

Αυτοάνοσία στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Σ. Ματσούκας¹
Κ. Κώτσα²

Περίληψη

Ανοσία είναι η ικανότητα ενός οργανισμού να αμύνεται ενάντια σε εξωτερικούς βλαπτικούς παράγοντες μέσω του ανοσιακού συστήματος που στρέφεται μόνο ενάντια στο «μη ίδιο ή ξένο» (αυτοανοχή). Σε αυτοάνοσα νοσήματα έχουμε απώλεια της αυτοανοχής, με αποτέλεσμα η ανοσιακή απάντηση να στρέφεται ενάντια στον ίδιο τον οργανισμό. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1) είναι αυτοάνοσο νόσημα και χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος και εξάρτηση από ινσουλίνη από το πρώιμο στάδιο της νόσου. Αντίθετα ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) θεωρείται πολυπαραγοντικό νόσημα με γενετική και περιβαλλοντική επιβάρυνση. Κύρια περιβαλλοντική αιτία πρόκλησης είναι η παχυσαρκία. Φαίνεται όμως ότι σε έναν βαθμό συμμετέχει και το ανοσιακό σύστημα στην παθογένεια της νόσου. Ήδη από το 1997 έχει αναφερθεί η ανεύρεση αυτοαντισωμάτων σε κάποιους ασθενείς με ΣΔΤ2 και μελέτες δείχνουν ότι στους περισσότερους ασθενείς ταυτοποιούνται αυτοαντισώματα ή/και αυτοαντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων. Η υπόθεση επιτάχυνσης υποστηρίζει ότι ο ΣΔΤ1 και ο ΣΔΤ2 είναι η ίδια νόσος με μόνη διαφορά τον ρυθμό της καταστροφής των β-κυττάρων. Η απόπτωση των β-κυττάρων είναι ανάλογη του ρυθμού εκδήλωσης της αυτοάνοσης, ο οποίος είναι ταχύτερος στον ΣΔΤ1, εξηγώντας έτσι το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΔΤ2 θα χρειαστούν (αν χρειαστούν ποτέ) πολύ καθυστερημένα ινσουλινοθεραπεία. Στο σταυροδρόμι των δύο τύπων βρίσκεται ο LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) ο οποίος είναι μία μορφή διαβήτη ενδιάμεση των άλλων δύο, βασικό γνώρισμα της οποίας είναι η παρουσία αυτοαντισωμάτων αλλά και η απουσία ανάγκης για ινσουλινοθεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διάγνωση.

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών με προέχουσα την υπεργλυκαιμία, η οποία μπορεί να οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή και στον συνδυασμό τους. Η διαταραχή στον μεταβολισμό των υδατανθράκων (αλλά και των λιπών και των πρωτεϊνών) που απαντούν στον ΣΔ οφείλονται στην ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους.

Ο ΣΔ τύπου 2 θεωρείται παραδοσιακά ως καθαρά μεταβολικό σύνδρομο σε αντίθεση με τον ΣΔ τύπου 1 που είναι αποτέλεσμα μιας αυτοάνοσης διαταραχής σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

¹ Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

² Α' Παθολογική Κλινική
ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ,
Τμήμα Ενδοκρινολογίας-
Μεταβολισμού, Διαβητολογικό
Κέντρο
Θεσσαλονίκη

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η παχυσαρκία και η έλλειψη άσκησης, είναι κλασικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για τον ΣΔ τύπου 2, αλλά έως πρόσφατα δεν είχαν συνδεθεί με την παθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Ωστόσο, η συχνότητα και των δύο τύπων αυξάνει και αυτή η αύξηση φαίνεται να ακολουθεί παράλληλη πορεία με την αλλαγή του τρόπου ζωής, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν κοινά στοιχεία στην παθογένεια και όχι μόνο στην τελική κλινική εκδήλωση των δύο τύπων. Έτσι, η παχυσαρκία (και η λιποτοξικότητα) έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση της συχνότητας (ή την πιο πρόωμη εκδήλωση) του ΣΔ τύπου 1 αλλά και ο ΣΔ τύπου 2 έχει συνδεθεί με ανοσολογικές διαταραχές. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει τους μηχανισμούς με τους οποίους η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2.

Ανοσία και Αυτοανοσία – Γενικά χαρακτηριστικά

Η ανοσία (α-στερητικό + νόσος) είναι η ικανότητα ενός οργανισμού να αμύνεται ενάντια σε κάποιον εξωτερικό βλαπτικό παράγοντα και να μην υφίσταται τις συνέπειές του. Την ικανότητα αυτή την αποκτά ο οργανισμός με τη βοήθεια ενός πολύπλοκου και πολύ σημαντικού συστήματος που λέγεται ανοσιακό σύστημα.

Στον άνθρωπο, η ανοσία διακρίνεται σε εγγενή ή φυσική ή μη ειδική και σε ειδική ή επίκτητη. Φυσική ονομάζεται η ανοσία που διαθέτει ο άνθρωπος από τη γέννησή του και χαρακτηρίζεται από άμεση δράση ενάντια στους περισσότερους (αν όχι όλους) βλαπτικούς παράγοντες, ανεξαρτήτως ταυτότητας. Δεν διαθέτει μηχανισμό μνήμης. Η φυσική ανοσία γνωστοποιώντας τη φύση του αντιγόνου στα κύτταρα της ειδικής ανοσίας, πυροδοτεί διάφορες ενδοκυττάρειες οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, όπως NF-kB, AP-1, με αποτέλεσμα την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων που έχουν ως πρώτο στόχο την ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας. Έχει στοιχεία τόσο κυτταρικής (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κ.ά.), όσο και χυμικής απόκρισης (συμπλήρωμα, πήξη, κυτταροκίνες, κινίνες κ.ά.).

Επίκτητη είναι η ανοσία που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της ζωής και χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη δράση, ιδιαίτερα κατά την πρώτη

επαφή, και από εξειδικευμένη δράση ενάντια στον εκάστοτε παθογόνο παράγοντα. Διαθέτει μηχανισμούς μνήμης, έτσι ώστε να δρα πολύ γρηγορότερα σε ενδεχόμενη επανέκθεση. Η ειδική ανοσία διακρίνεται περαιτέρω σε χυμική και κυτταρική. Η χυμική επιτελείται από τα αντισώματα τα οποία παράγονται με εξειδίκευση προς το εκάστοτε αντιγόνο από ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα, τα λεγόμενα πλασματοκύτταρα, έπειτα από αντιγονική διέγερση του Β κυττάρου μέσω του BCR υποδοχέα. Στοχεύει στην καταπολέμηση των εξωκυττάρων παθογόνων και των τοξινών τους. Η κυτταρική επιτελείται από τα εξειδικευμένα κάθε φορά προς το συγκεκριμένο αντιγόνο Τ κύτταρα, CD4 και CD8, μέσω διέγερσης του υποδοχέα TCR της επιφανείας τους, καθώς και του CD3 αλλά και άλλων συνδιεγερτικών μορίων. Η διαδικασία περιλαμβάνει την αρχική πρόσληψη του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC), τα οποία είναι τα δενδριτικά των ιστών, τα μακροφάγα και τα Β κύτταρα (σε μικρότερο βαθμό) και την παρουσίασή του σε ένα Τ κύτταρο μέσω πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης 1 (MHC-I) ή 2 (MHC-II). Το MHC περιλαμβάνει γονίδια (HLA γονίδια) απαραίτητα για την άμυνα του οργανισμού από λοιμώξεις, τα οποία εμφανίζουν υψηλή συχνότητα πολυμορφισμών. Τα HLA II γονίδια έχουν επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση αυτοάνοσων παθήσεων. Μέσω της φυσικής επιλογής στη διάρκεια των αιώνων και με τη μετακίνηση των πληθυσμών επικρατούν διαφορετικοί απλότυποι HLA II οι οποίοι μπορεί να παρέχουν προστασία από λοιμώξεις αλλά να προδιαθέτουν σε αυτοάνοσες παθήσεις καθώς μπορεί να προωθούν την ενεργοποίηση αυτοαντιδρώντων Τ λεμφοκυττάρων. Τρεις απλότυποι (HLA-DR2DQ6, DR4DQ8, και DR3DQ2) έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια των περισσότερων αυτοάνοσων παθήσεων, ενώ υπάρχουν και προστατευτικοί απλότυποι [HLA-DQ6.1 (DQB1*0601)]¹.

