

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

FAKULTA BIOLOGICKÝCH A LEKÁRSKÝCH VIED



DIAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS

Bakalárska práca

Michaela Blizniaková

Vedúci bakalárskej práce: prof. PharmDr. Petr Nachtigal, Ph.D.

Hradec Králové, 2019

Pod'akovanie

Moje pod'akovanie patrí predovšetkým pánovi prof. PharmDr. Petrovi Nachtigalovi, Ph.D. za podporu, odborné rady a čas strávený konzultáciami a úpravami bakalárskej práce a pánovi MUDr. Ludovítovi Šutaríkovi, CSc. za poskytnutie materiálov potrebných pre spracovanie tejto práce. Ďalej by som rada pod'akovala svojej rodine za veľkú podporu, ktorú som dostávala počas celého môjho štúdia.

„Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri pracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“

V Hradci Králové, 17.04.2019

.....

Abstrakt

Bakalárska práca sa zaoberá problematikou chronickej choroby diabetes mellitus, pri ktorej dochádza k zmenám homeostázy glukózy. V minulosti sa jednalo o veľmi zriedkavé ochorenie, no postupná zmena spôsobu života v priebehu 20. storočia viedla k jeho prudkému nárastu. Práca popisuje patogenézu ochorenia a rozlišuje jednotlivé typy diabetu na základe súčasných etiologických znalostí o jeho vývoji a manifestácii. Pacienti s cukrovkou sú napriek liečbe inzulínom, orálnymi prípravkami a diétou ohrození predčasným vznikom akútnych a chronických komplikácií, ktoré sú v práci taktiež zahrnuté. Práca sa zameriava na laboratórne vyšetrovacie metódy pri diagnostike diabetes mellitus, ktoré posudzujú všeobecný zdravotný stav pacienta a predstavujú podstatnú časť pri odhalení tohto civilizačného ochorenia.

Kľúčové slová: Diabetes mellitus, diagnostika, glukóza, laboratórne vyšetrovacie metódy

Abstract

The bachelor thesis deals with problematics of chronic diabetes mellitus which changes in glucose homeostasis occur. In the past, it was a very rare disease, but a gradual change in the way of life during the 20th century led to its rapid increase. The thesis describes the pathogenesis of the disease and distinguishes between different types of diabetes based on current etiological knowledge of its development and manifestation. Despite treatment with insulin, oral preparations and diet, patients with the diabetes are at risk of premature emergence of acute and chronic complications, which are also included in the work. The thesis is focused on laboratory investigative methods in the diagnosis of diabetes mellitus, which assess the general health of the patient and represent a substantial part in the discovery of this civilization disease.

Key words: Diabetes mellitus, diagnosis, glucose, laboratory investigative methods

Obsah

1. Úvod	8
1.1 Cieľ práce	8
2. Základná charakteristika	9
2.1 Historický prehľad	9
2.2 Klasifikácia ochorenia diabetu mellitu.....	10
2.2.1 Diabetes mellitus 1. typu	10
2.2.2 Diabetes mellitus 2. typu	11
2.2.3 Gestačný diabetes mellitus.....	11
2.2.4 Ďalšie typy DM.....	12
3. Vybrané komplikácie diabetes mellitus	13
3.1 Akútne komplikácie	13
3.1.1 Hypoglykémia.....	13
3.1.2 Diabetická ketoacidóza	13
3.1.3 Hyperglykemická hyperosmolárna kóma	14
3.1.4 Laktátová acidóza	14
3.2 Chronické komplikácie	15
3.2.1 Diabetická retinopatia	15
3.2.2 Diabetická nefropatia.....	16
3.2.3 Diabetická neuropatia	16
3.2.4 Ischemická choroba srdca	17
3.2.5 Diabetická dyslipoproteinémia	17
4. Laboratórna diagnostika diabetes mellitus	18
4.1 Stanovenie glukózy v plazme nalačno	18
4.2 Selfmonitoring glykémie.....	20
4.3 Glukózový tolerančný test.....	20
4.4 Glykovaný hemoglobín HbA _{1c}	22
4.5 Koncentrácia glukózy v moči.....	25
4.6 Albumín v moči ako nástroj včasnej detekcie diabetickej nefropatie.....	27
4.7 Koncentrácia ketolátok v moči a krvi	28
4.8 C-peptid.....	29
4.9 Vyšetrenie parametrov autoimunity.....	31
4.10 Genetickí ukazovatelia pri monogénnej forme diabetes mellitus.....	32
4.11 Monitorovanie glukózy pomocou FreeStyle Libre.....	32

4.12	Stanovenie hladiny lipoproteínov a cholesterolu v krvi	33
5.	Záver	35
6.	Zoznam použitých skratiek.....	36
7.	Zoznam použitých obrázkov	38
8.	Zoznam použitých tabuliek.....	38
10.	Zoznam použitej literatúry	39

1. Úvod

Diabetes mellitus je jednou z najčastejších, najzávažnejších a ekonomicky najnáročnejších chronických chorôb. V dôsledku akútnych a chronických komplikácií významne zvyšuje morbiditu, mortalitu a zhoršuje kvalitu života pacientov. Výskyt diabetu mellitu sa veľmi rýchlo zvyšuje a nadobúda rozmery epidémie. U diabetikov 2. typu sa v súčasnosti toto ochorenie považuje za hlavnú príčinu vzniku slepoty, zlyhania obličiek a kardiovaskulárnych ochorení.

Diabetes mellitus nepredstavuje ochorenie s jednoduchou príčinou, jednotnými prejavmi či jednotným spôsobom liečby. Jedná sa o početnú fenotypovo aj genotypovo heterogénnu skupinu chorôb, ktorú klasifikujeme do niekoľkých typov. Klasifikácia nie je vždy jednoduchá, ale konkrétne rozlíšenie je nutné pre správny terapeutický prístup a vedenie pacienta. Pre stanovenie správnej diagnózy sú potrebné spoľahlivé klinické, laboratórne a zobrazovacie metódy, ktoré slúžia k posúdeniu efektu terapie, miery kompenzácie, prítomnosti či závažnosti komplikácií. [1]

1.1 Cieľ práce

Cieľom tejto práce je sprehľadniť jednotlivé laboratórne postupy pri diagnostike diabetes mellitus, ktoré je pacient pred samotnou liečbou povinný podstúpiť. V jednotlivých kapitolách sú vysvetlené konkrétne princípy, na akých jednotlivé laboratórne metódy pracujú. Pri každej metóde sú uvedené výsledky za fyziologických či patologických stavov, ktoré buď potvrdzujú alebo vylučujú diagnózu tohto chronického ochorenia.

