

Od adultného typu cez NIDDM a diabetes 2. typu – a čo potom?

From the adult type through NIDDM and second type of diabetes – what is coming thereafter?

Oliver Rácz^{1,2}, Eva Sedláková¹

¹Ústav patologickej fyziológie LF UPJŠ v Košiciach

²Miskolci Egyetem – Egészségtudományi Kar, Maďarsko

Súhrn

Kritická analýza návrhu delenia diabetes mellitus na nové typy. V návrhu súčasný 1. typ (a neskorý autoimunitný typ) je premenovaný na ťažký autoimunitný diabetes (Severe AutoImmune Diabetes – SAID) a súčasný 2. typ sa delí na 4 podtypy: ťažký inzulín-deficientný diabetes, ťažký inzulín-rezistentný diabetes, mierny diabetes súvisiaci s obezitou a mierny diabetes súvisiaci s vekom (Severe Insulin-Deficient Diabetes – SIDDD, Severe Insulin-Resistant Diabetes – SIRD, Moderate Obesity-related Diabetes – MOD, Mild Age-Related Diabetes – MARD). Z hľadiska patologickej fyziológie je nový návrh významným krokom ku klasifikácii rôznych foriem choroby s prihliadnutím na komplexnú a heterogénnu patogenézu diabetes mellitus. Zavedenie nových typov bude prínosom pre diabetologickú prax z hľadiska precíznej a personalizovanej medicíny.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – inzulínový deficit – inzulínová rezistencia – mendelovská randomizácia – podtypy diabetes mellitus – zhuková analýza

Summary

Critical analysis of the proposal of new diabetes mellitus subtypes. In the proposal the current type 1 diabetes (together with the late autoimmune diabetes) is renamed to Severe AutoImmune Diabetes (SAID) and the current type 2 is divided into four subtypes: Severe Insulin Deficient Diabetes, Severe Insulin Resistant Diabetes, Mild Obesity-related Diabetes and Mild Age-Related Diabetes (SIDDD, SIRD, MOD, MARD). From point of view of pathological physiology the new proposal is a significant step towards the classification of different forms of the disease taking into account the complex and heterogenous pathogenesis of diabetes mellitus. Application of new subtypes in everyday diabetology practice should be an important contribution to precision and personalized medicine.

Key words: diabetes mellitus – insulin deficiency – insulin resistance – mendelian randomization – cluster analysis – subtypes of diabetes mellitus

✉ **doc. MUDr. Oliver Rácz, CSc.** | olliracz@gmail.com | www.patfyz.medic.upjs.sk

Doručené do redakcie | Received 18. 4. 2022

Prijaté po recenzii | Accepted 30. 4. 2022

Úvod

Predpokladom úspešnej liečby (a možnej prevencie) každej choroby je objasnenie jej patogenézy. Na to sa majú viazať aj ďalšie atribúty, ako je definícia danej nologickej jednotky a adekvátne kritériá a metódy jej diagnostiky.

Ako mladý odborník v oblasti patologickej fyziológie a klinickej biochémie som bol spokojný, keď pred

25 rokmi pojmy „inzulín dependentný“ a „non-inzulín dependentný“ boli nahradené „prvým“ a „druhým“ typom diabetes mellitus (DM) a boli zavedené jednotné kritériá pre diagnostiku DM [1]. Moja spokojnosť ani vtedy nebola úplná, pretože dve čísla nehovoria nič o patogenéze choroby, ale bolo jasné, že prvý typ je vo väčšine prípadov autoimunitná choroba a druhý typ úzko súvisí s obezitou. Nie každého chorého je možné

zaradiť do dvoch základných skupín a podskupina „ostatné formy DM“ tvorí heterogénnu, etiologicky veľmi rozdielnu skupinu ochorení a niektoré z nich (napr. LADA a MODY) nie sú veľmi zriedkavé. Z dnes platnej definície a klasifikácie vyplýva, že DM nie je nozologická jednotka, ale syndróm. Je to uvedené v druhej vete dnes platnej definície:

Diabetes mellitus je súbor metabolických chorôb, ktoré sú charakterizované hyperglykémiou. Diabetes mellitus je zapríčinený poruchou sekrécie inzulínu, a/alebo poruchou účinku inzulínu.

Od doby súčasne platnej klasifikácie DM uplynulo štvrté storočie a dozrel čas, aby sme sa pripravili na skutočné patogenetické delenie (predovšetkým druhého typu) diabetes mellitus (DM2T). To, že druhý typ je heterogénny, sa vedelo už dávno, a o tom, že čo je dôležitejšie z dvoch možností uvedených v definícii – porucha sekrécie inzulínu alebo inzulínová rezistencia niektorých tkanív, sa viedla dlhá diskusia [2–4].