Η ενεργοποίηση γίνεται, βασικά, μέσω της αλληλεπίδρασης του μορίου MHC-I ή MHC-II με τον TCR και το μόριο CD8 για τα κυτταροτοξικά ή το CD4 για τα βοηθητικά Τ κύτταρα, αντίστοιχα. Η ενεργοποίηση του κυτταροτοξικού CD8 Τ κυττάρου από το MHC-I οδηγεί το κύτταρο-στόχο σε απόπτωση, ενώ η ενεργοποίηση του βοηθητικού CD4 Τ κυττάρου από το MHC-II οδηγεί στην ενερ-

γοποίηση του Β λεμφοκυττάρου ή άλλων ειδών Τ λεμφοκυττάρων από το CD4 Τ κύτταρο².

Ως ανοσολογική ανοχή ορίζουμε την απουσία ειδικής ανοσολογικής απάντησης σε ένα αντιγόνο παρά την έκθεση των λεμφοκυττάρων σε αυτό το αντιγόνο. Ιδιαίτερη σημασία έχει η αυτοανοχή του κάθε ατόμου, δηλαδή η απουσία ανοσολογικής απόκρισης έναντι των αυτοαντιγόνων, ενώ η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης αποτελεί θεραπευτικό στόχο στα αυτοάνοσα νοσήματα. Διακρίνεται σε Κεντρική Ανοχή, κατά την οποία αντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα έναντι αυτοαντιγόνων εξαλείφονται πρώιμα στο θύμο, σε Περιφερική Ανοχή, κατά την οποία ώριμα Τ λεμφοκύτταρα έναντι αυτοαντιγόνων που διαφεύγουν μπορεί να ανενεργοποιηθούν, εξαλειφθούν ή κατασταλούν και σε «Κλωνική Αδράνεια», κατά την οποία ώριμα Τ λεμφοκύτταρα έναντι αυτοαντιγόνων δεν απαντούν στα αυτοαντιγόνα σε συνθήκες μη φλεγμονής.

Το Μοντέλο Διάκρισης «μη λοιμώδους – ίδιου» από «λοιμώδες – μη ίδιο» (Infectious – NonSelf Discrimination model, INSD model) κατά Charles Janeway Jr., υποστηρίζει ότι η ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας βασίζεται στην αναγνώριση από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μιας ομάδας μοριακών δομών, χωρίς αντιγονική μεταβλητότητα όπως είναι ο λιποπολυσακχαρίτης των Gram (-) βακτηρίων, η πεπτιδογλυκάνη και το (λιπο-) τειχοϊκό οξύ των Gram (+) βακτηρίων. Η αναγνώρισή τους επιτυγχάνεται από μία σειρά υποδοχέων της φυσικής ανοσίας που ανήκουν σε διάφορες πρωτεϊνικές ομάδες, κωδικοποιούνται από εμβρυϊκά γονιδιακά στοιχεία και δεν εμφανίζουν κλωνική κατανομή, όπως οι υποδοχείς PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), στους οποίους ανήκουν και οι TLR (Toll-Like Receptors)³.

Το 1994 ένα διαφορετικό ανοσολογικό μοντέλο προτάθηκε από την Polly Matzinger. Πρότεινε ότι το ανοσιακό σύστημα δεν κάνει διάκριση μεταξύ του «εαυτού» και «μη εαυτού», αλλά μεταξύ «επικίνδυνου» και «ασφαλούς», με την αναγνώριση των παθογόνων ή των σημάτων κινδύνου από τραυματισμένα ή υφιστάμενα stress κύτταρα και ιστούς⁴, θέτοντας έτσι, στο επίκεντρο της ανοσολογικής απάντησης τη με οποιοδήποτε τρόπο, προκαλούμενη ιστική βλάβη. Έτσι, το ανοσιακό σύστημα κινητοποιείται περισσότερο με την ιστική βλάβη παρά με το «μη ίδιο ή ξένο». Όταν τα κύτταρα του ιστού υφίστανται stress λόγω του τραυματισμού, μόλυνσης ή ογκογό-

νου μετασχηματισμού, εκφράζουν στην επιφάνειά τους μόρια βλάβης ή κινδύνου, τα οποία ονομάζονται DAMP (Damage/Danger Associated Molecular Patterns), που μετά τον ανώμαλο θάνατο του κυττάρου (κυτταρική νέκρωση) βρίσκονται και στην εξωκυττάρια ουσία. Τα DAMPs είναι φυσιολογικά ενδοκυττάρια συστατικά, όπως DNA, RNA, πρωτεΐνες θερμοκικού σοκ, ναλουρονικό οξύ, αμιλοειδής πρωτεΐνη Α του ορού, ATP, ουρικό οξύ και κυτταροκίνες (IFN-α, IL-1β, CD40L)^{4,5,6}, τα οποία καταστρέφονται ή μετουσιώνονται από το οξειδωτικό stress του κυττάρου. Τα DAMPs και τα PAMPs ονομάζονται αλαρμίνες και αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων PRR (Pattern Recognition Receptors) των APC κυττάρων. Τέτοιοι υποδοχείς είναι οι Toll-like receptors (TLR), οι Nucleotide Oligomerization Domain (NOD)-like receptors⁷, οι Retinoic Acid Inducible Gene-I (RIG-I)-like receptors⁸ και οι C-type lectine-like receptors⁹. Σύμφωνα με το Danger Model, δεν υπάρχει ειδική ανοσία χωρίς την έμφυτη ανοσία. Ένα νόσημα χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοσο όταν συντρέχουν οι περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες:

1. Η ασθένεια συσχετίζεται με γονίδια που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως τα HLA αντιγόνα.
2. Στην παθογένεια συμμετέχει η απουσία αυτοανοχής σε ειδικά αυτοαντιγόνα, και ως εκ τούτου ταυτοποιείται η παρουσία αυτοαντισωμάτων και αυτοαντιδρώντων Τ λεμφοκυττάρων, αλλά και των αυτοαντιγόνων, ενάντια στα οποία αυτά στρέφονται.
3. Η μεταφορά Τ λεμφοκυττάρων ή αντισωμάτων αναπαράγει την ασθένεια σε άτομα προηγούμενως υγιή.
4. Η μελέτη σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύει αυτοάνοσο μηχανισμό.
5. Η ανοσοκαταστολή ή η ανοσοτροποποίηση τροποποιεί τη φυσική εξέλιξη της ασθένειας.

Παθογένεια Σακχαρώδους Διαβήτη: Τύπος 1 έναντι τύπου 2

Ο ΣΔΤ1 είναι αναγνωρισμένος ως αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των νησιδίων του παγκρέατος και εξάρτηση από την ινσουλίνη από την αρχή της διάγνωσης. Διακρίνουμε τον τύπο 1Α (90%), σε ασθενείς στους οποίους ανευρίσκονται αυτοαντισώματα, και τον τύπο 1Β (10%) στον οποίο δεν ανευρίσκεται κάποια

αυτοανοσοποιητική διαταραχή, οπότε και ονομάζεται ιδιοπαθής ΣΔ. Η νόσος εκδηλώνεται όταν ο αριθμός των λειτουργούντων β κυττάρων μειωθεί στο 20% του φυσιολογικού¹⁰. Θεραπευτικά η παρέμβαση περιορίζεται στην υποκατάσταση με ινσουλίνη μετά την κλινική εκδήλωση της νόσου. Σε ερευνητικό επίπεδο έχει επιχειρηθεί η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης (π.χ. με έγχυση ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα¹¹.

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες στον τύπο 1Α έχουν διαπιστωθεί οι εξής:

1. Γενετική προδιάθεση

Το 30-50% της γενετικής προδιάθεσης οφείλεται στα αντιγόνα HLA τάξης II. Το 95% των ασθενών με ΣΔΤ1 φέρουν τα αντιγόνα HLA-DR3 και HLA-DR4. Εκτός από τα HLA αντιγόνα ανευρίσκονται συσχετίσεις και με πολυμορφισμούς διαφόρων γονιδίων, όπως του CTLA4¹⁰.

