
Från riskfaktorer till skyddsfaktorer vid diabeteskomplikationer

DANIEL GORDIN

Högt blodsocker skadar kärlbädden och förkortar den förväntade livslängden via flera olika mekanismer. Diabetisk ögonsjukdom försämrar synen hos miljoner människor globalt. Diabetisk njursjukdom är en stark riskfaktor för allvarlig njursvikt, hjärt- och kärlsjukdomar och tidig död. Det har visat sig vara extremt krävande att blockera dessa riskfaktorer för att förbättra prognosen hos personer med diabetes. Genom att undersöka individer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år har man kunnat identifiera skyddande eller protektiva faktorer som neutraliserar de negativa effekterna av hyperglykemi i bukspottkörtel, ögon och njurar. Trots förbättrad prognos existerar ett behov av att förstå den exakta patogenesis för vasculära komplikationer hos individer med diabetes för att stoppa eller fördröja utvecklingen och framskridandet av dessa ödesdigra sjukdomar.

Upptäckten av insulin för hundra år sedan förändrade typ 1-diabetes från att ha varit en omedelbart livshotande sjukdom till en kronisk åkomma (1). Man lärde sig att den persisterande hyperglykemin skadade kärlbädden och förorsakade allvarliga komplikationer. Komplikationerna berörde essentiella vävnader och organ såsom ögonen, njurarna samt det autonoma och det perifera nervsystemet efter 20 till 30 års sjukdomsförlopp. De som insjuknade i dessa så kallade mikrovaskulära komplikationer gick en tidig död till mötes främst på grund av hjärt- och kärlsjukdomar. En tredjedel av patienterna med typ 1-diabetes som vårdades i Köpenhamn, fyra decennier efter att insulinbehandling blivit tillgänglig, var blinda eller allvarligt synskadade vid 30 års ålder (2). Fler än var femte hade utvecklat allvarlig njursvikt, 21 procent hade haft hjärtinfarkt, 12 procent hade haft gangrän eller hade genomgått amputation och 10 procent hade insjuknat i stroke.

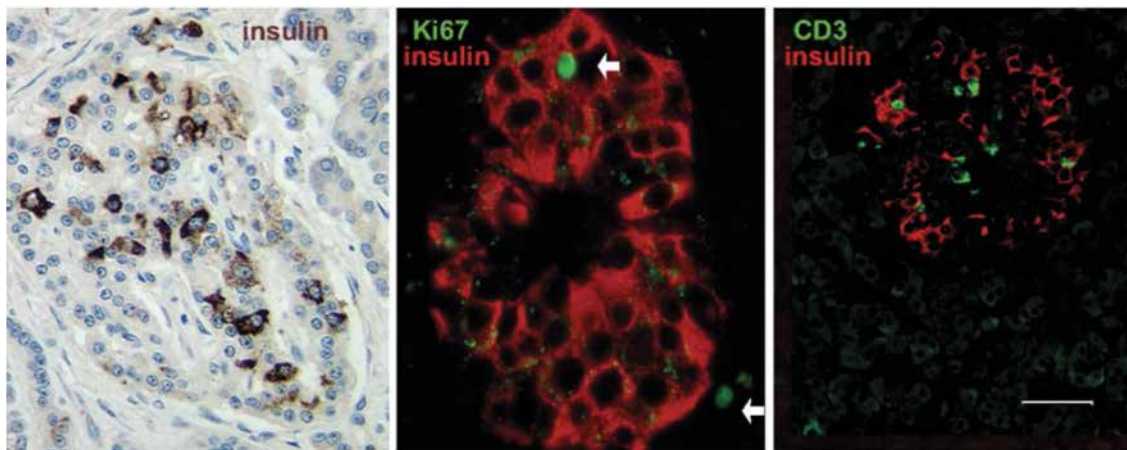
SKRIBENTEN

Daniel Gordin, MD, docent, är specialist i inre medicin och nefrologi vid HUCS Gastrocentrum, gruppleddare vid Medicinska forskningsinstitutet Minerva och gästforskare vid Joslin Diabetes Center i Boston MA, USA.

