

Az 1-es típusú diabétesz stádiumbesorolása, szűrése és a progresszió lassításának lehetősége

Barkai László^{1,2}

¹ Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutató és Innovációs Központ, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

² Pavol Jozef Šafárik Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Kassa

Kulcsszavak

- 1-es típusú diabétesz
- stádiumbeosztás
- szűrés
- teplizumab

Összefoglalás

Az 1-es típusú cukorbetegség megnövekedett genetikai kockázatával rendelkező egyének egy részénél az immunrendszer aktiválódása a szigetsejtek elleni autoimmunitás kialakulását eredményezi, ami manifeszt betegséghez vezet. Ezt a folyamatot négy stádium/szakasz jellemzi: 1. többszörös autoantitest-pozitivitás, normál vércukorszint, tünetmentes; 2. többszörös autoantitest-pozitivitás, diszglykémia, általában tünetmentes; 3. a vércukorszint a diagnosztikai küszöbérték felett, lehet tünetmentes vagy tünetes; 4. kialakult/régóta fennálló 1-es típusú diabétesz. Napjainkban az 1-es típusú cukorbetegség kockázatának vagy korai stádiumának azonosítása szűréssel lehetséges, azonban jelenleg vita folyik arról, hogy a szűrést a populáció egészére kell-e kiterjeszteni, vagy csak a genetikailag veszélyeztetett egyénekre kell korlátozni. Másrészt etikai probléma merül fel, amennyiben nem áll rendelkezésre megfelelő terápia. Az elmúlt évtizedekben óriási számú primer és szekunder prevenció és intervenció vizsgálatot végeztek. Eddig az egyetlen olyan terápia, amely bizonyítottan hatékony az 1-es típusú cukorbetegség 2. stádiumból a 3. stádiumba történő progresszió késleltetésében, az anti-CD3 monoklonális antitest (teplizumab) kezelés. Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban 2. stádiumú 1-es típusú cukorbeteg egyéneknél 2 hetes teplizumab-kezelés

A szerző levelezési címe: Prof. dr. Barkai László

Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutató és Innovációs Központ,
Élettani Szabályozások Kutatóközpont

1034 Budapest, Bécsi út 96/B

E-mail: barkai.laszlo@uni-obuda.hu

Közlésre érkezett: 2024. december 19.
Közlésre elfogadva: 2025. február 10.

Ez a mű a Creative Commons
Nevezd meg! – Ne add el! – Ne változtasd!
4.0 Nemzetközi Licenc feltételeinek
megfelelően felhasználható.



késleltette a klinikai diagnózist és csökkentette a 3. stádium irányába történő progresszió arányát. Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága 2022-ben engedélyezte a teplizumabot a 2. stádiumú 1-es típusú diabéteszben szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére, és ez az első immunterápia, amelyet jóváhagytak a kockázatnak kitett egyének terápiájára. Összefoglalva, a 1-es típusú cukorbetegség stádiumbesorolása klinikai, kutatási és szabályozási környezetben jól alkalmazható. A kockázat meghatározására irányuló szűrőprogramok bővülnek, és az anti-CD3 monoklonális antitest (teplizumab) az első jóváhagyott immunterápia, amely a 2. stádiumból a 3. stádiumba történő progressziót késlelteti.

Key words

- screening
- staging
- teplizumab
- type 1 diabetes

Staging, screening and the possible intervention to delay in progression of type 1 diabetes

In a subset of individuals with an increased genetic risk of type 1 diabetes, activation of the immune system results in the development of autoimmunity against islet cells, leading to overt disease. This process is characterized by four stages: stage 1: multiple islet autoantibodies, normal blood glucose, presymptomatic; stage 2: multiple islet autoantibodies, dysglycemia, usually presymptomatic; stage 3: blood glucose above diagnostic thresholds, may be asymptomatic or symptomatic; stage 4: established/long-standing condition.

Nowadays, screening is possible with the aim to identify at risk or early stage of type 1 diabetes although currently there is debate about whether screening should be population-wide or limited to genetically at risk individuals. On the other hand, ethical issue arises if no intervention is available. Huge number of primary and secondary prevention and intervention trials have been carried out during the past decades. Till now, the only therapy demonstrated efficacy in delaying progression from stage 2 to stage 3 of type 1 diabetes is the anti-CD3 monoclonal antibody (teplizumab) treatment. In randomized controlled trial, a 2-week course of treatment with teplizumab in stage 2 type 1 diabetes individuals delayed the clinical diagnosis and decreased the progression rate to stage 3. In 2022 teplizumab has been approved by the Food and Drug Administration in the USA for use in adults and pediatric patients with stage 2 of type 1 diabetes and it is the first immunotherapy approved for individuals at risk for the disease. In conclusion, type 1 diabetes staging system is well suited for clinical, research and regulatory settings. Screening programs to determine the risk for type 1 diabetes are expanding and anti-CD3 monoclonal antibody (teplizumab) is the first approved immunotherapy for use to delay progression of the condition from stage 2 to stage 3.

Az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) genetikai és környezeti tényezők hatására kialakuló autoimmun betegség, mely a hasnyálmirigy

Langerhans-szigetei β -sejtjeinek károsodásához és abszolút inzulinhiányhoz vezető kórállapot. A folyamat jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt elkezdődik és

progrediál, aminek leállítására évtizedek óta kiterjedt kutatómunka folyik világszerte. A kutatások eredményeként pontos képet kaptunk a kórlefordítás részleteiről, megnyíltak a szűrés gyakorlati lehetőségei és ma már ígéretes esély van a progresszió lassítására vagy leállítására is. Mindez indokolja a témakör áttekintését, melynek célja a T1DM kockázatának szűrésére és a korai stádiumú betegek nyomon követésére vonatkozó ismeretek összefoglalása. Emellett a progresszió késleltetésére irányuló beavatkozás, az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) által jóváhagyott teplizumab immunterápia lehetőségét is ismerteti.

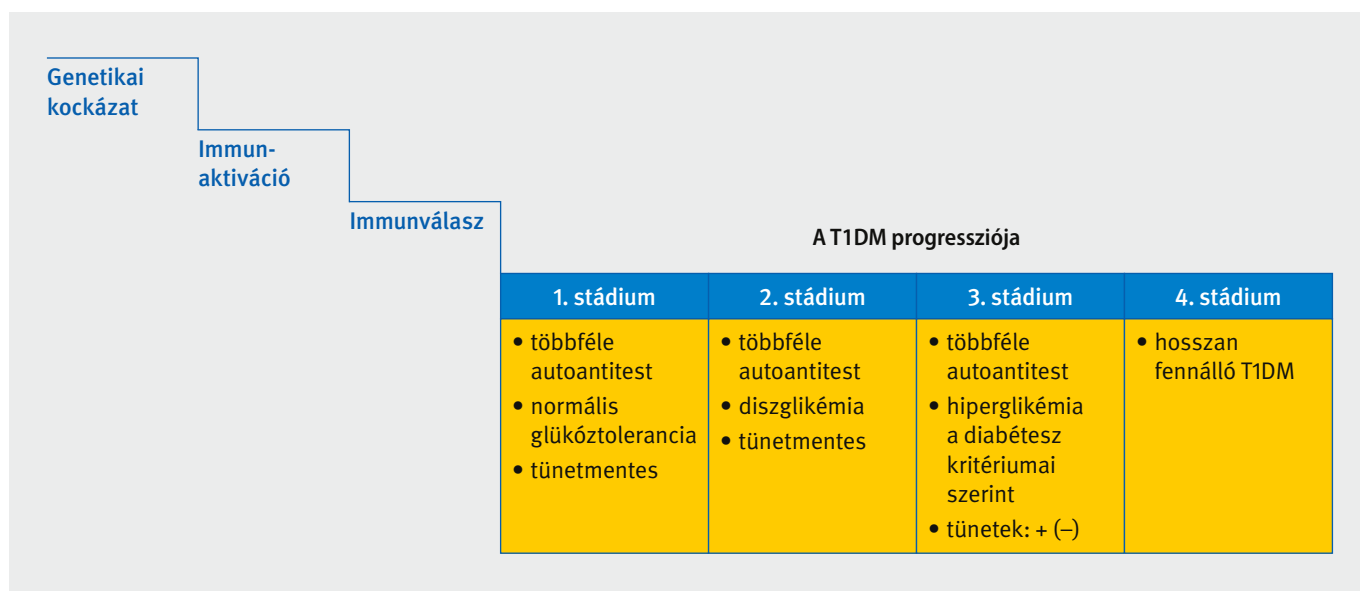
AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ STÁDIUMBESZTÁSA