2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Ιογενείς λοιμώξεις όπως η συγγενής ερυθρά, οι εντεροϊοί (ιδίως Coxsackie), ο ιός της παρωτίτιδας, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός Epstein-Barr, οι ρετροϊοί και οι ιοί Rota έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ΣΔΤ1Α. Φαίνεται ότι οι λοιμώξεις αυτές μπορούν να κινητοποιήσουν αυτοάνοσο μηχανισμό μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης η οποία οφείλεται σε «μοριακή μίμηση». Δηλαδή, κάποια αλληλουχία αμινοξέων του ιού που προσβάλλει τον οργανισμό μοιάζει με μία πρωτεΐνη επιφανείας των β κυττάρων. Έτσι δημιουργούνται αυτοαντισώματα από Β κύτταρα καθώς και αυτοαντιδραστικά CD8 Τ κύτταρα εναντίον των β κυττάρων των νησιδίων και προκαλούν την καταστροφή τους¹⁰.
- Διαιτητικοί παράγοντες όπως το λεύκωμα αγελαδινού γάλακτος, οι νιτροξαμίνες και η γλουτένη των δημητριακών έχουν επίσης συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ1Α¹⁰ και η έλλειψη βιταμίνης D (Matthieu et al 2014).

Ο ΣΔΤ2 είναι η συχνότερη μορφή διαβήτη στις μέρες μας, ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες και αναπτύσσεται εξαιτίας διαταραχών τόσο στην έκκριση όσο και στη δράση της ινσουλίνης. Με βάση τα μέχρι σήμερα αποδεκτά δεδομένα, οι διαταραχές αυτές μπορεί να οφείλονται τόσο σε γενετικούς όσο και σε επίκτητους παράγοντες¹⁰.

Όσον αφορά στους επίκτητους παράγοντες,

αυτοί μπορεί να μειώνουν τη λειτουργικότητα των β κυττάρων ή να επάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παράγοντες της πρώτης κατηγορίας μπορεί να είναι: 1) η κακή ενδομήτρια θρέψη, 2) η υπεργλυκαιμία ή γλυκοτοξικότητα, όταν αυτή χαρακτηρίζεται από μακράς διάρκειας και εκσεσημασμένες μεταβολές, 3) η λιποτοξικότητα (ή/και γλυκολιποτοξικότητα), 4) η αμιλοειδωση των νησιδίων του παγκρέατος ως παθοφυσιολογική διαδικασία εκφύλισης, η οποία αυξάνει την απόπτωση του β κυττάρου και 5) η μείωση της δράσης των ινκρετινών. Παράγοντες της δεύτερης κατηγορίας μπορεί να είναι 1) η αυξημένη ηλικία (έκπτωση λειτουργιών κυττάρου ή μεταβολικές διαταραχές), 2) η κακή ενδομήτρια θρέψη, 3) η υπεργλυκαιμία, 4) η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, καθώς είναι γνωστό ότι η άσκηση αυξάνει τη μετακίνηση των υποδοχέων GLUT4 προς τη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου ενισχύοντας τη δράση της ινσουλίνης και βοηθώντας τη γλυκόζη να εισέλθει στο κύτταρο, 5) η παχυσαρκία, καθώς η υπερτριγλυκεριδαμία αυξάνει τα λιπαρά οξέα σε ινσουλινοεαίσθητους ιστούς, εμποδίζοντας την κίνηση των GLUT4 προς τη μεμβράνη στο μυϊκό κύτταρο, αυξάνοντας τη γλυκονεογένεση στο ηπατοκύτταρο, αλλά και τη γλυκοζο-6-φωσφατάση, γεγονός που διευκολύνει την έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ και, τέλος, επάγοντας τη φλεγμονή στον λιπώδη ιστό ο οποίος εκκρίνει αυξημένη ποσότητα από λιποκίνες και κυττοκίνες, ενώ μειώνεται η αδιπονεκτίνη¹⁰, 6) φάρμακα όπως λήψη κορτικοειδών και 7) ενδοκρινικές διαταραχές (σύνδρομο Cushing).

Όσον αφορά στους γενετικούς παράγοντες, έχουν ενοχοποιηθεί διαβητογόνα γονίδια τα οποία μπορεί είτε να μειώνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη προκαλώντας αντίσταση σε αυτή ή/και να οδηγούν σε ανεπαρκή έκκρισή της για να αντιρροπηθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη¹. Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του ανοσιακού συστήματος (π.χ. γονίδια κυτοκινών) έχουν συσχετιστεί κυρίως με την παθογένεια των χρόνιων επιπλοκών της νόσου¹².

Η επικρατούσα άποψη είναι ότι στην παθογένεια του ΣΔΤ2 δεν συμμετέχει αυτοάνοσος μηχανισμός. Υπάρχουν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Αρχικά, η επικάλυψη γονιδίων που σχετίζονται με τον ΣΔΤ1 και τον ΣΔΤ2 είναι πολύ περιορισμένη. Μόνο το GLIS3 (κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δάκτυλο Zn) σχετίστηκε και με τις

2 ασθένειες σε 50 ασθενείς που εξετάστηκαν^{13,14}. Επιπλέον, κανένα από τα γονίδια IL23R, IL2RA, RPTN2 και από τα HLA που συσχετίστηκαν με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα δεν συσχετίστηκε με τον ΣΔΤ2^{15,16}. Βέβαια, και τα περισσότερα από τα γονίδια που συσχετίζονται με την παχυσαρκία δεν έχουν συσχετισθεί με την παθογένεια του ΣΔΤ2¹⁷. Τέλος, η αναστολή των T λεμφοκυττάρων δεν έχει θεραπευτικά αποτελέσματα σε ανθρώπους. Ωστόσο, σε ποντικούς παχύσαρκους, η αναστολή T ή B λεμφοκυττάρων μπορεί να μειώσει τον ρυθμό με τον οποίο εμφανίζεται η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Υπάρχουν όμως και στοιχεία τα οποία ενισχύουν την υπόθεση της αυτοανοσίας στον ΣΔΤ2, όπως είναι αντισώματα έναντι διμερών υποδοχέων G πρωτεϊνών σε ασθενείς με ΣΔΤ2 και αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης και καρδιαγγειακών επιπλοκών¹⁸. Επιπρόσθετα στοιχεία είναι η ανεύρεση ενεργοποιητικών αυτοαντισωμάτων Rho-Κινασών σε ορό ασθενών με ΣΔΤ2¹⁹, καθώς και η ανεύρεση αυτοαντισωμάτων εναντίον της IL-6 στο 2,5% των ασθενών με ΣΔΤ2 σε πρόσφατη μελέτη από τη Δανία²⁰. Τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία έναρξης αλλά και εξέλιξης του ΣΔΤ2 θα παρατεθούν εκτενώς παρακάτω.

Κύρια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά στον ΣΔΤ2

Παχυσαρκία και Σακχαρώδης Διαβήτης

Η παχυσαρκία θεωρείται ο σημαντικότερος επίκτητος παράγοντας πρόκλησης ΣΔΤ2, και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η ινσουλινοαντίσταση, η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας και η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή που προκαλεί²¹. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι παχύσαρκοι, ενώ η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) αυξάνει γραμμικά τον κίνδυνο για ΣΔΤ2²². Ένα από τα σημαντικότερα γεγονότα το οποίο επάγει την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης είναι η αύξηση του σπλαγχνικού κυρίως λίπους. Η αύξηση του λιπώδους ιστού προάγει την ινσουλινοαντίσταση, με άμεσο αποτέλεσμα να μειώνεται ο έλεγχος της ομοιοστασίας της γλυκόζης και να αυξάνονται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η ινσουλινοαντίσταση από την πρόσληψη βάρους μπορεί να παρατηρηθεί τόσο στον ΣΔΤ1 όσο και στον ΣΔΤ2. Η πρόσληψη βάρους αποτελεί ένα σημαντικό εναρκτήριο συμβάν

για αυτή τη διαδικασία (ΣΔΤ2), ενώ η απώλεια βάρους είναι απλώς ένα ακόμα σύμπτωμα, που θα εμφανιστεί όταν εκδηλωθεί ο διαβήτης.

