

# A remissziós fázis összehasonlítása gyermek- és felnőttkorban kezdődő 1-es típusú diabéteszben

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

<sup>1</sup> Észak-Közép-budai Szent János Centrumkórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

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

## Kulcsszavak

- 1-es típusú diabetes mellitus
- remissziós fázis

## Összefoglalás

Az 1-es típusú diabetes mellitus manifesztációját követően megkezdett korai és adekvát inzulinterápia során előfordulhat, hogy a hasnyálmirigy még működő béta-sejtjei képesek újra inzulint szekretálni. Ezt nevezzük remissziós fázisnak. Ebben az időszakban a javuló szigetsejt-működés eredményeként gyógyszeres kezelés nélkül (teljes remisszió), vagy alacsony inzulin dózisok mellett (részleges remisszió) is kielégítő glikémiás kontroll biztosítható. A reziduális inzulinszekréció hosszabb távú fenntartása mind az anyagcsere-kisiklások mérséklése, mind a késői szövődmények megelőzése tekintetében meghatározó jelentőségű. Számos adat igazolja, hogy e remissziós szakasz időbeli viszonyai és jellemzői a gyermek-, illetve felnőttkori kezdetű esetek tekintetében különböznek. A közlemény áttekinti a remissziós fázis diagnosztikus kritériumait, epidemiológiai jellemzőit, valamint jellegzetességeit a gyermek- és felnőttkorban kezdődő kórformákban.

## Key words

- remission phase
- type 1 diabetes mellitus

## Comparison of the remission phase in childhood- and adult-onset type 1 diabetes

As a result of an early and adequate insulin therapy started after the manifestation of type 1 diabetes mellitus, the still functioning beta-cells of the pancreas may be able to secrete insulin again. This is called the remission phase. During this period, due to the improved islet cell function, satisfactory glycemic control can be

ensured without medication (complete remission) or with low insulin doses (partial remission). The long-term maintenance of residual insulin secretion is of decisive importance both in terms of mitigating metabolic derailments and preventing late complications. Numerous data prove that the temporal conditions and characteristics of this remission phase are different for childhood and adult-onset cases. The article reviews the diagnostic criteria, epidemiological characteristics, as well as characteristics of the remission phase in childhood and adult forms of the disease.

**R**égóta ismert, hogy az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) kialakulását a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek pusztulása okozza.<sup>1</sup> Ennek következtében az inzulintermelés – esetenként változó ütemben és mértékben – csökken, majd megszűnhet, és relatív vagy abszolút inzulinhiány alakul ki. A béta-sejt-károsodás hátterében a humorális és a sejtes immunitást is magába foglaló összetett immunfolyamat áll. Végző soron a T-limfociták a béta-sejtek specifikus antigénjeit felismerve elpusztítják azokat.

Már a cukorbetegség manifesztációját megelőző preklinikai szakaszban megjelennek a diagnosztikus jelentőséggel is bíró autoantitestek – pl. az ICA (szigetsejt elleni antitest), IAA (inzulin elleni autoantitest), GAD65 (glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest), IA-2Ab (tirozinfoszfátáz elleni antitest), ZnT-8 (cinktranszporter-8 elleni antitest) –, előfordulási gyakoriságuk azonban életkori és nemi sajátosságokat mutat. Az IAA és a ZnT-8 10 éves kor alatt, a GAD és az IA-2 idősebb korban, továbbá a GAD nőknél fordul elő gyakrabban.<sup>2,3</sup>

Évtizedek óta ismert megfigyelés, hogy a T1DM felismerése után a kezdeti inzulinigény a betegek egy részében csökken vagy megszűnik. Ezt az időszakot nevezzük remissziós fázisnak (RF). Létezését Robert L. Jackson és munkatársai írták le 1940-ben, s tőlük származik a fogalom megalkotása is.<sup>4,5</sup> A nem hivatalos, angol eredetű „honeymoon period” (=mézeshetek időszaka, új keletű fordítás: nászútfázis) elnevezés eredetileg a teljes remisszió jelölésére szolgált – ami a bekövetkezését és prolongálását szolgáló ismeretek és a biztosításához szükséges eszközök hiányában eleinte rövid időre korlátozódott –, később azonban a remisszió egészére alkalmazni kezdték.<sup>5</sup>

Az RF hiánya összefüggést mutat a korai mikrovaskuláris szövődmények, így a retinopathia és a neuropathia gyakoribb előfordulásával. A reziduális inzulinszekréciónak

nagy szerepe van az akut anyagcsere-kisiklások alacsonyabb előfordulásában és a hosszú távú, krónikus mikrovaskuláris szövődmények mérséklésében.<sup>6</sup> Ezért is lényeges a remissziós időszak felismerése és sajátosságainak tanulmányozása, különösen azoknak a tényezőknek a felfedezése, amelyekkel tartama megnyújtható.

