

Koľko rizikových skupín existuje z hľadiska vzniku diabetu 2. typu

Odborná redakcia DIA News

Nové výskumy potvrdili, že diabetes 2. typu (DM 2) predstavuje heterogénne ochorenie. Podľa charakteristiky pacientov a priebehu ochorenia môžeme DM 2 klasifikovať minimálne do 5 klastrov (Ahlqvist et al., 2018; Dennis et al., 2019). Zákonite sa preto vynára otázka, koľko subfenotypov založených na patofyziológii majú osoby so zvýšeným rizikom manifestácie DM 2. **Epidemiologické údaje z USA ukazujú, že až 35 % dospelých môže mať prediabetes, ale len u relatívne malej časti z nich, a to u cca 5 - 10 % sa ročne manifestuje DM 2. Na druhej strane až 59 % osôb s prediabetom/intermediárnym diabetom sa môže spontánne vrátiť do stavu normoglykémie v časovom intervale 5 rokov.** Výsledky sú však ovplyvnené rôznymi definíciami prediabetu (Richter et al., 2018; Udler, 2021).



Odporúčania odborných spoločností *International Diabetes Federation (IDF)* a *American Diabetes Association (ADA)* odporúčajú aktívne vyhľadávať osoby so zvýšeným rizikom manifestácie diabetu so zreteľom na možnú prevenciu ochorenia a možnosť včasného zachytu DM 2 s cieľom znížiť riziko vzniku komplikácií (Aschner, 2017; ADA 2021). Identifikácia osôb s rizikom vzniku DM 2 má preto veľký význam pre klinickú prax z pohľadu možnej prevencie alebo oddialenia klinickej manifestácie ochorenia a lepšieho manažmentu samotného DM 2 (Udler, 2021). Súčasná definícia prediabetu neodrážajú subfenotyp a patofyziológiu vzniku DM 2 a ani vývoj ochorenia (Wagner et al., 2021).

Tohto roku bola publikovaná analýza rizikových jedincov pre manifestáciu DM 2 s využitím údajov z orálnych glukózových tolerančných testov (75 g – OGTT), stanovenia c-peptidu a lipidov, distribúcie tuku v tele prostredníctvom NMR merania, steatózy pečene a genetického rizika. Cieľom bolo stanoviť relatívne jednoduché parametre identifikujúce rizikových jedincov v klinickej praxi. Analýza bola urobená na skupine 899 účastníkov štúdií *Tübingen Family Study* a *Tübingen Lifestyle Program* (TUEF/TULIP). Do štúdií boli zaradení jedinci s potvrdeným prediabetom v súčasnosti alebo v

minulosti, s výskytom DM 2 v rodine, BMI > 27 kg/m² alebo gestačným diabetom. Následne boli výsledky potvrdené na 6 810 účastníkoch *Whitehall II* štúdie z Veľkej Británie (Wagner et al., 2021). Klinická manifestácia DM 2 v jednotlivých skupinách bola hodnotená v časovom intervale 4,1 roka (priemer) na TUEF/TULIP vzorke a 16,3 roku (priemer) vo *Whitehall II* vzorke.

Tab. č. 1: Na základe zistených výsledkov je možné rozdeliť rizikových jedincov do 6 skupín (Wagner et al., 2021)

Skupina	Hlavná charakteristika	BMI	Inzulínová senzitivita	Inzulínová sekrécia	Glykémia	Iné
1	Nízke riziko	nadhmotnosť	priemerná	primeraná	väčšinou NGT	-
2	Veľmi nízke riziko	normálny	dobrá	primeraná	väčšinou NGT	-
3	Zlyhanie B-buniek	nadhmotnosť/ obezita	mierne znížená	nízka	väčšinou prediabetes	zvýšené genetické riziko DM 2
4	Nízke riziko obezity	obezita	dobrá	primeraná	väčšinou NGT	-
5	Vysoké riziko inzulínová rezistencia, steatóza pečene	obezita	veľmi nízka	nízka	väčšinou prediabetes (väčšina neskôr IGT ± IFG)	nadpriemerné genetické riziko DM 2, zvýšená steatóza pečene
6	Zvýšené riziko, viscerálny tuk, nefropatia	obezita	nízka	mierne znížená	NGT a prediabetes (väčšina neskôr IFG)	nízke genetické riziko DM 2, vysoký obsah viscerálneho tuku a tuku v oblasti renálneho sinusu

Poznámka: NGT – normálna glukózová tolerancia, IFG – porušená glykémia na lačno, IGT – porušená glukózová tolerancia, BMI – Body-Mass-Index. Parametre Inzulínová senzitivita a Inzulínová sekrécia boli stanovené z OGT testu.

1. Skupiny 3, 5 a 6 mali zvýšenú glykémiu a spoločný znak - nadhmotnosť alebo obezitu.
2. Avšak len jedinci v skupinách 3 a 5 mali vysoké riziko manifestácie DM 2.
3. Jedinci v skupine 6 mali zvýšené riziko DM 2, ale zvýšené riziko ochorenia obličiek a mortality zo všetkých príčin.
4. Zvýšená mortalita v skupine 6 v porovnaní so skupinou 1 zostala aj po adjustovaní na fajčenie a lipidy.