Γλυκοτοξικότητα

Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης (γλυκοτοξικότητα) προάγει την απόπτωση των β κυττάρων, με ενεργοποίηση τόσο της φυσικής όσο και της ειδικής ανοσίας. Η απόπτωση των β κυττάρων μειώνει την παραγόμενη ινσουλίνη οδηγώντας έτσι σε μεγαλύτερου βαθμού απώλεια του ελέγχου των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Βλέπουμε, λοιπόν, πως εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος ο οποίος χαρακτηρίζεται από απώλεια ελέγχου – γλυκοτοξικότητα – απόπτωση β κυττάρων – μείωση ινσουλίνης αίματος, ο οποίος εξελίσσεται χρονίως. Η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης δεν εξελίσσεται γραμμικά με την απώλεια των β κυττάρων ή την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά εκτρέπεται σταδιακά καθώς ο φαύλος κύκλος αυτός βγαίνει εκτός ορίων και υφίσταται κορεσμό²³. Και στους δύο τύπους διαβήτη, ίδιο είναι εκείνο το σημείο κορεσμού αυτού του φαύλου κύκλου, πέρα απ' το οποίο θα εμφανιστεί η λειτουργική υποϊνσουλιναιμία. Όλοι οι ασθενείς δυνητικά θα φτάσουν σε αυτό το σημείο, άλλοι πολύ γρήγορα και άλλοι πολύ αργότερα ή ίσως και ποτέ κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ωστόσο, παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενο αν η αυτοανοσία συμμετέχει στην καταστροφή των β κυττάρων ή απλά αποτελεί μία απάντηση σε αυτήν²³.

Φλεγμονή

Η φλεγμονή που συμβαίνει στον ΣΔΤ2 έχει κάποια χαρακτηριστικά. Κατ' αρχάς δεν περιορίζεται στον λιπώδη ιστό και το πάγκρεας αλλά αφορά και άλλους ιστούς όπως το ήπαρ²⁴, ο υποθάλαμος και οι σκελετικοί μύες²⁵. Πρόκειται για μία χρόνια αλλά χαμηλού επιπέδου φλεγμονή, όπως διαφαίνεται από τα χαμηλά επίπεδα κυτοκινών και την ήπια ιστοική διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα. Δεν σχετίζεται με τα τυπικά σημεία της φλεγμονής, όπως οίδημα, ερυθρότητα, πόνος και θερμότητα²⁶. Αντί να αυξάνει, μειώνει τη συνολική ενεργειακή δαπάνη του οργανισμού²⁶. Κρουπτικά αυτοαντιγόνα μπορεί να εκτίθενται ως αποτέλεσμα αυτής της χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής και να προκαλούν την ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας.

Συμμετοχή της ανοσοποιητικής διέγερσης στην παθοφυσιολογία εμφάνισης του ΣΔΤ2

Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός, όπως και όλοι οι φυσιολογικοί ιστοί του σώματός μας, άλλωστε, αποικίζεται από έναν αριθμό μακροφάγων και λεμφοκυττάρων (T και B), τα οποία αποτελούν μία γραμμή προστασίας-άμυνας για τον ιστό. Ωστόσο, καθώς παρατηρείται αύξηση του λιπώδους ιστού, εκτός του ότι αυξάνεται ο αριθμός των μακροφάγων και λεμφοκυττάρων που τον διηθούν, τα κύτταρα αυτά εμφανίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό ενεργοποιημένα, ακόμα και απουσία κάποιου βλαπτικού παράγοντα^{27,28}.

Η παχυσαρκία προάγει την αύξηση της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα (γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα αντιστοίχως), με αποτέλεσμα τα λιποκύτταρα, τα β-κύτταρα καθώς και τα κύτταρα στο ήπαρ και στον υποθάλαμο να βρίσκονται σε μία κατάσταση συνεχούς stress, κατά την οποία ενεργοποιείται η φυσική και η επίκτητη ανοσία. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν λιποκίνες και κυτοκίνες οξειάς φάσης, όπως IL-1β, IL-6, TNF-α, οι οποίες ενεργοποιούν τα B και τα T λεμφοκύτταρα καθώς και τα μακροφάγα. Η γλυκο- και λιποτοξικότητα επάγουν την αύξηση της έκφρασης του φλεγμονοσώματος NLRP3 καθώς και την ενεργοποίηση των TLRs (ιδιαίτερα η λιποτοξικότητα ενεργοποιεί τους TLR2 και TLR4) και των NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain receptors)²¹. Τα τελευταία γεγονότα επάγουν την περαιτέρω έκκριση IL-1β και στρατολόγηση των μακροφάγων. Επίσης, η ενεργοποίηση των TLR και το stress του ενδοπλασματικού Δικτύου προκαλούν την ενεργοποίηση κινασών Σερίνης-Θρεονίνης. Από την άλλη, η γλυκοτοξικότητα επάγει την αύξηση της έκφρασης αντιγόνων, όπως το GAD, καθιστώντας έτσι τα β-κύτταρα πιο ευαίσθητα στα αντισώματα έναντι GAD (GADA)²⁹. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα συνεισφέρουν στη φλεγμονή εκκρίνοντας και αυτά φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ιδιαίτερη είναι η σημασία της IL-1β, η οποία συνδέεται στον υποδοχέα της, τον IL-1R, και ενεργοποιεί τον NF-kB. Ως αποτέλεσμα αυτής της ενεργοποίησης, τα β-κύτταρα αυξάνουν την έκφραση του Fas (CD95) καθιστάμενα έτσι πιο ευάλωτα στην απόπτωση που διαμεσολαβείται από τα T λεμφοκύτταρα, τα οποία αλληλεπιδρούν με

τον Fas μέσω του Fasligand^{30,31}. Ο TNF-α έχει επίσης ζωτική σημασία και επάγει τόσο την ινσουλινοαντίσταση σε επίπεδο υποδοχέα³² όσο και την απόπτωση των β κυττάρων³³. Ο TNF-α εκκρίνεται σε μεγάλα ποσά από το σπλαγχνικό λίπος, υποδεικνύοντας έτσι μία σχέση αιτίου-αιτιατού μεταξύ πρόσληψης βάρους, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη.

Υπάρχουν δύο τρόποι, με τους οποίους μπορεί να γίνει η λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση. Κατά τον πρώτο, αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων, στα οποία δεν εκτέθηκαν ποτέ τα T λεμφοκύτταρα (είτε γιατί ήταν ενδοκυττάρια είτε γιατί δεν «έτυχε» να εκτεθούν) κατά την εμβρυϊκή ζωή, και άρα δεν υπάρχει κεντρική ανοχή για αυτά, αποκαλύπτονται τώρα στα T λεμφοκύτταρα, ενεργοποιώντας τα³⁴. Έτσι, αν κάποια αυτοαντιδραστικά T λεμφοκύτταρα έχουν αποφύγει την απόπτωση στον θύμο κατά την εμβρυϊκή ζωή, είναι πολύ πιθανόν να ενεργοποιηθούν όταν κατά τη διάρκεια της ζωής αναγνωρίσουν τα αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων σαν ξένα³⁵. Εναλλακτικά, η απόπτωση των β-κυττάρων επιτείνεται από τη γλυκοτοξικότητα διαφέρει από τη συνήθη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου με αποτέλεσμα, αυτός ο «ανώμαλος» κυτταρικός θάνατος να ενεργοποιεί τα T λεμφοκύτταρα και κατ' επέκταση την ειδική ανοσία, πάλι μέσω αυτοαντιγόνων (ενδοκυττάρων ή εξωκυττάρων). Τα αυτοαντιγόνα σε κάθε περίπτωση αναγνωρίζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά (APC) κύτταρα (μακροφάγα, δένδριτικά των ιστών και B λεμφοκύτταρα) και μέσω αυτών παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα. Το τελικό αποτέλεσμα, επαγόμενο από τη γλυκο- και λιπο-τοξικότητα, είναι η επίταση της απόπτωσης των β-κυττάρων. Ιδιαίτερα για τα νησίδια του παγκρέατος, τα εξής ευρήματα χαρακτηρίζουν τη φλεγμονή τους:

1. Η παρουσία των μακροφάγων αυξάνεται στα νησίδια ασθενών με ΣΔΤ2^{36,37}.

2. Το ποσοστό των νησιδίων που περιέχουν τουλάχιστον 5 κύτταρα του ανοσιακού συστήματος ανέρχεται από 0,6% σε 5,6%³⁷.

3. Μικρή αύξηση (2 ή 3 φορές) στις χημειοκίνες CCL2, CCL11, CCL13 και CXCL1 καθώς και στις κυτταροκίνες IL-1β και IL-8³⁸.

4. Μπορεί να σχετίζεται με ιογενή λοίμωξη ή με αμιλοείδωση (εναπόθεση αμιλοειδούς)³⁷.

5. Μπλοκάροντας τον υποδοχέα της IL-1 εμποδίζουμε τη φλεγμονώδη δράση του παλμιτι-

κού, όχι όμως και την απόπτωση του β κυττάρου³⁸.

Σε αντίθεση με τον ΣΔΤ1, στον ΣΔΤ2 η καταστροφή των β κυττάρων γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό και ως εκ τούτου διαφέρει ως προς τον ρυθμό.