A T1DM stádiumbesztása pontos képet ad a kórfolyamat progressziójáról. Egyetlen autoantitest-pozitivitás nem jelenti a betegség fennállását, azonban az ilyen egyének már „veszélyeztetettnek” tekinthetők, ugyanis mintegy 15%-os kockázattal 15 éven belül a 3. stádiumú T1DM náluk is kialakulhat.¹ Ezzel szemben a 2 igazolt autoantitessel rendelkező normoglikémiás egyének már korai, 1. stádiumú T1DM-mel rendelkeznek, hiszen 44%-uk 5

éven belül, 80-90%-uk pedig 15 éven belül a 3. stádiumba kerül. A 2. stádiumú T1DM-es (diszglykémia) egyének 75%-a 5 éven belül és csaknem 100%-a életük során a 3. stádiumba kerül.^{1,2}

A kórkép lefordításában különböző szakaszokat/stádiumokat („staging”) lehet elkülöníteni (1. ábra), aminek ismerete lehetőséget nyújt a korai diagnózis felállítására, a szűrésre, illetve az időben történő beavatkozásra. Az antiteststátusz és a klinikai jellemzők alapján a T1DM négy stádiumát különböztetjük meg:

1. stádium: többszörös autoantitest-pozitivitás (legalább két mintán, validált módszerrel megerősítve); normál vércukorszint; tünetmentesség (preszimptomatikus);
2. stádium: többszörös autoantitest-pozitivitás; káros glükóztolerancia/diszglykémia (orális glükóztolerancia-teszt [OGTT] során a 0 perces vércukor 5,6–6,9 mmol/l [emelkedett éhomi vércukor; IFG] és/vagy a 120 perces érték 7,8–11,1 mmol/l [csökkent glükóztolerancia; IGT], vagy a köztes időpontban [30, 60, 90 perces] $\geq 11,1$ mmol/l érték; HbA_{1c} 5,7–6,5% (39–48 mmol/mol) vagy a változás $\geq 10\%$); általában tünetmentesség jellemző (preklinikai diszglykémia); a gyors progresszió miatt ez a szakasz gyakran nem



1. ábra. Az 1-es típusú diabétesz (T1DM) stádiumai^{1,2}

detektálható. Egyes szerzők a pontosabb besorolás érdekében további alosztályokat/szakaszokat is javasolnak: 2a stádium, mely magában foglalja azokat, akiknek enyhén emelkedett az éhomi vércukorszintje (5,6–6,4 mmol/l), a 2b stádiumba tartoznak azok, akik éhomi értéke 6,5–6,9 mmol/l, megközelítve a 3. szakasz küszöbértékét.

3. stádium: hiperglikémia, mely kimeríti az Amerikai Diabétesz Társaság (ADA) diabéteszre jellemző diagnosztikus kritériumait; lehet tünetmentes, de járhat megfelelő klinikai tünetekkel, ami alapján egyes szerzők további alosztályokat/szakaszokat is javasolnak: 3a stádium, melybe azok sorolhatók, akik tünetmentesek, de megfelelnek a vércukor szerinti diagnosztikai kritériumoknak; 3b stádium, a diabétesz klasszikus tünetei (pl. poliuria, polidipszia és megmagyarázhatatlan fogyás) állnak fenn, az inzulinkezelés azonnali elkezdése szükséges. Ebben a stádiumban az autoantitest-pozitivitás már megszűnhet;
4. stádium: komplett forma/hosszú távú T1DM.

I KIALAKULÁS ÉS PROGRESSZIÓ

Genetikai kockázat

Elsőfokú T1DM-es rokonokkal rendelkező egyéneknél a kórállapot kialakulásának relatív, teljes élettartamra vonatkozó kockázata 15-ször nagyobb, mint az általános népességben fennálló rizikó. A T1DM prevalenciája az elsőfokú rokonokkal rendelkező egyének körében 20 éves korig 5%, szemben az általános népesség 0,3%-ával.³ Ennek ellenére a T1DM-mel diagnosztizált gyermekek több mint 90%-a olyan családból jön, ahol ez az állapot nem fordul elő.⁴ Az általános népességből azok, akik esetében manifesztálódik a T1DM, általában fokozott genetikai kockázattal rendelkező egyének.

Teljesgenom-asszociációs vizsgálatok során több mint 70 genetikai T1DM-variánst azonosítottak.⁵ A humán leukocitaantigén (HLA) DR és a HLA DQ lokuszok a T1DM genetikai kockázatának körülbelül felét biztosítják.⁶ A legmagasabb kockázatú HLA-haplotípusok a DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01

(egyszerűbben DR3-DQ2-ként is jelölik) és a DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (egyszerűbben DR4-DQ8-ként is jelölik). Az általános populációban a HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 genotípusú gyermekeknél a szigetsejt-autoimmunitás és a T1DM kockázata 5%.^{7,8} Ismert T1DM-es egyének elsőfokú rokonainál, akik maguk is hordozzák a HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 haplotípusokat, a kockázat tovább növekszik, eléri a 20%-ot.^{7,9} A non-HLA kockázati gének által hordozott további kockázat nagyjából megegyezik azzal, amit a HLA DR-DQ gének közvetítenek.^{8,10}

A non-HLA gének közül a legmagasabb kockázatot az INS és PTPN22 gének hordozzák.¹¹ A HLA és non-HLA gének kombinációinak meghatározásával olyan genetikai kockázati pontszámok (GRS) adhatók meg, melyek által a rizikó becslése az általános populációban pontosabbá válik.^{8,12} A módszerek finomításával a GRS érzékenysége (70–80%) és specificitása (85–90%) ma már olyan fokú, hogy alkalmas a T1DM fokozott kockázatával rendelkező egyének azonosítására.¹³ Megjegyzendő, hogy a szigetsejt-autoimmunitás kialakulásának kockázata exponenciálisan csökken az életkor növekedésével, továbbá a genetikai tényezők kevésbé prediktívek idősebb gyermekeknél és igen kevés adat áll rendelkezésre felnőtt egyénekre vonatkozóan.^{14,15} Az is ismert, hogy többszörös autoantitest-pozitivitás esetén a további progresszió megítélésére a genetikai konstelláció megismerése már nem sok további prediktív értéket kínál.^{3,16}

Környezeti expozíció

A T1DM gyakorisága világszerte növekszik, azonban a legmagasabb kockázatú HLA-haplotípusokkal rendelkező betegek aránya csökkenő tendenciájú. Ez a megfigyelés is rávilágít arra, hogy a környezeti hatások jelentős szerepet játszanak a T1DM patogenezisében.¹⁷ Valószínűsíthető, hogy a környezeti expozíció kölcsönhatásba lép a génekkel, ami szigetsejtellenes autoimmunizációhoz és diszglykémiahoz vezet. A környezeti faktorok (táplálkozás, növekedés, interkurrens fertőzések) hatásait, valamint azok kölcsönhatásait egyes biológiai „omikusz” rendszerekkel (azaz proteom, transzszkriptom, genom, metabolom, mikrobiom, virom és lipidom), ún. születéskori kockázati csoportok (at-risk birth cohorts)

elemzésével vizsgálták.¹⁸ Ezek alapján úgy tűnik, hogy a gén-környezet kölcsönhatások egyénenként változnak, továbbá a környezeti hatások befolyásolhatják az elsőként megjelenő antitestek (inzulinellenes autoantitest [IAA] és GAD-ellenes autoantitest [GADA]) képződését is. Az autoantitestválaszok beindítása egyedi T1DM-endotípusokat vagy különböző patofiziológiai mechanizmusok által meghatározott altípusokat eredményezhetnek.¹⁹

AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ KORAI SZAKASZÁNAK SZŰRÉSE

Napjainkban a T1DM szűrésére irányuló erőfeszítések kiterjedtek, az erre irányuló igény egyre növekszik. Bár a legtöbb kezdeményezést kutatási céllal hajtják végre, a T1DM szűrése előbb-utóbb úgy tűnik, hogy a világ számos részén a rutin eljárás részévé válhat. Olaszországban 2023-ban elsőként foglalták jogszabályba, hogy a T1DM és a cöliákia teljes gyermekpopulációra kiterjedő szűrése a nemzeti egészségügyi programnak részét képezi.²⁰ A szűrőprogramok támogatása céljából az USA-ban és a UK-ban kidolgozták a tüneteket megelőző T1DM kódjait, melyek 2024. október 1-jétől hatályosak ezekben az országokban (E10.A0: 1-es típusú diabetes mellitus, preszimptomatikus, nem specifikált; E10.A1: 1-es típusú diabetes mellitus, preszimptomatikus, 1. stádium; E10.A2: 1-es típusú diabetes mellitus, preszimptomatikus, 2. stádium).^{21,22}