Dozrel čas na skutočne patofyziologické delenie jednotlivých foriem diabetes mellitus

Za uplynulé obdobie došlo k významnému pokroku v objasnení detailov metabolizmu sacharidov na bunkovej a molekulovej úrovni a na úrovni genetického a epigenetického pozadia týchto pochodov. Dnes je jasné, že vyššie uvedené dva pochody vedúce k manifestácii DM2T sú len odrazom nesmierne zložitej viacúrovňovej siete interakcií [5–10]. Z hľadiska pochopenia patogenézy druhého typu je dôležitý aj opačný aspekt: to, že obézni ľudia majú

vysoké riziko manifestácie diabetu, je logické, ale dôležitou otázkou je to, že diabetes u časti dlhodobo obéznych ľudí nevzniká.

Základné predpoklady neporušeného metabolizmu sacharidov sme zhrnuli v tab. 1, v ktorej sú uvedené aj niektoré činitele, ktoré narušením jednotlivých komponentov môžu viesť k manifestácii DM. Podobne pestrý obraz poskytuje aj výskyt rizikových faktorov DM2T analyzovaný mendelovskou randomizáciou. Štúdia bola urobená na základe údajov konzorcia DIAGRAM (Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis) [11] na vzorke 824 tisíc kontrolných subjektov a 74 tisíc diabetikov 2. typu európskeho pôvodu. Výsledky poukázali na signifikantný vzťah 19 pozitívnych a 14 ochranných rizikových faktorov a DM2T. Po korekcii výpočtov na BMI z nich ostalo 8 vysoko signifikantných (tab. 2).

Nové podskupiny diabetes mellitus

Príkladom konkrétnej iniciatívy deliť DM na nové podskupiny je štúdia **All new diabetics in Scandinavia** (ANDIS) [12–14], v ktorom na základe zhlukovej (klastrovej) analýzy šiestich údajov (vek, BMI, HbA_{1c}, Homa-B a Homa-IR a autoprotiľátky GAD) skoro 10 000 novozistených diabetikov a viac ako 2 000 ďalších, ktorí slúžili na validáciu, sa definovalo 5 podskupín: štyri typy 2. typu a jeden 1. typu DM spojený s LADA (tab. 3). Nálezy škandinávskej štúdie boli potvrdené a validované inými autormi, z ktorých mnohé sa zaoberali aj rizikom komplikácií jednotlivých foriem [15–19]. Alternatívou rôzneho počtu podskupín je návrh McCarthyho et al [20], podľa ktorého by sme nemali ísť „škatuľkovaním“ jednotli-

Tab. 1 | Základné predpoklady fyziologického metabolizmu sacharidov a vybrané príklady ich porušenia

genetické pozadie	fyziologický mechanizmus	príklad poruchy
POLYMORFIZMY A MUTÁCIE GÉNOV ↑ ↑ EPIGENETICKÉ MECHANIZMY	intrauterinný vývoj pankreasu a Langerhansových ostrovčiekov	podvýživa počas gravidity alebo obezita matky
	neporušená funkcia buniek Langerhansových ostrovčiekov	obezita
	rovnováha medzi sekréciou agonistov a antagonistov inzulínu	stres
	citlivosť tkanív na inzulín (predovšetkým svalov, tukového tkaniva a pečene)	obezita, znížená hmotnosť svalov
	inkretinové hormóny	poruchy endokrínnej činnosti tráviaceho traktu
	činnosť imunitného systému	autoimunita, subklinický zápal
	signály nervového systému, ktoré ovplyvňujú chuť do jedla a metabolizmus	nesprávne stravovacie návyky
	signály tukového tkaniva a metabolizmus lipidov	obezita
	mikrobióm	nesprávna výživa, antibiotiká
	vonkajšie faktory (expozóm)	nadmerný prírod živín, sedavý spôsob života a mnohé iné

vých foriem DM, ale analýzou váhy jednotlivých komponentov vzniku poruchy metabolizmu sacharidov, čo autori porovnávajú s maliarskou paletou, na ktorej je zmes rôznych farieb. Tento návrh je z hľadiska patogenezy DM správny, ale je ťažko realizovateľný v každodennej praxi (nehovoriac o tom, že nie všetky komponenty patogenezy sú známe a u známych nie je vždy určená ich váha).