2. Základná charakteristika

Diabetes mellitus (DM) predstavuje skupinu chronických metabolických ochorení charakterizovaných hyperglykémiou, ktorá vzniká v dôsledku absolútneho či relatívneho nedostatku inzulínovej sekrécie, nedostatočného účinku inzulínu, či ich kombináciou. V dôsledku uvedených porúch dochádza k aktivácii alternatívnych ciest metabolizmu glukózy, k zmenám metabolizmu lipidov, proteínov a minerálov. Chronická hyperglykémia u pacientov s diabetom mellitom 2. typu následne vedie ku poškodeniu a dysfunkcii viacerých orgánov so vznikom diabetickej mikroangiopatie a makroangiopatie. [1]

V súčasnosti rozlišujeme niekoľko typov diabetu a porúch glukózovej homeostázy. Medzi tri základné typy patrí diabetes mellitus prvého typu (DM1), inak nazývaný aj juvenilný diabetes alebo inzulín-dependentný diabetes (IDDM). Ďalším typom je diabetes mellitus druhého typu (DM2), ktorý sa prejavuje najčastejšie v dospelosti a je označovaný ako non-inzulín-dependentný diabetes (NIDDM). K ďalším patrí aj gestačný diabetes mellitus (GDM), tzv. tehotenský diabetes. Hlavné klinické príznaky u jednotlivých typov diabetu sú zobrazené v tab. 1.

2.1 Historický prehľad

Prvá zmienka o ochorení pochádza už zo staroveku, kedy ľudia vnímali diabetes ako vzácne ochorenie s neznámou príčinou. Názov diabetes prvýkrát použil a najlepšie popísal príznaky jeho ochorenia v 2. storočí pr. n. l. grécky lekár Aretaios z Kappadokie. V roku 1787 William Cullen pridáva k diabetes príslovku mellitus – čo znamená sladký. Následne bolo u pacientov s diabetes mellitus potvrdené nadmerné množstvo cukru v krvi. V roku 1869 ako prvý Paul Langerhans popisuje ostrovčeky v pankrease, ale stále nepoznal ich funkciu. Prvý veľký prelom, ktorý nakoniec viedol k používaniu inzulínu na liečbu cukrovky bol v roku 1889, kedy Oskar Minkowski a Joseph von Mering, výskumníci na univerzite v Štrasburgu vo Francúzsku, po pankreatómii psa zistili kauzálny vzťah medzi pankreasom a cukrovkou. Významným objavom bola látka zo psieho pankreatu, po ktorej psom klesla hladina cukru v krvi. Objavitel'mi tejto látky boli Frederick Grant Banting a jeho asistent, študent medicíny Charles Herbert Best. Svoje poznatky si chceli overiť taktiež na človeku. V roku 1922 podali inzulín 14 ročnému chlapcovi Leonardovi Thompsonovi v Torontskej nemocnici, ktorý sa tak stal prvým úspešne liečeným diabetikom na svete.

Po druhej svetovej vojne sa zrýchlil rozvoj poznatkov nielen zo všeobecnej medicíny, ale aj z diabetológie. V roku 1955 bola objavená Frederickom Sangerom molekulárna štruktúra inzulínu. Sedemdesiate a osemdesiate roky minulého storočia priniesli prvé metódy stanovovania C-peptidu v plazme a v moči, čo výrazne prispelo k uľahčeniu diagnostiky diabetu mellitu. V súčasnej dobe je transformácia zdravotníctva vedená ku rozvoju spoluúčasti pacienta na liečbe. [2, 3]

2.2 Klasifikácia ochorenia diabetu mellitu

2.2.1 *Diabetes mellitus 1. typu*

U DM 1. typu sa jedná o ochorenie, u ktorého dochádza k zničeniu miesta produkcie inzulínu, teda β -buniek pankreatických ostrovčekov. Deštrukcia β -buniek Langerhansových ostrovčekov je spôsobená vo väčšine prípadov autoimunitným procesom (tzv. inzulitídou) u geneticky predisponovaných osôb. Pacienti sú závislí na liečbe exogénnym inzulínom, preto hovoríme o inzulín-dependentnom DM (IDDM). Podstatou tohto imunitného procesu je neobvyklá expresia molekúl hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) na β -bunkách, ktoré následne pomocné lymfocyty T a makrofágy rozoznávajú ako organizmu cudzie. Podkladom je genetická predispozícia, ktorá však sama o sebe nestačí k vyvolaniu autoimunitnej reakcie vedúcej ku vzniku DM 1. typu. Spúšťacím mechanizmom je styk s infekčným alebo toxickým agens (diabetogénny účinok majú napr. herpetické víry, víry skupiny coxsackie, cytomegalovírus či chrípkové víry). [2]

Celý proces rozvoja DM 1. typu prebieha v niekoľkých fázach. Počiatočná fáza prebieha asymptomaticky, pretože sekrécia pankreatického hormónu, inzulínu, je optimálna. Postupne nastáva zníženie počtu funkčných β -buniek a ich zníženej sekrécii, ktorá však stále dokáže udržať glykémiu vo fyziologických hodnotách. Ochorenie sa stáva klinicky manifestným ak v dôsledku autoimunitného procesu zaniká viac než 90% ostrovčekov. Deštrukcia β -buniek Langerhansových ostrovčekov môže byť spôsobená aj inými príčinami. V takomto prípade ide o idiopatický diabetes mellitus 1. typu. Ochorenie môže manifestovať v akomkoľvek veku. U detí je priebeh značne rýchly, ale s pribúdajúcim vekom býva tento proces pomalší. [2]