Λεμφοκυτταρική δυσλειτουργία στον ΣΔΤ2: Τ και Β λεμφοκύτταρα και αυτοαντισώματα

Ο αυξημένος αριθμός λευκών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2³⁹. Τα Τ λεμφοκύτταρα παριστούν έναν σημαντικό κρίκο μεταξύ της φλεγμονώδους απάντησης και της ειδικής ανοσιακής απόκρισης.

Οι Brooks-Worrell et al, καθιέρωσαν μια μέθοδο μέτρησης της διέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων από νησιδιακά αντιγόνα και ανακάλυψαν την παρουσία αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults – λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων) που αποτελεί συνδυαστικό κρίκο ανάμεσα στις 2 μορφές ΣΔ και σε ασθενείς με ΣΔΤ2, οι οποίοι δεν είχαν αυτοαντιδραστικά αντισώματα έναντι των β κυττάρων⁴⁰. Αυτό είναι ένα ακόμα ζωτικής σημασίας δεδομένο-σύνδεσμος μεταξύ αυτοανοσίας και ΣΔΤ2. Η ανεύρεση αυτών των Τ κυττάρων συσχετίζεται με πιο σοβαρή βλάβη στα β-κύτταρα και με μειωμένη υπολειμματική ινσουλινική έκκριση.

Τα ενεργοποιημένα CD8 Τ λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες, ιδίως IFN-γ προάγοντας έτσι την αύξηση και των μακροφάγων και των CD4 Τ λεμφοκυττάρων που διηθούν το φλεγμαίνον πάγκρεας. Η εξάλειψη των CD8 Τ λεμφοκυττάρων σε ποντίκια προστατεύει από την αντίσταση στην ινσουλίνη⁴¹. Τέλος, παρατηρείται αύξηση στην έκφραση των μορίων MHC-I στην επιφάνεια των λιποκυττάρων²⁸. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ μιας ανώμαλης παρουσίασης αντιγόνων του λιπώδους ιστού σε παχυσαρκία (η οποία θεωρείται αναπόσπαστο κομμάτι του ΣΔΤ2), η οποία οδηγεί σε ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας ιδιαίτερα μέσω των CD8 Τ λεμφοκυττάρων.

Εκτός από τα αυτοδραστικά CD8 Τ κύτταρα, η παχυσαρκία σχετίζεται και με διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στη Th1/Th2 απάντηση, επάγοντας έτσι την επιπλέον έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και λιποκινών, οι οποίες προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα και λεμφοκύτταρα⁴². Τα Th17 κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν IL-17, IL-23, IL-6 και TNF-α, συμμετέχουν στην αυτο-

ανοσία και στη φλεγμονή και ο αριθμός τους είναι αυξημένος στην παχυσαρκία. Η αύξησή τους στην παχυσαρκία και στον ΣΔΤ2 αποτελεί πιθανότατα έναν σύνδεσμο μεταξύ φλεγμονής και αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων των νησιδίων⁴². Επίσης, μία μελέτη έχει δείξει τη μείωση του FOXP3 CD4 υποπληθυσμού (ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων – Treg) στο σπλαχνικό λίπος παχύσαρκων ποντικών και ανθρώπων⁴². Τα Tregs είναι απαραίτητα στον έλεγχο των λοιμώξεων, καθώς εκκρίνουν IL-10 και TGF-β καταστέλλοντας τόσο τις Th1, όσο και τις Th2 απαντήσεις. Κατά την ανάπτυξη παχυσαρκίας, ο αριθμός των Treg στον λιπώδη ιστό μειώνεται σε σχέση με το φυσιολογικό, ενώ η ποικιλία των TCR υποδοχέων τους αυξάνεται σε σχέση με το φυσιολογικό, υποδεικνύοντας έτσι την παρουσία αυτοαντιγόνων του λιπώδους ιστού^{43,44}. Ωστόσο, η σχέση τους με τον ΣΔΤ2 σε ανθρώπους δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως¹⁰.

Αυξημένος αριθμός Β λεμφοκυττάρων διηθούν τον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα ποντίκια, καθώς επίσης και ο τίτλος των IgG_{2c} είναι αυξημένος⁴⁵. Επίσης, η μεταφορά αυτών των αντισωμάτων σε υγιή ποντίκια μπορεί να επάγει τη δυσανεξία στη γλυκόζη⁴⁵. Η εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων που παράγουν αυτά τα αντισώματα προστατεύει τα ποντίκια από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι λοιπόν, γίνεται φανερό ότι η ανώμαλη ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων φαίνεται να είναι ένα στοιχείο της παθογένειας και να αποτελεί έναν σύνδεσμο μεταξύ παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη.

Τα Β λεμφοκύτταρα είναι τα πρώτα που διηθούν τον λιπώδη ιστό, τουλάχιστον σε ποντίκια με παχυσαρκία από υπερφαγία⁴⁶, ενώ η παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης σε όργανα όπως το πάγκρεας υποδεικνύει τη συμμετοχή της αυτοανοσίας στον ΣΔΤ2. Τα ποντίκια New Zealand παριστούν ένα πολυγονιδιακό μοντέλο παχυσαρκίας και ΣΔΤ2. Στο πάγκρεάς τους βρίσκονται συσσωρευμένες CD19+ Β λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων περινησιδιακά, συμπεριλαμβανομένης υποομάδας που συνδέεται με παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Με απαλοιφή του γονιδίου των βαριών αλυσέων των ανοσοσφαιρινών προκαλείται ένδεια Β λεμφοκυττάρων και τα ποντίκια δεν αναπτύσσουν ΣΔΤ2⁴⁷.

Η IL-10 είναι μία κυττοκίνη υπεύθυνη για τον έλεγχο και την καταστολή της αυτοάνοσης απάντη-

σης, η οποία εκκρίνεται από τα Β κύτταρα⁴⁸. Στον ΣΔΤ2, η διέγερση από τη γλυκο- και λιπο-τοξικότητα καθώς και από τον LPS (αν υπάρχει), των υποδοχέων TLR2, TLR4 και TLR9 οδηγεί σε μειωμένη έκφραση και έκκριση της IL-10⁴⁹. Ακόμη δε, η μειωμένη έκκριση IL-10 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2⁵⁰.

Τα αντισώματα συνδέονται με τα αντιγόνα των β-κυττάρων του παγκρέατος και το Fc τμήμα τους αναγνωρίζεται από τα μακροφάγα οδηγώντας σε φαγοκυττάρωση από αυτά καθώς και σε αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα από τα NK cells και τα CD8 T λεμφοκύτταρα.

Αντισώματα έναντι νησιδιακών αντιγόνων ανιχνεύονται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔΤ2, παρά σε μη διαβητικούς πληθυσμούς ελέγχου⁵¹. Τα συχνότερα αντισώματα είναι τα GADA (Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies), ICA (Islet cell Antibodies), IA-2 (Insulinoma associated protein) και ZnT8A (Zinc-Transporter 8 Antibodies). Η παρουσία των αντισωμάτων σχετίζεται με ταχύτερη εμφάνιση ανάγκης για ινσουλινοθεραπεία.

Η υπόθεση του επιταχυντή (The Accelerator Hypothesis)

Ο ΣΔΤ1 χαρακτηρίζεται από αυτοανοσία, οξεία έναρξη σε παιδική ή εφηβική ηλικία, κετοξέωση και εξάρτηση από την ινσουλίνη. Ο ΣΔΤ2 είναι μία μεταβολική διαταραχή της μέσης ηλικίας, αργή ως προς την έναρξη και δεν χαρακτηρίζεται από εξάρτηση από την ινσουλίνη.

Η υπόθεση επιτάχυνσης υποστηρίζει ότι ο ΣΔΤ1 και ο ΣΔΤ2 είναι η ίδια ασθένεια και ο διαχωρισμός τους γίνεται με βάση τον ρυθμό της καταστροφής των β κυττάρων, ο οποίος επηρεάζεται από τρεις «επιταχυντές» και είναι πολύ πιο γρήγορος στον ΣΔΤ1. Η διαφορετική χρονικά αλληλεπίδραση των τριών επιταχυντών οδηγεί σε εκδήλωση ΣΔ με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά αλλά διαφορετική ταχύτητα εγκατάστασής τους.

