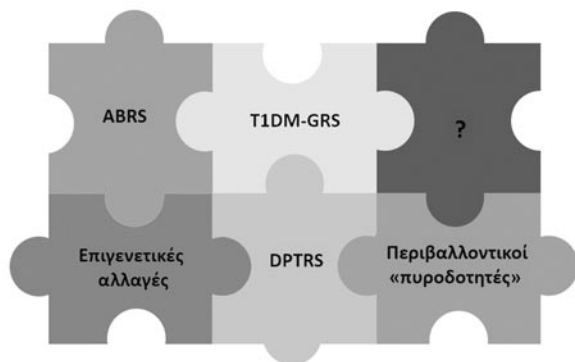
Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα γενετικό σκορ αξιολόγησης κινδύνου μπορεί στο μέλλον να είναι ένα εύκολο και φθινό εργαλείο στα χέρια των κλινικών ιατρών, θα μπορούσε να προταθεί η παρακολούθηση των αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με ΣΔτ1 σε συγκεκριμένα άτομα, σύμφωνα με το γενετικό τους προφίλ. Επιπλέον, θα μπορούσε να προταθεί η αποφυγή ορισμένων περιβαλλοντικών «πυροδοτητών» σε συγκεκριμένα άτομα με γενετική προδιάθεση για ΣΔτ1 και σύμφωνα με την κατάσταση της αυτοανοσίας τους, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ορομετατροπής και ανάπτυξης ΣΔτ1. Εάν, ωστόσο, προκύψει ορομετατροπή, ανεξάρτητα από τον αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο, θα μπορεί να εφαρμοστεί εγκαίρως η κατάλληλη θεραπεία για τον γονότυπο και την κατάσταση των αυτοαντισωμάτων του κάθε ατόμου—εάν είναι διαθέσιμη—για να καθυστερήσει ή ακόμα και να ανα-

στραφεί η νόσος. Και αυτό είναι ένα πεδίο γύρω από το οποίο αξίζει να συνεχιστεί και να ενταθεί η έρευνα όσων ασχολούνται με τον ΣΔτ1.

Abstract

Grammatiki M, Aivaliotis M, Kotsa K. Combined risk assessment models for Type 1 Diabetes Mellitus: Where do we stand today? Hellenic Diabetol Chron 2025; 1: 39-48.

Type 1 Diabetes Mellitus is characterized by increasing prevalence and change in the disease's incidence peak. Continuous effort is made for both prevention and cure of the disease. Autoimmune destruction of pancreatic β -cells, genetic predisposition, metabolic parameters that could serve as aggravating factors, environmental triggers and epigenetic mechanisms are considered separate pieces of the puzzle that composes the pathogenesis of T1DM. Emerging data suggest that all the abovementioned factors interact and influence one another in ways not fully understood. In recent years, progress has been made in identifying patients at increased risk of developing type 1 Diabetes Mellitus, using autoantibody risk scores, metabolic risk scores, genetic risk scores and better understanding of epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis of T1DM. These scores have predictive value when studied separately but have failed to accurately recognize future patients at population level. In this review, we summarize the most recent data regarding available methods for assessing the risk of T1DM and discuss how close we are to developing combined risk assessment models that could accurately and promptly estimate an individual's risk for T1DM.



Εικόνα 2. Το ιδανικό προτεινόμενο μοντέλο αξιολόγησης κινδύνου ΣΔτ1 προκύπτει από τον συνδυασμό των *ABRS* + *DPTRS* + *T1DM-GRS* + περιβαλλοντικών παραγόντων + επιγενετικών αλλαγών.