2.2.2 *Diabetes mellitus 2. typu*

Pri tomto type diabetu pacienti nie sú odkázaní na liečbu exogénnym inzulínom, jedná sa o non-inzulín-dependentný diabetes mellitus (NIDDM). DM 2. typu manifestuje obvykle v dospelosti, po dosiahnutí 40. veku života. V 60 – 90% je toto ochorenie spojené s obezitou. V heterogénnej skupine DM 2. typu je možné pozorovať úplne iný priebeh ochorenia než pri DM 1. typu. Na rozdiel od IDDM, pri NIDDM sa postupne zhoršuje funkcia β -buniek Langerhansových ostrovčekov. Ochorenie je podmienené nerovnováhou medzi sekréciou a účinkom inzulínu na metabolizmus glukózy. [2]

V dôsledku genetických aj exogénnych faktorov (obezita, stres či malá fyzická aktivita) dochádza k vzniku inzulínovej rezistencie (IR). IR definujeme ako patologický stav, kedy sa znižuje citlivosť periférnych tkanív na pôsobenie endogénneho inzulínu. Organizmus reaguje na tento stav kompenzačnou hyperinzulinémiou. Ak tento stav pretrváva dlhší čas, pankreas dosiahne maximálnu produkciu, kompenzačné mechanizmy zlyhávajú a vzniká stav absolútneho inzulínového deficitu. Pri zníženom efekte inzulínu, či inzulínovom deficite (ID) dochádza ku rade metabolických zmien. Tieto zmeny zvyšujú riziko vzniku aterosklerózy, a tým aj morbiditu či mortalitu na kardiovaskulárne ochorenia u pacientov s inzulínovým, teda metabolickým syndrómom. [3]

2.2.3 *Gestačný diabetes mellitus*

Gestačný diabetes mellitus (GDM), inak nazývaný aj tehotenský diabetes mellitus, sa radí medzi najčastejšie zdravotné problémy v tehotenstve. V tomto prípade sa jedná o intoleranciu glukózy, ktorá sa prejavuje hyperglykémiou rôznej závažnosti. Hyperglykémia sa prvýkrát zisťuje počas gravidity, ktorá je teda jej vyvolávajúcou príčinou. Počas tehotenstva nastávajú zmeny materského metabolizmu aj u zdravých žien. Medzi najčastejšie príčiny vzniku GDM patria hormonálne zmeny a taktiež vyššie nároky na metabolizmus v tomto období. V 24. – 28. týždni gravidity (obdobie druhého trimestru) nastáva zvýšená sekrécia antiinzulinárnych hormónov (humánný placentárny laktogén či kortizol), v dôsledku čoho dochádza k manifestácii inzulínovej intolerancie a GDM. Tehotenský diabetes mellitus môže nepriaznivo vplyvať na plod i matku. Matka je ohrozená vyšším výskytom infekcií, pôrodnými poraneniami či vyšším rizikom vzniku DM 2. typu v neskoršom veku po pôrode. Plod je ohrozený hypoglykémiou, hyperbilirubinémiou, zhoršenou popôrodnou adaptáciou a zvýšeným rizikom vývoja obezity alebo DM2 u detí. [1, 3, 4]

2.2.4 Ďalšie typy DM

Jednou zo špecifických foriem diabetu je latentný autoimunitný diabetes v dospelosti (Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood, LADA). V tomto prípade sa diabetes vyskytuje v dospelosti a je charakteristický prítomnosťou autoimunitných procesov, ktoré sa vyskytujú prevažne u detských a adolescentných diabetikov 1. typu. Príznaky u pacientov s týmto typom diabetu prichádzajú zväčša pomalšie, čo je charakteristické pre DM 2. typu. Hladiny glukózy v krvi stúpajú taktiež pomalšie ale nedochádza k viacnásobnému prekročeniu limitov pre hladiny cukru ako je to u diabetikov 1. typu. U pacientov s LADA nenachádzame typické príznaky non-inzulín-dependentného diabetu, ako je prítomnosť obezity a sprievodný vysoký krvný tlak či porucha metabolizmu tukov. Dospelý vek a pomalý rozvoj hyperglykémie prispievajú k evidovaniu pacienta ako diabetika 2. typu. Po istej dobe však nastáva zlyhanie účinku antidiabetík a pacient relatívne skoro nastupuje na podávanie inzulínu. V tomto štádiu je pravdepodobné že ide o typ LADA. [1, 5]

Samostatnú skupinu tvorí diabetes MODY (diabetes mellitus charakteru diabetu dospelých vzniknutý v mladosti, maturity-onset diabetes of the young). Tento špeciálny typ diabetu vznikol následkom geneticky podmieneného defektu beta-buniek pankreatických ostrovčekov. Jedná sa o autozomálne dedičné ochorenie podobné DM 2. typu, ale jedinci s MODY v dospelosti netrpia obezitou s inzulínovou rezistenciou. Určenie diagnózy sa opiera o pozitívnu rodinnú anamnézu. Zachovalá endogénna sekrécia inzulínu do 25. roku taktiež prispieva k určaniu diagnózy pacienta. [1, 2]

	DM1	DM2	LADA	MODY
vek	pod 25 rokov	nad 25 rokov (väčšinou viac ako 40 rokov)	nad 25 rokov	pod 25 rokov
prítomnosť rizikových faktorov*	nie	áno	nie	nie
dedičnosť	zriedka	polygénna	málokedy	monogénna
ketoacidóza	áno	niekedy	zriedka	nie
hyperglykémia ako prvotný prejav	áno	nie	nie	nie

Tabuľka 1 Hlavné typy diabetes mellitus a ich klinické príznaky. [6]

* Rizikové faktory: hypertenzia, hypertriglyceridémia, inzulínová rezistencia, znížené koncentrácie HDL cholesterolu, obezita

3. Vybrané komplikácie diabetes mellitus

3.1 Akútne komplikácie

3.1.1 Hypoglykémia

Pojem hypoglykémia je vo svojej podstate pojem biologický, ide však spravidla o patologický stav zníženej koncentrácie glukózy sprevádzaný humorálnymi, klinickými a ďalšími biochemickými prejavmi. Nejedná sa teda len o laboratórnu odchýlku, ale o stav, ktorý môže akútne ohroziť postihnutého jedinca. [7]