Táto klasifikácia sa týka len prvého a druhého typu. Z hľadiska praktickej diabetológie to nie je chyba, pre-

tože diagnóza sekundárnych a monogénových foriem diabetes mellitus by v praxi nemala byť problém.

Napriek pomerne krátkemu času od publikovania prvého návrhu novej klasifikácie už došlo k hodnoteniu vzťahu nových podskupín z genetického a epigenetického aspektu a aj k hodnoteniu ich prognózy vzhľadom k cievnym a nervovým komplikáciám DM [16,18]. Ucelený pohľad na súčasný stav novej klasifikácie DM2T vrátane rozboru možných problémov pri jej zavedení do praxe je v práci [21].

Tab. 2 | Rizikové faktory DM2T zistené metódou mendelovskej randomizačnej analýzy.
Podľa údajov konzorcia DIAGRAM (Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis) [11]

POZITÍVNE RIZIKOVÉ FAKTORY		OCHRANNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY	
1	depresia	1	plazmatická koncentrácia alanínu
2	nespavosť	2,3	HDL- a celkový cholesterol
3	systolický krvný tlak	4	vek menarché
4–5	fajčenie a vek začiatku fajčenia	5	hladina testosterónu
6	konzumácia kávy	6	hladina bielkoviny viažucej pohlavný hormón (SHBG – Sex Hormone-Binding Globulin)
7–9	plazmatická koncentrácia izoleucínu, valínu a leucínu	7	pôrodná hmotnosť, výška v dospelosti
10	aktivita alanintransferázy	8	Lean Body Mass (telesná hmotnosť po odpočtu tuku/ženy)
11,12	BMI v detstve a v dospelosti	9–13	plazmatická koncentrácia (iných) 4 mastných kyselín
13,14	percento tuku v tele a množstvo viscerálneho tuku	14	hladina 25-hydroxyvitamínu D
15	frekvencia srdca v kľude	15	roky edukácie
16–19	plazmatická koncentrácia 4 mastných kyselín		

- Hrubým písmom sú označené rizikové faktory, ktoré ostali signifikantne asociované s DM2T po korekcii na BMI.
- Nespavosť ako rizikový faktor DM2T je prekvapivý výsledok, podobne ako konzumácia kávy.
- Vzťah biochemických ukazovateľov a hormónov (7–9, 10, 16–19) ako pozitívne rizikové faktory a (2,5,6 9–14) k DM2T ako negatívne poukazujú práve na nesmiernu zložitosť biochemických pochodov metabolizmu. Prekvapenie je údaj o možnej ochrannej úlohe cholesterolu.

Tab. 3 | Delenie DM1T a DM2T do podskupín podľa štúdie ANDIS

pôvodný typ	nová podskupina	názov	výskyt (%)	poznámky
DM1T a LADA	SAID	Severe Autoimmune Diabetes – ťažký autoimunitný diabetes	6	spojenie prvého typu a LADA je logické
DM2T	SIDD	Severe Insulin Deficient* Diabetes – ťažký inzulín deficientný diabetes	18	delenie DM2T do štyroch podtypov je z hľadiska praktickej diabetológie prijateľné, ale nezohľadňuje to, že porucha metabolizmu pri DM2T je progresívny pochod (obezita, inzulínová rezistencia a vyčerpanie B buniek). možný prechod od MOD k SIRD a SIDD?
	SIRD	Severe Insulin Resistant Diabetes – ťažký inzulín rezistentný diabetes	15	
	MOD	Mild Obesity-Related Diabetes – mierny diabetes súvisiaci s obezitou	22	
	MARD	Mild Age-Related Diabetes – mierny diabetes súvisiaci s vekom	39**	

*Ak by žil pán profesor Korec, určite by protestoval proti návratu výrazu „inzulín dependentný diabetes“, pretože nie diabetes, ale chorý je inzulín dependentný.

**Prekvapivo vysoké číslo, ale starí praktickí lekári tento pojem v minulosti používali.

Perspektíva zavedenia nových podskupín do každodennej diabetologickej činnosti

Cesta od súčasného stavu po oficiálne nové delenie (a definíciu, diagnostické kritériá a pod) bude ešte dlhá, pretože už v tomto štádiu je možné vysloviť nedoriešené otázky, ako napríklad:

