

# Indokolt-e a klasszifikáció módosítása diabetesben?

Winkler Gábor dr.<sup>1, 2</sup> ■ Kis János Tibor dr.<sup>1</sup> ■ Schandl László dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

A diabetes mellitus heterogén etiopatogenezisű és klinikai viselkedésű kórforma. Egyes eseteinek pontos típusba sorolása, „klasszifikációja” meghatározó jelentőségű az optimális kezelésválasztás tekintetében. A tipizálás azonban a rendelkezésre álló, egyre szélesedő eszközpark és a rohamosan bővülő ismeretek ellenére még mindig nem teljesen megoldott. Ezért újabb ajánlások születnek a csoportba sorolás pontosítására. A közlemény áttekinti a nemzetközi konszenzus alapján, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) koordinálásával 1965 és 2019 között született klasszifikációs irányelveket, valamint az újabb vizsgálatok, megfigyelések alapján született javaslatokat. Megállapítja, hogy a napi gyakorlat számára továbbra is a WHO hatályos útmutatása a legorientálóbb, hozzátéve, hogy bizonytalan besorolású esetekben elengedhetetlen a betegek követése és a vizsgálatok szükség szerinti ismétlése mindaddig, amíg az adott kórforma természete nem tisztázódik.

Orv Hetil. 2022; 163(48): 1909–1916.

**Kulcsszavak:** diabetesklasszifikáció, WHO-ajánlás, ANDIS-vizsgálat

## Is there a need for a revised classification in diabetes mellitus?

Diabetes mellitus is a cluster of diseases with heterogeneous etiopathogenesis and clinical nature. The exact classification of certain cases is of decisive importance in terms of the optimal choice of treatment. However, the classification is still not completely resolved, despite the available, ever-expanding tool park and rapidly expanding knowledge. Therefore, new recommendations are made to clarify the grouping. This article reviews the classification guidelines created between 1965 and 2019 based on international consensus, with the coordination of the World Health Organization (WHO), as well as the proposals made based on recent tests and observations. It states that for daily practice, the present WHO guideline is still the most orienting. In addition, in cases of uncertain classification, it is essential to follow up the patients and repeat the examinations as necessary, until the nature of the specific form of the disease is clarified.

**Keywords:** diabetes classification, WHO recommendation, ANDIS study

Winkler G, Kis JT, Schandl L. [Is there a need for a revised classification in diabetes mellitus?].

Orv Hetil. 2022; 163(48): 1909–1916.

(Beérkezett: 2022. augusztus 8.; elfogadva: 2022. augusztus 22.)

### Rövidítések

ADA = (American Diabetes Association) Amerikai Diabetes Társaság; ANDIS = (All New Diabetes in Scania) Minden új diabeteses beteg Scania régióban; BMI = (body mass index) testtömegindex; DMD = (disease/diabetes modifying drug) betegséglefolyást/diabetest módosító gyógyszer; GADA = (glutaminic acid decarboxylase antibody) glutaminsav-dekarboxiláz-antitest; GDM = gestációs diabetes mellitus; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; HAPO = (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) a terhesség alatt felismert emelkedett vércukorszint és a terhességi kimenetel összefüggését vizsgáló tanulmány; HbA<sub>1c</sub> = hemoglo-

bin-A<sub>1c</sub> (glikált hemoglobin); HOMA2-B = (homeostasis model assessment-beta cell) az inzulinelválasztás, béta-sejtműködés megítélésére alkalmazott matematikai modell; HOMA-IR = (homeostasis model assessment-insulin resistance) az éhgyomri vércukor- és inzulin szint értékeiből számított inzulinrezisztencia-index; IA2A = (insulinoma-associated protein tyrosine phosphatase antibody) insulinomaasszociált protein-tirozin-foszfátáz fehérje elleni antitest; ICA = (islet cell antibody) szigetsejt elleni antitest; IDDM = (insulin-dependent diabetes mellitus) inzulinfüggő diabetes mellitus; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IRD = (inheritance-related diabetes) öröklődéssel összefüggésbe hoz-

ható diabetes; JOD = (juvenile onset diabetes) fiatalkorban kezdődő diabetes; LADA = (latent autoimmune type diabetes in adults) felnőtteken elhúzódóan kialakuló autoimmun diabetes; MARD = (mild age-related diabetes) életkorhoz kötött enyhe diabetes; MOD = (maturity onset diabetes) érett korban induló diabetes; MODY = (maturity onset type diabetes in the young) fiatalkorban kezdődő, érett típusú diabetes; MO(R)D = (mild obesity-related diabetes) elhízáshoz társuló enyhe diabetes; MRDM = (malnutrition-related diabetes mellitus) malnutritióhoz társuló diabetes; NDDG = (National Diabetes Data Group) Nemzeti Diabetes Adatelemző Csoport (USA); NIDDM = (non-insulin-dependent diabetes mellitus) nem inzulinfüggő diabetes mellitus; SAID = (severe autoimmune diabetes) súlyos autoimmun diabetes; SGLT2 = (sodium-glucose cotransporter-2) nátrium-glükóz-kotranszporter-2; SIDD = (severe insulin-deficient diabetes) súlyos inzulinhiányos diabetes; SIRD = (severe insulin-resistant diabetes) súlyos inzulinrezisztens diabetes; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; UARD = (uric acid-related diabetes) húgysavszintfüggő diabetes; ZnT8-A = (zinc transporter 8 protein antibody) cinktranszporter-8 fehérje elleni antitest

A cukorbetegség mind etiopatogenezisét, mind klinikai megjelenését (fenotípusát) tekintve heterogén kórforma, ugyanakkor az adott eset lehető legpontosabb meghatározása (klasszifikáció, tipizálás) – amint arra korábban hazai munkacsoportok is rámutattak [1, 2] – a kezelés-választás szempontjából meghatározó jelentőségű.