A szűrés célja és előnyei

A T1DM-szűrő programok elsődleges célja a korai stádiumú T1DM kockázatának kitett személyek azonosítása annak érdekében, hogy a teljes kórállapot kifejlődését késleltető vagy megelőző terápiák alkalmazására kerüljön sor, amennyiben ilyenek rendelkezésre állnak. A szűrési programok jelenleg elérhető további előnyei a következők:

- A diabéteszes ketoacidózis (DKA) és a kapcsolódó rövid és hosszú távú morbiditás és mortalitás megelőzése. A DKA gyakorisága a T1DM diagnosztizálásakor világszerte 15–80% az általános népességben,

míg a szűrőprogramok alkalmazásával ez az arány 5% alá csökkenthető.^{23,24,25,26,27,28,29,30} A DKA diagnózisakor történő megelőzése potenciálisan egész életre szóló előnyökkel jár, beleértve az akut morbiditás (agyödéma, sokk), a neurokognitív károsodás és a mortalitás elkerülését.^{31,32} Egyes vizsgálatok szerint összefüggés van a prezentációs DKA és a jövőbeli ismétlődő DKA-epizódok kockázata, a súlyos hipoglikémia és a rossz hosszú távú glikémiás kontroll között.^{28,33,34} Bár az előzőkkel ellentétes megfigyelés is ismert,³⁵ azonban figyelemre méltó, hogy a kezdeti DKA növelheti a cukorbetegséggel kapcsolatos késői szövődmények kockázatát is.³⁶

- A manifesztáció időszakában jellemző tünetek és következményeik mérséklése (prezentációs tünetek, fogyás, ketózis, hosszan tartó kórházi kezelés).^{26,27,28,29,30}
- Az életminőség javítása és a pszichés stressz csökkentése. A szűrőprogramban való részvétel felére csökkenti a szülői szorongást szemben a programban részt nem vett gyermekek szüleikhez képest.³ A tanácsadásra, kezelésre való felkészülés és az oktatásra szánt idő segíthet csökkenteni a szülői szorongást és zökkenőmentessé tenni az inzulinterápia bevezetését.^{3,31}
- Lehetőség biztosítása a további kutatásra, klinikai vizsgálatokban való részvétellel.

A T1DM szűrésével járó előnyök ellenére a lehetséges negatív következményeket is figyelembe kell venni. A páciensek és családjaik egy részénél a szűrés fokozott stresszhez és szorongáshoz vezet, és bizonyos esetekben, amikor a korai stádium felismerése megtörténik, a kórlefordulás és várható prognózis megértése, megfelelő értelmezése esetenként nehézségekbe ütközik.³²

Szűrési módok

A szűrés optimális megközelítése számos tényezőtől függ, beleértve a helyi szűrési célokat, a háttérpopuláció kockázatát, a helyi egészségügyi rendszer szerkezetét és a rendelkezésre álló erőforrásokat.

A T1DM szűrése jelenleg két stratégia mentén történhet:

1. fokozott genetikai kockázatú egyének/T1DM-rokonok autoantitest-szűrése;

2. a teljes lakosságra kiterjedő autoantitest-szűrés.

Egészen a közelmúltig a legtöbb szűrőprogram azokra az egyénekre összpontosított, akiknek a családjában előfordult T1DM. Míg a pozitív családi anamnézisen alapuló szűrés jelentősen növeli a szigetsejt-ellenes autoantitestekkel rendelkező egyének azonosításának valószínűségét, nem azonosítja a T1DM-páciensek 90%-át, akik olyan családból érkeznek, ahol sohasem fordult elő T1DM. Ezért egyre inkább előtérbe kerültek az általános populációt célzó, illetve a genetikai kockázati besorolás szerinti (genetic risk-stratified) szűrési stratégiák. Mivel a GRS használata a genetikai kockázat megítélésére egyre inkább elfogadott, ezért a szűrésre vonatkozó küszöbértékek a veszélyeztetett populációnak megfelelően módosíthatók, finomíthatók.³³ Ezen túlmenően az autoantitest-vizsgálatok módszertanának fejlődése ma már lehetővé teszi az ultraalacsony vérmennyiség alkalmazását (kapilláris minták és szárított vérfoltok), ami megkönnyíti a minimálisan invazív mintavételezést.³⁴ Számos követéses vizsgálat igazolja az általános populációt célzó és a genetikai kockázati besorolás szerinti szűrések és nyomon követési programok megvalósíthatóságát.^{35,36,37} Természetesen a konkrét szűrőprogramok kidolgozásakor további vizsgálatokra és elemzésekre van szükség a szenzitivitás, specificitás, a népegészségügyi prioritások és a költséghatékonyság megítélésére.

Teljes lakosságra kiterjedő autoantitest-szűrés

Az autoantitest-szűrés elvégzésének optimális életkori időpontjának meghatározását nemzetközi kohorsz-vizsgálatokból származó adatok segítik. Egy elemzés szerint a 3–5 éves kor között végzett egyszeri autoantitest-szűrés 15 éves korra a T1DM vonatkozásában mintegy 35%-os szenzitivitást adott, ami ~82%-ra volt javítható 2 és 6 éves korban végzett két vizsgálattal.^{14,38} Más protokoll szerint végzett prospektív kohorszvizsgálatok azt mutatták, hogy mind az egyetlen, 10 éves korban elvégzett szűrés (érzékenység 63%), mind a két alkalommal, 10 és 14 éves korban elvégzett szűrés (érzékenység 72%) megfelelő eredményt ad.³⁹ Megjegyzendő azonban, hogy a 2 éves kor utáni szűrési mintavétel esetén kimarad egy kicsi, de fontos alcsoport (az első két életév), akiknél

rapid lefolyással és magas prezentációs DKA rátával kell számolni.^{33,40,41}

Autoantitest-szűrés fokozott genetikai kockázatú/T1DM rokon gyermekeknél

Az autoantitest tesztelésének optimális gyakorisága genetikailag veszélyeztetett gyermekeknél nem tisztázott. Különböző megfigyeléses vizsgálatokban különböző gyakoriságú autoantitest-szűréseket alkalmaztak. A The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) vizsgálatban a szűrést 2 éves kor eléréséig 3 havonta végezték. Más vizsgálatokban évenkénti autoantitest-vizsgálatot alkalmaztak, míg megint mások csak egyszer végeztek autoantitest-tesztet 1 és 5 éves kor között.^{42,43,44,45} A gyakoribb autoantitest-tesztelés (pl. 6 havi) előnyös lehet a 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél, akiknél a progresszió és a súlyos DKA kockázata ismert módon igen magas.

GLIKÉMIÁS MEGFIGYELÉS SZIGETSEJT-ELLENES AUTOIMMUNITÁSÚ GYERMEKEKNÉL ÉS FIATAL FELNŐTTEKNÉL

A korai stádiumú T1DM azonosítását követően rendszeres glikémiás megfigyelésre van szükség a stádiumbesorolás elvégzése, az edukáció, illetve a kutatásban való részvétel lehetőségének biztosítása érdekében.⁴⁶ Jelenleg a két vagy több autoantissal rendelkező egyének stádiumbeosztásához a „gold standard” az OGTT. Amennyiben az OGTT nem kivitelezhető, alternatív módszerként felmerül a HbA_{1c}, a kapilláris vagy vénás glükóz meghatározása (2 órás posztprandiális, random vagy éhomi) és a folyamatos szöveti glükózmonitorozás (CGM) alkalmazása. Adott esetben az otthoni ujjbegyes vércukor-meghatározások és a vizelettesztcsík-vizsgálatok is megfelelő módszerek lehetnek a hiperglikémia korai felismeréséhez és a DKA megelőzéséhez. A megfigyelés gyakorisága függ a progresszió kockázatától: gyakoribb monitorozásra van szükség gyors progressziós kockázat esetén (pl. 2b stádium, szerokonverzió fiatal életkorban, magas tirozin-foszfátáz-ellenes autoantitest (IA-2A) titer, 3-4 autoantitest pozitivitása).^{1,3,7}