Eleganta nordiska studier i slutet av 1980-talet visade att strikt glukoskontroll minskade risken för mikrovaskulära komplikationer (3, 4). Kort därefter publicerades resultaten från en nordamerikansk studie med 1 441 typ 1-diabetiker (5). Studien visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner eller behandling med insulinpump resulterade i bättre glukoskontroll än med den dåvarande insulinbehandlingen med två dagliga injektioner. Den förbättrade glukoskontrollen medförde över 50 procent lägre risk för att utveckla ögon- och njurkomplikationer och även hjärt- och kärlsjukdomar vid längre uppföljning. Förekomsten av diabetiska komplikationer har ytterligare minskat under de senaste decennierna, som data från det svenska diabetesregistret visat (6). Anmärkningsvärt är att den sistnämnda framgången varit oberoende av glukoskontroll, med andra ord har förbättrad glukosmetabolism inte bidragit till den gynnsamma förändringen, utan den beror snarare på framsteg inom kardiologi och andra områden.

Skyddande faktorer

Trots framstegen är morbiditeten och mortaliteten hos typ 1-diabetiker fortfarande flerfaldigt högre än hos personer med normal glukosmetabolism. Med andra ord existerar ett otillfredsställt behov. Brittiska kolleger



Figur 1. Histologiska fynd i pankreaspreparat post mortem hos en medaljör. I preparaten ses till vänster insulinpositiva celler, i mitten Ki67-positiva celler som representerar regeneration och till höger CD3 som ett tecken på inflammatorisk aktivitet. Källa: Keenan HA et al. Diabetes 2010, publicerad med tillstånd från förlaget.

vände på slanten och frågade sig om individer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år kunde tänkas ha skyddande eller protektiva faktorer för komplikationer (7).

Joslin Diabetes Center i Boston, världskänt för sin diabetesvård och vetenskap, har som tradition att belöna personer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år med en medalj. År 2004 inledde George King och Hillary Keenan studien ”50-Year Medalist Study”, vars målsättning var att noggrant undersöka tusen medaljörer (8, 9). Förutom en grundlig fenotyp samlade man blod-, urin- och DNA-prov för genetiska studier. 50-Year Medalist Study är unik i det avseendet att över hälften av deltagarna gett sitt samtycke till att efter sin död donera sina organ till vetenskapen.

Persisterande β -celler

Den klassiska uppfattningen om patogenesen vid typ 1-diabetes baserar sig på en rad händelser av autoimmun natur som resulterar i att de insulinproducerande β -cellerna i bukspottkörteln förstörs i snabb takt. Tidiga fynd i medaljörstudien visade att två tredjedelar av individer med typ 1-diabetes av extremt lång duration (i medeltal 56 år) uppvisade C-peptid i blodet, ett förstadium till insulin, som tecken på persisterande insulinproduktion (10). Existerande insulinsekretion kan förbättra glukoskontrollen och till och med uppkomsten av diabetiska komplikationer (11, 12, 13). Fyndet var inte det första i sitt slag, utan låga C-peptidhalter hade också påvisats hos personer med typ 1-diabetes med kortare duration (14, 15). En undersökning

av nio personers bukspottkörtlar post mortem var positiva i histologisk insulinfärgning, vilket styrkte fyndet om ännu fungerande β -celler hos dessa individer (figur 1). Vidare var apoptosaktiviteten låg och man kunde finna celler som delade sig (positiv Ki67-färgning) i bukspottkörteln, vilket talar för regeneration av endogena pankreas (figur 1).