Ο πρώτος επιταχυντής είναι ένας γενετικά προκαθορισμένος υψηλός ρυθμός απόπτωσης των β κυττάρων, ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για την εμφάνιση ΣΔ, αλλά δεν είναι ικανός από μόνος του να τον προκαλέσει. Από έρευνες^{52,53,54}, φαίνεται ότι αυτός ο επιταχυντής είναι εγγενής και στους δύο τύπους ΣΔ, μπορεί να επιβραδυνθεί με την «αποφορτίση» των νησιδίων, όχι όμως να ανασταλεί.

Ο δεύτερος επιταχυντής είναι η αντίσταση

στην ινσουλίνη, η οποία προκύπτει από την αύξηση βάρους (λόγω παχυσαρκίας) και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (άσκησης). Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει τον ρυθμό της απόπτωσης των β κυττάρων και ευθύνεται για την αυξανόμενη επίπτωση τόσο του ΣΔΤ2 όσο και του ΣΔΤ1 στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες κοινωνίες. Όλα ξεκινούν από την ενδομήτρια ζωή και οι υποθέσεις-θεωρίες που έχουν διατυπωθεί (“Thrifty Genotype Hypothesis”^{55,56} “Thrifty Phenotype Hypothesis”⁵⁷ και “Foeta Insulin Hypothesis”⁵⁸) ενσωματώνουν ένα κοινό στοιχείο, δηλαδή την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία θεωρητικά παρέχει πλεονέκτημα επιβίωσης σε περίοδο λιμού. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η επίκτητη αντίσταση στην ινσουλίνη που προκύπτει από τον δυτικό τρόπο διατροφής ευθύνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από τα γονίδια ή τις συνήκες που αντιμετωπίζει το έμβryo ενδομητρώως, για την αύξηση του επιπολασμού της νόσου και τη νεότερη ηλικία εμφάνισης του ΣΔ.

Ο τρίτος επιταχυντής είναι η αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων (μέσω φυσικής και ειδικής ανοσίας), η οποία εμφανίζεται σε μία μικρή μερίδα ασθενών που έχουν τους δύο παραπάνω επιταχυντές, ιδιαίτερα σε αυτούς οι οποίοι είναι γενετικά προδιατεθειμένοι. Η αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων στον ΣΔΤ1 είναι οξύτερη και επιταχύνει την καταστροφή των β κυττάρων περαιτέρω. Ωστόσο, ο τρίτος επιταχυντής εμφανίζεται σε κάθε τύπο διαβήτη και η μόνη διαφορά είναι ο ρυθμός που εξελίσσεται. Οι περισσότεροι ασθενείς με αρχικά χαρακτηρισμένο ΣΔΤ2 και θετικά αυτοαντισώματα μετέπεσαν σε ΣΔΤ1 γρηγορότερα από τους ασθενείς με αρνητικά αυτοαντισώματα⁵⁹, και αυτά τα στοιχεία ενισχύουν την υπόθεση της επιτάχυνσης και την υπόθεση της επικάλυψης. Ο μικρότερος ρυθμός προόδου στους ενήλικες υποδεικνύει ότι όλοι οι τύποι διαβήτη σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη (2^{ος} επιταχυντής), ότι μια υποομάδα ασθενών γίνεται πιο σύντομα εξαρτώμενη από την ινσουλίνη, εξαιτίας της αυτοανοσίας (3^{ος} επιταχυντής) και ότι αυτή η υποομάδα θα είχε αναπτύξει ούτως ή άλλως διαβήτη αν δεν είχε τα αυτοαντισώματα, παρ’ όλο που αυτό θα χρειαζόταν πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα²³.

Από τους 3 επιταχυντές, ο πρώτος είναι εγγενής και οι άλλοι δύο επίκτητοι. Στους ασθενείς με ΣΔΤ1 η αυτοάνοση καταστροφή γίνεται με ταχύ ρυθμό, με αποτέλεσμα να είναι άμεση και επιτακτι-

κή η ανάγκη για ινσουλινοθεραπεία κατά τη διάγνωση, ενώ σε ασθενείς με ΣΔΤ2 η αυτοάνοση καταστροφή είναι πολύ πιο αργή και ως εκ τούτου η ανάγκη για ινσουλινοθεραπεία εμφανίζεται, αν ποτέ εμφανιστεί, σε αρκετά μεταγενέστερο στάδιο. Ακόμη και στο στάδιο του προδιαβήτη, ο προδιαβήτης στον ΣΔΤ1 χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη απώλεια β κυττάρων, η οποία είναι οξεία σε αυτούς που εμφανίζουν νωρίς τον ΣΔΤ1 και υποξεία ή χρόνια σε αυτούς που εμφανίζουν αργότερα στη ζωή ΣΔΤ1⁶⁰. Η διαφορά στον ρυθμό αυτό πιθανότατα οφείλεται σε γενετικά αίτια, καθώς τα παιδιά που αναπτύσσουν ΣΔΤ1 έχουν διαφορετικά αλληλόμορφα HLA από άτομα που αναπτύσσουν ΣΔΤ1 αργότερα στη ζωή. Χαρακτηριστικό του αποτελεί η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης. Ομοίως, ο προδιαβήτης στον ΣΔΤ2 χαρακτηρίζεται από απώλεια της πρώτης φάσης ινσουλινικής έκκρισης, που εξελίσσεται βραδύτερα σε απώλεια, και της δεύτερης φάσης και αργότερα υπεργλυκαιμία και γλυκοζουρία. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι και οι Προ-Τύποι του ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2 διαφέρουν μόνο ως προς τον ρυθμό και όχι στο αποτέλεσμα. Και οι δύο παριστούν μία περίοδο επιταχυνόμενης απώλειας β κυττάρων.

Συνοψίζοντας, η υπόθεση επιτάχυνσης, στην απλούστερη της μορφή, συνδυάζει δύο στοιχεία: την απόπτωση του β κυττάρου και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η απόπτωση συμβαίνει συνεχώς στη ζωή αλλά σε άτομα που έχουν τον 1^ο επιταχυντή συμβαίνει γρηγορότερα. Τα άτομα αυτά είναι προδιατεθειμένα στον ΣΔ. Αλλά, ακόμα και με την προδιάθεση να υπάρχει, άτομα χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη και με φυσιολογικό BMI δεν αναπτύσσουν διαβήτη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (είτε παρούσα κατά τη γέννηση είτε επίκτητη) δημιουργεί απαιτήσεις οι οποίες δύσκολα μπορούν να καλυφθούν. Η αυτοανοσία είναι ένας επιπλέον παράγοντας καταστροφής των β κυττάρων, και μπορεί να είναι περισσότερο (ΣΔΤ1) ή λιγότερο επιθετική (ΣΔΤ2).

Λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults)

Συνδυετικός κύκλος ανάμεσα στις 2 μορφές ΣΔ αποτελεί ο λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (LADA).

Τα βασικά χαρακτηριστικά του LADA είναι:

1. Βρίσκεται στο σταυροδρόμι ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2

2. Η διάγνωση μπορεί να γίνει σε ηλικία 30-70 ετών.

3. Δεν απαιτείται ινσουλινοθεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διάγνωση.

4. Χαρακτηρίζεται από παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των β κυττάρων.

Ο LADA είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, με χαρακτηριστικά φαινοτυπικά και ανοσολογικά τόσο ΣΔΤ1 όσο και ΣΔΤ2. Θεωρείται ως ένας βραδέως εξελισσόμενος ΣΔΤ1 και μπορεί να αποκαλείται επίσης λανθάνων διαβήτη⁶¹ ή Τύπος 1,5⁶². Ωστόσο, δεν αποτελεί έκπληξη ότι οι ασθενείς με LADA έχουν γενετικό υπόβαθρο το οποίο μοιράζεται χαρακτηριστικά με ασθενείς τόσο ΣΔΤ1 όσο και ΣΔΤ2. Επιπλέον, πιο συχνή είναι η παρουσία των GADA και λιγότερο των ICA ή και των δύο τύπων αντισωμάτων ταυτοχρόνως, ενώ η παρουσία άνω του ενός τύπου αντισωμάτων στον ορό είναι χαρακτηριστικό περισσότερο για τον ΣΔΤ1⁶³. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι των β ησιδιακών κυττάρων σε ασθενείς με LADA υποδεικνύει μια πιο επιθετική μορφή της ασθένειας σε σχέση με ασθενείς με ΣΔΤ2. Οι ασθενείς με LADA είναι μία ομάδα με ξεχωριστά κλινικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά από τους ασθενείς με ΣΔΤ2 και αρνητικά αντισώματα: είναι νεότεροι, λιγότερο συχνά παχύσαρκοι, με οξεία συμπτώματα, χωρίς όμως κετοξεώσεις, με ιστορικό αυτοάνοσων νοσημάτων στην οικογένεια. Οι ασθενείς LADA έχουν συχνότερα συγκεκριμένους γονότυπους HLA (πίνακας 1) και δεν χρειάζονται άμεσα ινσουλινοθεραπεία. Αποτελούν μια ενδιαφέρουσα ομάδα στην οποία είναι επιτακτική και πιθανώς δυνατή η προστασία των β-κυττάρων, καθώς η αντισωματο-εξαρτώμενη καταστροφή τους θα οδηγήσει τελικά σε εξάρτηση από ινσουλίνη.