Koncentrácia glukózy je udržiavaná v úzkom rozmedzí systémom hormónov, ktoré majú regulačný vplyv. Hypoglykémia vzniká v dôsledku buď relatívnej alebo absolútnej prevahy inzulínu v priebehu terapie inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikmi. Pri poklese glykémie sú aktivovaní antagonisti inzulínu, ktorými sú glukagón, adrenalín, rastový hormón a taktiež kortizol. Tieto kontraregulačné hormóny vyrovnávajú hypoglykemické účinky inzulínu tým, že stimulujú glykogenolýzu. Hormony aktivujú aj uvoľňovanie mastných kyselín, ktoré slúžia ako energetický zdroj pre väčšinu tkanív, okrem mozgu. [1]

Vo väčšine nemocničných laboratórií je stanovená dolná hranica glykémie 3,8 mmol/l. O významnej klinickej hypoglykémii sa uvažuje pri plazmatickej koncentrácii glukózy značne nižšej, nezávisle od prítomnosti či neprítomnosti symptómov. Venózna plazmatická koncentrácia glukózy, ktorú meriame u zdravých jedincov po celonočnom hladovaní sa pohybuje spravidla v rozmedzí 3,3 až 6,0 mmol/l. Hodnoty medzi 2,5 až 3,3 mmol/l sa považujú u dospelých za hraničné. Hraničné alebo mierne znížené hodnoty sú sprevádzané nevoľnosťou alebo bolesťou hlavy. Pri aktivácii sympatoadrenálneho systému a zvýšenej sekrécii adrenalínu nastáva triaška, tachykardia a pocit hladu. [7]

3.1.2 Diabetická ketoacidóza

Diabetická ketoacidóza je akútna metabolická komplikácia najmä diabetu mellitu 1. typu, ktorá je vyvolaná nedostatkom inzulínu a zvýšenou produkciou hormónov s hyperglykemickým účinkom. Dochádza k zvýšenej novotvorbe glukózy v pečeni a obličkách a zníženej utilizácii glukózy v periférnych tkanivách. Tieto biochemické zmeny spôsobujú hyperglykémiu a zároveň zmeny osmolality v extracelulárnej tekutine. U diabetickej ketoacidózy taktiež nastáva nadmerné uvoľňovanie voľných mastných kyselín

(VMK) z tukového tkaniva do obehovej cirkulácie. V mitochondriálnych pečeňových bunkách sa VMK oxidujú β -oxidáciou na prebytočný acetylkoenzým A, ktorý nie je utilizovaný v citrátovom cykle. Z jeho molekúl vznikajú silné organické látky, ketolátky (acetoacetát a β -hydroxybutyrát). Podkladom pre vznik metabolickej acidózy je práve zvýšená tvorba ketolátok v pečeni. [1]

Prehlbujúca sa ketoacidóza sa prejavuje nevoľnosťou, zvracaním a pri neskorších prejavoch sa vyskytujú poruchy vedomia, ktoré môžu vyústiť až do kómy. Fyzikálnymi výšetreniami bolo u pacientov zistené acidotické (Kussmaulovo) dýchanie. Dôsledkom hyperglykémie je vystupňovaný pocit smädu či polyúria. [1]

3.1.3 Hyperglykemická hyperosmolárna kóma

Hyperglykemická (hyperosmolárna, neketogénna) kóma je akútnou komplikáciou hlavne non-dependentného diabetu. Hranica medzi diabetickou ketoacidózou a hyperglykemickou kómou nie je v klinickej praxi špecificky určená. Existuje mnoho hypotéz, v ktorých sa vysvetľuje absencia ketoacidózy u konkrétneho typu komplikácie, no tieto teórie nie sú všeobecne prijaté. Dochádza tu k výraznej hyperglykémii (viac než 50 mmol/l), ktorá je spôsobená relatívnym deficitom inzulínu a taktiež ku vyššej produkcii kontraregulačných hormónov. Medzi najčastejšie príčiny vzniku kómy sú stavy znemožňujúce pacientovi prijať dostatočné množstvo vody pri osmotickej diuréze s narastajúcou hyperglykémiou. Stav môže vzniknúť aj v dôsledku neprimeranej terapie alebo pri zárokoch ovplyvňujúcich osmolaritu krvi (napr. dialýza). [3]

Na hyperglykemický neketonický stav je treba myslieť vždy u dehydratovaných diabetikov s poruchou vedomia, ložiskovými neurologickými známkami či nejasným šokovým stavom. Mortalita je vysoká aj pri adekvátnej liečbe. Pacienti sú postihnutí akútnymi renálnymi zlyhaniami, závažnejšími arytmiami srdca a v dôsledku zvýšenej viskozity krvi aj trombotickými príhodami. [1]

3.1.4 Laktátová acidóza

Pri laktátovej acidóze (LA) sa jedná o stav metabolickej acidózy, ktorý je výsledkom zvýšenej kumulácie laktátu v organizme na podklade rôznych patologických stavov. U diabetikov dochádza najčastejšie ku klinicky významnému zvýšeniu laktacidémie na

podklade stavov spojených s tkanivovou hypoxiou. Hlavným činiteľom je v tomto smere výskyt makroangiopatických a mikroangiopatických komplikácií. Podľa vyvolávajúcich príčin sa LA delí na dva typy. Typ A, najčastejší, vzniká v dôsledku tkanivovej hypoperfúzie. Jedná sa buď o šok (hypovolemický, septický, kardiogénny), intoxikáciu CO, ťažkú anémiu či hypoxémiu a pod. Typ B vzniká buď pri hepatopatiách, malignitách, AIDS alebo pri otrave liekmi a toxínmi. Diagnózu potvrdzuje laboratórny nález pH krvi, ktorý často odpovedá hodnotám nižším než 6,9 mmol/l. Závažnejšie prípady sú sprevádzané koncentraciami laktátu v krvi nad 7 mmol/l (norma do 2 mmol/l). Klinické prejavy laktátovej acidózy odpovedajú prejavom metabolickej acidózy, diabetik pociťuje dušnosť, trpí nešpecifickými bolesťami brucha či poruchami vedomia. [1]