Egy antitest-pozitivitás

Egyetlen autoantitest megjelenése esetén a többszörös autoantitest-pozitivitás (1. stádium kialakulása) általában a szerokonverziót követő két éven belül következik be. Ez a progresszió leggyakrabban 5 év alatti gyermekeknél figyelhető meg.^{2,48} Egyetlen autoantitestre pozitív 3 év alatti gyermekeknél a Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) iránymutatása azt javasolja, hogy az autoantitest-státuszt 3 éven keresztül 6 havonta, majd további 3 évig évente ellenőrizzék.⁴⁶ Egyes szerzők szerint meg kell fontolni azonban az egyetlen antitestre pozitív gyermekek metabolikus monitorozását évenként történő random vénás vagy kapilláris vércukor- és HbA_{1c}-vizsgálattal.^{46,49,50} Mint minden szűrő- és monitorozó program esetében, az ismételt szűrés gazdasági és pszichológiai hatásait is mindig figyelembe kell venni.^{1,3}

Többszörös antitest-pozitivitás

Az anyagcsere folyamatos monitorozását fel kell ajánlani azoknak a személyeknek, akik többszörös autoantitest-pozitivitással rendelkeznek.⁴⁶ A glikémiás monitorozás fontos a korai klinikai beavatkozásra alkalmas vagy

a prevenciós vizsgálatokban részt venni kívánó gyermekek azonosításához. A monitorozásnak összhangban kell lenniük a család elvárásaival és a rendelkezésre álló erőforrásokkal. Különböző követési lehetőségek állnak rendelkezésre (1. táblázat). A prevenciós programokban való részvételhez általában OGTT-vizsgálatok szükségesek (lásd a következő részt). Más esetekben kevésbé intenzív módszerek alkalmazhatók. Minden családot tájékoztatni kell a T1DM 3. stádiumába való várható progresszióról, a korai stádiumú T1DM kezelési lehetőségéről, a glikémiás monitorozás alternatíváiról, valamint a hiperglikémia jeleinek és tüneteinek azonosításáról.^{46,50,51}

Minden páciensnek és családnak lehetőséget kell biztosítani, hogy kapcsolatot tarthasson egy gondozócsapattal és hozzáférjen az otthoni glükózmanitorozáshoz. Erőfeszítéseket kell tenni a többszörös autoantitestekkel rendelkező gyermekek nyomon követésére és edukációjára a prezentációs DKA elkerülése érdekében.⁵²

Orális glükóztolerancia-teszt (OGTT)

Az 1,75 g/kg (maximum 75 g) orális glükóz beadásával elvégzett 2 órás OGTT továbbra is az ajánlott standard módszer a T1DM progressziója és a stádiumbesorolása

1. táblázat. Az orális glükóztolerancia-teszt vércukorértékelése többszörös autoantitest-pozitivitás esetén (Az ADA 2024. évi ajánlása nyomán⁶⁰)

Vércukorszint	A T1DM progressziója	Klinikai kategóriák
Éhomi érték		
<5,6 mmol/l*	1. stádium	normális éhomi vércukor
5,6–6,9 mmol/l	2. stádium	emelkedett éhomi vércukor*
5,6–6,4 mmol/l	2a stádium	
6,5–6,9 mmol/l	2b stádium	
≥7,0 mmol/l	3. stádium**	diabétesz
Köztes érték (30, 60, 90 perc)		
≥11,1 mmol/l	2. stádium	diabétesz
2 órás érték		
<7,8 mmol/l	1. stádium	normális glükóztolerancia
7,8–11,1 mmol/l	2. stádium	csökkent glükóztolerancia
≥11,1 mmol/l	3. stádium	diabétesz

* Jelenleg Magyarországon az éhomi vércukor értékelése során mind felnőttek, mind gyermekek esetében a WHO osztályozása használatos, melynek értelmében 6,1–6,9 mmol/l érték esetén beszélünk emelkedett éhomi vércukorról.^{70,71}

** A tünetmentes 3. stádium esetében ismételt vizsgálattal megerősítés szükséges.

megítélésére.^{53,54,55} Az 1., 2a, 2b és 3. T1DM-stádiumot meghatározó éhomi, köztes és 2 órás glükózértékeket az 1. táblázat mutatja. A 2a és 2b alcsoportokra vonatkozó küszöbértékek jelenleg csak leíró jellegű javaslatok. Az OGTT eredménye alapján egyéb adatok (életkor, nem, C-peptid, IA-2A, HbA_{1c} és testtömegindex [BMI]) figyelembevételével olyan pontszámok és indexek kiszámítására is lehetőség nyílik, melyek tovább finomíthatják a 3. stádiumú T1DM irányában történő progresszió sebességének megítélését, ezek bemutatására itt nem térünk ki. Bár az OGTT a „gold standard”, elvégzése nem mindig megvalósítható vagy elfogadható,⁵⁶ ezért alternatív módszereket is javasol az irodalom, melyeket alább bemutatunk.

Glikozilált hemoglobin (HbA_{1c})

A HbA_{1c}-t széles körben használják a klinikai gyakorlatban a T1DM-betegek glikémiás monitorozására ugyanis az eredményt általában nem befolyásolják a táplálékfelvétel és a fizikai aktivitás rövid távú változásai. Bizonyos körülmények között a HbA_{1c} hasznosabb mutatója lehet az anyagcsere- és a T1DM-stádiumainak megítélésében és a T1DM klinikai progressziójának előrejelzésében, mint az OGTT.^{57,58,59} A HbA_{1c} körülbelül 2 évvel a 3. stádium kialakulása előtt kezd emelkedni, tükrözve az endogén inzulinszekréció fokozatos romlását és a plazma-glükóz-szint emelkedését. A Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP vizsgálat) adatai azt mutatták, hogy a HbA_{1c}-érték 10%-os emelkedése 3–12 hónap különbséggel, valamint két egymást követő $\geq 5,9\%$ érték 1 év távlatában előre jelezte a klinikai diagnózist.⁵⁷ A TEDDY tanulmány szintén alátámasztotta ezeket az eredményeket, kimutatva, hogy genetikai kockázattal és autoantitestekkel rendelkező fiatalok esetében a HbA_{1c} $\geq 10\%$ -os növekedése kiindulási értékhez képest ugyanolyan informatív, mint az OGTT a 3. stádium bekövetkeztének előrejelzésében.^{59,60} Mindezt figyelembe véve az ADA 2024-es irányelve a HbA_{1c} 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) értéket vagy a $\geq 10\%$ -os növekedést a 2. stádiumú T1DM diagnosztikus kritériumai között szerepelteti.⁶⁰ Mindazonáltal óvatosságra van szükség kisgyermekeknél, akik esetében a lefolyás olyan rapid, hogy azt a HbA_{1c} emelkedése nem követheti időben, továbbá nem

diagnosztizált hemoglobinopátia, illetve a hemoglobin-anyagcserét befolyásoló állapotok fennállása esetén.⁶¹ Figyelemmel a fentiekre, a JDRF ajánlása szerint az 1. stádiumú T1DM-es gyermekek esetében 3 éves kor alatt 3 havonta, 3–9 éveseknél legalább 6 havonta és 9 év felett legalább 12 havonta javasolt sort keríteni a HbA_{1c} meghatározására.³⁸

Folyamatos szöveti glükózmonitorozás (CGM)

A CGM-et is egyre inkább használják a 3. stádiumú T1DM-progresszió előrejelzésére,^{62,63} valamint a tünetmentes esetekben a 2. és 3a stádium felismerésére.⁶⁴ A CGM valós idejű adatokat szolgáltat, és hasznos lehet, mivel észleli a megnövekedett glükózvariabilitást, az emelkedett glükózsintet és a céltartományban töltött idő csökkenését.⁶² Az eddigi vizsgálatokban a T1DM 3. stádiumának előrejelzésére elemezték a vércukor-határértékeket.^{62,63} Kimutatták, hogy a 7,8 mmol/l felett töltött idő 10%-os növekedése 80%-os kockázatot jelentett a 3. stádiumú T1DM progressziójára nézve egy év alatt (88% szenzitivitás, 91% specificitás, 67% pozitív prediktív érték, 97% negatív prediktív érték).⁶² Bár a CGM az OGTT megfelelő alternatívájának tűnik, további bizonyítékokra van szükség a predikció megítélésére. A gépi tanulási technológiák ígéretes és fejlődő utat nyithatnak meg, további támpontokat szolgáltatva a CGM-adatok értelmezéséhez.⁶⁵

