

# A diabetes mellitus klasszifikációja és a személyre szabott diabeteskezelés kérdései és lehetőségei az „Egészséges Magyarország 2021–2027” Egészségügyi Ágazati Stratégia tükrében

Gaál Zsolt dr.

**A** diabetes mellitus olyan hiperglikémiával járó szindrómának tekinthető, amelyet nem megfelelő kezelés esetében az életminőség drámai romlása mellett a korai halálozás jellemez. A diabetes mellitus is pandémiának tekinthető, amit jól mutatnak az alábbi számok.

Az International Diabetes Federation (IDF) 2021-es 10. atlaszának adatai szerint a Földön a cukorbetegek száma a 20–79 év közötti lakosságot illetően 537 millió főre emelkedett. Ha a mai tendenciák folytatódnak, akkor ez a szám 2030-ra 643 millióra nő. Európában 61 millió a cukorbetegek száma, Magyarországon több mint 700 000 diabeteses embert kezelnek valamilyen cukorbetegségre ható gyógyszerrel. Minden bizonnyal 1 000 000 feletti a cukorbetegek száma hazánkban. A rossz életminőség és életkilátás nem törvényszerű, a személyre szabott kezeléssel lehetővé válhat a szövődmények megelőzése, a korai halálozás elkerülése.

## A DIABETES MELLITUS JELENLEGI KLASSZIFIKÁCIÓJA

A Magyar Diabetes Társaság ajánlása szerint a diabetes kórisméjének megállapítását követően mindenképpen törekedni kell a diabetes típusának meghatározására, a diabetes klasszifikációjára.

A diabetes mellitus etiológiai jellegű klasszifikációja alapján négy alapvető típus (1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, egyéb speciális típusok, gesztációs diabetes mellitus) különíthető el. A négy alaptípus nem homogén, több diabetest is magukba foglalnak. Az egyéb speciális típusok közé tartoznak a béta-sejtműködés genetikai zavarai következtében kialakuló diabetesesek. Általánosságban igaz, hogy a cukorbetegség kialakulásában az örökletes tényezők és a környezet egyaránt szerepet játszik. A pontos patomechanizmust legtöbbször nem ismerjük. A béta-sejtműködés genetikai

zavarai következtében kialakuló diabeteses esetében több diabetes kialakulásának okát ma már ismerjük.

A klasszifikáció eszközei közül a legtöbb azonnal hozzáférhető. Jó egyéni és családi anamnézis, a fenotípus adatainak pontos ismerete, pl. életkor, testsúly alapvető. Minden esetben szükség lenne a saját inzulinszekréciónak tükröző C-peptid-vizsgálatra – vércukor, inzulin, C-peptid szimultán mérésére. Az 1-es típusú cukorbetegség gyanúja esetében a szigetsejtellenes autoantitestek vihetnek közelebb a diagnózishoz és szükséges más autoimmun betegség keresése. Monogénes diabetes gyanúja esetében az ún. MODY Calculator megadja ezen diabetes-típus valószínűségét. Ezen applikáció szabadon letölthető. A molekuláris genetikai vizsgálatok segítenek a monogénes diabetesesek diagnosztizálásában.

## A MONOGÉNES DIABETES MINT A PRECÍZIÓS DIABETOLÓGIA ISKOLAPÉLDÁI

A monogénes diabetesesek, amelyek az egyéb speciális diabeteses csoportjába tartoznak, egy gén egy vagy több hibája következtében alakulnak ki. Ma több mint 20 monogénes típust ismerünk. Az egyes monogénes diabetesesek ritkának tekinthetők, de összességükben már jelentős számot képviselnek, a diabeteszindróma legalább 1–5%-át reprezentálják. Jellemzően félrediaosztizálják ezeket a cukorbetegeket, kezdetben 1-es, vagy 2-es típusú diabetesnek tartják betegségüket. A monogénes diabetesesek közé sorolhatók az ún. MODY-típusok, ma 14 MODY-diabetest ismerünk. Ezeknek eltérő a genetikája, a közös jellemzők mellett is eltérő a klinikai kép és a prognózis.

A leggyakoribb monogénes diabetesesek 3 fő megnyilvánulása:

1. HNF-1A, HNF-4A gének által kódolt MODY-k általában 1-es típusú diabetes képében jelennek meg, jelentős lehet a hiperglikémia. Klinikailag jellemző rájuk, hogy kis dózisú szulfanilurea általában elegendő a kezelésükhöz, nincs szükség inzulinterápiára.
2. A GCK enzim heterozigóta, inaktíváló mutációi következtében alakul ki a GCK-MODY, amelyet jellemez a születéstől észlelhető enyhe hiperglikémia. Legtöbbször nem igényel semmilyen gyógyszeres

kezelést, legfeljebb terhesség vagy súlyos infekció esetén szükséges átmenetileg inzulinkezelés.

3. Az élet első 6 hónapjában kialakuló diabetesesek mögött legtöbbször nem 1-es típusú diabetes, hanem monogénes diabetes áll. Az ún. permanens neonatális diabetes és a transiens neonatális diabetes legtöbbször jól kezelhető nagy dózisú szulfanilureával, a korábban alkalmazott inzulinkezelésről a beteget át lehet állítani per os adagolható gyógyszerre.

A fenti körképek esetében már személyre szabott, hatékony és olcsó terápia alkalmazható. A monogénes diabetesesek genetikai diagnosztizálása az irodalom szerint költséghatékonynak tekinthető.