## I A REMISSZIÓS FÁZIS DEFINÍCIÓJA

Az RF definiálása nem egyszerű feladat. Számos további szempont mellett alapvető jelentőségű, hogy a napi gyakorlat számára egyszerűen mérhető és széles körben hozzáférhető paraméterrel jellemezhető, tartama és mértéke pedig követhető legyen.

A múltban a részleges remissziós időszak az inzulinszükséglet ( $\leq 0,5$  E/kg/24 óra) meghatározásán alapult.<sup>1,5</sup> Ez a definíció azonban kevésbé tűnt pontosnak, mivel az inzulinszükségletet számos egyéb tényező befolyásolja, továbbá a meghatározás feltétele, hogy a kezelés mindenütt egységes protokoll alapján történjen. A probléma megoldására született 2018-ban a Gyermek- és Serdülőkori Diabétesszel Foglalkozó Nemzetközi Társaság, az ISPAD ajánlása, amely a testsúlykilogrammmra számított napi inzulinszükségletet a  $HbA_{1c}$ -értékkel kombinálta. Eszerint részleges remissziónak tekinthető, amikor a napi inzulinszükséglet  $< 0,5$  E/testtömegkilogramm és a  $HbA_{1c} < 7\%$ .<sup>7</sup>

Komulainen és munkatársai a reziduális béta-sejt-funkció meghatározására az éhomi C-peptid-szintet használták (100 pmol/l C-peptid = 0,3 ng/ml).<sup>8</sup> Ennek a klinikumban is könnyen elérhető paraméternek a monitorozása kézenfekvő megoldás lenne a béta-sejt-funkció megítélésére, azonban nem alkalmas a megtartott béta-sejt-funkció dinamikus változásainak kimutatására. Ennek kiküszöbölésére

alkalmazható a C-peptid-szint stimulált mérése, ami hűen tükrözi az endogén inzulinszekréciót.<sup>9</sup> Ennek tudományos célú, standardizált módszere a 6 perces glükagonteszt, ami azonban költségigényes és a páciensek – különösen a gyermekek – számára kellemetlen lehet. (A beteg nem reggelizik, majd 90 perces vizsgálaton esik át, ami késlelteti a reggeli inzulin adagolását, a glükagon beadása lokális melegégérzetet, hányingert, kipirulást válthat ki, a vérnyomás emelkedését okozhatja).

Mortensen és munkatársai a korábbi meghatározások pontatlanságainak kiküszöbölésére új formulát dolgoztak ki. Céljuk olyan definíció megalkotása volt, ami egyaránt szolgálja a megtartott béta-sejt-funkció és az inzulininterápia hatékonyságának megítélését. Az általuk kidolgozott formula az inzulin dózissra korrigált  $HbA_{1c}$  ( $IDDA_{1c}$ ), ami az alábbi képlet alapján számítható ki:

$$IDDA_{1c} = HbA_{1c} [\%] + 4 \times \text{inzulindózis} [E/kg/nap]$$

Definíció szerint abban az esetben beszélünk remissziós fázisról, ha az  $IDDA_{1c} \leq 9$ .<sup>9</sup> A formulát egy 129 T1DM-es gyermek és serdülő bevonásával végzett kohorszvizsgálatban, valamint egy 3657 fő T1DM-es gyermeket magába foglaló multicentrikus tanulmányban is validálták.<sup>9,10,11</sup> Sajnos ebben az esetben is számolnunk kell a  $HbA_{1c}$ -értékből fakadó 3 hónapos késéssel, így a remissziós fázis sokszor késleltetve kerülhet felismerésre.

Szemben tehát az Amerikai (ADA) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) szakértői testületei által a 2-es típusú diabéteszre vonatkozóan kidolgozott meghatározásával „remisszióknak kell tekintetni, ha spontán módon vagy bármilyen beavatkozást követően a korábban cukorbetegsége kórjelző  $HbA_{1c}$ -érték vércukorcsökkentő gyógyszeres kezelés nélkül is legalább 3 hónapon keresztül  $<6,5\%$  ( $<48,0$  mmol/mol) marad”.<sup>12,13</sup> A T1DM esetében ma használatos meghatározások egyike sem teljesíti maradéktalanul az elvárt követelményeket. (A teljesség kedvéért említjük, hogy a fenti meghatározáshoz a  $HbA_{1c}$ -érték helyett az éhomi vércukorszint  $<126$  mg/l, illetve  $<7,0$  mmol/l értéke is használható.)

## A REMISSZIÓS FÁZIS GYAKORISÁGA

A béta-sejt-regeneráció mértékétől függően beszélhetünk teljes vagy részleges remissziós fázisról. Ma a források többsége teljes vagy komplett remisszióknak tekinti,

ha a  $HbA_{1c}$  legalább 3 hónapon keresztül gyógyszeres kezelés (inzulin adása) nélkül  $<6,0\%$  és a napszakosan mért vércukorértékek is a normális tartományban maradnak. Részleges vagy parciális a remisszió, ha a  $HbA_{1c} <6,0\%$ , az inzulinszükséglet  $<0,5$  E/kg/nap és csökkent a diabétesz felismerésekor alkalmazotthoz képest.<sup>14</sup> A parciális remisszió (PR) gyakorisága a megfigyelések szerint széles skálán mozog (27–72%), míg a teljes remisszió igen ritka. Egyes források szerint mindössze a betegek 0–3,2%-ában fordul elő.<sup>15</sup>

## A REMISSZIÓS FÁZIS JELLEGZETESSÉGEI GYERMEKKORBAN

A T1DM-ben előforduló RF-et eddig lényegesen intenzívebben kutatták gyermek- és ifjúkorban, mint a felnőttek körében. Az alábbiakban irodalmi adatok alapján igyekszünk összefoglalni az életkori sajátosságokat a T1DM-mel élő populációban.

Dost és munkatársai 6123 fő frissen felfedezett T1DM-es 18 év alatti gyermeket tanulmányoztak, akik közül 1992 esetében, azaz 32,5%-ban jelentkezett remisszió három hónapon belül. Az RF-et  $<0,5$  E/testtömegkilogramm inzulinszükséglet, valamint a  $HbA_{1c} <7\%$  definíció szerint határozták meg. Eredményeik alapján a remissziós fázis hossza 10 éves kor alatt kezdődő T1DM esetén rövidebb volt, mint 10–18 éves kor között. A pubertáskorban kezdődő esetekben fiúknál még hosszabb volt a remissziós fázis, különösen akkor, ha a kiindulási  $HbA_{1c}$ -érték alacsonyabb volt. A nemi különbségek hátterében a lányoknál nagyobb mértékű inzulinrezisztencia kialakulását tételezték fel, míg a fiúknál a jobb béta-sejt-regenerációt valószínűsítették. A csökkent inzulinhatásban szerepet játszó tényezők szerepét nem vizsgálták.<sup>16</sup>

Nagl és munkatársai 3657 német és osztrák fiatal cukorbetegben különböző aspektusokból vizsgálták a remissziós fázist. A remisszió kritériumát az  $IDDA_{1c}$  alapján határozták meg. Az esetek 71%-ában lépett fel remisszió, amelynél az átlagos hossza 9 hónap volt. Megfigyelték, hogy az 5 éves kor feletti gyermekek kétszer nagyobb eséllyel kerültek remisszióba az 5 év alatti gyermekekhez képest, továbbá hogy a fiúknál szignifikánsan nagyobb volt a remisszió valószínűsége. A betegségkezdet során

esetlegesen fellépő diabéteszes ketoacidózis (DKA) negatívan befolyásolta a remissziós fázis megjelenését.<sup>11</sup>

A DKA remissziós fázis megjelenésére gyakorolt negatív hatásait további vizsgálatok is alátámasztották. Böber és munkatársai 2001-ben publikált tanulmánya során 62 fő 18 év alatti T1DM-es török gyermeket vizsgáltak. Közülük 35 fő, azaz az alanyok 56,5%-a került remisszióba. A fiúk esetében a remisszió hosszabb ideig tartott ( $14,87 \pm 5,87$  vs.  $9,48 \pm 4,19$  hónap), valamint pubertáskorban kisebb inzulin dózisokra volt szükség az euglikémia fenntartásához a lányokhoz képest.<sup>17</sup>

Kuvaiti populációban Abdul-Rasoul és munkatársai vizsgálata alapján a betegség kezdetekor fellépő DKA negatív hatású a remisszió kialakulására. A 103, 12 éves kor alatti gyermeket vizsgáló prospektív tanulmányban 3 esetben alakult ki teljes, 71 személynél részleges remisszió. Az RF kialakulásában szignifikáns nemi különbség nem volt igazolható. Az alacsonyabb prezentációs vércukorszint és a magasabb pH-érték ugyanakkor kedvezőbbnek bizonyult az anyagcsere-kisiklás rendezését követő remisszió tekintetében. Remisszió bekövetkezése gyakoribb volt 5 éves kor felett, mint 5 éves kor alatt.<sup>15</sup>

Pecheur és munkatársai 242 T1DM-es belga gyermek (0,9–16,4 év) követéses vizsgálatáról számoltak be. A remissziós fázis meghatározására az IDDA1c definíciót használták. Ebben a tanulmányban is negatív korreláció mutatkozott a DKA és a remissziós fázis megjelenése között. A remisszió előfordulását az alacsonyabb kezdeti HbA<sub>1c</sub>-érték ( $10,1 \pm 2,7\%$ ), valamint a magasabb kezdeti C-peptid-szint ( $0,3 \text{ pmol/l}$ ) támogatta.<sup>18</sup>

Egy amerikai kutatócsoport, Bowden és munkatársai eredményei alapján is igazolást nyert a DKA remissziós fázis megjelenésére gyakorolt negatív hatása a T1DM-es gyermekek esetében. Vizsgálatukban az 5 év alatti és 12 év feletti életkorban a remissziós fázis ritkább megjelenést mutatott, azonban a nemek között nem találtak szignifikáns különbséget. Feltételezésük szerint az 5 éves kor alatti T1DM-es gyermekek körében alacsonyabb előfordulási arány háttérben a rosszabb metabolikus kontroll, a serdülőkorú fiatalok esetében pedig a hormonváltozások hatására kialakult inzulinrezisztencia és a következményes magasabb inzulinigény állhat.<sup>19</sup>

Humphreys és munkatársai az ADRESS-2 prospektív, multicentrikus (az adatközléskor), 3312 fő gyermek és

felőtt, T1DM-mel diagnosztizált beteget magába foglaló vizsgálatában a 20 év alatti csoportban a remisszió nagyobb eséllyel következett be férfiak esetén, alacsonyabb kezdeti HbA<sub>1c</sub>-értéknél, valamint azokban az esetekben, amelyek nem kísért DKA.<sup>20</sup>

Zhong és munkatársai kínai népességben vizsgálták a remissziós fázis jellegzetességeit gyermek- és serdülőkorban kialakuló T1DM-ben. Megfigyelésükbe összesen 186 fő 18 év alatti T1DM-es pácienszt vontak be. Azt találták, hogy míg a 13–18 éves csoportban 87,5%-ban, a 6 év alattiak körében 46,5%-ban következett be PR. A többváltozós elemzés arra világított rá, hogy a megjelenéskori magasabb életkor, magasabb C-peptid-szint, valamint a férfi nem pozitívan korrelál a remissziós fázis gyakoriságával.<sup>21</sup>

Boutsen és munkatársai a 2023-ban publikált DIABHONEY tanulmányban 189 új keletű T1DM-es gyermek retrospektív analízise alapján azt a következtetést vonták le, hogy a betegség korai stádiumában elért jó anyagcserekontroll pozitív hatást gyakorolt a PR kialakulására és tartósságára. Előfordulását statisztikailag nem befolyásolta sem a nemi különbség, sem a kezdeti BMI. Azt is megfigyelték, hogy 12 hónap múlva már nem volt különbség a két csoport között (PR+ és PR-) a glikémiás kontrollt illetően.<sup>22</sup>

Gyermek és serdülő cukorbetegség féléves követéses vizsgálata egy belgiumi tanulmányban azt mutatta, hogy a diabétesz felismerését követő két év után nehezebb volt a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának megtartása, nőtt az inzulin dózis, a súlyos hipoglikémiák gyakorisága, illetve a HbA<sub>1c</sub> értéke.<sup>23</sup> Mindez arra utal, hogy a remissziós fázis lezajlása után is fokozott figyelmet kell fordítani az individuális életmód-változtatásra és az euglikémia elérésére.

## A REMISSZIÓS FÁZIS JELLEGZETESSÉGEI FELNŐTTKORBAN

Egy 62 fős, klinikai remissziót mutató, új keletű (<fél év) T1DM-mel kezelésbe vont serdülő- és felnőttkorú (16–50 év) személy adatait feldolgozó retrospektív svéd tanulmányban Schölin és munkatársai azt találták, hogy a szérum kezdeti alacsony bikarbonátszintje a remisszió ritkább előfordulásával korrelált, a BMI és az életkor



viszont neutrális hatásúak voltak. (A remissziót  $<0,4$  E/testtömegkilogramm inzulinszükséglet, valamint a  $HbA_{1c} <6,5\%$  definíció alapján határozták meg.) A férfi nem, a normális szérumbikarbonátszint, valamint a korai diagnózis a hosszabb remisszió pozitív prediktorainak bizonyultak.<sup>24</sup>

Humphreys és munkatársai ADRESS-2 tanulmányára a gyermekekkel foglalkozó fejezetben is kitértünk, azonban a felnőtt, 20 év feletti populációban – a gyermekekkel ellentétben – a nem, a  $HbA_{1c}$ -érték, illetve a DKA kialakulása vagy elmaradása nem jósolta meg a remissziós fázis bekövetkezését. Ugyanakkor a 20 év feletti betegek-nél (32%) összességében gyakoribb volt a PR előfordulása, mint a 20 év alatti populációban (13%). Eredményeik alapján sem az elhízás, sem az autoantitest-pozitivitás vagy egyéb autoimmun betegségek jelenléte, sem az etnikum nem befolyásolta a remissziós fázist.<sup>20</sup>

A fentebb említett, Zhong és munkatársai által 2020-ban publikált kohorszvizsgálatba 114 fő 18 éves kor feletti T1DM-es felnőtt is bevonásra került. A két csoportot összehasonlítva a gyermekek esetében a remissziós fázis gyakrabban fordul elő, mint a felnőttek körében. A vizsgált kínai népességben meglepő módon a magasabb kezdeti  $HbA_{1c}$ -érték mellett nagyobb volt a remisszió valószínűsége. Ennek hátterében feltételezésük szerint az állhat, hogy a glükotoxicitás béta-sejtekre gyakorolt hatása kisebb jelentőségű az autoimmun sejtkárosodáshoz képest.<sup>21</sup>

Flotyńska és munkatársai 2022-ben az InlipoDiab1 tanulmány keretein belül közölt eredményei megerősítették a kedvező összefüggést a remisszió előfordulása és a fizikai aktivitás között a frissen diagnosztizált T1DM-es felnőttek (22–31 év) esetében. Adataik arra utalnak, hogy a diagnózis felállítása előtt végzett rendszeres fizikai aktivitás pozitív korrelációt mutatott a remisszióval.<sup>25</sup>

Pilacinski és munkatársai 149 fő felnőtt (16–35 év) újonnan felfedezett T1DM-es személy bevonásával folytatott tanulmánya igazolta a dohányzás negatív hatását a remisszió előfordulására. A rendszeresen dohányzó serdülők és felnőttek esetében is magasabb volt a  $HbA_{1c}$ -érték a nem dohányzókhöz képest. Ennek hátterében a dohányzásra adott hormonális válaszok, beleértve a növekedési hormon, a kortizol és a vazopresszin koncentrációjának emelkedése állhat, ami az anyagcsere romlásához, ezáltal a napi inzulinszükséglet emelkedéséhez vezet.

A dohányzás hosszú távon növeli a cukorbetegség krónikus szövődményeinek kockázatát és rontja az anyagcsere szabályozását.<sup>26</sup>

## A VIZSGÁLATI ADATOK ALAPJÁN LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

A T1DM „honeymoon” periódusa (átmeneti remissziós fázis) a jó glikémiás kontroll fenntartásához szükséges csökkentett inzulin dózissal jellemezhető. Ez az időszak – a diagnózis felállítását követően megkezdett hatékony és adekvát kezelés eredményeként – hónapokig, sőt ritkán akár egy éven túl is eltarthat. Néhány beteg esetében előfordul a teljes remisszió is. Míg a gyermekkori PR tekintetében már számos befolyásoló tényező került felismerésre, a felnőttkori remisszió patogeneziséről és kimeneteléről jelenleg még hiányosak az ismereteink.<sup>27</sup>

Az irodalmi adatok áttekintése alapján megállapítható, hogy T1DM-ben az RF előfordulása gyermekkorban kezdődő esetekben gyakoribb, mint felnőttkorban. Gyermekkorban a diagnózis időpontjában fennálló magasabb életkor – különösen az 5 és 12 év közötti időszak –, a jó kiindulási anyagcsere-állapot – különösen a DKA hiánya –, a diabétesz valószínűsíthetően rövid idejű fennállása, ennek megfelelően szegényes klinikai tünetek az RF kialakulásának kedvező tényezői (1. táblázat). A diabétesz korai felismerése és azonnal megkezdett hatékony kezelése tehát az RF kialakulásának valószínűségét is növelheti, amit egy, a közelmúltban megjelent nagy esetszámú szlovák tanulmány is alátámasztott.<sup>28,29</sup>

A felnőttkori T1DM-ben kialakult RF-et az emelkedett bazális és magas stimulált C-peptid-értékek jellemzi (2. táblázat). Már az évtizedekkel ezelőtt a felnőttkori T1DM-mel kapcsolatban folytatott tanulmányok is rámutattak a korai felismerés és azonnali hatékony kezelés és a segítségükkel megtartható/meghosszabbítható reziduális béta-sejt-működés jelentőségére.<sup>11,30,31</sup> A férfi nem dominanciája az RF előfordulását illetően ellentmondásos, nem minden vizsgálatban nyert igazolást. A bemutatott tanulmányokban észlelhető, olykor ambivalens eredményekhez az RF meghatározására alkalmazott eltérő definíciók használata, valamint a vizsgált populációk etnikai, ezáltal HLA-génállományuk különbözősége is hozzájárulhatott.

1. táblázat. Irodalmi áttekintés a gyermekkori T1DM-ben kialakuló remissziós fázist befolyásoló tényezőkről

Tanulmány	Esetszám (n)	Remisszió gyakorisága (%)	Pozitív prediktor (a remisszió kialakulását elősegítő tényezők)
Dost és mtsai <sup>16</sup> (2007)	6123	32,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>életkor &gt;10 év</li> <li>férfi nem</li> <li>alacsonyabb kezdeti HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
Nagl és mtsai <sup>11</sup> (2017)	3657	71,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>életkor &gt;5 év</li> <li>férfi nem</li> <li>DKA hiánya</li> </ul>
Böber és mtsai <sup>17</sup> (2001)	62	56,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>DKA hiánya</li> </ul>
Abdul-Rasoul és mtsai <sup>15</sup> (2006)	103	71,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>életkor: 5–12 év</li> <li>DKA hiánya</li> <li>alacsonyabb kezdeti vércukorszint</li> <li>magasabb kezdeti pH</li> </ul>
Pecher és mtsai <sup>18</sup> (2014)	242	56,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>DKA hiánya</li> <li>magas C-peptid-szint</li> <li>alacsony kezdeti HbA<sub>1c</sub>-érték</li> </ul>
Bowden és mtsai <sup>19</sup> (2008)	152	39,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>életkor: 5–12 év</li> <li>DKA hiánya</li> </ul>
Zhong és mtsai <sup>21</sup> (2020)	186	69,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>magasabb életkor</li> <li>férfi nem</li> <li>kezdeti magasabb C-peptid-szint</li> </ul>

2. táblázat. Irodalmi áttekintés felnőttkorban manifestálódó T1DM-ben kialakuló remissziós fázist befolyásoló tényezőkről

Tanulmány	Esetszám (n)	Remisszió gyakorisága (%)	Pozitív prediktor (a remisszió kialakulását elősegítő tényezők)
Agner és mtsai <sup>28</sup> (1987)	268	30,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>magas bazális C-peptid-szint</li> </ul>
Martin és mtsai <sup>29</sup> (1992)	95	27,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>magas stimulált C-peptid-szint</li> </ul>
Schölin és mtsai <sup>24</sup> (1999)	62	61,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>férfi nem</li> <li>normális szérumbikarbonát</li> <li>rövid ideje fennálló klinikai tünetek</li> </ul>
Zhong és mtsai <sup>21</sup> (2020)	114	58,8	<ul style="list-style-type: none"> <li>magasabb kezdeti HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
Flotynska és mtsai <sup>25</sup> (2022)	149	46,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnózis felállítása előtt megkezdett rendszeres testmozgás</li> </ul>
Pilacinski és mtsai <sup>26</sup> (2012)	149	46,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>dohányzás hiánya</li> </ul>

Az RF patofiziológiájának tisztázásához további intenzív molekuláris biológiai és immunológiai kutatások szükségesek.<sup>32</sup> Prospektív, kontrollált klinikai tanulmányok eredményei segíthetik elő a remisszió időszakának minél további meghosszabbítását.

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) 2022-ben jóváhagyta az anti-CD3 monoklonális antitest teplizumab alkalmazását, ami késlelteti a betegség kifejlődését a T1DM kialakulása szempontjából veszélyeztetett, 8 évesnél idősebb személyek esetében.<sup>33</sup>

A teplizumabbal szerzett korábbi kedvező tapasztalatok alapján<sup>34</sup> indult a kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos PROTECT vizsgálat, amelyben ezen antitest

terápiás hatását vizsgálják újonnan felismert T1DM-es, 8 és 17 év közötti személyekben. A vizsgálat eredményeinek közzététele 2023-ban várható.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**ADA:** Amerikai Diabetes Társaság (American Diabetes Association); **BMI:** testtömegindex (body mass index); **DKA:** diabéteszes ketoacidózis; **EASD:** Európai Diabetes Társaság (European Association for the Study of Diabetes); **FDA:** Élelmiszer- és Gyógyszeradminisztrációs Hivatal (Food and Drug Administration); **GAD65:** glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (glutaminic acid decarboxylase); **IAA:** inzulinellenes autoantitest (insulin autoantibody); **IA-2Ab:** tirozin-foszfátáz elleni antitest (tyrosine phosphatase-related islet antigen); **ICA:** szigetsejt elleni antitest (islet cell antibody); **IDDA<sub>1c</sub>:** inzulin-dózisra illesztett HbA<sub>1c</sub> (insulin dose-adjusted HbA<sub>1c</sub>); **ISPAD:** Gyermek- és Serdülőkori Diabétesz Foglalkozó Nemzetközi Társaság (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes); **PR:** parciális remisszió; **RF:** remissziós fázis; **T1DM:** 1-es típusú diabetes mellitus; **ZnT-8:** cinktranszporter-8 elleni antitest (zinc transporter 8 antibody)