Uvedené členenie rizikových jedincov môže mať význam pre klinickú prax, pretože korešponduje s klasifikáciou typov DM 2 (Ahlqvist et al., 2018). Distribúciu jednotlivých rizikových skupín vo vzťahu k definovaným DM 2 klastrom ukazuje nasledujúca tabuľka (Wagner et al., 2021).

Tab. č. 2: Distribúcia rizikových skupín vo vzťahu k definovaným DM 2 klastrom (Wagner et al., 2021)

Riziková skupina	DM 2 klaster			
	SIDD	SIRD	MOD	MARD
1	12 %	17 %	23 %	48 %
2	3 %	2 %	24 %	71 %
3	12 %	10 %	31 %	48 %
4	0 %	14 %	57 %	29 %
5	17 %	33 %	17 %	33 %
6	9 %	57 %	35 %	0 %

Poznámka: SIDD – závažný diabetes s deficitom inzulínu, SIRD – závažný inzulín rezistentný diabetes, MOD – mierny diabetes súvisiaci s obezitou, MARD – mierny diabetes súvisiaci s vekom

Prepojenie rizikových skupín s klastrami DM 2 umožňuje predikciu ďalšieho vývoja, čo je veľmi dôležité pre ďalšiu stratégiu liečby pacienta. Pre SIDD klaster (závažný diabetes s deficitom inzulínu) sú typické včasné prejavy diabetickej retinopatie, oveľa častejšie ako vo zvyšných klastrach, a taktiež vysoké riziko pre vznik daného ochorenia. Pacienti majú kratší časový interval k nutnosti nasadenia druhého perorálneho antidiabetika v dôsledku nedostatočnej kontroly glykémie a najdlhší časový interval na dosiahnutie cieľových hodnôt glykozylovaného hemoglobínu $HbA_{1c} < 6,9 \%$. Autori zdôrazňujú, že pacienti v tomto klasteri veľmi často zotrvávajú na liečbe perorálnymi antidiabetikami, aj keď by už mala byť nasadená liečba inzulínom (Prasad & Groop, 2019).

Pacienti, ktorí patria do klastra SIRD (závažný inzulín rezistentný diabetes) majú vysoké riziko diabetickeho ochorenia obličiek definované ako perzistentná mikroalbuminúria v porovnaní s inými klastrami, a to aj pri zohľadnení podobnosti v liečbe diabetu. **Typický je aj vyšší výskyt nealkoholickej steatózy pečene v tejto skupine. Liečba inzulínom v tomto klasteri zvyšuje u týchto pacientov senzitivitu k inzulínu. Títo pacienti potrebujú veľmi „agresívnu“ liečbu ochorenia s cieľom zabrániť komplikáciám spojeným s diabetom (Prasad & Groop, 2019).**

V klastrach MOD (mierny diabetes súvisiaci s obezitou) a MARD (mierny diabetes súvisiaci s vekom) je relatívne nízke riziko mikrovaskulárnych komplikácií spojených s diabetom. Prvý z nich je spojený s obezitou a odráža negatívne dôsledky obezity s inzulínovou rezistenciou. Druhý uvedený klaster sa spája s „bežnou“ obezitou bez inzulínovej rezistencie. (Prasad & Groop, 2019).

Identifikácia jednotlivých subfenotypov rizikových pacientov z hľadiska manifestácie tak predstavuje ďalší významný krok, ktorý vedie k personalizovanej prevencii a liečbe DM 2. Personalizovaná medicína leží v centre zvýšeného záujmu *American Diabetes Association (ADA)* a *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* už od roku 2018, keď spoločne oznámili novú iniciatívu v tejto oblasti (*Precision Medicine in Diabetes Initiative (PMDI)*). Jedným z dôvodov pre vznik tejto iniciatívy bol cieľ znížiť celosvetový vysoký nárast diabetu. Obidve organizácie vydali v minulom roku spoločné vyhlásenie ohľadne personalizovanej medicíny, v ktorom popísali východiská, postup a ciele aktivity vrátane časového harmonogramu. Okrem iného zdôrazňujú význam detailnejšej stratifikácie diabetu 2. typu so zreteľom na liečbu a prevenciu tohto ochorenia (Chung et al., 2020).

Literatúra

1. Ahlqvist, E. et al. (2018): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 6, 361–369
2. American Diabetes Association (2021): *Diabetes Care*, 44 (Supl. 1), S34–S39
3. Aschner, P. (2017): *Diabetes Voice*, 63, 17–18

4. Dennis, J.M. et al. (2019): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 442-451
5. Chung, W.K. et al. (2020): *Diabetes Care*, 43, 1617-1635
6. Prasad, R.B., Groop, L. (2019): *J. Intern. Med.*, 285, 40-48
7. Richter, B. et al. (2018): *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10, CD012661
8. Udler, M.S: (2021): *Nature Med.*, 27, 22-25
9. Wagner, R. et al. (2021): *Nature Med.*, 27, 49-57