

Janez Rifel¹

Genetsko tveganje – novo orodje v primarni preventivi

Genetic Risk – A New Tool of Primary Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: družinska anamneza, spletna aplikacija, genetsko tveganje

Družinska anamneza je pomemben del anamneze med preventivno obravnavo v ambulantah družinske medicine. Trenutno obsega poizvedovanje o eni ali dveh zaporednih družinskih generacijah, predvsem o boleznih srca in žilja, arterijski hipertenziji in sladkorni bolezni, ne pa tudi o drugih boleznih z verjetno genetsko etiologijo. V Sloveniji za zdaj ne razpolagamo z aplikacijo, s katero bi na podlagi algoritma določili stopnje tveganja za razvoj določenih kroničnih bolezni. Raziskovalci zato razvijajo spletno orodje za določanje ravni tveganja za določene monogenske in poligenske bolezni. V presečno raziskavo bo s pomočjo namenskega vzorčenja prostovoljno vključenih 40 ambulant družinske medicine, ki bodo zbirale podatke med 1.200 zdravimi udeleženci preventivnih pregledov. Zbirali bodo demografske podatke, družinsko anamnezo o treh zaporednih družinskih generacijah, anamnezo pridobljenih in prirojenih dejavnikov tveganja za izbrane bolezni in druge pomembne klinične dejavnike. S pomočjo javnozdravstvenega orodja, ki bo omogočalo oceno družinske obremenjenosti, bodo učinkoviteje identificirali ljudi s povečanim tveganjem za pojav izbranih monogenških in poligenških bolezni, kar bo pomembno zmanjšalo javnozdravstveno obremenitev.

ABSTRACT

KEY WORDS: family history, web application, genetic risk

Family history is an important part of the patients' medical history during preventive management at model family medicine practices. It currently includes a one- or two-generational inquiry, predominately regarding cardiovascular diseases, arterial hypertension, and diabetes, but not other diseases with a probable genetic aetiology. Except for family history, no application-based algorithm to determine the risk level for specific chronic diseases is available in Slovenia. A web application-based algorithm aimed at determining the risk level for selected monogenic and polygenic diseases will be developed. The data will be collected in approximately 40 model family medicine practices with the sample including approximately 1,200 healthy preventive examination attendees. Demographic data, three-generational family history, medical history of acquired and congenital risk factors for selected diseases, and other important clinical factors will be documented. A public health tool, which will enable family predisposition assessment, will contribute to the effective identification of people at increased risk of selected monogenic and polygenic diseases, thus reducing a significant public health burden.

¹ Doc. dr. Janez Rifel, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Splošna ambulantna Komenda, Zdravstveni zavod Revita, Glavarjeva cesta 61a, 1218 Komenda; janez.rifel@mf.uni-lj.si

UVOD

V družinski medicini ima družinska anamneza že stoletja zelo pomembno vlogo. S pomočjo družinske anamneze dobi zdravnik ključne podatke o ozadju in kontekstu bolnikovih težav ter podatke o genetski nagnjenosti za razvoj bolezni. Družinska anamneza zdravniku omogoča celovito obravnavo bolnika z upoštevanjem najrazličnejših genetskih, okoljskih in kulturnih dejavnikov in dejavnike bolnikovega življenjskega sloga (1).

Družinska anamneza je del anamneze v okviru preventivne obravnave bolnikov v referenčnih ambulantah družinske medicine in trenutno vključuje poizvedovanje o eni ali dveh zaporednih družinskih generacijah, predvsem o boleznih srca in žilja, arterijski hipertenziji in sladkorni bolezni, ne pa tudi genetske obravnave in/ali družinske anamneze ostalih bolezni, ki imajo verjetno genetsko etiologijo. V preteklosti smo zdravniki jemali družinsko anamnezo pri simptomatskih bolnikih, da bi našli genetsko nagnjenost za razvoj določene bolezni, sodobni pristop pa zagovarja oceno genetskega tveganja pri zdravih ljudeh.

Pozitivna družinska anamneza je bistvena pri določanju tveganja za pojav monogenetskih bolezni. Redke monogenske bolezni predstavljajo pomembno breme in zvišujejo tveganje za pojav kroničnih nenalezljivih bolezni, in sicer bolezni srca in žilja, sladkorne bolezni in raka pri mlajših ljudeh (1). Duševne bolezni v družini, predvsem depresija, so dejavnik tveganja za pojav depresije še dve generaciji kasneje (2). Povišano tveganje za Alzheimerjevo demenco traja vsaj tri generacije (3). Družinska anamneza ishemične bolezni srca, ki se je pojavila v zgodnejših letih, zviša umrljivost neodvisno od drugih dejavnikov tveganja (4).