3.2 Chronické komplikácie

Chronické komplikácie diabetu mellitu sú spôsobené dlhodobou zvýšenou koncentraciou glukózy, pri ktorej nastáva zhoršovanie funkcie orgánov či tkanív a ich postupné zlyhanie. Komplikácie sa častejšie vyskytujú u diabetikov 2. typu, u ktorých na základe inzulínovej rezistencie vzniká rada metabolických zmien. Pri diabetickej mikroangiopatii dochádza ku zmenám v oblasti mikrocirkulácie (kapiláry, arterioly, vénuly). Mikroangiopatia je zodpovedná za rozvoj špecifických orgánových komplikácií diabetu – diabeticke retinopatie, nefropatie a čiastočne prispieva k rozvoju neuropatie. O diabetickej makroangiopatii hovoríme v prípade štruktúrnych zmien vo veľkých tepnách. Tieto zmeny sú zodpovedné za častejší výskyt ischemickej choroby srdca, dolných končatín či cievnych mozgových príhod u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi. [2, 3, 8]

3.2.1 Diabetická retinopatia

Diabetická retinopatia je typickou očnou komplikáciou diabetu mellitu, ktorá ohrozuje videnie a je najčastejšou príčinou slepoty u ľudí v produktívnom veku. V počiatkovej fáze komplikácie v dôsledku chronickej hyperglykémie zanikajú pericyty, ktoré obklopujú vrstvy endoteliálnych buniek kapiláry sietnice. V čase, kedy zanikajú pericyty, na podklade ďalších metabolických zmien nastáva zhrubnutie bazálnej membrány kapiláry. Vazodilatácia ciev sietnice vedie ku vzniku mikroaneurizmat, ktoré môžu praskať a spôsobovať intraretinálne hemoragie. Poškodené endoteliálne bunky majú zníženú fibrinolytickú a antitrombínovú aktivitu, čo spôsobuje vznik vaskulárnych mikrotrombov.

Ischemická sietnica uvoľňuje endoteliálny rastový faktor, ktorý vyvolá novotvorbu ciev. Novovytvorené cievy sú menej funkčné, praskajú a nastáva krvácanie do sklovca (hemoftalmus). V pokročilom štádiu môže dochádzať až k odchlípeniu sietnice. [1, 2, 3]

3.2.2 *Diabetická nefropatia*

Diabetická nefropatia je jedna z najväznejších mikrovaskulárnych komplikácií diabetu mellitu. Diabetická nefropatia prebieha v niekoľkých štádiách a jej progresia závisí od kompenzácie glykémie a krvného tlaku. Chronická komplikácia sa prejavuje mikroalbuminúriou, pri ktorej postupne dochádza ku závažnejšej proteiniúrii. Poškodené glomeruly podliehajú „reparačným“ procesom, ktorých následkom je fibrotizácia a nodulárna sklerotizácia glomerulov. Nodulárna interkapilárna glomeruloskleróza je najznámejším histologickým nálezom u diabetickej nefropatie. Postupný pokles funkcie nefrónov vedie k hyperfiltrácii, ktorá prispieva k progresii nefropatie do terminálneho renálneho zlyhania. Pri tomto pokročilom štádiu nefropatie je nutná hemodialyzačná liečba. [9]

3.2.3 *Diabetická neuropatia*

Diabetická neuropatia je heterogénne ochorenie, ktoré postihuje rôzne časti nervového systému. Chronickú komplikáciu definujeme ako nezápalové poškodenie funkcie a štruktúry periférnych somatických alebo autonómnych nervov. V dôsledku dlhodobej hyperglykémie dochádza k strate myelinizovaných a nemyelinizovaných axónov. Demyelinizácia axónu začína v Ranvierovom záreze, myelínová pochva sa zvrštuje, Schwannové bunky, ktoré sú súčasťou pochvy, obsahujú vakuoly a segmenty glykogénu. V pokročilom štádiu nastáva axonálna degenerácia. Axón sa postupne štiepi a rozpadá na radu fragmentov, čo má za následok spomalenie vodivosti vzruchu v motorických či senzorických nervoch. Klasifikácia diabetickej neuropatie nie je jednoduchá ani celkom jednotná. Senzitívne-motorická symetrická polyneuropatia je najčastejšou neuropatiou u diabetikov I. aj II. typu. Chronickou sekundárnou komplikáciou oboch typov je autonómna (vegetatívna) neuropatia, pri ktorej dominujú prejavy v určitom orgánovom systéme. [1, 2]

3.2.4 *Ischemická choroba srdca*

Ischemická choroba srdca je akútna alebo chronická srdcová dysfunkcia spôsobená nedostatočným krvným zásobením myokardu pri ochorení vencovitých tepien. Kombináciou patogenetických mechanizmov dochádza pri diabete k funkčným a morfológickým abnormalitám príslušného orgánu. Medzi faktory ovplyvňujúce diabetickú kardiomyopatiu patrí nadmerná akumulácia kolagénu, ktorá spôsobuje zníženú poddajnosť myokardu. Diastolická dysfunkcia je výsledkom akumulácie pokročilých produktov glykácie, ktoré spôsobujú zmeny vo vlastnostiach proteínov v mimobunkovej hmote. Znížená aktivita kalciovej pumpy v sarkoplazmatickom retikule myocytov spôsobuje poruchy kontraktility myokardu. Mortalita na ICHS je u diabetikov dvakrát až trikrát vyššia než u nediabetikov. Riziko úmrtia je ešte vyššie u diabetičiek. [8]

3.2.5 *Diabetická dyslipoproteinémia*

Dyslipoproteinémia (DLP) je porucha látkovej premeny plazmatických proteínov. Manifestuje sa zvýšením alebo znížením hladiny niektorej zložky lipoproteínového spektra a je spôsobená poruchou syntézy alebo odbúravania lipoproteínov. Inzulín hrá významnú rolu v regulácii metabolizmu plazmatických lipoproteínov a preto je u diabetikov veľmi vysoký výskyt dyslipoproteinémie. DLP a DM predstavujú 2 závažné nezávislé rizikové faktory aterosklerózy, ktorých súčasný vplyv zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a úmrtí. Abnormálne lipoproteínové spektrum sa vyskytuje omnoho častejšie u pacientov s DM 2. typu ako u diabetikov 1. typu. [37, 38, 39, 40]

4. Laboratórna diagnostika diabetes mellitus

Diabetes mellitus je závažné ochorenie z hľadiska možných komplikácií, ktoré skracujú diabetikom ich život. Nesmierne dôležitá je včasná diagnostika ochorenia. Odhaduje sa, že v súčasnosti 20 – 30% čerstvo diagnostikovaných pacientov s diabetom 2. typu trpia už neskorými komplikáciami diabetu. Pre správnu diagnostiku v laboratóriu je dôležitá nielen samotná analýza biologického vzorku, ale aj preanalytická a postanalytická fáza.