Ismereteink folyamatos bővülése a napi gyakorlatot egyre jobban segítő, többször változó osztályozást eredményezett. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1985-ben megalkotott, először széleskörűen elfogadott és követett, 1992-ben, majd 2006-ban megújított új klasszifikációja hosszú időn keresztül kellő orientációt biztosított a napi gyakorlat számára [3]; az utóbbi időben azonban ismételt felmerült módosításának szükségessége [4–7], sőt 2019-ben a WHO [3] is újra – igaz, csak kismértékben – módosította osztályozását. A nemzetközi diabetológiai élet számára is irányt mutató Amerikai Diabetes Társaság (ADA) hatályos részletes klasszifikációja ugyan 2014-ben született [8], de hangsúlyai időközben módosultak, amint azt a 2020. [9] és 2022. évi klasszifikációs leírás is tükrözi [10].

Dolgozatunk arra a kérdéskörre igyekszik választ keresni, hogy indokolt-e a jelenlegi klasszifikáció módosítása – esetleg újabb altípusok bevezetése –, lehet-e a mostaninál megbízhatóbb, széleskörűen alkalmazható típusmeghatározást kialakítani, valamint hogy segítheti-e jobban bármilyen módosítás a személyre adaptált kezelésválasztást.

## A korai beosztások korlátai

A ma gyakorló orvosa számára a diabetesformák első, nemzetközi konszenzuson alapuló csoportosításai jórészt ismeretlenek. Érdemes ezért felelevenítésük, röviden kitérve a módosulásaik hátterében álló okokra is.

A WHO legkorábbi csoportosítása 1965-ből származik [11], s a csoportba sorolás – mert valódi tipizálásról még nem beszélhetünk – döntően a manifesztáció életkorának figyelembevételével történt (1. táblázat) [3, 11–14].

Ezt követte az amerikai Nemzeti Diabetes Adatelemző Csoport (NDDG) 1979. évi módosítási javaslata [15], majd a WHO érdemben ezt követő 1980. évi felosztása [12]. Ez utóbbi az inzulinfüggőséget vagy annak hiányát tekintette elsődleges mérlegelési szempontnak, de figyelembe vett további klinikai jellemzőket (életkor, BMI, ketosishajlam) is. Nevesítette a csökkent glükóztoleranciát (IGT) és a gestációs diabetest (GDM), megtartotta az egyéb diabetesformák kategóriát, valamint a klinikai osztályok mellett meghatározott ún. statisztikai rizikócsoportokat is. (Ez utóbbiak manifeszt cukorbetegség hiányában annak fokozott kockázatával járó állapotokat jelöltek.) Elhagyta viszont a cukorbetegséget megelőző állapotok korábbi, nehezen követhető, sokszor ellentmondásos definícióval ellátott formáit (latens, kémiai stb. diabetes). Az újabb, 1985. évi besorolás csak minimális módosításokat tartalmazott, elmaradt az 1-es (T1DM), illetve 2-es típusú diabetes (T2DM) megjelölés, új alcsoportként jelent meg a malnutritióhoz társuló forma (MRDM) [13]. Az 1999. évi állásfoglalás visszahozta az 1-es, illetve 2-es típus elnevezést, de elhagyni javasolta a sok félreértésre okot adó IDDM és NIDDM megjelöléseket. Elmaradt a statisztikai rizikócsoportok nevesítése is. Az új besorolás áttekinthetőbbé tette ugyan az egyes alcsoportokat, de a fokozott kockázatot jelentő kategóriák kiiktatásával a korábbi szénhidrátanyagcsere-zavarok előfordulására és azok jelentőségére is kevesebb figyelem irányult [3, 14].

Áttekintésünk nem érinti az összefoglalóan praediabetesnek nevezett, diabetest megelőző állapotok nevezéktanának módosulásait. A teljesség kedvéért említjük, hogy még az 1965. évi WHO-kategorizálás előtt született a 'juvenile onset diabetes' (JOD) és a 'maturity onset diabetes' (MOD) akronim, amelyek alternatív elnevezéssel az első konszenzusos felosztásban is szerepeltek, később azonban elmaradtak, s mára feledésbe merültek (fennmaradt viszont az utóbbiból eredeztetett MODY, amely ma a monogén eredetű formák egyik altípusa).

E csoportosítások közös hátránya, hogy figyelmen kívül hagyta a cukorbetegség egyes formáinak eltérő etiopatogenezisét – egyrészt a béta-sejtek pusztulását kiváltó állapotokat, másrészt az inzulinhatás csökkenését okozó folyamatokat, mindezek következtében az inzulintermelés teljes vagy részleges kiesését, az inzulinhatás változó mértékű károsodását –, valamint az egyes altípusokon belüli heterogenitást. Így T1DM-ben a klasszikus autoimmun forma, az idiopathiás megjelenésű esetek, valamint az elhúzódóan kialakuló felnőttkori forma (LADA), T2DM-ben az elhízással társuló, illetve közel normális tápláltságú személyeken megjelenő formák különbségeit sem elemezték.

1. táblázat | A diabetestípusok WHO-klasszifikációjának változása [3, 11–14]

Időpont	A besorolás fő szempontja	Csoportok
1965	Manifesztációs kor	Csecsemő- és gyermekkori formák (kezdett 0–14 év között) Fiatalkori formák (kezdett 15–24 éves kor között) Felnőttkori formák (kezdett 25–64 éves kor között) Időskori formák (kezdett 65 éves kortól kezdve)  Életkortól függetlenül egyéb formák ('brittle'*, pancreas-, endokrin, iatrogén, gestatiós diabetes)  Szubklinikai (kémiai, latens) diabetes
1980	Inzulinfüggőség és klinikai jellemzők	<i>Klinikai kategóriák</i>  Inzulinfüggő diabetes (IDDM, 1-es típus) Nem inzulinfüggő diabetes (NIDDM, 2-es típus) – obes alcsoport – nem elhízott alcsoport Egyéb diabetesformák Csökkent glükóztolerancia (IGT) – obes alcsoport – nem elhízott alcsoport – egyéb formákhoz társuló Gestatiós diabetes (GDM)  <i>Statisztikai rizikócsoportok</i> Korábbi glükóz-rendellenesség (previous glucose intolerance: prev-IGT) Glükóz-rendellenesség kockázata (potential glucose intolerance: pot-IGT)
1985	Inzulinfüggőség és klinikai jellemzők	Lényegében az 1980. évi beosztás, de kimaradt – az IDDM 1-es típus elnevezése – az NIDDM 2-es típus elnevezése Új csoportként jelent meg a malnutritióhoz társuló forma (MRDM)
1999**	Etiopatogenetikai szempontok	1-es típus – autoimmun mechanizmussal – idiopathiás 2-es típus Egyéb diabetestípusok*** Terhesség alatt felismert vagy manifesztálódó diabetes  Kimaradtak a statisztikai rizikócsoportok
2019	Döntően etiopatogenetikai szempontok, klinikai jellemzők	1-es típus 2-es típus Hibrid diabetestípusok**** – lassú kórfejlődésű felnőttkori autoimmun diabetes – ketosisra hajló 2-es típus Egyéb diabetestípusok***** Nem besorolható formák (átmeneti megjelölés arra az időre, amíg a pontos kategorizálás elvégezhető) Terhesség idején felismert cukorbetegség – terhesség alatt manifesztálódó cukorbetegség – gestatiós diabetes mellitus

\*A 'brittle' (szó szerinti fordításban: „törékeny”) diabetes labilis, szélsőségesen ingadozó anyagcsereértékekkel járó formát jelent

\*\*Az 1992., illetve 2006. évi megújítás csak minimális, elsősorban a diabetest megelőző állapotok elnevezésére vonatkozó módosításokat tartalmazott

\*\*\*Nyolc alcsoport (e helyütt nem részletezzük)

\*\*\*\*A hibrid diabetes magyarázatát ld. a szövegben

\*\*\*\*\*Az alcsoportba sorolás minimális mértékben módosult, az alcsoportok száma nem változott

Epidemiológiai adatokból közismert, hogy bár meghatározható a cukorbetegség fő formáinak jellemző életkori kialakulása, végső soron a diabetes bármely formája bármely életkorban megjelenhet. Ezért is vált idejétmúlttá az egyes típusok életkor szerinti megkülönböztetése. Igen sok zavart okozott az inzulinfüggőség és az inzulinnal történő kezelés elkülönítése is. Így fordulha-

tott elő, hogy ugyanazon személy számtalan kórházi kezelése során cukorbetegsége hol IDDM, hol NIDDM megjelölésként szerepelt, annak függvényében, hogy aktuálisan igényelte-e inzulin adását (is), vagy sem.

A klasszifikáció – e helyütt terjedelmi okokból nem részletezhető – eszköztára az esetek túlnyomó részében segíti a pontos típusba sorolást, egyes esetekben azonban

csak a beteg követésével és a vizsgálatok ismétlésével állapítható meg a valós kórforma. Ezt felismerve született az újabb WHO-állásfoglalás [3].

## A WHO 2019. évi revideált klasszifikációja

Mind T1DM-ben, mind T2DM-ben előfordulnak esetek, amelyeknél a betegség fenotípusa nem vagy csak részben egyezik a főcsoportok valamelyikét jellemző kóroki háttérrel. Így született meg az új klasszifikáció „hibrid” diabetesformák alcsoportja, amely részben a T2DM klinikai jellegzetességeit tükröző, valójában a T1DM-csoportba tartozó LADA-típust, valamint a T2DM ketosusra hajlamos eseteit jelöli.

Bár a WHO-osztályozás a hibrid megjelölést alkalmazza, az irodalom a fogalmat a kettős diabetezzel szinonim értelemben használja, utalva arra, hogy ezen esetekben több patogenetikai tényező – autoimmunitás, gyulladás, inzulinrezisztencia – együttes közrejátszása igazolható [16, 17]. Kettős diabetes azonban nemcsak a T1DM és a T2DM kóroki folyamatainak társulásakor, hanem bármely típus és a monogén diabetesformák valamelyikének együttes kialakulásakor is előfordulhat [16, 17]. Ilyen megfontolásból szerencsésebbnek látszana a hibrid diabetes elnevezés olyankor, amikor az adott eset klinikai jellemzői mindkét fő diabetesforma, a T1DM és a T2DM sajátosságait tükrözik, s a kettős (double) diabetes jelölés, amikor a pontos típusba sorolás tekintetében nem annyira a klinikai kép, hanem az eltérő patogenetikai háttér – például T2DM és monogén diabetesforma – igazolása orientáló; a gyakorlatban azonban ilyen különbségtétel nem alakult ki [17, 18].

Ma már ismert, hogy a „tipizálás” tekintetében nem perdöntő autoimmun markerek (a szigetsejt elleni autoantitestek [ICA-k], a glutaminsav-dekarboxiláz-antitest [GADA], a rutindiagnosztikában kevésbé használt, insulinomához társult protein-tirozin-foszfátáz fehérje elleni antitest [IA2A], valamint a cinktranszporter-8 fehérje elleni autoantitest [ZnT8-A]) pozitivitása. Kétségtelen, hogy az általában vizsgált GADA-, ICA-titer emelkedő értéke a T1DM mellett szól, alacsony titerben azonban T2DM-ben is előfordulhatnak [19–21]. Egyéb klinikai jellemzők – például az érintettek tápláltsága, az inzulintermelés hosszmetriai követése – segíthetnek a típusba sorolásban, annak egyértelművé válásáig helyesebb azonban az adott eset „nem klasszifikálhatóként” történő számontartása.

Korábban szinte tankönyvi adatnak számított, hogy a keto(acido)sis kialakulása a T1DM-et támasztja alá. Ez a rétel mára megdőlt. Igazolódott ugyanis, hogy az inzulinszükséglet hirtelen, jelentős emelkedésével járó állapotok, például fertőzések, égés, sokk, politraumatizáció esetén T2DM-ben is kialakulhat hosszabb-rövidebb időre teljes inzulinhiány s azt kísérő ketotikus állapot. Ilyenkor a krízishelyzet rendeződése után reklassifikáció döntheti el a valós típust és ennek tükrében a kezelés folytatását.

A ketosusra hajlamos, vagy 'Flatbush' diabetes hazai viszonyaink között nem fordul elő. A kórforma, amelynek első leírása 1984-ből származik, jellemzően az afroamerikai, illetve a karibi térség megbetegedése, az utóbbi időben azonban esetei szaporodnak Indiában, a Távol-Keleten, sőt Spanyolországban is [22]. (Az elnevezés szó szerinti fordításban 'lapos bokor' jelentésű, valójában az első észlelés helyére, New York Brooklyn negyedének Flatbush városrészére utal.) Olyan cukorbetegség-formát jelöl, amely túlsúlyos középkorú személyeken ketoacidosis képében manifesztálódik, autoimmun markerek azonban nem igazolhatók. Az akut állapot rendezését követően az inzulin általában elhagyható. A kiváltó és a remissziót eredményező okok ez idő szerint még feltáratlanok.

Jelentősen módosult a várandósság idején felismert cukorbetegség fogalomköre is. A Hyperglycemia and Adverse Outcomes in Pregnancy (HAPO-) vizsgálat eredményeinek ismertetését követően ugyanis módosult a szénhidrátanyagcsere-zavarok terhesség alatti értékelése, s – a hatályos WHO-ajánlás szerint – ma különbséget teszünk a *sui generis* cukorbetegség (GDM) és a gestációs hyperglykaemia között. A részletek tekintetében utalunk magyar nyelven is hozzáférhető közleményekre [23, 24].

## Az ANDIS-vizsgálat

A klasszifikáció pontosabbá tételének szándékával indult 2008-ban a svéd–finn tervezésű és lebonyolítású ANDIS- (All New Diabetes in Scania) vizsgálat, amely Svédország déli, Scania régiójában újonnan megjelenő (azaz a bevonástól számított egy éven belül kórismézett) valamennyi cukorbeteg követésével kívánta vizsgálni új alcsoportok kialakításának lehetőségét/indokoltságát, kezelésben való hasznosíthatóságát, az egyénre adaptált terápia tervezésében mutatkozó esetleges előnyét.

A besorolás alapját adatvezérelt klaszterelemzés képezte, amely hat alapadat – manifesztációs életkor, BMI, GADA kimutathatósága vagy hiánya, bevonási HbA<sub>1c</sub>-érték, a homeostasis-modellelemzés (HOMA2) segítségével meghatározott béta-sejt-működés (-B), illetve inzulinhatás (-IR) – felhasználásával történt. Ennek alapján öt alcsoportot különítettek el (2. táblázat) [25, 26], vizsgálva klinikai jellemzőiket, a diabeteses szövődménygyakoriságot és – csoportonként, de kisebb esetszámokban – a genetikai összefüggéseket [5].

A régió felnőtt lakosságát 1,2 millióra becsülik; a vizsgálat első eredményeinek közzétételekor, 2018-ban 8980 [5], egy 2 évvel későbbi közlésben már több mint 20 000 besorolt és követett személy adatairól számoltak be [25]. Míg a hagyományos csoportosítással az esetek <10%-a T1DM-ként (azon belül LADA-formának), 75–85%-a T2DM-ként lett volna tipizálható (a fennmaradó hányad az egyéb diabetesformáké, köztük a 3% körüli monogén eredetű eseteké), az új beosztás pontosabb beosztást biztosít a T2DM-en belül. A 2. táblá-

2. táblázat | Az ANDIS-vizsgálat klaszteranalízis alapján javasolt diabetes-alcsoportjai [25, 26]

A hagyományos besorolással	A besorolás meghatározó markere	Az alcsoport elnevezése* és főbb klinikai jellemzői
T1DM LADA	GADA +	SAID: csökkent/hiányzó inzulintermelés, rossz glykaemiás kontroll
T2DM	HbA <sub>1c</sub> HOMA-B HOMA-IR BMI Életkor	SIDD: csökkent inzulintermelés, rossz glykaemiás kontroll, a retino- és nephropathia fokozott kockázata**  SIRD: jelentős inzulinhatás-csökkenés, túlsúly, általában késői (életkori) kezdet, nephropathia és zsírmáj fokozott kockázata  MOD: fiatalabb kori kezdet, elhízás  MARD: késői életkori kezdet, alacsony szövődmenyráta

\*Ld. a táblázat alálírásában

\*\*Az eredeti besorolás T2DM-alcsoportként azonosítja autoimmunmarker-pozitivitás hiányában

ANDIS = All New Diabetes in Scania; BMI = testtömegindex; GADA = glutaminsav-dekarboxiláz-antitest; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin-A<sub>1c</sub> (glikált hemoglobin); HOMA-B = az inzulinválasztás, béta-sejt-működés megítélésére alkalmazott matematikai modell; HOMA-IR = az éhgyomri vércukor- és inzulinszint értékeiből számított inzulinrezisztencia-index; LADA = felnőtteken elhúzódóan kialakuló autoimmun diabetes; MARD = életkorhoz kötött enyhe diabetes; MOD = enyhe, obesitással társuló diabetes; SAID = súlyos autoimmun diabetes; SIDD = súlyos inzulinhiányos diabetes; SIRD = súlyos inzulinrezisztens diabetes; T1DM = 1-es típusú diabetes; T2DM = 2-es típusú diabetes

zatban szerepeltetett alcsoportok jelölését megtartva 18%-uk a SIDD-, 15%-uk a SIRD-, 22%-uk a MOD-, 39%-uk a MARD-alcsoportba volt sorolható [25, 26]. Az esetek nagyobb része tehát – pusztán az anyagcserevezetés tekintetében – „enyhébb” kórformának volt minősíthető.

A vizsgálat nagy érdeklődést váltott ki, s csakhamar több hasonló regionális vizsgálat indult más országokban is. A Német Diabetes Vizsgálatba 1105 újonnan kórismézett cukorbetegét vontak be. Közülük a követés megkezdésekor 365 fő (35%) került a MARD-, 323 (29%) a MOD-, 247 (27%) a SAID-, 121 (11%) a SIRD- és 28 (3%) a SIDD-alcsoportba. 5 év elteltével 367 személy diabetesese volt újraértékelhető. Az egyes alcsoportok aránya érdemben nem változott, figyelmet érdemel azonban, hogy egyes személyek besorolásának változása szinte minden elemzett alcsoportban megfigyelhető volt. A zsírmáj kialakulása a SIRD-csoportban, míg a szenzoros polyneuropathia a SIDD-ben volt a leggyakoribb [26]. Hasonló, de eltérő alcsoport-gyakoriságot ismertető közlések jelentek meg Észak-Amerikából, Japánból és Ukrajnából is [7].

Egy kínai munkacsoport 5414 újonnan felismert diabeteses személy bevonásával a csoportba sorolást továbbfejlesztve kétlépcsős klaszteranalízist alkalmazott, amelynek során a korábbi hat mellett két további tényezőt, a szérumhúgysav- és -trigliceridszint alakulását is vizsgálta. Így a már ismert öt alcsoport hétre bővült (UARD: húgysavszintfüggő diabetes [uric acid-related diabetes], illetve IRD: öröklődéssel összefüggésbe hozható cukorbetegség [inheritance-related diabetes]). A korábbi vizsgálatokból ismerthez képest módosult az egyes alcsoportokba besoroltak százalékos megoszlása is [27].

A svéd–finn munkacsoport egy alcsoport-analízisben elemezte azt is, hogy hogyan alakult a csoportok meg-

oszlása Svédországban, illetve Irakban született, de Svédországba repatriált betegek között. Azt találták, hogy a bevándorlók körében csaknem kétszer gyakoribb volt a SIDD- (27,9 vs. 16,2%, p0,001), de szignifikánsan ritkább a SAID- (2,2 vs. 7,0% p<0,01) és a SIRD- (5,5 vs. 16,0%, p<0,001) alcsoportba tartozók száma. A nagyér-szövődmények jóval gyakoribbak voltak a bevándorlók között. Mindez etnikai-genetikai tényezők és epigenetikai-környezeti hatások együttes szerepét támasztja alá [28].

Az eredményeket összevetve az állapítható meg, hogy az új besorolás elsősorban a T2DM esetében jelenthet tipizálási előnyt, ám a csoportok pontos elhatárolása még így sem lehetséges, s idővel a besorolás is változhat.

A figyelmes olvasóban kételyt támaszthat, hogy a szerzők által a T2DM alcsoportjaként értékelt SIDD-alcsoport valójában nem a T1DM GADA-pozitivitással nem kísért formája (más autoimmun marker kimutathatóságát a tanulmány nem elemezte), esetleg idiopathiás típusa-e, miként nem igazán éles a határ a MOD és a MARD definíciója között sem.

Az autoimmun markerek vizsgálata nem férhető hozzá széleskörűen a legtöbb országban – hazánkban sem –, a HOMA2-értékek kalkulálása pedig további laboratóriumi vizsgálatokat – inzulin-, illetve C-peptid-szint-meghatározást [29] – igényel. Az egyes alcsoportok eltérő szövődmenykockázatára való figyelemfelhívás hasznos, de a nagyérkárosodások időben történő felismerése csak a szokásos noninvasív/invasív vizsgálatokkal, a májkárosodásoké még csak kevés helyen elérhető közös eljárásokkal (például FibroScan), az e tekintetben kevésbé pontos ultrahanggal, illetve laboratóriumi méréseken alapuló viszonyszámok kalkulálásával lehetséges. A kezelés egyénre szabását – például a túlsúlyt mérséklő étrendi-életmódbeli előírások hangsúlyosabbá tételét, a súlyleadást segítő antidiabetikus gyógyszerek, a

zsírmáj kialakulását mérséklő GLP1-receptor-agonisták, glitazonok választását – az új alcsoportba sorolás segítheti, de a felsoroltak annak hiányában is általános irányelvnek tekinthetők.

## Hangsúlymódosulások az ADA klasszifikációjában

A cukorbetegség egyes formáinak hatályos, részletes leírása az ADA 2014. évi összeállításában olvasható [8]. Az évente megújuló irányelv e fejezete lábjegyzetben tartalmazza az erre vonatkozó utalást, s csak a hangsúlyok változását emeli ki [9, 10]. Figyelmet érdemel azonban, hogy közöttük a praediabetes és a T2DM közös alcsoportként szerepel. Egy lengyel munkacsoport [6] nyomán érdemes e tekintetben összevetni az újabb klasszifikációs leírások hangsúlyváltozásait a WHO 2019. évi irányelvével, hogy az egyezések és az eltérések jól követhetők legyenek (3. táblázat) [8–10].

Érdemes e tekintetben felhívni a figyelmet arra, hogy egyes amerikai szerzők az egyéb diabetestípusokat 3-as típusként is említik, s alcsoportjait a, b, c stb. jelzéssel látták el. E nevezéktan később más forrásokban is megjelent. Fel kell hívni azonban a figyelmet arra, hogy ilyen nomenklátúra hivatalosan sohasem létezett, használata ezért kerülendő. (A 3-as típusú diabetes megjelölés azért is zavaró, mert egyes források – a két kórkép kapcsolatára utaló kísérletes megfigyelések alapján – ugyancsak önkényesen, az Alzheimer-kórt is agyi 3-as típusú cukorbetegségként aposztrofálják [30].)

Különbség ismerhető fel a várandósság alatt manifesztálódó szénhidrátanyagcsere-zavarok megítélésében is, ennek hátterében azonban az amerikai diabetológiai gyakorlat hosszú ideje eltérő, terhesség alatti kórismézési módszertana áll [8–10, 23].

## Zárógondolatok

Van-e, lenne-e szükség a jelenleginél pontosabb típusba sorolásra diabetesben? A válasz minden bizonnyal igen. Ha azonban a kérdést úgy tesszük fel, hogy az új alcsoport-besorolások és az e helyütt nem részletezett béta-sejt-centrikus klasszifikáció [4] előrelépést jelenthet-e jelen terápiás gyakorlatunkban, a válasz közel sem egyértelmű. A szerzők megítélése szerint ugyanis egyszerűségénél, egységes rendezőelvénél fogva a hatályos WHO-klasszifikációnál jobb ez idő szerint nem található (a széleskörűen diszkutált ANDIS-vizsgálat besorolási korlátaira az előzőekben részletesen kitértünk). A hibrid és a bizonytalan klasszifikációjú kategóriák bevezetése ráirányítja a figyelmet a reklasszifikáció szükségességére kétely vagy új, releváns klinikai adat felmerülése esetén.

Mindez nem zárja ki a még pontosabb klasszifikáció érdekében teendő erőfeszítéseket, hogy minden esetben a legmegfelelőbb, a szövödmények lehetséges megelőzését is elősegítő antidiabetikus kezelés kerülhessen alkal-

mazásra [31], ami különösen fontos, köszönhetően az újabb típusú, potenciálisan a betegségelfolyást, a szövödmények megjelenését módosító gyógyszeres terápiák (DMD: disease/diabetes modifying drug) [32–34] elérhetővé válásának.

3. táblázat | Módosult hangsúlyok az ADA 2020., 2022. évi klasszifikációjában és azok összevetése a WHO 2019. évi klasszifikációjával [6, 8–10]

ADA: 2020, 2022*	WHO: 2019
1-es típusú diabetes	1-es típusú diabetes
Immunmediált forma Idiopathiás forma	Hibrid diabetesformák  Felnőttkori immunmediált, lassan kialakuló típus (LADA) Ketosisra hajló diabetes
Praediabetes és 2-es típusú diabetes	2-es típusú diabetes
Egyéb speciális diabetesformák	Egyéb speciális típusok
Az exocrin pancreas betegségei	Az exocrin pancreas betegségeihez társuló formák
Cystás fibrosishoz társuló diabetes	
Gyógyszer, vegyszer indukálta formák	Gyógyszer, vegyszer indukálta formák
Poszttranszplantációs diabetes	
Monogén diabeteszindróma MODY Neonatalis diabetes	Monogén diabetes A béta-sejt-működés károsodásán alapuló formák Az inzulinhatás károsodásával járó formák  Endokrinológiai betegségeket kísérő diabetes  Fertőzésekhez társuló formák  Az immunmediált diabetes speciális formái  Egyéb, genetikai zindrómához társuló diabetes  Nem klasszifikálható formák
Gestációs diabetes mellitus (első alkalommal a várandósság 2., illetve 3. trimeszterében felismert cukorbetegség, amely nem volt tudott a fogamzást megelőzően)	Első alkalommal a várandósság idején észlelt hyperglykaemia  Terhesség alatt manifesztálódó diabetes Gestációs diabetes mellitus

Hangsúlyozni szükséges, hogy az ADA 2014-ben közzétett részletes klasszifikációja [8] óta eltelt időben az évenként megújított irányelvek csak a hangsúlymódosulásokat emelik ki [9, 10]. A legutóbbi, 2022. évi irányelv adatai mellett a 2020. évi azért került említésre, mert az eredeti forrásban is az szerepelt

ADA = Amerikai Diabetes Társaság; LADA = felnőtteken elhúzódóan kialakuló autoimmun diabetes; MODY = fiatal korban kezdődő, érett típusú diabetes

A DMD-csoportba a nemzetközi irodalom az antidiabetikumok közül általában a GLP1-receptor-agonistákat és az SGLT2-gátlókat sorolja. A kérdéskör részletezése meghaladja jelen munkánk kereteit. Megemlítjük azonban, hogy a rosszul, például tévesen T1DM-esként klaszifikált – valójában T2DM-es – betegek nem részesülhetnek a DMD-készítmények jótékony hatásaiban, míg a tévesen T2DM-esnek tartott, valójában autoimmun eredetű cukorbetegségben érintettek inzulinkezelése késleltethető. A T2DM egyes alcsoportjai optimális kezelési stratégiájának kidolgozása is még a jövő feladata.

Fontos feladat az is, hogy a klasszifikáció eszköztára, a HOMA-számításokhoz is nélkülözhetetlen széruminzulin- és -C-peptid-szint-mérés, valamint az antitestek közül legalább a GADA-meghatározás a jelenleginél szélesebb körben hozzáférhetővé váljon. Ugyanígy, a szakmai és tudományos életben is nagyobb hangot kellene kapnia az egyénre szabott terápia választásához szükséges pontos típusba sorolásnak – beleértve a monogén diabetesformák feltárására irányuló törekvéseket is –, nem elhallgatva a kételyeket és a még tisztázatlan rész kérdéseket sem. Esetbemutatók, kazuisztikai elemzések is hozzájárulhatnak a napi gyakorlat segítéséhez, a típusba sorolás buktatóinak feltárásához.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** W. G.: Téma felvetés, a koncepció kidolgozása, a végleges szöveg elkészítése. K. J. T., S. L.: A szöveg kiegészítése, irodalomkeresés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Pánczél P, Halmos T. Clinical spectrum of type 1 diabetes mellitus of autoimmune origin. [Az autoimmun eredetű 1-es típusú diabetes klinikai spektruma.] Orv Hetil. 1988; 129: 439–433. [Hungarian]
- [2] Halmos T, Kautzky L, Grósz A, et al. Is it permissible to treat young diabetic patients with oral antidiabetics? [Szabad-e fiatal cukorbetegeket orális antidiabetikumokkal kezelni?] Orv Hetil. 1991; 132: 1245–1250. [Hungarian]
- [3] World Health Organization: Classification of diabetes mellitus 2019. WHO, Geneva, pp. 1–40.
- [4] Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the  $\beta$ -cell-centric classification schema. Diabetes Care 2016; 39: 179–186.
- [5] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 361–369.
- [6] Szatko A, Mordarska K, Pokrzywa J, et al. A new classification of diabetes mellitus – current approaches and challenges. Wiedza Medyczna 2020; 2: 62–71.
- [7] Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. Diabetologia 2022 Jan 4. Doi: 10.1007/s00125-021-05625-x. [Epub ahead of print]
- [8] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37(Suppl 1): S81–S90.
- [9] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1): S14–S32.
- [10] American Diabetes Association, Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S17–S38.
- [11] WHO Expert Committee. Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series N° 310. Geneva, 1965. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38442/WHO\\_TRS\\_310.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38442/WHO_TRS_310.pdf?sequence=1).
- [12] WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report, 1980. WHO Techn Rep Ser N° 646. PMID 6771926. Geneva, pp. 1–80. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41399/WHO\\_TRS\\_646.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41399/WHO_TRS_646.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- [13] WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical report series N° 727. Geneva, 1985, pp. 1–114. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39592/WHO\\_TRS\\_727.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39592/WHO_TRS_727.pdf?sequence=1).
- [14] WHO Expert Committee. Diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Available from: [https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who\\_dmg.pdf](https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf).
- [15] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039–1057.
- [16] Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between diabetes types. Diabetologia 2020; 63: 2040–2048.
- [17] Khawandanah J. Double or hybrid diabetes: a systematic review on disease prevalence, characteristics and risk factors. Nutr Diabetes 2019; 9: 33.
- [18] De Sanctis V, Soliman A, Alyafei F, et al. Clinical and metabolic characteristics of children with hybrid diabetes mellitus (HD) compared to children with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a preliminary comparative study. Acta Biomed. 2021; 92: e2021511.
- [19] Sjöholm Å. GAD-65 antibodies in a case of HNF1A-maturity-onset diabetes of the young: double diabetes? Clin Case Rep. 2021; 9: e04151.
- [20] Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RR, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Genet Med. 2018; 20: 583–590.
- [21] Gao X, Sun W, Wang Y, et al. Prevalence of positive islet autoantibody in type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in a Chinese community. Endocr Connect. 2019; 8: 1493–1502.
- [22] Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-prone diabetes (flatbush diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. Curr Diab Rep. 2018; 18: 120.
- [23] Baranyi É, Winkler G. Recent aspects of diagnosis and care of gestational diabetes mellitus. [A gestációs diabetes kóriszmzésének és ellátásának újabb szempontjai.] Diabetol Hung. 2018; 26: 17–23. [Hungarian]
- [24] Ministry of Human Resources Health Professional College. Diagnosis of diabetes mellitus, antihyperglycemic treatment and diabetes care at adult diabetics. National guideline. [Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság Egészségügyi Szakmai Kollégiuma: Egészségügyi Szakmai Irányelv – A diabetes mellitus kóriszmzéséről, a cukorbetegség antihyperglycémia kezeléséről.]

- perglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. Diabetologia Hung. 2020; 28: 119–204. [Hungarian]
- [25] Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. Diabetes 2020; 69: 2086–2093.
- [26] Zaharia OP, Strassburger K, Strom S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7: 684–694.
- [27] Xiong XF, Yang Y, Wei L, et al. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes mellitus and their association with clinical outcomes: a two-step cluster analysis. J Diabetes Investig. 2021, 12: 1346–1358.
- [28] Bennet L, Nilsson C, Mansour-Aly D, et al. Adult-onset diabetes in Middle Eastern immigrants to Sweden: novel subgroups and diabetic complications – The All New Diabetes in Scania cohort diabetic complications and ethnicity. Diabetes Metab Res Rev. 2021; 37: e3419.
- [29] Tobisch B, Blatniczky L, Schusterova I, et al. Insulin resistance and its effects in children and adolescents. [Inzulinrezisztencia és következményei gyermek- és serdülőkorban.] Orv Hetil. 2021; 162: 403–412. [Hungarian]
- [30] Nguyen TT, Ta QT, Nguyen TK, et al. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2020; 21: 3165.
- [31] Katona É. The latest approach to adulthood diabetes mellitus. [A felnőttkori diabetes mellitus legújabb megközelítése.] Metabolizmus 2022; 20: 109–112. [Hungarian]
- [32] Mosenzon O, Del Prato S, Schechter O, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a SIMPLE „approach” for the treatment of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2021; 20: 92.
- [33] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. II. Treatment. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú diabetes. II. Kezelés.] Orv Hetil. 2022; 163: 855–862. [Hungarian]
- [34] Masarone D, Pacileo R, Pacileo G. Use of disease-modifying drugs in diabetic patients with heart failure reduced ejection fraction. Heart Fail Rev. 2021 Nov 3. Doi: 10.1007/s10741-021-10189-4. [Online ahead of print]

(Winkler Gábor dr.,  
Budapest, Diós árok 1–3., 1125  
e-mail: gabor.winkler@jaoskorhaz.hu)

„*Malum est consilium quod mutari non potest.*”  
(Rossz az elképzelés, min változtatni nem lehet.)