Družinska anamneza je zelo pomembna pri odkrivanju redkih bolezni. Ocenjujejo, da 5,3 % novorojenčkov zbolijo zaradi genetske bolezni do dopolnjenega 25. leta starosti (5).

Ameriški center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) svetuje določanje genetskega tveganja za pet bolezni:

- ishemično bolezen srca,
- sladkorno bolezen,
- raka debelega črevesa in danke,
- raka dojk in
- raka jajčnikov.

Poleg ocene tveganja je treba izdelati osebni načrt, namenjen preprečevanju razvoja bolezni. Za določitev genetskega tveganja je pomembno število bolnikov z boleznijo v družini, njihova starost ob začetku bolezni in v nekaterih primerih prenos po očetovi ali materini strani. Zgodnje odkritje bolezni lahko vpliva na njen potek, zlasti če bolezen diagnosticiramo že v asimptomatskem obdobju. Ocena povečanega tveganja za pojav določene bolezni omogoči zdravstvenim delavcem izvrševanje posebnih ukrepov v populaciji z višjim tveganjem, kar vključuje natančnejše, zgodnejše in/ali pogostejše presejanje.

RAZISKOVALNI PROJEKT

Trenutno v Sloveniji ne obstaja aplikacija, s katero bi lahko na podlagi algoritma določali stopnje tveganja za razvoj izbranih bolezni in bi zdravniku omogočala kakovostnejše delo.

Od sredine leta 2018 do sredine leta 2021 poteka v Sloveniji projekt Razvoj algoritma za določanje genetskega tveganja na primarni ravni zdravstvenega varstva: novo orodje primarne preventive, pod vodstvom izr. prof. dr. Zalike Klemenc Ketiš, dr. med. Pri projektu sodelujejo Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani in v Mariboru, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zdravstveni dom Ljubljana in Zavod za razvoj družinske medicine. Projekt financira Agencija za raziskovanje Republike Slovenije pod številko L7-9414. Raziskovalci razvijajo algoritem za določanje stopnje tveganja za razvoj izbranih monogenetskih in po-

ligenskih bolezni, hkrati pa bodo ocenili obremenitev slovenske populacije s tveganjem za razvoj genetsko pogojenih bolezni in izdelali klinične poti ukrepanja ob določeni stopnji tveganja. Rezultate bodo potrdili s klinično-genetskim pristopom na osnovi družinskih rodovnikov in metode sekvenciranja nove generacije. Podatke bodo zbrali v 40 ambulantah družinske medicine. V vzorec bo vključenih 1.200 zdravih posameznikov, ki se bodo udeležili preventivnih pregledov. V raziskavi bodo zajeli demografske podatke, družinsko anamnezo za izbrane bolezni pri treh zaporednih družinskih generacijah, anamnezo pridobljenih in prirojenih dejavnikov tveganja za

izbrane bolezni in pomembne klinične dejavnike. Genetiki bodo razvili algoritem za oceno genetske nagnjenosti in orodje potrdili na realnih podatkih.

ZAKLJUČEK

V prihodnjih mesecih lahko pričakujemo novo javnozdravstveno orodje, s katerim bomo lahko ocenili družinsko obremenjenost za izbrane monogeneske in poligeneske bolezni. S tem bo raziskava prispevala k prepoznavanju oseb z zvišanim tveganjem za izbrane bolezni in tako k učinkovitemu preprečevanju bolezni, ki predstavljajo pomembno javnozdravstveno breme.

LITERATURA

1. Selič P, Klemenc Ketiš Z, Zelko E, et al. Development of an algorithm for determining of genetic risk at the primary healthcare level – a new tool for primary prevention: A study protocol. *Zdr Varst.* 2020; 59 (1): 27–32.
2. Weissman MM, Berry OO, Warner V, et al. A 30-year study of 3 generations at high risk and low risk for depression. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73 (9): 970–7.
3. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K, et al. Relative risk for Alzheimer's disease based on complete family history. *Neurology.* 2019; 92 (15): e1745–53.
4. Tamosiunas A, Radisauskas R, Klumbiene J, et al. The prognostic value of family history for the estimation of cardiovascular mortality risk in men: Results from a long-term cohort study in Lithuania. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0143839.
5. Verma IC, Puri RD. Global burden of genetic disease and the role of genetic screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20 (5): 354–63.