



Ο ρόλος των πολυμορφισμών του γονιδίου ADIPOQ στην εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Φλίνδρης, Κ.¹, Μαρκοζάννης, Γ.², Τσιλίδης, Κ.² & Κίτσος, Γ.³

1: Οφθαλμολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα»

2: Εργαστήριο Υγιεινής & Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

3: Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Ιωαννίνων

Εισαγωγή

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ):

- Η σοβαρότερη οφθαλμική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)¹
- Η συχνότερη αγγειακή νόσος του αμφιβληστροειδούς²
- Η συχνότερη αιτία αναστρέψιμης τύφλωσης σε ηλικίες 18 – 74 ετών στις ανεπτυγμένες χώρες³
- Η συχνότητά της διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών ως συνάρτηση του γενετικού υποστρώματος και παραγόντων κινδύνου (Διάρκεια και ρύθμιση ΣΔ, Αρτηριακή υπέρταση, Υπερλιπιδαιμία, Παχυσαρκία, Καρδιαγγειακή νόσος, ΑΕΕ, Κάπνισμα, Νεφροπάθεια, Αναμμία, Κύηση, Χειρουργική επέμβαση καταράκτη)⁴

¹: Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13(January):1-8.

²: Lightman S, Towler HMA. Diabetic retinopathy. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):12-21.

³: Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9735):124-136.

⁴: Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):140-149.

Γονίδιο ADIPOQ:

- Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27 (αποτελείται από 3 εξώνια και 2 εσώνια)⁵
- Εκφράζεται στο λιπώδη ιστό και παράγει την αδipονεκτίνη (πρωτεΐνη για τη ρύθμιση της γλυκόζης και το μεταβολισμό των λιπιδίων)⁶
- Μεταλλάξεις του γονιδίου οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή της αδipονεκτίνης (rs1501299 και rs2241766)⁷

⁵: 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.

⁶: Xian L, He W, Pang F, Hu Y. ADIPOQ gene polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a HuGE survey and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161(2):117-124.

⁷: Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-1063.

Μεθοδολογία της έρευνας

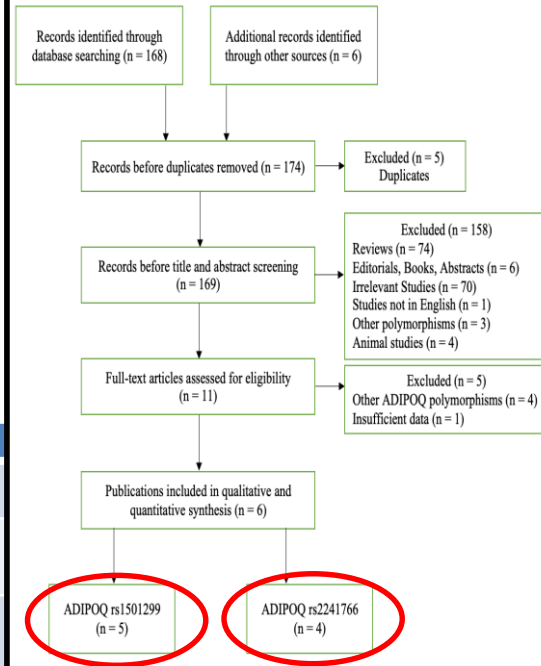
- Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA από 2 ανεξάρτητους ερευνητές
- Προκαθορισμένο πρωτόκολλο στο PROSPERO στις 21/9/2022 (ID: CRD42022361770)
- Αναζήτηση σε:

- ✓ PubMed
- ✓ Scopus
- ✓ Cochrane Library

- Με το ερευνητικό ερώτημα:
“(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)”
- Ποιοτικός έλεγχος με την κλίμακα Newcastle-Ottawa
- Στατιστική ανάλυση με το Review Manager 5.4

Κριτήρια εισόδου	Κριτήρια εξόδου
Μελέτες ασθενών – μαρτύρων ή Μελέτες cohort (στην Αγγλική γλώσσα)	Reviews, Περιλήψεις, Αναφορές περιστατικών, Μελέτες ζώων
Επάρκεια δεδομένων για υπολογισμό odds ratio (OR) και 95% confidence interval (CI) για κάθε αλληλίο και γονότυπο	Ανεπάρκεια δεδομένων για τη συχνότητα των αλληλίων και των γονοτύπων
ΣΔ τύπου 1 ή 2 και οποιοσδήποτε βαθμός ΔΑ	Απόκλιση της κατανομής των γονοτύπων στην ομάδα σύγκρισης από την ισορροπία Hardy-Weinberg

Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών



Χαρακτηριστικά των μελετών

First Author	Year of Publication	Country/ Ethnicity	Study Design	Genotyping Method	Control Type	Type of DM	DR grade	Case					
								Sample Size	Sex (M/F)	Age (years)			
Aloanej ¹²	2021	Romania/ Caucasian	Case – Control	PCR-RFLP	HC	T2DM	NPDR	198	105/93	68.72 ± 11.58			
Choe ¹³	2013	Korea/ Asian	Cohort Study	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	231	N/A	N/A			
Gouliopoulos ¹⁴	2022	Greece/ Caucasian	Case – Control	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	109	74/35	67.00 ± 8.00			
Li ¹⁵	2015	China/ Asian	Case – Control	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	372	146/226	63.39 ± 10.60			
Yoshioka ¹⁶	2004	Japan/ Asian	Case – Control	PCR-RFLP	HC+NDR	T2DM	Any DR	104	55/49	62.05 ± 9.20			
Choe ¹³	2013	Korea/ Asian	Cohort Study	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	225	N/A	N/A			
Gouliopoulos ¹⁴	2022	Greece/ Caucasian	Case – Control	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	109	74/35	67.00 ± 8.00			
Li ¹⁵	2015	China/ Asian	Case – Control	PCR-RFLP	NDR	T2DM	Any DR	372	146/226	63.39 ± 10.60			
Sikka ¹⁷	2014	India/ Asian	Case – Control	PCR-RFLP	HC+NDR	T2DM	Any DR	169	N/A	58.35 ± 9.01			
First Author	Control			Genotype distribution				HWE p-value	MAF		NOS (Stars)		
	Sample Size	Sex (M/F)	Age (years)	Case		Control		Control	Case	Control			
				rs1501299 G/T									
Aloanej ¹²	200	143/57	58.10 ± 9.00	GG	GT	TT	GG	GT	TT	0.876	0.33	0.32	7
Choe ¹³	440	N/A	N/A	109	102	20	222	178	40	0.616	0.31	0.29	7
Gouliopoulos ¹⁴	109	75/34	66.00 ± 9.00	40	58	11	59	37	13	0.069	0.37	0.29	7
Li ¹⁵	145	49/96	62.34 ± 10.75	164	169	39	82	55	8	0.756	0.33	0.24	8
Yoshioka ¹⁶	340	219/121	59.70 ± 10.10	50	42	12	163	147	30	0.699	0.32	0.30	7
				rs2241766 T/G									
Choe ¹³	442	N/A	N/A	111	96	18	213	194	35	0.315	0.29	0.30	7
Gouliopoulos ¹⁴	109	75/34	66.00 ± 9.00	84	23	2	74	32	3	0.836	0.12	0.17	7
Li ¹⁵	145	49/96	62.34 ± 10.75	206	140	25	82	53	10	0.720	0.26	0.25	8
Sikka ¹⁷	355	N/A	53.16 ± 12.15	158	9	2	292	58	5	0.285	0.04	0.09	6

- Συνολικά, 6 μελέτες εισήχθησαν στη μετα-ανάλυση με 1.888 ασθενείς και 2.285 μάρτυρες.⁸⁻¹³
- Εκ των οποίων, οι 5 μελέτες συμπεριελάμβαναν στοιχεία για τον πολυμορφισμό rs1501299 με 1.014 ασθενείς και 1.234 μάρτυρες⁸⁻¹² και οι 4 μελέτες περιλάμβαναν δεδομένα για τον πολυμορφισμό rs2241766 με 874 ασθενείς και 1.051 μάρτυρες.^{9-11,13}
- Όλες οι μελέτες αφορούσαν το ΣΔ τύπου 2.⁸⁻¹³
- Οι 4 μελέτες ερεύνησαν Ασιατικούς πληθυσμούς^{9,11-13} και οι άλλες 2 Καυκάσιους.^{8,10}
- Όλες οι μελέτες, εκτός από 1, ήταν ασθενών – μαρτύρων^{8,10-13} και η άλλη είχε σχεδιασμό κοόρτης.⁹
- Η ομάδα ελέγχου σε 1 μελέτη αφορούσε υγιή πληθυσμό⁸, σε 3 μελέτες αφορούσε άτομα με ΣΔ αλλά χωρίς ΔΑ⁹⁻¹¹ και στις υπόλοιπες 2 περιλάμβανε και τα δύο.¹²⁻¹³
- Τα στοιχεία όλων των μελετών⁸⁻¹², εκτός από 1 μελέτη¹³, ήταν υψηλής ποιότητας, με μέσο score 7 (NOS).

⁸: Aloanej 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.

⁹: 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.

¹⁰: 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.

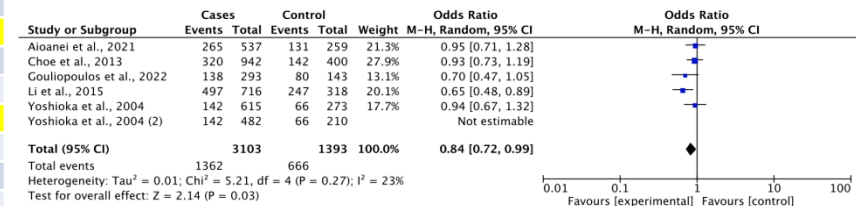
¹¹: Li Y, Wu QH, Jiao ML, et al. Gene-environment interaction between adiponectin gene polymorphisms and environmental factors on the risk of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*. 2015;6(1):56-66.

¹²: Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, et al. Adiponectin gene polymorphism (G27T) and diabetic retinopathy in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(10):1158-1159.