För några år sedan publicerade gruppen en uppföljningsstudie med fler än 1 000 individer med lång duration av typ 1-diabetes och av vilka 68 hade donerat sin bukspottkörtel för analys (16). C-peptidhalterna i blodet korrelerade starkt med positiv insulinfärgning i de histologiska proven från pankreas. Resultaten tydde på att bukspottkörteln existerande β -celler var funktionsdugliga efter längre än 55 år av typ 1-diabetes. Som väntat hade en tredjedel förlorat sin insulinsekretion under uppföljningen. Beaktansvärt var att 12 procent av dem som tidigare varit C-peptidnegativa nu var positiva. Likväl fluktuerade de för typ 1-diabetes typiska antikropparna (GADAb, IA2) mellan olika tidpunkter hos samma individer. Detta har väckt tanken om att en autoimmun process kunde vara aktiv vid typ 1-diabetes analogt med andra autoimmuna sjukdomar, som ofta visar varierande aktivitet under årens lopp.

Bevarad njurfunktion efter decennier av typ 1-diabetes

Upp till 30–40 procent av individer med typ 1-diabetes drabbas av diabetisk njursjukdom (17, 18). Denna åkomma är den vanligaste orsaken till dialysbehandling eller njurtrans-

plantation i Finland (19). Den viktigaste orsaken för uppkomst av diabetisk njursjukdom är högt blodsocker. Enbart 12 procent av "medaljörerna" uppvisar tecken på uttalad diabetisk njursjukdom trots decennier av hyperglykemi (20). Förekomsten av njursjukdom hos dessa personer korrelerade inte med glukoskontrollen (HbA1c), vilket pekar på att endogena skyddande faktorer som neutraliserat hyperglykemins toxiska verkan på cell- och vävnadsnivå existerar.

För att undersöka potentiella skyddande faktorer isolerade man glomeruli ur postmortal njurar hos individer som drabbats av diabetisk njursjukdom efter mer än 50 år av hyperglykemi (21). Glomeruli är ett kapillärnätverk i njuren, där den primära filtreringen av blodet sker. Som jämförelsegrupp användes personer med motsvarande diabetesduration men som inte insjuknat i diabetisk njursjukdom. I en proteomikanalys (masspektrometri) av denna vävnad observerades det att proteinprofilen skilde sig tydligt mellan grupperna. Den renala glukosmetabolismen hos de individer som skonats från diabetisk njursjukdom var aktivare än hos dem som insjuknat. Mer specifikt såg man att enzym i följande välkända biologiska vägar (pathways) var aktiva i de skyddade njurarna: glykolys, aldoseduktas, metylglyoxal och Krebs cykel. Likväl var motsvarande metabolhalter lägre som resultat av den aktiverande glukosmetabolismen i metabolistikstudier. En syntes av resultaten är att andelen fri glukos och dess skadliga metaboliter är lägre i de personers njurar som inte insjuknat i diabetisk njursjukdom, vilket kan skydda cellen från mitokondriell dysfunktion och sålunda bevara njurfunktionen.

Då man ökade aktiviteten i de renala glukosvägarna lyckades man minska mängden skadliga metaboliter i njuren som skadar organet. Fyndet bekräftades i en rad translationella försök med cellkulturer och studier i gnagare (21). Pyruvatkinas M2 (PKM2) är ett enzym som står som portvakt mellan glykolysen i cytosolen och Krebs cykel i mitokondrien genom att konvertera fosfoenolpyruvat till pyruvat, som fungerar som substrat för mitokondriell energiproduktion. I en lång serie studier där PKM2 manipulerades i njurspecifika cellkultur (podocyter) kunde halterna av skadliga metaboliter sänkas, och det i sin tur resulterade i minskad mitokondriell dysfunktion.

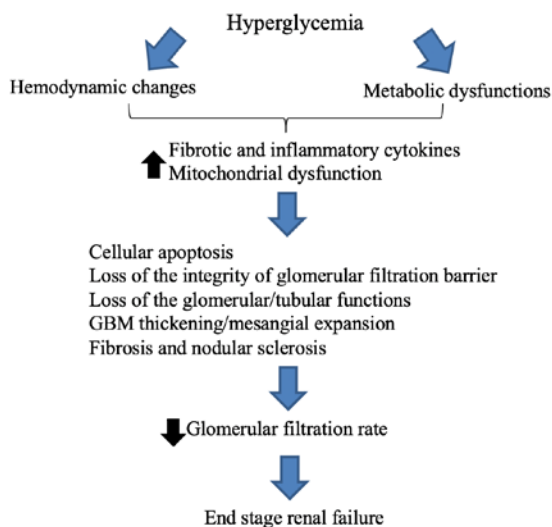
I en gnagarmodell aktiverades PKM2 med en specifik molekyl (TEPP-46) (21). Dessa