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Fonolleda M, Murillo M, Vázquez F, et al.: Remission phase in pediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Pediatr* 2017; 88(5): 307-315. doi:10.1159/000479030
2. Krischer, JP, Lynch, KF, Schatz, DA, et al.: The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58(5): 980-987. doi:10.1007/s00125-015-3514-y
3. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ, et al.: Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes* 2011; 60(10): 2635-2644. doi:10.2337/db11-0131
4. Jackson RL, Boyd JD, Smith TE: Stabilization of the diabetic child. *Arch Dis Child* 1940; 59(2): 332-341. doi:10.1001/archpedi.1940.01990130115008
5. Tang R, Zhong T, Wu C, et al.: The remission phase in type 1 diabetes: role of hyper-glycemia rectification in immune modulation. *Front Endocrinol* 2019; 10: 824. doi:10.3389/fendo.2019.00824
6. Niedzwiecki P, Pilacinski S, Uruska A, et al.: Influence of remission and its duration on development of early microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Compl* 2015; 29(8): 1105-1111. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.002
7. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 20-27. doi:10.1111/pedi.12734
8. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, et al.: Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410-415. doi:10.1136/adc.75.5.410
9. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al.: New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1384-1390. doi:10.2337/dc08-1987
10. M. Andersen ML, Hougaard P, Pörksen S, et al.: Partial remission definition: validation based on the insulin dose-adjusted HbA<sub>1c</sub> (IDAA1C) in 129 Danish children with new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(7): 469-476. doi:10.1111/pedi.12208
11. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al.: Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA<sub>1c</sub> in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(6): 428-434. doi:10.1111/pedi.12413
12. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al.: Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2438-2444. doi:10.2337/dci21-0034
13. Winkler G, Schandl L: Lehet-e 2-es típusú diabéteszben is remisszióról beszélni? *Metabolizmus* 2023, 21(1): 45-50.
14. Moole H, Moole V, Mamidipalli A, et al.: Spontaneous complete remission in type 1 diabetes in an adult - review and case report. *J Comm Hosp Internal Med Perspect* 2015; 5: 28709. doi:10.3402/jchimp.v5.28709
15. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M: 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(2): 101-107. doi:10.1111/j.1399-543X
16. Dost A, Herbst A, Kintzel K, et al.: Shorter remission period in young vs. older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(1): 33-37. doi:10.1055/s-2007-948214
17. Böber E, Dündar B, Büyükgöbüz A: Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(4): 435-441. doi:10.1515/jpem.2001.14.4.435
18. Pecher A, Barrea T, Vandooren V, et al.: Characteristics and determinants of partial remission in children with type 1 diabetes using the insulin-dose-adjusted A1C definition. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 851378. doi:10.1155/2014/851378
19. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP: Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(3 Pt 1): 197-201. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00376.x
20. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al.: Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: An ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107789. doi:10.1016/j.diabres.2019.107789

21. Zhong T, Tang R, Xie Y, et al.: Frequency, clinical characteristics, and determinants of partial remission in type 1 diabetes: Different patterns in children and adults. *J Diabetes* 2020; 12(10): 761-768. doi:10.1111/1753-0407.13044
22. Boutsen L, Costenoble E, Pollé O, et al.: Influence of the occurrence and duration of partial remission on short-term metabolic control in type 1 diabetes: the DIABHONEY pediatric study. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023; 14: 1-12. doi:10.1177/20420188221145550
23. Dorchy H, Roggermans MP, Willems D: Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997; 20: 2-6. doi:10.2337/diacare.20.1.2
24. Schölin A, Berne C, Schvarcz E, et al.: Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 1999; 245(2): 155-162. doi:10.1046/j.1365-2796.1999.00426.x
25. Flotyńska J, Jaz K, Cieluch A, et al.: Association between physical activity before diagnosis and the presence of clinical remission in type 1 diabetes – InlipoDiab1 study. *Diabetes Metab Res Rev* 2022; 38(3): e3510. doi:10.1002/dmrr.3510
26. Pilacinski S, Adler AI, Zozulinska-Ziolkiewicz A, et al.: Smoking and other factors associated with short-term partial remission of Type 1 diabetes in adults. *Diabet Med* 2012; 29: 464-469. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03467.x
27. Nagy G, Szekely TE, Somogyi A, et al.: New therapeutic approaches for type 1 diabetes: Disease-modifying therapies. *World J Diabetes* 2022; 15: 835-850. doi:10.4239/wjdv13.i10.835
28. Barkai L, Madácsy L: A gyermekdiabetológia kézikönyve. SpringMed Kiadó, Budapest, 2019. pp. 44-45.
29. Podolakova K, Barak L, Jancova E, et al.: Complete remission in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-prevalence and factors. *Sci Rep* 2023; 13(1): 6790. doi:10.1038/s41598-023-34037-7
30. Agner T, Damm P, Binder C: Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 1964-169. doi:10.2337/diacare.102.164
31. Martin S, Pawlowski B, Greulich B, et al.: Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 66-74. doi:10.2337/diacare.15.1.66
32. Gomez-Muñoz L, Perna-Barrull D, Caroz-Armayones JM, et al.: Candidate biomarkers for the prediction and monitoring of partial remission in pediatric type 1 diabetes. *Front Immunol* 2022; 13: 825426. doi:10.3389/fimmu.2022.825426
33. FDA news release: FDA approves first drug that can delay the onset of type 1 diabetes. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>
34. Hagopian W, Ferry RJ jr, Sherry N, et al.: Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes. Two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes* 2013; 62(11): 3901-3908. doi:10.2337/db13-0236