¹³: Sikka R, Raina P, Matharoo K, et al. TNF-α (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.

rs1501299	Study	Sample size		Studies (n)	Test of association			Test of heterogeneity			
		Cases	Controls		OR (95% CI)	Z	p-value	χ^2	p-value	I ²	T ²
G vs. T	Overall	3103	1393	5	0.84 (0.72-0.99)	2.14	0.03	5.21	0.27	23	0.01
	Asian	2273	991	3	0.84 (0.66-1.05)	1.51	0.13	3.76	0.15	47	0.02
	Caucasian	830	402	2	0.84 (0.63-1.13)	1.14	0.25	1.44	0.23	31	0.01
	DR vs DM	2433	1071	4	0.81 (0.67-0.97)	2.28	0.02	4.13	0.25	27	0.01
	DR vs HC	812	388	2	0.97 (0.76-1.24)	0.21	0.83	0.07	0.79	0	0.00
GG vs. TT	Overall	1074	219	5	0.76 (0.55-1.04)	1.73	0.08	3.02	0.55	0	0.00
	Asian	790	149	3	0.72 (0.44-1.18)	1.32	0.19	2.99	0.22	33	0.06
	Caucasian	284	70	2	0.79 (0.46-1.33)	0.90	0.37	0.00	0.96	0	0.00
	DR vs DM	846	165	4	0.75 (0.52-1.08)	1.55	0.12	3.01	0.39	0	0.00
	DR vs HC	278	66	2	0.78 (0.45-1.34)	0.91	0.36	0.00	1.00	0	0.00
GT vs. TT	Overall	955	219	5	0.90 (0.63-1.29)	0.56	0.57	4.82	0.31	17	0.03
	Asian	693	149	3	0.87 (0.58-1.30)	0.70	0.48	1.70	0.43	0	0.00
	Caucasian	262	70	2	1.08 (0.41-2.81)	0.15	0.88	3.00	0.08	67	0.32
	DR vs DM	741	165	4	1.00 (0.66-1.52)	0.01	0.99	3.64	0.30	18	0.03
	DR vs HC	256	66	2	0.66 (0.38-1.14)	1.49	0.14	0.06	0.81	0	0.00
GG vs. GT	Overall	1074	955	5	0.80 (0.60-1.08)	1.44	0.15	9.55	0.05	58	0.07
	Asian	790	693	3	0.83 (0.64-1.08)	1.40	0.16	2.60	0.27	23	0.01
	Caucasian	284	262	2	0.71 (0.28-1.82)	0.71	0.48	6.94	0.008	86	0.39
	DR vs DM	846	741	4	0.72 (0.53-0.98)	2.06	0.04	5.85	0.12	49	0.05
	DR vs HC	278	256	2	1.18 (0.84-1.66)	0.97	0.33	0.16	0.69	0	0.00
GG vs. GT+TT	Overall	1074	1174	5	0.79 (0.61-1.03)	1.76	0.08	8.15	0.09	51	0.04
	Asian	790	842	3	0.81 (0.61-1.07)	1.48	0.14	3.34	0.19	40	0.02
	Caucasian	284	332	2	0.73 (0.35-1.52)	0.83	0.40	4.81	0.03	79	0.22
	DR vs DM	846	906	4	0.73 (0.55-0.96)	2.26	0.02	5.37	0.15	44	0.04
	DR vs HC	278	322	2	1.09 (0.79-1.50)	0.50	0.61	0.14	0.71	0	0.00
GG+GT vs. TT	Overall	2031	219	5	0.82 (0.61-1.12)	1.26	0.21	3.31	0.51	0	0.00
	Asian	1485	149	3	0.78 (0.51-1.19)	1.14	0.26	2.38	0.30	16	0.02
	Caucasian	546	70	2	0.87 (0.53-1.44)	0.53	0.59	0.85	0.36	0	0.00
	DR vs DM	1587	165	4	0.86 (0.60-1.23)	0.81	0.42	3.06	0.38	2	0.00
	DR vs HC	534	66	2	0.72 (0.43-1.21)	1.25	0.21	0.02	0.90	0	0.00
GG+TT vs. GT	Overall	1293	955	5	0.85 (0.63-1.13)	1.13	0.26	9.80	0.04	59	0.06
	Asian	939	693	3	0.87 (0.70-1.08)	1.23	0.22	1.99	0.37	0	0.00
	Caucasian	354	262	2	0.75 (0.29-1.91)	0.61	0.54	7.78	0.05	87	0.40
	DR vs DM	1011	741	4	0.76 (0.57-1.02)	1.82	0.13	5.72	0.13	48	0.04
	DR vs HC	244	256	2	1.24 (0.88-1.73)	1.23	0.22	0.16	0.69	0	0.00

Forest plot G vs. T (rs1501299) κατά την συνολική ανάλυση



Η μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων για το γονιδιακό πολυμορφισμό rs2241766 δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΑ σε κάποιο γενετικό μοντέλο.

Συμπεράσματα

- Ο πολυμορφισμός rs1501299 του γονιδίου *ADIPOQ* παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της ΔΑ
- Ο πολυμορφισμός rs2241766 του γονιδίου *ADIPOQ* δεν συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΔΑ