proLékaře.cz | 23.7.2025

Možnosti využitia genetických poznatkov pri diabete 2. typu v klinickej praxi

Possibilities of using genetic knowledge in type 2 diabetes in clinical practice

Ivan Tkáč

IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | Ivan.Tkac@upjs.sk | www.lf.upjs.sk

Doručené do redakcie 17. 3. 2019
Prijaté po recenzii 29. 4. 2019

Abstrakt
Využitie genetických poznatkov v klinickej praxi diabetológie má už históriu niekoľkých desaťročí. Tieto poznatky sa zatiaľ uplatnili hlavne v diagnostike a liečbe monogénových typov diabetu. Napriek tomu, že celogenómové asociačné štúdie identifikovali viac ako 100 génových variantov asociovaných s diabetom 2. typu, translácia uvedených poznatkov do klinickej praxe je zatiaľ obmedzená. V tomto článku uvádzame dva príklady prenosu genetických poznatkov do klinickej praxe, ktoré sa týkajú farmakogenetiky liečby metformínom a možnosti využitia genetického skóre pri hodnotení kardiovaskulárneho rizika u diabetikov 2. typu.

Kľúčové slová: farmakogenetika metformínu – genetika diabetu 2. typu – kardiovaskulárne genetické skóre

Abstract
The use of genetic knowledge has been used in the clinical practice of diabetology for several decades. These findings have so far been mainly used in the diagnosis and treatment of monogenic types of diabetes. Although genome-wide association studies have identified more than 100 gene variants associated with type 2 diabetes, the translation of these findings into clinical practice is still limited. In this paper, we present two examples of the transfer of genetic knowledge into clinical practice regarding the pharmacogenetics of metformin therapy and the possibility of using genetic scores to assess cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes.

Key words: cardiovascular genetic score – genetics of type 2 diabetes – pharmacogenetics of metformin

Úvod

Využitie genetických poznatkov v klinickej praxi diabetológie má už históriu niekoľkých desaťročí. Najprv to bola typizácia na HLA antigény, ktorá pomohla v diagnostike diabetu 1. typu. Prelomové poznatky v diagnostike monogénových diabetov typu MODY (diabetes mladistvých pripomínajúci diabetes 2. typu/Maturity-Onset Diabetes of Young – MODY) a permanentného neonatálneho diabetu viedli k používaniu derivátov sulfonylurey namiesto inzulínu u niektorých monogénových typov diabetu.

S rýchlym vývojom genetických metód, najmä vykonaním celogenómových asociačných štúdií, bolo identifikovaných viac ako 100 génových variantov asociovaných s diabetom 2. typu (DM2T), čo potvrdilo predchádzajúce hypotézy o polygénovom charaktere tohto ochorenia. Niektoré novo identifikované génové varianty naznačili existenciu zatiaľ nepoznaných patogenetických aspektov DM2T. Translácia uvedených poznatkov do klinickej praxe je zatiaľ obmedzená. V nasledujúcom texte uvedieme dva príklady možného prenosu genetických poznatkov do klinickej praxe v liečbe DM2T.

Farmakogenetika metformínu

V roku 2016 bola v časopise Nature Genetics publikovaná štúdia konzorcia MetGen (Metformin Genetics), súčasťou ktorého bola aj košická výskumná skupina prof. Tkáča, ktorá po prvý raz popísala vzťah medzi variantom rs8192675 T>C génu *SLC2A2* (GLUT2) a odpoveďou na liečbu metformínom. GLUT2 je glukózový transportér exprimovaný vo viacerých tkanivách (pečeň, pankreatické B-bunky, tenké črevo, fibroblasty). Signál bol pôvodne zachytený v celogenómovej asociačnej štúdii, v ktorej však nedosiahol požadovanú hladinu štatistickej významnosti. Až metaanalýza 10 557 diabetikov európskeho pôvodu ukázala, že jedna alela C uvedeného

proLékaře.cz | 23.7.2025

variantu bola asociovaná s vyššou redukciou HbA_{1c} o 0,17 % po liečbe metformínom. V podskupine obéznych pacientov (BMI > 30 kg/m^2) bola redukcia HbA_{1c} u homozygotov CC až o 0,5% väčšia v porovnaní s homozygotmi TT, čo zodpovedá približne efektu o 500 mg vyššej dávky metformínu [1].

Napriek presvedčivým výsledkom konzorcia MetGen, ktoré zahrňovalo prakticky všetky výskumné skupiny venujúce sa genetike odpovede na liečbu metformínom, chýbala zatiaľ replikácia v ďalšej kvalitne vykonanej štúdii. Túto medzeru vyplnila nedávno publikovaná analýza z German Diabetes Study. Do tejto prospektívnej štúdie bolo zaradených 508 pacientov s diabetom 2. typu, ktorí sa podrobili vyšetreniu hyperinzulinemickým-euglykemickým klempom v priebehu prvého roka po stanovení diagnózy diabetu.