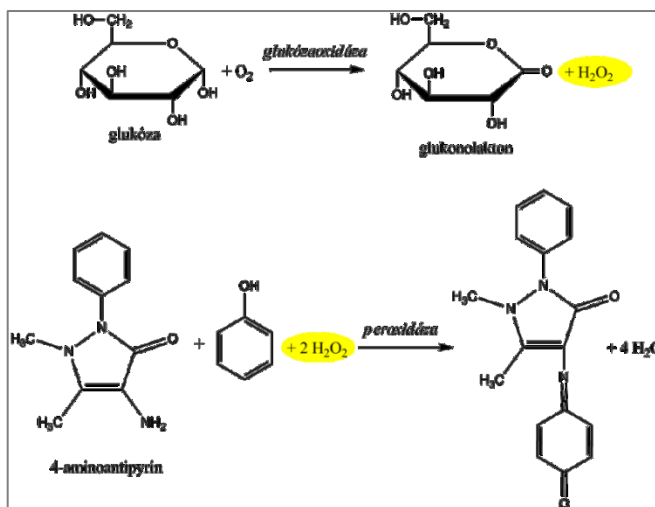
4.1 Stanovenie glukózy v plazme nalačno

Stanovenie koncentrácie glukózy v krvi je vyšetrením, ktoré poskytuje základné informácie o sacharidovom metabolizme. Pred laboratórnym vyšetrením glykémie nalačno je nutné dodržiavať štandardné podmienky pre jeho validitu. Odber sa vykonáva minimálne po 8 hodinovom hladovaní, pacient by nemal pred odberom vykonávať fyzickú aktivitu alebo fajčiť. Ku vzorke žilnej krvi sa ako antikoagulans pridáva sodná či draselná soľ EDTA a ako inhibítor glykolýzy fluorid sodný. Pre účinnú inhibíciu glykolýzy je nutná koncentrácia minimálne 2,5 mg NaF na 1 ml krvi. Nevýhodou fluoridu sodného je jeho pomalý nástup a z tohto dôvodu sa do odberovej nádobky pridáva vhodnejší citrát sodný, ktorý udrží pH krvi pod 5,9 a tým úplne potlačí glykolýzu. Vo vzorke je nutné najneskôr do 60 minút od odberu oddeliť krvné elementy od plazmy a to pomocou separačnej metódy, tzv. centrifugáciou. [10]

Na stanovenie koncentrácie glukózy sa používajú rôzne metódy. Jednou z najpoužívanejších metód je tzv. *Trinderova reakcia*. Priebeh tejto metódy je zobrazený na obr. 1. Prebieha oxidácia glukózy na D – glukonolakton a peroxid vodíku za prítomnosti enzýmu glukózaoxidázy (GOD). Vzniknutý peroxid vodíka sa využíva na oxidáciu niektorých aromatických diamínov alebo na oxidačnú kopuláciu 4-aminoantipyrínu s fenolom. Reakcia je katalyzovaná peroxidázou (POD). Vzniká chinonmonoiminové farbivo (červené farbivo), ktoré sa následne stanovuje spektrofotometricky pri 500 nm. [11]

Druhou najčastejšie používanou metódou pre stanovenie plazmatickej glukózy je *hexokinázová metóda*. Glukóza prítomná v analyzovanom vzorku je fosforylovaná v prítomnosti adenzíntrifosfátu (ATP) a horčíkových iontov za katalytického pôsobenia enzýmu hexokinázy (HK) na glukózu-6-fosfát a adenzíndifosfát (ADP). Vzniknutý produkt sa oxiduje v prítomnosti glukóza-6-fosfátdehydrogenázy na 6-fosfoglukonát. Súčasne

dochádza ku redukcii NADP^+ na $\text{NADPH} + \text{H}^+$, ktorých absorbciu meriame v UV oblasti pri 340 nm.



Obrázok 1 Princíp stanovenia plazmatickej glukózy pomocou Trinderovej reakcie. [12]

Ďalšou metódou na stanovenie glukózy v krvi je napríklad ampérometrické stanovenie glukózy, ktoré je založené na jej oxidácii, výsledkom čoho je redukcia kyslíka na peroxid vodíku a jeho úbytok sa stanovuje *Clarkovou elektródou*.

Stanovenie koncentrácie glukózy nalačno slúži ako nástroj pre určenie diagnózy diabetu mellitu, no taktiež napomáha vyhľadávanie osôb so zvýšeným rizikom vzniku DM. Zvýšené riziko vzniku diabetu je charakterizované v intervale hodnôt 5,6 – 7,0 mmol/l. Tento stav je označovaný ako Impaired Fasting Glucose (IFG), zvýšená koncentrácia glukózy nalačno, prípadne ako prediabetes. V takomto prípade musí byť diagnóza potvrdená (alebo vylúčená) pomocou orálneho glukózového tolerančného testu (oGTT). U pacientov vylučujeme DM, ak sú hodnoty koncentrácie glukózy v plazme nalačno nižšie alebo rovné hodnote 5,5 mmol/l. Referenčné rozmedzia po vyšetrení krvnej plazmy nalačno sú uvedené v tab. 2. [3]