Random vénás-glükóz és ujjbegyes vércukor-önellenőrzés

A DIPP vizsgálatban 1. stádiumú T1DM-gyermekeknel random vércukor $\geq 7,8$ mmol/l esetén a diagnózist eltelet medián idő 1 évnek bizonyult.⁵⁴ A szenzitivitás viszonylag alacsony volt (21%), azonban a specificitás megfelelőnek bizonyult (94%).⁵⁴ Meglepő módon kevés adat van az ujjbegyes vércukor-önellenőrzés predikcióra és a korai T1DM-stádiumok monitorozására vonatkozó alkalmazhatóságra gyermekek esetében. Felnőttadatok azonban amellett szólnak, hogy a módszer az OGTT vénás-glükóz-eredményeivel összehasonlítva megbízható adatokat képes szolgáltatni (85–90%-os pontosság cukorbetegség vagy IGT esetében).^{66,67} Annak ellenére, hogy a mérések optimális gyakorisága és a megfelelő vércukor-határértékek

meghatározása céljából még további vizsgálatokra van szükség, úgy tűnik, hogy az ujjbegyes vércukor-önellen-
őrzés a gyakorlatban alkalmazható lehet az IFG, az IGT és az egyértelmű hiperglikémia eseteiben. Egyes ajánlások szerint a korai stádiumú T1DM-es gyermekek és fiatalok esetében a HbA_{1c}-vel egyidejűleg random vénás vagy ujjbegyes kapilláris vércukormeghatározást kell végezni.⁴⁶

Vizeletglükóz-vizsgálat

Szűkös anyagi források esetén, amennyiben sem vénás, sem kapilláris glükózmonitorozás nem áll rendelkezésre, az otthoni vizeletglükóz-vizsgálat nem invazív és olcsó módszert kínál a veseküszöb feletti hiperglikémia kimutatására. A vizeletketon tesztelése is rendelkezésre állhat és hasznos lehet a ketonuria kizárásában.

PÁCIENSOKTATÁS

A szigetsejtellenes autoantitestekkel azonosítottak számára a fennálló kockázat megfelelő értelmezése és a DKA megelőzése érdekében folyamatos, strukturált, egyénre szabott oktatásra van szükség.^{26,27,28} Az oktatás kritikus szerepet játszik az ajánlott önellenőrzés segítésében és az egyén és családja támogatásában abból a célból, hogy megfelelő képet kapjanak a klinikai kutatások eredményei által kínált lehetőségekről. Ennek érdekében a szülőket közvetlenül a szűrés eredményeinek közlése után strukturált és személyre szabott képzésben kell részesíteni. Az oktatásnak nemcsak tényszerű ismeretek átadására kell összpontosítania, hanem pszichológiai támogatást is kell nyújtania a gyakran nemvárt eredmények (megnövekedett kockázat vagy diagnózis) feldolgozásában. Az ilyen típusú edukáció, önmenedzselési technikák segítésére rendelkezésre állnak nemzetközi és hazai ajánlások,^{68,69,70,71} melyek a korai stádiumú T1DM-es egyének esetében is használhatók. Az edukáció témaköreit, annak tartalmi mélységét a páciens életkora és a progresszió sebessége szerint a család mindennapi életéhez igazítva kell kialakítani. Az oktatási programoknak tartalmazniuk kell az egészséges megküzdés stratégiáit, a tünetek tudatosítását, az anyagcsere-monitorozás terveit, a progresszió késleltetésére irányuló kutatási vagy

kezelési lehetőségek megfontolását és az inzulinterápia bevezetését.⁷² Végül a diabéteszrel kapcsolatos oktatásnak célzottan, többféle környezetben hozzáférhetőnek, vonzóan és személyközpontúnak kell lennie és figyelembe kell vennie az egyes gyermekek és családok kulturális, nyelvi, érzelmi, fejlődési és társadalmi-gazdasági kereteit.

A SZŰRÉS PSZICHOLÓGIAI TERHE

A korai stádiumú T1DM szűrése szorongást válthat ki a gyermekeknél és a szülőknél, és az inzulinkezelést megelőző monitorozás többletterhet jelent számukra. A pozitív genetikai és autoantitest-szűrési eredmények szülői stresszel, depressziós tünetekkel és szorongással járnak,^{3,31,50,51,73,74} különösen az anyáknál,^{3,74} ezek azonban 3–12 hónapon belül gyorsan javulnak.^{3,73} A genetikai szűrést alkalmazó programokban a magas kockázatúak többségénél soha nem alakul ki T1DM,^{8,12} és a korai stádiumú T1DM-ben szenvedőknél is a manifeszt klinikai állapot megjelenése olykor évekig is eltarthat.⁵³ Mindezeket a tényezőket figyelembe kell venni a szűrés pszichés terheinek mérlegelésekor.

Egyes kutatási programok eredményei azt mutatták, hogy a szűrésben részt vevő gyermekek és szüleik stresszszintje a T1DM diagnózisa idején mintegy 50%-kal alacsonyabb volt, mint a szűrőprogramban részt nem vevő kontrolloké.³ Ezeket a különbségeket a két csoport között valószínűleg a diagnózis váratlan megjelenésekor fellépő depresszió és szülői stressz arányában mutatkozó eltérések magyarázzák.^{75,76}

A pszichológiai terheltség mértéke és időtartama azoknál a gyermekeknél és szülőknél, akik a glikémiás monitorozást évekig végzik anélkül, hogy kialakulna a 3. stádiumú T1DM, valamint azoknál, akik kimaradnak a nyomon követésből, továbbra is bizonytalan. Mindazonáltal arról számoltak be, hogy a szülők depressziós és szorongásos tünetei idővel csökkennek, míg a cukorbetegség-specifikus szorongás és bánat hosszabb ideig fennáll, és az autoimmun folyamat progressziója függvényében is változik.^{32,50,51} A 3. stádiumú T1DM-es gyermekek eredményeit erősen befolyásolja szüleik mentális egészségi állapota és a betegség kihívásaival való megbirkózás képessége.^{77,78} Mint ilyen, szükség van arra,

hogy a pszichoszociális támogatás személyre szabottan része legyen a klinikai követésnek és az edukációnak.

I KÖLTSÉGHATÉKONYSÁG

A szűrés szélesebb körű kiterjesztésének egyik fő szempontja a szűrés, az oktatás és a glikémiás monitorozás teljes költsége, illetve a költséghatékonysága.^{12,37} Az Egyesült Államokban az autoantitestek szűrésére vonatkozó elemzések amellet szólnak, hogy a költséghatékonyság kedvező lehet, mivel a diagnóziskor 20%-kal csökken a DKA és 0,1%-kal (1,1 mmol/mol) alacsonyabb a teljes élettartamra vonatkoztatott a HbA_{1c}-szint.^{79,80} Az új autoantitest-mérési technikák, mint például a multiplex elektrokemilumineszcenciás vizsgálatok kevesebb mintamennyiséget és munkaidőt igényelnek (a radiokötő vizsgálatokhoz képest), és így költséghatékonyabbak.⁸¹

A GRS rétegzett szűrési protokolljai szintén javítják a költséghatékonyságot, mivel ez a megközelítés azonosíthatja az általános populációnak azt a kis részét, ahonnan a jövőbeli T1DM-diagnózisok többsége származik.^{12,37} További gazdasági modellezésre van azonban még szükség, melyben figyelembe kell venni az egyes országok eltérő általános szűrési rendszerét, az eltérő egészségügyi rendszereket, a T1DM-esek betegségterheit és a kezelés helyi költségeit.

Egyes országokban az alacsonyabb erőforrás mellett a populációban a szigetsejtellenes autoimmunitás és a genetikai kockázat heterogénebb lehet, ami tovább bonyolítja a szűrést.^{82,83,84,85} Az alacsonyabb erőforrásokkal rendelkező országokban gyakran magasabb a DKA-ráta és a kapcsolódó halálozási arány, azonban az alacsonyabb T1DM-előfordulási gyakoriság is befolyásolja a szűrés költséghatékonyságát. Mindezek figyelembevételével országonként szükséges az elemzéseket elvégezni. A jelenleg rendelkezésre álló és az USA-ban engedélyt kapott első megelőző terápia (teplizumab) jelentős kezelési költségekkel növeli a T1DM progressziójának késleltetését. Az ilyen erőfeszítések azonban jelentős egészségügyi előnyökkel járhatnak, amelyek igazolják költséghatékonyságukat.⁸⁶ Mindazonáltal egyértelműen szükség van további, alacsonyabb költségű terápiás lehetőségekre.⁸⁷

AZ 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ PROGRESSZIÓJÁNAK LASSÍTÁSÁRA, MEGÁLLÍTÁSÁRA IRÁNYULÓ TÖREKVÉSEK

Az autoimmunitás kialakulásának megelőzésére irányuló beavatkozásokat primer prevenciónak, az 1. vagy 2. stádiumból a 3. stádiumba történő progresszió késleltetését célzó erőfeszítéseket szekunder prevenciónak, a T1DM 3. stádiumra irányuló (vagyis a klinikai diagnózist követő) beavatkozásokat intervenciónak nevezik. Ez idáig számos immun- és metabolikus alapú terápiát tanulmányoztak, melyek áttekintésétől a jelen munkában eltekintünk. Ezek közül részletesen csak a CD3 T-sejtfelszíni markert célzó monoklonális antitest, a teplizumab alkalmazásával foglalkozunk. Jelenleg ez az egyetlen terápia, amely klinikailag eredményesnek bizonyult és hatósági engedéllyel rendelkezik a T1DM 2. stádiumból a 3. stádiumba történő átmenet késleltetésére.^{88,89} A jelenleg zajló, egyéb terápiás lehetőségekre irányuló kutatások részletes ismertetése sem képezi tárgyát a jelen tanulmánynak.