Μια πρώτη εκτίμηση της συχνότητας αλλά και του φαινότυπου αυτού του τύπου ΣΔ προέκυψε από μια επιμέρους ανάλυση του πληθυσμού της UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), που αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες του ΣΔΤ2 μέχρι σήμερα⁵⁹. Πραγματοποιήθηκε μέτρηση του τίτλου των GADA και ICA σε 3.672 λευκούς ασθενείς με ΣΔΤ2 και ηλικία διάγνωσης 25-65 έτη. Έγιναν συσχετίσεις με την ηλικία έναρξης, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), τη λειτουργία των β κυττάρων και την τιμή της HbA_{1c}. Η παρουσία των ICA και GADA ταυτοχρόνως ήταν συχνότερη σε ασθενείς ηλικίας 25-34 (20% των ασθενών

Πίνακας 1. Στον παρόντα πίνακα παρουσιάζονται συνοπτικά οι διαφορές μεταξύ ΣΔΤ1, LADA και ΣΔΤ2. Διαφαιίνεται ότι ο LADA είναι ένας ενδιάμεσος φαινότυπος μεταξύ του ΣΔΤ1 και του ΣΔΤ2. Βιβλιογραφικές αναφορές από όπου αντλήθηκαν τα δεδομένα: 64 και 65.

	ΣΔΤ1	LADA	ΣΔΤ2
Προδιαθεσικά γονίδια & Αλλάλια	HLA-DR3, HLA-DR4	HLA DR3, DQ2, DQ8, DRB1*0301, DRB1*0401, DQB1	–
Ηλικία έναρξης	Συνήθως <18 (Σίγουρα <30)	30-70	Συνήθως >40
Αυτοανοσία	90%	100% (Εξ ορισμού)	Σπάνια
Τίτλος αντισωμάτων	Υψηλός	Ποικίλλει	Σπάνια
Ανάγκη ινσουλινοθεραπείας	Κατά τη διάγνωση	>6 μήνες μετά τη διάγνωση	Μπορεί να μην χρειαστεί ποτέ
Μεταβολικές διαταραχές	Συνήθως χωρίς υποκείμενο μεταβολικό νόσημα	Ενδιάμεσος φαινότυπος	Κυρίαρχα σε παχύσαρκα άτομα
Επίπεδα C-Πεπτιδίου-Ινσουλίνης	Πολύ χαμηλά	Ενδιάμεσα	Αυξημένα

με ΣΔΤ2) και μειωνόταν με την πρόοδο της ηλικίας (για ασθενείς ηλικίας 55-65 ετών, 2% ασθενών με ΣΔΤ2). Οι ασθενείς με ICA και GADA όλων των ηλικιών είχαν περισσότερα κοινά χαρακτηριστικά ΣΔΤ1, δηλαδή έχουν κατά κύριο λόγο μικρότερη ηλικία, φυσιολογικό δείκτη BMI (ή πλησιέστερα προς τις φυσιολογικές τιμές για τους μεγαλύτερους ασθενείς), μικρότερη λειτουργικότητα β κυττάρων και ψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}), πιθανότατα λόγω της μειωμένης λειτουργικότητας των β κυττάρων. Επιπλέον, ο τίτλος των GADA ήταν πάντοτε ψηλότερος από αυτόν των ICA. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν ινσουλινοθεραπεία στα 6 χρόνια ήταν 94% για αυτούς με θετικά GADA και ICA και 14% για αυτούς χωρίς αντισώματα για τις ηλικίες 25-34, ενώ αντίστοιχα 77% και 5% για ηλικίες >55 ετών. Σε κάθε ηλικία η παρουσία στους ασθενείς GADA και ICA υποδείκνυε μια αυξημένη πιθανότητα για εξάρτηση από την ινσουλίνη (Ποιοτική σχέση Αντισωμάτων-Κινδύνου). Ιδιαίτερα για ηλικίες μεγαλύτερες από 55 έτη, όσο αυξανόταν ο τίτλος των αντισωμάτων στον ορό, τόσο μεγάλωνε ο κίνδυνος για εξάρτηση από την ινσουλίνη (Ποσοτική σχέση Αντισωμάτων-Κινδύνου).

Η μεγαλύτερη μέχρι στιγμής μελέτη που αφορά τον διαβήτη LADA είναι η LADA 7. Πρόκειται για μία μελέτη κοόρτης που δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2013, που περιέλαβε 6.156 ασθενείς ηλικίας από 30 μέχρι 70 ετών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για τα αντισώματα GADA,

IA-2A και ZnT8A. Στόχος ήταν η ταυτοποίηση των κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών του Αυτοάνοσου Διαβήτη των Ενηλίκων (Adult-Onset Autoimmune Diabetes). Συνολικά, 598 (9,7%) ασθενείς είχαν τουλάχιστον ένα αντίσωμα στον ορό τους. Από αυτούς, το 90,5% είχε GADA στον ορό και το 24,1% είχε τουλάχιστον δύο αντισώματα στον ορό. Οι ασθενείς με θετικά αντισώματα είχαν μικρότερη ηλικία έναρξης, χαμηλότερο δείκτη BMI, μικρότερη αναλογία μέσης ισχίου (WHR), χαμηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων (TGL) στο αίμα και υψηλότερη HDL. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ψηλό τίτλο GADA σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό τίτλο GADA ήταν νεότεροι, με χαμηλότερο δείκτη BMI και συχνότερα εξαρτώμενοι από την ινσουλίνη και είχαν χαμηλότερη HDL και ψηλότερα τριγλυκερίδια. Τέλος, οι ασθενείς με ΣΔΤ1, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με LADA, εμφάνιζαν μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου, χαμηλότερο δείκτη BMI και μικρότερη περιφέρεια μέσης και WHR.

Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς έχουν μία διαβάθμιση κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών, στα οποία ο τίτλος των GADA είναι μία ακόμα μεταβλητή τιμή που μπορεί να είναι μηδενική, χαμηλή ή υψηλή. Συνήθως οι ασθενείς με ΣΔΤ1 τείνουν να έχουν υψηλότερο και οι ασθενείς με LADA χαμηλότερο τίτλο GADA. Οι ασθενείς αυτού του τύπου διαβήτη δεν διαφέρουν στην εκδήλωση της νόσου από τους ασθενείς με ΣΔΤ2, παρότι οι πρώτοι τείνουν να είναι νεότεροι και λεπτότεροι, και μόνο ο έλεγχος για αντισώματα, ιδίως για GADA, μπορεί να τους διαχωρίσει.

Συμπεράσματα

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αλληλεπικαλυπτόμενων φαινότυπων και οι νεότερες θεωρίες επιχειρούν να γεφυρώσουν την απόσταση μεταξύ των δύο κύριων τύπων (ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2) αξιοποιώντας στοιχεία από μελέτες που επιβεβαιώνουν τον ρόλο του ανοσιακού συστήματος και της ειδικής και μη ειδικής ανοσιακής απάντησης όχι μόνο στον ΣΔΤ1 αλλά και στον ΣΔΤ2. Στο σταυροδρόμι μεταξύ τους, ο LADA γεφυρώνει τους δύο τύπους και φωτίζει την παθογένειά τους. Στόχο της έρευνας αποτελεί η ανακάλυψη φαινοτυπικών και γενετικών δεικτών που θα μπορούσαν να προβλέψουν την πορεία της νόσου αλλά και ιδανικά την ανταπόκριση σε ανοσοτροποποιητική θεραπεία στο μέλλον.

Abstract

Matsoukas S, Kotsa K. Autoimmunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2015; 3: 224-236.