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) nie je správne, aby sa diagnóza stanovovala len na základe jedného vyšetrenia glykémie. Pre jej potvrdenie je nutné vyšetrenia opakovať alebo preveriť prítomnosť klasických symptómov charakterizujúcich diabetes mellitus (smäd, polyúria, náhle chudnutie a pod.). Cieľom požiadaviek na opakované stanovenia je znížiť počet falošných diagnostických klasifikácií. [3]

Glykémia	Venózna plazma (mmol/l)
Diabetes mellitus (nutné potvrdiť opakovaným meraním)	≥ 7,0
Zvýšená koncentrácia nalačno (IFG)	5,6 – 6,9
Vylúčenie diabetes mellitus	≤ 5,5

Tabuľka 2 Rozhodovacie medze pre diagnostiku diabetes mellitus. [3]

4.2 Selfmonitoring glykémie

Selfmonitoring (sebakontrola) je neoddeliteľná súčasť života pacienta s diabetom mellitom. Podáva dôležité informácie o výskyte hyperglykémie či hypoglykémie v bežnom živote, ktoré nejde nahradiť inou metódou. Tento spôsob stanovenia glykémie sa rozvinul po zavedení glukometrov, ktoré umožňujú diabetikovi vykonať vyšetrenie kedykoľvek v priebehu dňa. Diabetici, ktorí vykonávajú selfmonitoring dosahujú lepšie výsledky kompenzácie DM než bez neho. Informácie o glykemických profiloch nahradili hodnotenia z časových zberov moču, ktoré sa používali k úpravám terapie inzulínom. [3]

Väčšina najmodernejších glukometrov používa tzv. elektrochemickú metódu, ktorá je založená na princípe merania elektrického prúdu vytváraného v testovacom prúžku. Prúd je priamo úmerný množstvu glukózy a vzniká pri oxidácii glukózy, ktorá je katalyzovaná enzýmom glukózaoxidázou. Základom novej metódy používanej pre niektoré glukometrové testovacie prúžky je reakcia katalyzovaná glukózodehydrogenázou. Miniaturizácia sa týka nielen glukometra, ale predovšetkým aj množstva krvi potrebného k stanoveniu. Objem krvi, ktorý je potrebný na vykonanie merania sa pohybuje v rozmedzí od 0,3 µl až po 10 µl. Rozsah glykémie merateľnej glukometrom sa obvykle pohybuje v rozmedzí 1,3 – 33,3 mmol/l. [13]

4.3 Glukózový tolerančný test

Orálny glukózový tolerančný test (oGTT) je funkčný záťažový test. Používa sa k diagnostike porúch metabolizmu glukózy v prípade, že diagnóza diabetes mellitus nie je jednoznačne potvrdená nálezom hodnôt glykémie v žilnej plazme nalačno vyšších než 7,0 mmol/l. Jedná sa o stavy prediabetu, ktorý je charakterizovaný hodnotami FPG v intervale 5,6 – 7,0 mmol/l. OGTT sa využíva pri diagnostike u asymptomatických pacientov, ktorí majú podozrenie na poruchu tolerancie glukózy z predošlých vyšetrení. Ich

hodnoty glykémie nalačno sú nižšie než 5,6 mmol/l. Test sa ďalej používa u jedincov so zvýšeným rizikom vzniku diabetu a u tehotných žien. [14, 15, 16]

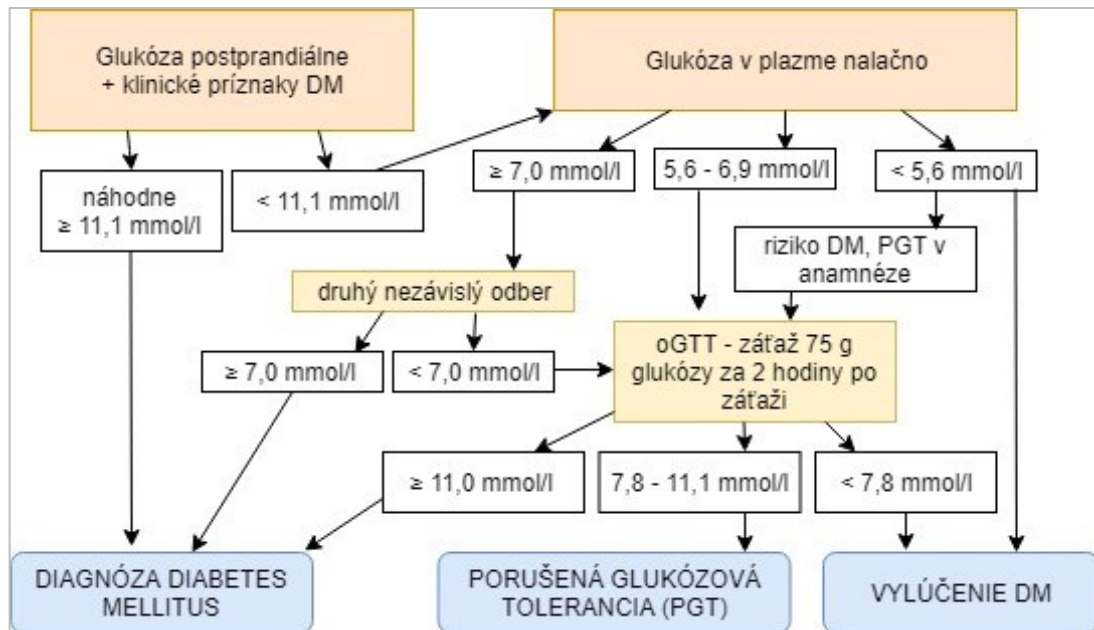
Ak bol pacient vystavený stresovému stavu (napríklad operácii, úrazu či intoxikácii), vyšetrenie sa vykonáva najmenej 6 týždňov po ňom. Pacient by nemal prijímať sacharidy minimálne 8 – 10 hodín pred vyšetrením. Tolerančný test začína stanovením glukózy nalačno. Nasleduje podanie glukózy. U dospelých ide o 75 g glukózy rozpustenej v 250 – 300 ml vody alebo v slabom čaji. Dospelým s nižšou hmotnosťou (pod 45 kg) a taktiež deťom sa podáva nižšie množstvo glukózy v 20% roztoku. Roztok sa musí vypíť najneskôr do 5 – 10 minút. Nedodržanie časového intervalu môže spôsobiť až 20% rozdiel vo výslednej koncentrácii glukózy v plazme. U dospelých pacientov sa odoberá vzorka krvi po 120 minútach, tento časový interval sa líši u tehotných žien. V priebehu testu je pacient vo fyzickom a duševnom klude, no môžu prichádzať nežiadúce účinky testu, ktorými sú napríklad bolesti hlavy, nauzea či zvracanie po podaní koncentrovaného roztoku glukózy. V tomto momente musí byť test prerušený. [10, 16]