C-alela variantu rs8192675 bola spojená s vyššou prevalenciou symptómov cukrovky, ako aj vyššou glykémiou nalačno v čase diagnózy diabetu. V skupine s monoterapiou metformínom mali nosiči alely C (genotyp CT+CC) v prvom roku po diagnóze diabetu väčšiu redukciu glykémie ako pacienti s genotypom TT (6,3 mmol/l vs 3,9 mmol/l, rozdiel medzi genotypmi 2,4 mmol/l; p = 0,02). Pri štatistickej korekcii na glykémiu v čase diagnózy pretrvával väčší pokles hladiny glukózy nalačno (CC/CT vs TT) pri monoterapii metformínom (rozdiel genotypov 1,0 mmol/l; p = 0,01) [2].

V súhrne teda možno konštatovať, že v obidvoch kvalitne prevedených štúdiách mali nosiči alely C vyššie vstupné hodnoty HbA_{1c} alebo glykémie nalačno, ale aj väčšiu odpoveď na liečbu metformínom v porovnaní s homozygotmi TT. Tento rozdiel bol pozorovaný počas prvého roku liečby u pacientov liečených monterapiou metformínom, čo je z farmakogenetického hľadiska najvhodnejšia skupina pre odhalenie interakcie medzi efektom genotypu a efektom lieku. Výsledky môžu mať praktickú implikáciu v klinickej praxi, a to možnosť použitia nižších dávok metformínu na dosiahnutie dostatočnej glykemickej kompenzácie u novo diagnostikovaných pacientov s DM2T, a tým aj nižší výskyt nežiaducich vedľajších účinkov liečby metformínom.

Genetické nástroje na hodnotenie koronárneho rizika pri DM2T

Pacienti s DM2T majú dvoj- až 4-násobne zvýšené riziko rozvoja ischemickej choroby srdca (ICHS) a iných komplikácií aterosklerózy. Epidemiologické štúdie ukázali, že viaceré rizikové faktory rozvoja aterosklerózy, ako sú mužské pohlavie, fajčenie, hypercholesterolómia, hypertriacylglycerolémia a hypertenzia, sú rovnako rizikové ako u nediabetikov, tak aj u pacientov s DM2T.

Cieľom štúdie, ktorej výsledky uvádzame, bolo zistiť, či aj aj génové varianty, ktorých asociácia s ICHS bola zistená v celej populácii, sa podieľajú na rozvoji ICHS pri DM2T. Vážené genetické rizikové skóre (Genetic Risk Score – GRS) odvodené z 204 variantov zo 160 lokusov asociovaných s ICHS bolo vypočítané u 5 360 účastníkov štúdie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) a 1931 účastníkov štúdie ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). Bol sledovaný vzťah medzi GRS a incidenciou závažných koronárnych príhod (fatálne koronárne príhody, nefatálny infarkt myokardu a nestabilná angina pectoris).

GRS bolo asociované s rizikom rozvoja závažných koronárnych príhod ako v štúdii ACCORD (HR/SD 1,27; 95 % KI 1,18–1,37; p = 0,0004), tak aj v štúdii ORIGIN (HR/SD 1,35; 95 % KI 1,16–1,58; p = 0,0002). Táto asociácia bola nezávislá od intervencií testovaných v uvedených štúdiách a pretrvávala aj po korigovaní na prítomnosť tradičných rizikových faktorov koronárnej choroby srdca. Pridanie GRS ku klinickým prediktorom signifikantne zlepšilo schopnosť predikcie závažných koronárnych príhod o 8 % (p = 0,0007) [3].

Pacienti v hornom tertile GRS mali o 50–80 % vyššiu pravdepodobnosť rozvoja ICHS v porovnaní s pacientmi v dolnom tertile GRS. Toto zvýšené riziko bolo nezávislé od liečebnej intervencie v daných štúdiách, ako aj od klasických rizikových faktorov aterosklerózy. Z výsledkov teda vyplýva, že iba časť génových variantov, ktorých asociácia s ICHS bola pozorovaná v celogenómových asociačných štúdiách, pôsobí prostredníctvom efektu na hladiny klasických rizikových faktorov aterosklerózy. Ďalšie génové varianty pôsobia prostredníctvom ovplyvnenia funkcie endotelových buniek, buniek hladkej svaloviny ciev, procesu agregácie trombocytov a hemokoagulácie, ako aj doteraz neznámymi mechanizmami. U týchto pacientov môže byť genetické skóre ďalším faktorom, ktorý dokáže zlepšiť odhad kardiovaskulárneho rizika u jednotlivých pacientov s DM2T, a tým aj viesť k viac či menej agresívnym preventívnym stratégiám.

Literatúra

1. Zhou K, Yeah SW, Seiser EL et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glykemic response to metformin. Nat Genet 2016; 48(9): 1055–1059. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3632>.

2. Rathmann W Strassburger K, Bongaerts B et al. [GDS Group]. A variant of the glucose transporter gene SLC2A2 modifies the glycaemic response to metformin therapy in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetologia 2019; 62(2): 286–291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–018–4759-z>.

3. Morieri ML, Gao H, Pigeyre M et al. Genetic tools for coronary risk assesment in type 2 diabetes. A cohort study from the ACCORD clinical trial. Diabetes Care 2018; 41(11): 2404–2413. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18–0709>.