diabetiska möss utvecklade tecken på njursjukdom under sina tre första månader av hyperglykemi. Efter tre månader aktiverades PKM2-aktivatorn TEPP-46, varefter djuren offrades. I histologiska analyser av gnagarnas njurar såg man en reversion av diabetisk njursjukdom. Motsvarande fenomen visades tio år efter att man normaliserat glukosmetabolismen med hjälp av pankreastransplantation i en revolutionerande klinisk studie (22).

I en annan studie replikerade vi fynden i personer med typ 1-diabetes av kortare duration samt i individer med typ 2-diabetes (23). Liksom hos medaljörerna visade vi att personer med typ 2-diabetes som skonats från njursjukdom hade högre halter av PKM2 och andra glykolytiska enzym i postmortal njurvävnad. Likväl upptäckte vi att motsvarande enzym var förhöjda och halter av deras skadliga metaboliter lägre nu i en annan vävnad, nämligen i plasma. Resultaten utvidgade fynden från att enbart gälla typ 1-diabetes till typ 2-diabetes, som har ökat epidemiartat i världen.

Studierna tyder på att man hittat intracellulära skyddande faktorer som fungerar vävnadsspecifikt i detta fall i njuren. En aktivering av PKM2 i gnagarmodellen resulterade i en gynnsam metabol förändring i ett av de viktigaste målorganen för komplikationer vid diabetes. Det är sannolikt att det för att diabetisk njursjukdom ska utvecklas krävs patologiska, metabola och hemodynamiska processer i njuren (24). Aktivering av PKM2 utgör ett exempel på en metabol intervention medan två välkända läkemedel, nämligen angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB) förbättrar njurarnas hemodynamiska miljö (25, 26). Detta sker genom att dilatera efferenta arterioler i glomerulus, vilket bromsar framskridandet av diabetisk njursjukdom. En ny grupp av läkemedel, SGLT2-hämmare, verkar genom att öka utsöndringen (filtrationen) av glukos via njurarna och bland annat dra ihop den afferenta arteriolen (27). Mekanistiska studier av SGLT2-hämmare har visat att den gynnsamma verkan av dessa mediciner sannolikt förmedlas av fördelaktig verkan på både njurens metabolism och hemodynamik (28) (figur 2).

Om det går att behandla diabetisk njursjukdom med att aktivera PKM2 kommer tiden att utvisa, men studier har visat att man lär sig genom att studera individer som besparats diabetisk njursjukdom. Det essentiella är att studierna startade från vävnadsprov, eftersom



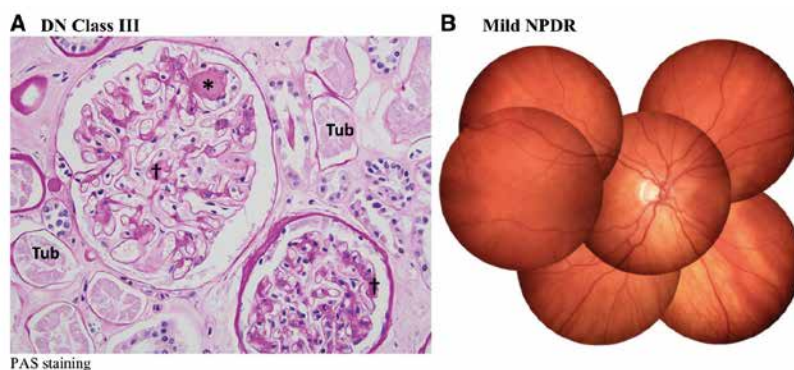
Figur 2. Progressivt förlopp från hyperglykemi eller diabetes till diabetisk njursjukdom. Källa: Qi W et al. *J Mol Med (Berl)* 2018, publicerad med tillstånd från förlaget. GBM = glomerular basement membrane.