- Nie je delenie chorých do podtypov pri diagnóze DM už neskoro?
- Ideálna klasifikácia by sa mala začať hodnotením prediabetických patologických pochodov, a nie vtedy, keď sa u probanda zistí hyperglykémia. Platí to zvlášť pre druhý typ, pretože aj dnes je časová medzera medzi manifestáciou choroby a jej diagnózou často dlhá.
- Sú podskupiny od seba striktné oddelené?
- Pravdepodobne nie, a navyše nie je vylúčené, že medzi jednotlivými podtypmi sú aj prechody dané vekom, stupňom obezity a inými činiteľmi.
- Aké metódy máme k dispozícii na zaradenie jednotlivých probandov do podskupín?
- Delenie do podskupín v štúdiu ANDIS bolo na základe 6 údajov, z ktorých boli dve klinické (vek a BMI) a štyri laboratórne (autoprotilátky GAD, glykémia nalačno, HbA_{1c}, C-peptid nalačno). Z hodnoty C-peptidu a glykémie sa počítali ukazovatele inzulínovej sekrécie a inzulínovej rezistencie (HOMA-B a HOMA2-IR) a delenie probandov do podskupín sa uskutočnilo sofistikovanou metódou klasterovej analýzy.
- Aké sú rozdiely v prognóze rozvoja mikroangiopatie, neuropatie a makroangiopatie u jednotlivých podtypov?

Záver

Lekári a patofyziológovia už dávno vedeli, že medzi jednotlivými chorými s DM2T sú veľké rozdiely. Návrh delenia na podtypy pomocou aplikácie adekvátnych ukazovateľov a sofistikovanej štatistickej metódy tomu dáva vedecký podklad v zmysle „precíznej medicíny“ (precision medicine). Tento trend znamená, že každý chorý človek má dostať liečbu „ušitú na mieru“. Precízna a personalizovaná medicína by mala integrovať vedecké výsledky s racionálnymi postupmi praktickej preventívnej a liečebnej činnosti pre zdravie celej populácie a pre dobro chorého človeka.

Literatúra

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183–1197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183>>.
2. Del Prato S, Bianchi C, Daniele G. Abnormalities of insulin secretion and β -Cell defects in Type 2 diabetes In: Holt RIG et al (eds). *Textbook of diabetes*. 5th ed. Wiley Blackwell: 2015: 161–173. ISBN 978-111-891-2027.

3. Hauner H. Obesity and diabetes. In: Holt RIG et al (eds) 5th ed. *Textbook of diabetes*. Wiley Blackwell: 2015: 215–228. ISBN 978-111-891-2027.
4. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: De Fronzo RA et al (eds). *International textbook of diabetes*. 4th ed. Wiley Blackwell: 2015: 371–400. ISBN 978-0-470-65861-1.
5. Alonge KM, D'Alessio DA, Schwartz MW. Brain control of blood glucose levels: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2021; 64(1): 5–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05293-3>>.
6. Franks PW, Pomares-Millan H. Next-generation epidemiology: the role of high-resolution molecular phenotyping in diabetes research. *Diabetologia* 2020; 63(12): 2521–2532. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05246-w>>.
7. Zhang Y, Pan XF, Chen J et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020; 63(1): 21–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-04985-9>>.
8. Barres R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM. *Nature Rev Endocrinol* 2016; 12(18): 441–451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.87>>.
9. Winkler G. Az inzulinrezisztencia valós és téves értelmezése a klinikai gyakorlatban. (Správna a nesprávna interpretácia inzulínovej rezistencie v klinickej praxi). *Orv Hetil* 2020; 161(26): 1088–1093. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31760>>.
10. Sotak S. Diabetes mellitus 1. typu – „Mizerná jedenástka“. *Interná Med* 2020; 20(4): 171–174.
11. Yuan S, Larsson S. An atlas of risk factors for type 2 diabetes: a wide-angled Mendelian randomization study. *Diabetologia* 2020; 63(11): 2359–2371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05253-x>>.
12. 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(5): 361–369. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)>.
13. Ahlqvist E, Prasad RM, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes* 2020; 69(10): 2086–2093. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dbi20-0001>>.
14. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *J Endocrinol* 2021; 252(3): R59–R70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/JOE-20-0596>>.
15. Zhou X, Zhou X, Zhu Z et al. Novel subgroups of patient with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(1): 9–11. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)>.
16. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(9): 1537–1547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14063>>.
17. Sliker RC, et al Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical study. *Diabetologia* 2019; 64: 1973–1981.
18. Sliker RC, Donnelly LA, Fitipaldi H et al. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study. *Diabetologia* 2021; 64(9): 1982–1989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>>.
19. Pigeyre M, Hess S, Gomez MF et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia* 2022; 65(1): 206–215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>>.
20. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(5): 793–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4210-x>>.
21. Herder C, Roden M. A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment. *Diabetologia* 2022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x>>.