Βιβλιογραφία

1. *International Diabetes Federation*. Type 1 diabetes estimates in children and adults, 2022. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-reports/type-1-diabetes-estimates-in-children-and-adults/>
2. *Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419
3. *Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T.* Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 2008; 359: 2849-50. doi: 10.1056/NEJMc0805398
4. *Jerram ST, Leslie RD.* The genetic architecture of type 1 diabetes. *Genes (Basel)* 2017; 8: E209. doi: 10.3390/genes8080209
5. *Steck AK, Rewers MJ.* Genetics of type 1 diabetes. *Clin*

- Chem 2011; 57: 176-85. doi: 10.1373/clinchem.2010.148221
6. Jacobsen L, Schatz D. Current and future efforts toward the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016; 17 (Suppl. 22): 78-86. doi: 10.1111/pedi.12333
 7. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP; *Diabetes Type 1 TrialNet and Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Groups*. The development, validation, and utility of the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPT1RS). *Curr Diab Rep* 2015; 15: 49. doi: 10.1007/s11892-015-0626-1
 8. Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, et al; *TEDDY Study Group*. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care* 2020; 43: 2066-73. doi: 10.2337/dc19-2547
 9. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285
 10. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al; *Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group*. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 2615-20. doi: 10.2337/dc13-0425
 11. Ng K, Anand V, Stavropoulos H, et al; *T1D Study Group*. Quantifying the utility of islet autoantibody levels in the prediction of type 1 diabetes in children. *Diabetologia* 2023; 66: 93-104. doi: 10.1007/s00125-022-05799-y
 12. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group*. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3
 13. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068-76. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068
 14. *Diabetes Prevention Trial Type 1 Diabetes Study Group*. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1685-91. doi: 10.1056/NEJMoa012350
 15. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al; *Type 1 Diabetes Genetics Consortium*. HLA class I and genetic susceptibility to type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes* 2010; 59: 2972-9. doi: 10.2337/db10-0699
 16. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 2016; 39: 337-44. doi: 10.2337/dc15-1111
 17. Sharp SA, Weedon MN, Hagopian WA, Oram RA. Clinical and research uses of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50: 96-102. doi: 10.1016/j.cde.2018.03.009
 18. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. A strategy for combining minor genetic susceptibility genes to improve prediction of disease in type 1 diabetes. *Genes Immun* 2012; 13: 549-55. doi: 10.1038/gene.2012.36
 19. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2521-9. doi: 10.1007/s00125-014-3362-1
 20. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 1999; 48: 460-8. doi: 10.2337/diabetes.48.3.460
 21. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al; *TEDDY Study Group*. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: a prospective study in children. *PLoS Med* 2018; 15: e1002548. doi: 10.1371/journal.pmed.1002548
 22. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42: 200-7. doi: 10.2337/dc18-1785
 23. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 2094-99. doi: 10.2337/db15-1690
 24. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; 387: 2340-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
 25. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA* 2017; 318: 647-56. doi: 10.1001/jama.2017.9730
 26. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 227-41. doi: 10.1007/s11154-016-9403-y
 27. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 154-67. doi: 10.1038/nrendo.2015.218
 28. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1398-404. doi: 10.1038/nrendo.2015.218
 29. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM. Environmental risk factors and type 1 diabetes: past, present, and future. *Can J Diabetes* 2016; 40: 586-93. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.05.002
 30. Esposito S, Toni G, Tascini G, Santi E, Berlioli MG, Principi N. Environmental factors associated with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 592. doi: 10.3389/fendo.2019.00592
 31. Fradin D, Le Fur S, Mille C, et al. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS ONE* 2012; 7: e36278. doi: 10.1371/journal.pone.0036278
 32. Belot MP, Fradin D, Mai N, et al. CpG methylation changes within the IL2RA promoter in type 1 diabetes of childhood onset. *PLoS ONE* 2013; 8: e68093. doi: 10.1371/journal.pone.0068093
 33. Kindt ASD, Fuerst RW, Knoop J, et al. Allele-specific methylation of type 1 diabetes susceptibility genes. *J Autoimmun* 2018; 89: 63-74. doi: 10.1016/j.jaut.2017.11.008

34. *Keam SJ*. Teplizumab: first approval. *Drugs* 2023; 83: 439-45. doi: 10.1007/s40265-023-01847-y
35. *Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al*; *Type 1 Diabetes Trial-*

Net Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-13. doi: 10.1056/NEJMoa1902226

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Γενετικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου
Μεταβολικά σκορ αξιολόγησης κινδύνου
Σκορ αξιολόγησης κινδύνου βάσει της αυτοανοσίας

Keywords:

Type 1 Diabetes Mellitus
Genetic risk scores
Metabolic risk scores
Autoantibody risk scores