det råder brist på histologiska studier av diabetisk njursjukdom. Detta är speciellt viktigt då gnagarmodellerna vid denna sjukdom har visat sig vara bristfälliga och inte till sin sjukdomsbild motsvara den humana, vilket i fråga om flera sjukdomar försvårat utvecklingen av effektiva mediciner (29). I USA har man nyligen inlett en omfattande studie, som finansieras av den amerikanska staten (NIH) och omfattar njurbiopsier av ett stort antal personer med både akut och kronisk njurskada (30). Målet är att bättre förstå patogenesen av olika njursjukdomar och därmed förbättra diagnostiken och behandlingen av sjukdomarna.

Skyddande faktorer för diabetisk ögonsjukdom

Liksom diabetisk njursjukdom har en betydande del (> 35 procent) av medaljörerna skonats från allvarlig diabetisk ögonsjukdom eller proliferativ diabetisk retinopati (PDR) (31). Diabetisk ögonsjukdom ses i någon form hos så gott som alla personer som haft typ 1-diabetes i tjugio år och är en av de största orsakerna till blindhet världen runt. Varken rådande eller tidigare blodsockerbalans var associerad med uppkomsten av PDR hos medaljörerna, vilket är överraskande eftersom dålig glukoskontroll starkt predikterar retinala förändringar hos typ 1-diabetiker. Fyndet pekar på en vävnadsspecifik skyddande faktor, i detta fall i ögat (figur 3).

Analogt med njurstudierna inleddes ögonstudier med proteomikstudier i postmortala ögon hos "medaljörerna" (32). Man identifierade i ögonbotten (retinan) och glaskroppsvätskan ett neuroretinalt protein, retinol binding protein (RBP3), vars koncentration var klart förhöjd hos dem som inte uppvisade allvarlig ögonsjukdom. Masspektrometriska analyser identifierade en invers korrelation mellan RBP3, vars sekretion främst sker i fotoreceptorerna i ögat, och svårighetsgraden av diabetisk ögonsjukdom. Genom att injicera RBP3 i glaskroppen hos diabetiska gnagare kunde man hämma skadlig tillväxtfaktor i ögat (vascular endothelial growth factor, VEGF) som är en välkänd förmedlare av diabetisk ögonsjukdom. Vidare observerade man i experimentella studier att RBP3 binder till en central glukostransportör (glucose transporter 1, GLUT1) och hämmar glukosupptagningen i ögat, vilket i sin tur minskade mängden



Figur 3. Njurfynd (A) och ögonbottenbilder (B) på en 72-årig medaljör efter 66 år av typ 1-diabetes. Personen har allvarlig diabetisk njursjukdom, men bara lindriga ögonbottenförändringar och inga tecken på hjärt- och kärlsjukdomar, vilket tyder på vävnadsspecifika skyddande faktorer. Källa: Gordin D et al. *Diabetes Care* 2018, publicerad med tillstånd från förlaget. DN = diabetisk njursjukdom, NPDR = icke-proliferativ diabetisk ögonsjukdom, Tub = tubulus, PAS = Periodic acid-Schiff-färgning.

inflammatoriska cytokiner i retinala endotelceller och för ögat specifika Müller-celler.

Ökad expression av RBP3 producerad av ögats fotoreceptorer kan härmed ha en roll i att skydda framskridandet av retinal ögonsjukdom i en hyperglykemisk miljö. Den bakomliggande mekanismen baserar sig på att RBP3 hämmar glukosupptagning genom att binda till GLUT1 och därmed hindra skador medierade av inflammatoriska cytokiner och VEGF. Dessa studier fortsätter och man har för avsikt att inleda tidiga kliniska studier för att behandla diabetisk ögonsjukdom med RBP3-injektioner i glaskroppen.