T1DM 3. stádiumára irányuló beavatkozások

A 3. stádiumú beavatkozások célja az immundestrukció megállítása, a maradék β -sejt-funkció megőrzése, valamint a T1DM szövödményeinek esetleges késleltetése vagy megelőzése újonnan diagnosztizált (6–12 hét) 3. stádiumú T1DM-ben szenvedő gyermekeknél és felnőtteknél. Számos erőfeszítés történt a beavatkozásra ebben a viszonylag késői szakaszban, ugyanis ebben a stádiumban lévő páciensek azonosítása igen könnyű.⁹⁰ Több szer bizonyította, hogy képes késleltetni a C-peptid csökkenését a 3. stádiumú T1DM-ben (ciklosporin, teplizumab, abatacept, alefacept, rituximab, golimumab, alacsony dózisú anti-timocita globulin, verapamil, imantinib és baricitinib),^{91,92} azonban eddig átütő klinikai sikerrel nem beszélhetünk.

Jelenleg is számos kutatás összpontosít a 3. stádiumra. Ezek közül érdemes kiemelni egy közelmúltbeli metaanalízis eredményét, mely összefüggést mutatott a maradék C-peptid fenntartása és a klinikai eredmények, például a HbA_{1c} és az inzulin dózisok csökkentése között.⁹³ Ezek a vizsgálatok nemcsak közvetlen

előnyökkel járhatnak az újonnan diagnosztizált T1DM-ben szenvedők számára, hanem fontos biztonsági adatokra is rávilágítanak, különösen gyermekek esetében, ahol a C-peptid csökkenése gyorsabb, mint a felnőtteknél. Így ezek a kutatások a biztonságosság megítélése szempontjából hasznosak az 1. vagy 2. stádiumú T1DM-ben végzendő vizsgálatok számára is. Figyelemmel a teplizumab 2. stádiumú T1DM-ben való alkalmazásának FDA jóváhagyására és a közelmúltban közölt PROTECT vizsgálatra, amely a T1DM 3. stádiumában ígéretes adatokat szolgáltatott a szer hatékonyságára,⁹⁴ a teplizumab lehet az első szer, amely hatósági jóváhagyást kaphat a T1DM 3. szakaszában történő alkalmazásra is. A jövőben az „indukciós és fenntartó” kombinációs terápiák (anti-CD3, glutaminsav-dekarboxiláz [GAD], glükagonyszerű peptid-1 receptoragonista [GLP-1-RA] stb.) alkalmazása, amelyek figyelembe veszik a T1DM stádiumát, az egyén genetikai kockázatát és biomarkereit, valószínűleg hatékonyabb eszközöket biztosítanak a béta-sejtek működésének megőrzésére a T1DM-ben, mint a monoterápiák,⁹² azonban ezek részletezésétől ehelyütt eltekintünk.

Megjegyzendő, hogy a T1DM 3. stádiumot célzó klinikai vizsgálatokat ez idáig nem végezték alacsony erőforrásokkal rendelkező országokban. Ezekbe a vizsgálatokba többnyire fehér résztvevőket vontak be, elsősorban az Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban, Európában és Ausztráliában. Az eddig közölt vizsgálatokban azonban sem a hatékonyságban, sem a kockázatokban nem találtak különbséget az eltérő etnikai háttér szerint. Lehetséges azonban, hogy az esetleges különbségekre a fehér résztvevők túlsúlya miatt nem derülhetett fény.⁹⁵

Teplizumab: lehetőségek és kihívások

A teplizumab egy humanizált IgG1 típusú anti-CD3 monoklonális antitest, mely a T-sejt CD3 receptorához kötődik és a CD3-at expresszáló T-sejt-alosztályok működését olyan módon szabályozza, hogy a béta-sejtelles autoreaktív T-sejtek deaktiválását (Teff sejtek gátlása és Treg sejtek működésének fokozása) idézi elő. Lényeges szempont, hogy a molekula a mellékhatásokért felelős citokinfelszabadulást eredményező FcR receptorhoz nem kötődik (FcR-nonbinding). A teplizumab segít megőrizni a béta-sejtek működését a 3. stádiumú

T1DM-ben szenvedőknél^{94,96} és késlelteti a klinikailag manifeszt 3. stádiumú T1DM kialakulását 2. stádiumú T1DM-es páciensekben.⁹⁷ Egy 2. fázisú, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban, amelyben 76 (8–49 éves) olyan 2. stádiumú T1DM-es egyén vett részt, akik T1DM-betegek rokonai voltak. A páciensek 14 napos intravénás infúziós kúrában részesültek, közülük 44 páciens teplizumabot, 32 páciens placebót kapott. A vizsgálatban a T1DM klinikai megjelenéséig eltelt medián idő körülbelül 2,7 évvel késett a teplizumab csoportjában a placebocsoport-hoz képest. A készítmény 2022 novemberében az Egyesült Államokban FDA-jóváhagyást kapott a 3. stádiumú T1DM kialakulásának késleltetésére, ami jelentős mérföldkövet jelentett a T1DM terápiája területén.^{90,96}

A teplizumab használatával kapcsolatos kihívások közé tartozik a 2. stádiumú T1DM korlátozott elérhetősége, a magas költségek (egy 14 napos kezelés költsége 193 000 USD), valamint az infúziós kúrák logisztikai nehézségei. Egy közelmúltban megjelent nemzetközi állásfoglalás (Pediatric Endocrine Society) áttekintést nyújt a teplizumab klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának szempontjairól és felhívja a figyelmet a további poszt-marketing, „real life” adatgyűjtés szükségességére a hatékonyság és biztonságosság megítélésére.⁹⁸

Fontos megjegyezni, hogy a klinikai vizsgálatba szinte kizárólagosan fehér etnikumú egyének szerepeltek, nem vizsgálták a hatékonyságot azoknál, akiknek a családjában nem fordult elő T1DM, illetve más etnikai csoportokban. További vizsgálatokra van szükség a klinikai hatásosság meghatározásához szélesebb populációban. Remélhetőleg a közeljövőben a kezelés az uniós hatóság, az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) engedélyét is megkapja és az Európai Unió országaiban is hozzáférhetővé válik ez a terápiás lehetőség.

I KÖVETKEZTETÉSEK

A T1DM stádiumainak pontosítása és a korai szakaszban lévő páciensek szűrése fontos eszköz mind a kutatók, mind a klinikusok számára. A szűrőprogramok fontos lehetőségeket kínálnak a korai és késői szövődmények (DKA, hipoglikémia, kognitív diszfunkció, érszövődmények) előfordulásának csökkentésére,

az edukációnak már az inzulinkezelés bevezetése előtti elkezdésére, az új terápiás lehetőség alkalmazására a 2. stádiumú T1DM esetében, és ösztönzik a 3. stádium progresszióját késleltető újabb vizsgálatokban való részvételt. Az elkövetkező években az általános lakossági szűrőprogramok bővülésével számolhatunk, ami az ismert 1. és 2. stádiumú T1DM-mel rendelkező egyének számának növekedésével jár. A korai stádiumú T1DM-ben szenvedő gyermekeknek, fiataloknak személyre szabott

diabéteszedukációban, megfelelően ütemezett anyagcsere-ellenőrzésben és pszichológiai támogatásban kell részesülniük. Jelenleg a teplizumab az első engedéllyel rendelkező immunterápia 2. stádiumú T1DM-es gyermekek és felnőttek számára, melyet követően remélhetőleg további, a béta-sejtek hanyatlásának lassítására képes egyre hatásosabb készítmények kifejlesztése fog követni, amit a szűrésre, stádiumbeosztás további pontosítására szolgáló kutatások a jövőben is támogatni fognak.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADA: Amerikai Diabétesz Társaság (American Diabetes Association); **CGM:** folyamatos szöveti glükózmonitorozás (continuous glucose monitoring); **DIPP:** Type 1 Diabetes Prediction and Prevention; **DKA:** diabéteszes ketoacidózis; **FDA:** Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration); **GAD:** glutaminsav-dekarboxiláz (glutaminic acid decarboxylase); **GRS:** genetikai kockázati pontrendszer (genetic risk score); **HLA:** humán leukocitaantigén; **IA-2A:** tirozin-foszfataz-ellenes autoantitest (insulinoma associated-2 autoantibody); **IFG:** emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); **IGT:** csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance); **JDRF:** Juvenile Diabetes Research Foundation; **OGTT:** orális glükóztolerancia-teszt; **T1DM:** 1-es típusú diabetes mellitus (type 1 diabetes mellitus); **TEDDY:** The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