Immunity is the ability of an organism to defend itself against external harmful factors through the immune system that is directed only against the "non-identical or foreign" (self-tolerance). In autoimmune diseases the main disorder is a loss of self-tolerance, and, as a result, the immune response turns against the body itself. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an autoimmune disease characterized by autoimmune destruction of the beta cells of the islets of the pancreas and insulin-dependency from the early stages of the disease. On the other hand, type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is considered to be a multifactorial disease with genetic and environmental background. The main environmental cause is obesity. However, it seems that the immune system plays a role in the pathogenesis of the disease. The discovery of autoantibodies has been reported in some patients with T2DM since 1997 and studies show that autoantibodies and / or auto-reactive T cells against antigens of beta cells can be identified in most patients. The acceleration hypothesis argues that the T1DM and T2DM are aspects of the same disease and the only difference is the rate of destruction of beta cells. The apoptosis of beta cells is proportional to the rate of onset and perpetuation of autoimmunity, which is faster in T1DM, thus explaining the fact that patients with T2DM will require too late (if ever) insulin treatment. LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) exists at the crossroads of the two types, as an intermediate form of diabetes, the main feature of which is the

presence of autoantibodies and the lack of need for insulin treatment for at least 6 months after diagnosis.

Βιβλιογραφία

1. Mangalam AK, Taneja V, David CS. HLA Class II Molecules Influence Susceptibility vs Protection in Inflammatory Diseases by Determining the Cytokine Profile. *J Immunol* 2013; 190: 513-9.
2. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: W H Freeman; 2002.
3. Gayed PM. Toward a Modern Synthesis of Immunity: Charles A. Janeway Jr. and the Immunologist's Dirty Little Secret. *Yale J Biol Med* 2011; 84: 131-8.
4. Hallenbeck J, Del Zoppo G, Jacobs T, et al. Immunomodulation strategies for preventing vascular disease of the brain and heart: workshop summary. *Stroke* 2006; 37: 3035-42.
5. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-5.
6. Jounai N, Kobiyama K, Takeshita F, Ishii KJ. Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 2: 168. doi: 10.3389/fcimb.2012.00168. eCollection 2012.
7. Tanti JF, Ceppo F, Jager J, Berthou F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 3: 181 doi: 10.3389/fendo.2012.00181. eCollection 2012.
8. Beckham SA, Brouwer J, Roth A, et al. Conformational rearrangements of RIG-I receptor on formation of a multiprotein: dsRNA assembly. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: 3436-45. doi: 10.1093/nar/gks1477. Epub 2013 Jan 15.
9. Kuroki K, Furukawa A, Maenaka K. Molecular recognition of paired receptors in the immune system. *Front Microbiol* 2012; 3: 429. doi: 10.3389/fmicb.2012.00429. eCollection 2012.
10. Δανηλίδης Μ, Καραγιάννης Α. *Παθολογική Φυσιολογία*. 2η έκδ., Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2014.
11. Mahne AE, Klementowicz JE, Chou A, et al. Therapeutic Regulatory T Cells Subvert Effector T Cell Function in Inflamed Islets To Halt Autoimmune Diabetes. *The Journal of Immunology* 2015; 194: 3147-55.
12. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 605965. doi: 10.1155/2015/605965. Epub 2015 May 6.
13. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009; 41: 703-7.
14. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42: 105-16.
15. Rafiq S, Melzer D, Weedon MN, et al. Gene variants influencing measures of inflammation or predisposing to autoimmune and inflammatory diseases are not associated with the risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 2205-13.

16. Winkler C, Raab J, Grallert H, et al. Lack of association of type 2 diabetes susceptibility genotypes and body weight on the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *PLoS One* 2012; 7: e35410.
17. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937-48.
18. Hempel P, Karczewski P, Kohnert KD, et al. Sera from patients with type 2 diabetes contain agonistic autoantibodies against G protein-coupled receptors. *Scand J Immunol* 2009; 70: 159-160.
19. Zimering MB, Pan Z. Autoantibodies in type 2 diabetes induce stress fiber formation and apoptosis in endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2171-7.
20. Fosgerau, K, Galle P, Hansen T, et al. Interleukin-6 autoantibodies are involved in the pathogenesis of a subset of type 2 diabetes. *J Endocrinol* 2010; 204: 265-73.
21. Itariu BK, Stuhnig TM. Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – A Mini-Review, *Gerontology* 2014; 60: 189-96.
22. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
23. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 914-922.
24. Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10741-6.
25. Perreault M, Marette A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat Med* 2001; 7: 1138-43.
26. Calay ES, Hotamisligil GS. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames. *Nat Med* 2013; 19: 265-7.
27. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007; 115: 1029-38.
28. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res* 2008; 103: 467-76.
29. Hao W, Li L, Mehta V, et al. Functional state of the β cell affects expression of both forms of glutamic acid decarboxylase. *Pancreas* 1994; 9: 558-62.
30. Maedler K, Spinass GA, Lehmann R, et al. Glucose induces β -cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes* 2001; 50: 1683-90.
31. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced β -cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851-60.
32. Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 621-5.
33. Ishizuka N, Yagui K, Tokuyama Y, et al. Tumor necrosis factor α signaling pathway and apoptosis in pancreatic cells. *Metabolism* 1999; 48: 1485-92.
34. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 655-64.
35. Brooks-Worrell B, Palmer JP. Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 40-6.
36. Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2356-70.
37. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, et al. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1686-8.
38. Igoillo-Estevé M, Marselli L, Cunha DA, et al. Palmitate induces a proinflammatory response in human pancreatic islets that mimics CCL2 expression by β cells in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1395-1405.
39. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-56.
40. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, et al. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011; 34: 168-73.
41. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009; 15: 914-20.
42. Poggi M, Jager J, Paulmyer-Lacroix O, et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes. *Diabetologia* 2009; 52: 1152-63.
43. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* 2009; 15: 930-9.
44. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol* 2010; 185: 1836-45.
45. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med* 2009; 15: 921-9.
46. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, et al. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 482-5.
47. Haskell BD, Flurkey K, Duffy TM, et al. The diabetes-prone NZO/HILt strain. I. Immunophenotypic comparison to the related NZB/BINJ and NZW/LacJ strains. *Lab Invest* 2002; 82: 833-42.
48. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol* 2002; 3: 944-50.
49. Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, et al. Toll-like receptors regulate B-cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1461-71.
50. Van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85 Plus Study. *Diabetes* 2002; 51: 1088-92.

51. *Brooks-Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP.* Impact of Islet Autoimmunity on the Progressive b-Cell Functional Decline in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 3286-93.
52. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
53. *Yu L, Eisenbarth GS.* Immunology of type 1 diabetes and related endocrine disorders. *Clinical Endocrinology Update* 1998; 257-66.
54. *Rodriguez-Villar C, Conget I, Casamitjana R, Ercilla G, Gomis R.* Effects of insulin administration in a group of high risk, non-diabetic, first degree relatives of type 1 diabetic patients: an open pilot trial. *Diabet Med* 1999; 16: 160-163.
55. *Neel JV.* Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
56. *Reaven GM.* Hypothesis: muscle insulin resistance is the ('not so') thrifty genotype. *Diabetologia* 1998; 41: 482-4.
57. *Hales CN, Barker DJP.* Type II (non-insulin dependent) diabetes: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
58. *Hattersley AT, Tooke JE.* The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-92.
59. *Turner R, Stratton I, Horton V, et al.* UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes; UK prospective diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1288-93.
60. *Eisenbarth GS, Gianani R, Yu L, et al.* Dual-parameter model for prediction of type I diabetes mellitus. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110: 126-35.
61. *Eller K, Kirsch A, Wolf AM, et al.* Potential role of regulatory T cells in reversing obesity-linked insulin resistance and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2011; 60: 2954-62.
62. *Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, et al.* Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1977; 1: 1025-7.
63. *Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP.* Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4635-44.
64. Action LADA 7Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype; *Diabetes Care* 2013; 36: 908-13.
65. *Itariu BK, Stuhig TM.* Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus – a mini-review. *Gerontology* 2014; 60: 189-96.

Λέξεις-κλειδιά:

Αυτοανοσία στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΔΤ2
Αυτοανοσία στον Διαβήτη
Υπόθεση Επιταχυντή
Ρόλος της παχυσαρκίας στον Διαβήτη
Φλεγμονώδης απόκριση στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Key-words:

Autoimmunity in Type 2 Diabetes Mellitus
Type 2 Diabetes Mellitus
T2DM
Autoimmunity in Diabetes
Accelerator Hypothesis
Role of obesity in Diabetes
Inflammatory Response in Type 2 Diabetes Mellitus