Skyddande faktorer är ingen ny tanke inom hjärt- och kärlsjukdomar. Kvinnligt kön skyddar mot dessa åkommor också om denna verkan delvis går förlorad hos personer med typ 1-diabetes. Högre HDL-kolesterolhalter associerar med en gynnsammare utgång i olika populationer och har varit målet i farmakologiska försök i decennier men utan framgång (33). Genom att undersöka målorgan vid systemsjukdomar såsom typ 1-diabetes kan man förhoppningsvis i framtiden hitta flera vävnadsspecifika skyddande faktorer. Lyckas man manipulera dessa faktorer lokalt eller systemiskt är det möjligt att bromsa eller rentav hindra dessa allvarliga kärllkomplikationer, som försämrar miljoner människors livskvalitet.

Daniel Gordin
daniel.gordin@helsinki.fi

Bindningar: Föreläsnings- och konsultarvoden från AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Delta Medical Communications, EASD eLearning, Finlands Nefrologförening, Njur- och leverförbundet, Novo Nordisk.

Referenser

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 1922;12:141–6.
2. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363–70.
3. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, et al. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224:115–22.
4. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697–705.

5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–18.
7. Bain SC, Gill GV, Dyer PH, Jones AF, et al. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med* 2003;20:808–11.
8. <https://www.joslin.org/research/clinical-research/clinical-trials/medalist-study>
9. Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, et al. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year Medalist Study. *Diabetes Care* 2007;30:1995–7.
10. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, et al. Residual insulin production and pancreatic beta-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010;59:2846–53.
11. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014;63:739–48.
12. Sorensen JS, Johannessen J, Pociot F, et al. Residual β -cell function 3–6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2013;36:3454.
13. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. β -Cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26:832–6.
14. Lohr M, Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 1987;30:757–62.
15. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, et al. Sustained β cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005;48:2221–8.
16. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, et al. Residual beta cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2019;129:3252–63.
17. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, MäkinenV-P, et al. FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–8.
18. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ (2006) The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006;55:1463–9.
19. https://www.muma.fi/liitto/suomen_munuaistautirekisteri/munuaistautirekisteri
20. Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, Pober D, et al. Association of Glycemic Control With Reduced Risk for Large-Vessel Disease After More Than 50 Years of Type 1 Diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3704–11.
21. Qi W, Keenan HA, Li Q, Ishikado A, Kannt A, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med* 2017;23:753–62.
22. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
23. Gordin D, Shah H, Shinjo T, St-Louis R, Qi W, et al. Characterization of Glycolytic Enzymes and Pyruvate Kinase M2 in Type 1 and 2 Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2019;42:1263–73.
24. Qi W, Li Q, Gordin D, King GL. Preservation of renal function in chronic diabetes by enhancing glomerular glucose metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2018;96:373–81.
25. The Collaborative Study Group. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.

-
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
 27. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134:752–72.
 28. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, Yasui A, Nishiyama A, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:65–77.
 29. Noshahr ZS, Salmani H, Khajavi Rad A, Sahebkar A. Animal Models of Diabetes-Associated Renal Injury. *J Diabetes Res* 2020;2020:9416419.
 30. de Boer IH, Alpers CE, Azeloglu EU, Balis UGJ, et al. Kidney Precision Medicine Project. Rationale and design of the Kidney Precision Medicine Project. *Kidney Int* 2021;99:498–510.
 31. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: The Joslin 50-year Medalist study. *Diabetes Care* 2011;34:968–74.
 32. Yokomizo H, Maeda Y, Park K, Clermont AC, et al. Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy. *Sci Transl Med* 2019 ;11:eaau6627.
 33. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–14.

Summary

From risk to protective factors in diabetic vascular complications

Hyperglycaemia causes vascular complications and impaired life expectancy. Diabetic eye disease results in impaired vision, whereas kidney disease results in premature death. Blocking mechanisms of injury to combat these diseases is extremely challenging. Clinical studies in people with extreme duration of type 1 diabetes have suggested that endogenous protective factors can neutralize the toxic effects of hyperglycaemia on pancreatic, retinal, and renal tissue. Despite progress in the prognosis of individuals with diabetes, an unmet need to understand the pathogenesis of these complications and generate new therapies to halt or slow down the progression the development and progression of these diseases persists.