IRODALOMJEGYZÉK

1. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al.: Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 19: 309(23): 2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285
2. Anand V, Li Y, Liu B, et al.: Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes: Joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2269-2276. doi:10.2337/dc20-1836
3. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al.: Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323(4): 339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565
4. Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al.: Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 348-354. doi:10.2337/dc12-0445
5. Robertson CC, Inshaw JR, Onengut-Gumuscu S, et al.: Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet* 2021; 53(7): 962-971. doi:10.1038/s41588-021-00880-5
6. Noble JA, Valdes AM, Cook M, et al.: The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59(5): 1134-1148.
7. Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et al.: Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families. *Diabetes* 2019; 68(4): 847-857. doi:10.2337/db18-0882
8. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al.: Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med* 2018; 15(4): e1002548. doi:10.1371/journal.pmed.1002548
9. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al.: Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(38): 14074-14079. doi:10.1073/pnas.0606349103
10. Laine AP, Valtä M, Toppari J, et al.: Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: Phase and endotype specific effects. *Front Immunol* 2022; 13: 909020. doi:10.3389/fimmu.2022.909020
11. Pociot F, Nørgaard K, Holboell N, et al.: A nationwide population-based study of the familial aggregation of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetologia* 1993; 36(9): 870-875. doi:10.1007/BF00400364
12. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al.: Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care* 2019; 42(2): 200-207. doi:10.2337/dc18-1785
13. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Robertson CC, et al.: Type 1 Diabetes Genetics Consortium; Erlich HA, Concannon P, Rich SS: Type 1 diabetes risk in African-Ancestry participants and utility of an ancestry-specific genetic risk score. *Diabetes Care* 2019; 42(3): 406-415. doi:10.2337/dc18-1727
14. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al.: An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care* 2021; 44(10): 2260-2268. doi:10.2337/dc20-2122
15. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et al.: Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs. after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia* 2021; 64(10): 2247-2257. doi:10.1007/s00125-021-05514-3

16. Beyerlein A, Bonifacio E, Vehik K, et al.: Progression from islet autoimmunity to clinical type 1 diabetes is influenced by genetic factors: results from the prospective TEDDY study. *J Med Genet* 2019; 56(9): 602-605. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105532
17. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al.: The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1546-1549. doi:10.2337/dc08-0239
18. Oakey H, Giles LC, Thomson RL, et al.: Protocol for a nested case-control study design for omics investigations in the Environmental Determinants of Islet Autoimmunity cohort. *Ann Med* 2023; 55(1): 2198255. doi:10.1080/07853890.2023.2198255 – Erratum in: *Ann Med* 2023; 55(1): 2228058. doi:10.1080/07853890.2023.2228058
19. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, et al.: First-appearing islet autoantibodies for type 1 diabetes in young children: maternal life events during pregnancy and the child's genetic risk. *Diabetologia* 2021; 64(3): 591-602. doi:10.1007/s00125-020-05344-9
20. Bosi E, Catassi C: Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(1): 12-14. doi:10.1016/S2213-8587(23)00354-6
21. Herr, M, Kyles, J: New ICD-10 codes for severity of hypoglycemia. Part B News [Internet]. DecisionHealth, 2024. 04. 10. (megtekintve: 2025. 01. 28.) <https://pbn.decisionhealth.com/Blogs/Detail.aspx?id=201085>
22. Launch of new international medical code for presymptomatic type 1 diabetes [Internet]. University of Birmingham, 2024. 04. 17. (megtekintve: 2025. 01. 28.) <https://www.birmingham.ac.uk/news/2024/launch-of-new-international-medical-code-for-presymptomatic-type-1-diabetes>
23. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al.: Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1399-1404. doi:10.2337/diacare.27.6.1399
24. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, et al.: Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2): 314-319. doi:10.1111/pedi.12541
25. Winkler C, Schober E, Ziegler AG, et al.: Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(4): 308-313. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00829.x
26. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, et al.: Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66(9): 1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0
27. Hummel S, Friedl N, Winkler C, et al.: Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. Reply to Schneider J, Gemulla G, Kiess W et al. [letter] *Diabetologia* 2023; 66(12): 2389-2390. doi:10.1007/s00125-023-06017-z
28. Schneider J, Gemulla G, Kiess W, et al.: Presymptomatic type 1 diabetes and disease severity at onset. *Diabetologia* 202; 66(12): 2387-2388. doi:10.1007/s00125-023-05999-0
29. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, et al.: Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA_{1c} levels. *Diabetologia* 2013; 56(5): 995-1003. doi:10.1007/s00125-013-2850-z
30. Duca LM, Wang B, Rewers M, et al.: Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. *Diabetes Care* 2017; 40(9): 1249-1255. doi:10.2337/dci17-0558
31. Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al.: Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes* 2018; 19(5): 1025-1033. doi:10.1111/pedi.12674
32. O'Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F, et al.: Anxiety and risk perception in parents of children identified by population screening as high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2023; 46(12): 2155-2161. doi:10.2337/dc23-0350
33. Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, et al.: Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. *Arch Dis Child* 2020; 105(4): 363-366. doi:10.1136/archdischild-2019-316903 – Erratum in: *Arch Dis Child* 2021; 106(9): e39. doi:10.1136/archdischild-2019-316903corr1
34. Cortez FJ, Gebhart D, Robinson PV, et al.: Sensitive detection of multiple islet autoantibodies in type 1 diabetes using small sample volumes by agglutination-PCR. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242049. doi:10.1371/journal.pone.0242049
35. Naredi Scherman M, Lind A, Hamdan S, et al.: Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: the TRIAD study. *Front Pediatr* 2024; 12: 1386513. doi:10.3389/fped.2024.1386513
36. Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, et al.: Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024; 40(2): e3777. doi:10.1002/dmrr.3777
37. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al.: Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022; 71(4): 610-623. doi:10.2337/dbi20-0054
38. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, et al.: Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(8): 589-596. doi:10.1016/S2213-8587(22)00141-3
39. Ghalwash M, Anand V, Lou O, et al.: Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7(4): 261-268. doi:10.1016/S2352-4642(22)00350-9
40. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, et al.: diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010-2017. *Diabetes Care* 2020; 43(1): 117-121. doi:10.2337/dc19-0428
41. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.: Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133(4): e938-45. doi:10.1542/peds.2013-2795
42. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, et al.: Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POINt (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019; 9(6): e028578. doi:10.1136/bmjopen-2018-028578
43. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al.: A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020; 26(8): 1247-1255. doi:10.1038/s41591-020-0930-4 – Erratum in: *Nat Med* 2022; 28(3): 599. doi:10.1038/s41591-021-01631-z
44. Hommel A, Haupt F, Delivani P, et al.: Screening for type 1 diabetes risk in newborns: The Frederik Pilot Study in Saxony. *Horm Metab Res* 2018; 50(1): 44-49. doi:10.1055/s-0043-120921
45. Ziegler AG, Arnolds S, Kölln A, et al.: Supplementation with *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* EVC001 for mitigation of type 1 diabetes autoimmunity: the GPPAD-SINTIA randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2021; 11(11): e052449. doi:10.1136/bmjopen-2021-052449
46. Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al.: Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47(8): 1276-1298. doi:10.2337/dci24-0042 – Erratum in: *Diabetes Care* 2024; 47(11): 2033. doi:10.2337/dc24-er11a

47. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al.: Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia* 2022; 65(12): 2121-2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9 – Erratum in: *Diabetologia* 2022; 65(12): 2175. doi:10.1007/s00125-022-05798-z
48. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, et al.: Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022; 45(10): 2271-2281. doi:10.2337/dc21-2612
49. So M, O'Rourke C, Ylescupidez A, et al.: Characterising the age-dependent effects of risk factors on type 1 diabetes progression. *Diabetologia* 2022; 65(4): 684-694. doi:10.1007/s00125-021-05647-5
50. Houben J, Janssens M, Winkler C, et al.: The emotional well-being of parents with children at genetic risk for type 1 diabetes before and during participation in the POInT-study. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1707-1716. doi:10.1111/pedi.13448
51. Johnson SB and Smith LB: General population screening for islet autoantibodies: Psychosocial challenges. *Diabetes Care* 2023; 46(12): 2123-2125. doi:10.2337/dci23-0061
52. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al.: Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2347-52. doi:10.2337/dci11-1026
53. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al.: Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1964-1974. doi:10.2337/dci15-1419
54. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al.: OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia* 2015; 58(8): 1787-1796. doi:10.1007/s00125-015-3621-9
55. Sosenko JM, Skyler JS, Beam CA, et al.: The development and utility of a novel scale that quantifies the glycemic progression toward type 1 diabetes over 6 months. *Diabetes Care* 2015; 38(5): 940-942. doi:10.2337/dci14-2787
56. Driscoll KA, Tamura R, Johnson SB, et al.: Adherence to oral glucose tolerance testing in children in stage 1 of type 1 diabetes: The TEDDY study. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(2): 360-368. doi:10.1111/pedi.13149
57. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al.: HbA_{1c} Predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes* 2015; 64(5): 1719-1727. doi:10.2337/db14-0497
58. Vehik K, Boulware D, Killian M, et al.: Rising hemoglobin A_{1c} in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 2022; 45(10): 2342-2349. doi:10.2337/dc22-0828
59. Salami F, Tamura R, You L, et al.: HbA_{1c} as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1586-1593. doi:10.1111/pedi.13413
60. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl 1): S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002
61. Vehik K, Cuthbertson D, Boulware D, et al.: Performance of HbA_{1c} as an early diagnostic indicator of type 1 diabetes in children and youth. *Diabetes Care* 2012; 35(9): 1821-1825. doi:10.2337/dci12-0111
62. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et al.: CGM metrics predict imminent progression to type 1 diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care* 2022; 45(2): 365-371. doi:10.2337/dc21-0602
63. Wilson DM, Pietropaolo SL, Acevedo-Calado M, et al.: CGM metrics identify dysglycemic states in participants from the TrialNet Pathway to Prevention Study. *Diabetes Care* 2023; 46(3): 526-534. doi:10.2337/dc22-1297
64. Kontola H, Alanko I, Koskeniemi JJ, et al.: Exploring minimally invasive approach to define stages of type 1 diabetes remotely. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(9): 655-665. doi:10.1089/dia.2021.0554
65. Montaser E, Breton MD, Brown SA, et al.: predicting immunological risk for stage 1 and stage 2 diabetes using a 1-week CGM home test, nocturnal glucose increments, and standardized liquid mixed meal breakfasts, with classification enhanced by machine learning. *Diabetes Technol Ther* 2023; 25(9): 631-642. doi:10.1089/dia.2023.0064
66. Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al.: Comparison of capillary whole blood vs. venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(5): 586-591. doi:10.1089/dia.2010.0218
67. Dunseath GJ, Bright D, Jones C, et al.: Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting. *Diabet Med* 2019; 36(7): 862-867. doi:10.1111/dme.13961
68. Davis J, Fischl AH, Beck J, et al.: 2022 National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2022; 45(2): 484-494. doi:10.2337/dc21-2396 – Erratum in: *Diabetes Care* 2022; 45(5): 1298. doi:10.2337/dc22-er05b
69. Lindholm Olinder A, DeAbreu M, Greene S, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1229-1242. doi:10.1111/pedi.13418
70. Bedros JR, Jermendy Gy, Gaál Zs, et al.; Jermendy Gy (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetol Hung* 2023; 31(5): 331-444. doi:10.24121/dh.2023.20
71. Balla Gy, Barkai L, Békefi D, et al.; Barkai L, Körner A (szerk.): Egészségügyi szakmai irányelv. A gyermekkori diabetes ellátása. *Diabetol Hung* 2021; 29(4): 183-271. doi:10.24121/dh.2021.16
72. Kolb L: An Effective Model of Diabetes Care and Education: The ADCEs7 Self-Care Behaviors™. *Sci Diabetes Self Manag Care* 2021; 47(1): 30-53. doi:10.1177/0145721720978154
73. Johnson SB, Lynch KF, Roth R, et al.: My child is islet autoantibody positive: Impact on parental anxiety. *Diabetes Care* 2017; 40(9): 1167-1172. doi:10.2337/dci17-0166
74. Melin J, Maziarz M, Andrén Aronsson C, et al.: Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(5): 878-889. doi:10.1111/pedi.13024
75. Whittemore R, Jaser S, Chao A, et al.: Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012; 38(4): 562-579. doi:10.1177/0145721712445216
76. de Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1373-1389. doi:10.1111/pedi.13428
77. Silina E, Taube M, Zolovs M: Exploring the mediating role of parental anxiety in the link between children's mental health and glycemic control in type 1 diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(19): 6849. doi:10.3390/ijerph20196849
78. Trojanowski PJ, Niehaus CE, Fischer S, et al.: Parenting and psychological health in youth with type 1 diabetes: Systematic review. *J Pediatr Psychol* 2021; 46(10): 1213-1237. doi:10.1093/jpepsy/jsab064
79. McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, et al.: Cost and cost-effectiveness of large-scale screening for type 1 diabetes in Colorado. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1496-1503. doi:10.2337/dc19-2003
80. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, et al.: Costs of public health screening of children for presymptomatic type 1 diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care* 2022; 45(4): 837-844. doi:10.2337/dc21-1648

81. Gu Y, Zhao Z, Waugh K, et al.: High-throughput multiplexed autoantibody detection to screen type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases simultaneously. *EBioMedicine*. 2019; 47: 365-372. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.036
82. Fawwad A, Govender D, Ahmedani MY, et al.: Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 149: 9-17. doi:10.1016/j.diabres.2019.01.023
83. Ibrahim TAM, Govender D, Abdullah MA, et al.: Clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status in youth-onset type 1 diabetes in Sudan. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(5): 749-757. doi:10.1111/pedi.13209
84. Zabeen B, Govender D, Hassan Z, et al.: Clinical features, biochemistry and HLA-DRB1 status in children and adolescents with diabetes in Dhaka, Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 158: 107894. doi:10.1016/j.diabres.2019.107894
85. Ahmadov GA, Govender D, Atkinson MA, et al.: Epidemiology of childhood-onset type 1 diabetes in Azerbaijan: Incidence, clinical features, biochemistry, and HLA-DRB1 status. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 144: 252-259. doi:10.1016/j.diabres.2018.09.009
86. Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN, et al.: Comparing beta cell preservation across clinical trials in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(12): 948-953. doi:10.1089/dia.2020.0305
87. Nguyen HV, Schatz DA, Mital S, et al.: Cost-Effectiveness of low-dose antithymocyte globulin vs. other immunotherapies for treatment of new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(4): 258-267. doi:10.1089/dia.2021.0329
88. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 586. doi:10.1056/NEJMx190033 - Erratum in: *N Engl J Med* 2019; 381(7): 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
89. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al.: Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13(583): eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
90. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, et al.: Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet* 2019; 394(10205): 1286-1296. doi:10.1016/S0140-6736(19)32127-0
91. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, et al.: Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest* 2015; 125(8): 3285-3296. doi:10.1172/JCI81722
92. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS: New frontiers in the treatment of type 1 diabetes. *Cell Metab* 2020; 31(1): 46-61. doi:10.1016/j.cmet.2019.11.017
93. Taylor PN, Collins KS, Lam A, et al.: C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(12): 915-925. doi:10.1016/S2213-8587(23)00267-X - Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(2): e12. doi:10.1016/S2213-8587(23)00381-9
94. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al.: Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389(23): 2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743
95. Oram RA, Sharp SA, Pihoker C, et al.: Utility of diabetes type-specific genetic risk scores for the classification of diabetes type among multiethnic youth. *Diabetes Care* 2022; 45(5): 1124-1131. doi:10.2337/dc20-2872
96. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al.: A disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β -cell function. *Diabetes Care* 2023; 46(10): 1848-1856. doi:10.2337/dc23-0675
97. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al.: An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226 - Erratum in: *N Engl J Med* 2020; 382(6): 586. doi:10.1056/NEJMx190033
98. Mehta S, Ryabets-Lienhard A, Patel N, et al.: Pediatric Endocrine Society statement on considerations for use of teplizumab (Tzield™) in clinical practice. *Horm Res Paediatr* 2024; 1-12. doi:10.1159/000538775