## A MONOGÉNES DIABETES DIAGNOSZTIZÁLÁSÁNAK JELENLEGI HAZAI LEHETŐSÉGEI

A Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében teremtették meg a monogénes diabetesesek hazai diagnosztizálásának lehetőségét. Létrejött az ún. MODY-génbank, és a klasszikus Sanger-módszerrel vizsgálták a leggyakoribb MODY-géneket. Az elmúlt években a Klinikai Genetikai Tanszéken már az új generációs szekvenálással (NGS) lehetővé vált a leggyakoribb MODY-gének egyidejű analízise, 13 gént tudnak egyidejűleg vizsgálni.

2021-ben a nyíregyházi munkacsoporttal együtt közölték a hazai MODY-genetikai eredményeket. A közlések jelentős szakmai figyelmet kaptak. A hazai adatok szerint Magyarországon a GCK-MODY a leggyakoribb monogénes diabetes.

Jelentős problémát jelent a hosszú, igen hosszú leletátfordulási idő.

## A REKLASSZIFIKÁCIÓ KÉRDÉSEI

A diabetes mellitus kórisméjének felállítást követően időről időre szükséges lehet áttekinteni az aktuális tipizálást. Ide tartoznak a következők:

1. A gesztációs diabeteses nőknél a terhesség után szükséges lenne az újbóli tipizálás. A gesztációs diabetes nem etiológiai diagnózis, szülés után klasszifikáció lenne szükséges. Ez ma nem általános, pedig

megelőzhető lenne számos anya esetében a 2-es típusú diabetes kialakulása. A GCK-MODY leggyakrabban gesztációs diabetes képében jelentkezik. Ilyen esetben a szülés után is megmarad az „enyhe” éhomi hiperglikémia.

2. A családi halmozódás felismerése felveti a reklasszifikáció szükségességét.
3. Szokatlan fenotípus, pl. sovány testalkatú, 2-es típusúnak tartott cukorbeteg esetében újbóli klasszifikáció végzendő LADA, MODY irányába.
4. Ha az 1-es típusú cukorbetegnek tartott diabeteses páciens minimális inzulinadaggal is jól kezelhető, akkor újbóli tipizálás szükséges – C-peptid-vizsgálat, molekuláris genetikai vizsgálat.
5. Ha az 1-es típusúnak tartott cukorbetegnél jó C-peptid-szint észlelhető.
6. Ha atípusosnak tartjuk a diabetes klinikai képét.

## A DIABETOLÓGUS-, A DIABETOLÓGIAI SZAKÁPOLÓ ÉS AZ EDUKÁTORKÉPZÉS ADTA LEHETŐSÉGEK

### Az aktuális helyzet elemzése

A diabetológus mint terápiás specialista szerepel legtöbbször, a hangsúly a gyógyszerek kiválasztására kerül. A klasszifikáció ritkán szerepel a képzéseken, mivel legtöbbször úgy vélik, hogy a klasszifikáció könnyű, nem szükséges foglalkozni vele. Az endokrinológusok esetében a diabetológiai gyakorlat megszerzése nem követelmény. Ennek megfelelően az endokrinológusok többsége nem foglalkozik diabetológiával.

A diabetológiai szakápoló és edukátor az egyik legfontosabb szereplője a cukorbetegnek ellátásának. Képzésükben nem szerepelnek a klasszifikáció, reklasszifikáció problémái.

### Javaslatok

- Az orvosképzés egyetemeken külön oktatni kellene a diabetes tipizálást.
- Az endokrinológus szakvizsga megszerzéséhez szükséges lenne a diabetológiai gyakorlat, a terápiás kérdések mellett a tipizálási kérdések kötelező ismerete.

- A szakápoló- és edukátorképzés kurrikulumba szükséges lenne beemelni a tipizálás oktatását. Az Egyesült Királyságban külön specialitás a Diabetes Genetic Nurse. Ennek feltételeit hazánkban is meg lehetne teremteni.
- A háziorvosok kezelik a legtöbb cukorbetegét. Amennyiben a praxisközösségekben is lenne legalább egy diabetológiai licenccel rendelkező háziorvos, akkor minden bizonnyal több diabeteses beteg klasszifikációja válhatna valósággá.

## A JAVASLATOK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Valamennyi újonnan diagnosztizált cukorbeteg gyermeknél történjen molekuláris genetikai vizsgálat monogénes diabetes kizárása céljából. Becsléseink szerint ez évi 300 millió forintból működhetne.
2. Valamennyi olyan gyermeknél vagy felnőttél, akinél a diagnóziskor az autoantitestek negatívak voltak, akkor történjen genetikai vizsgálat MODY irányába.
3. Valamennyi 1-es típusúnak tartott cukorbetegnél, akiknél jó C-peptid-szint észlelhető, történjen genetikai vizsgálat MODY irányába.
4. Az aktuális életkortól függetlenül valamennyi diabeteses betegnél történjen genetikai vizsgálat MODY irányába, ha cukorbetegségüket az első 6 hónapban diagnosztizálják.
5. Valamennyi gesztációs diabeteses anyánál történjen szülés után reklasszifikáció, majd évente OGTT.
6. Szükséges lenne a molekuláris genetikai vizsgálatok gyorsítása. Jelenleg nagyon hosszú a leletátfordulási idő.
7. A diabetológus, endokrinológus, diabetológiai szakápoló és edukátor képzésében alapvető lenne a klasszifikáció oktatása.
8. Optimális lenne, ha valamennyi praxisközösségben dolgozna diabetológus. A diabetológusképzésben kiemelt kellene, hogy legyen a klasszifikáció oktatása.
9. A diabetes diagnosztizálásakor minden beteg esetében legyen C-peptid-vizsgálat és MODY Calculator adat.

Összességében elmondható, hogy a fenti javaslatok elfogadása jelentős egészségnyereséggel járna a betegek számára.