Hodnoty glykémie v plazme sú po vyšetrení oGTT jednotlivo zaradené. V prípade, že sú hodnoty nižšie ako 7,8 mmol/l, jedná sa o normálnu glukózovú toleranciu a diagnostika DM pomocou oGTT je vylúčená. Diabetes mellitus je diagnostikovaný v prípade, že hodnoty glykémie sú po oGTT vyššie ako 11,0 mmol/l. Porušená glukózová tolerancia (PGT) je charakterizovaná hodnotami glykémie v plazme v intervale 7,8 – 11,0 mmol/l a odporúča sa, aby sa test po niekoľkých mesiacoch zopakoval. Algoritmus diagnostiky DM je prehľadne zobrazený na obr. 2. [10]

Diagnostika DM pomocou orálneho glukózového tolerančného testu prebieha rozdielne u tehotných žien. Test je stanovovaný v 24. – 28. týždni gravidity u všetkých tehotných žien, aj u vysoko rizikových žien, u ktorých bol v prvom trimestri test negatívny.

V roku 2013 WHO prijala nové diagnostické kritériá a sprísnila hodnotenie výsledkov. Test sa vykonáva rovnako ako u netehotných žien (teda záťažou 75 g glukózy p.o.), no hodnotenie je odlišné. Koncentrácia glukózy v plazme nalačno (FPG) by nemala presahovať hodnotu 5,5 mmol/l a dve hodiny po záťaži by nemala byť hodnota glykémie vyššia ako 7,7 mmol/l. V tehotenstve nerozlišujeme prediabetický stav a diagnóza gestačného diabetu mellitu je stanovená, ak jedna z uvedených hodnôt prekročí limit v priebehu vyšetrenia. Anamnéza GDM v predošlom tehotenstve, pôrodu veľkého plodu (nad 4000 g), výskytu

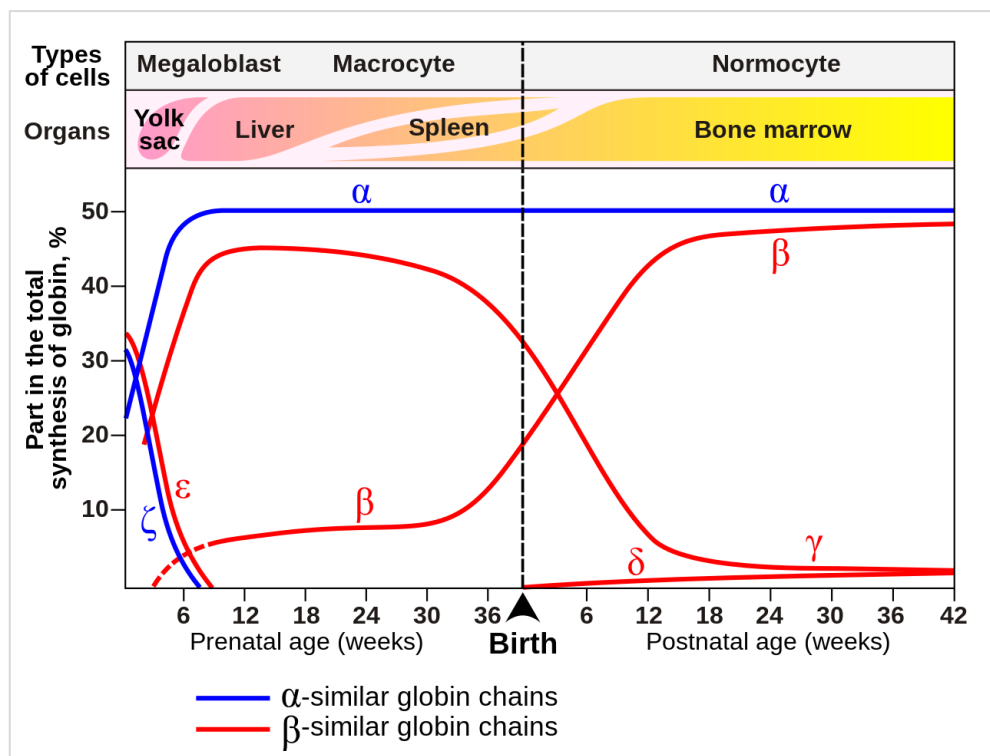
obezity alebo DM u príbuzných zvyšujú riziko vzniku gestačného diabetu mellitu. [10, 16, 17]



Obrázok 2 Algoritmus pre laboratórny screening diabetu mellitu u dospelých pacientov. [10]

4.4 Glykovaný hemoglobín HbA_{1c}

Hemoglobín je označovaný za najdôležitejšiu zložku červených krviniek. Jedná sa o červené krvné farbivo, ktoré zaujíma 35% objemu erytrocytov. Jeho hlavnou funkciou je transport kyslíka z pľúc do tkanív a transport CO₂ a protónov z periférnych tkanív do dýchacích orgánov. Po chemickej stránke vnímame hemoglobín ako tetramérny metaloproteín, ktorý sa skladá zo štyroch podjednotiek vzájomne spojených vodíkovými mostíkmi a iónovými väzbami. Tento tetramér je tvorený dvoma kratšími α podjednotkami (α_1 a α_2 , celkovo 141 AMK) a dvoma dlhšími β podjednotkami (β_1 a β_2 , celkovo 146 AMK). Na každú bielkovinovú časť (podjednotku) pripadá jedna prostetická skupina – hem, ktorá je uložená približne v strede podjednotky. Zmeny štruktúry hemoglobínu v priebehu ontogenézy sú zobrazené v grafe 1. [10, 15]

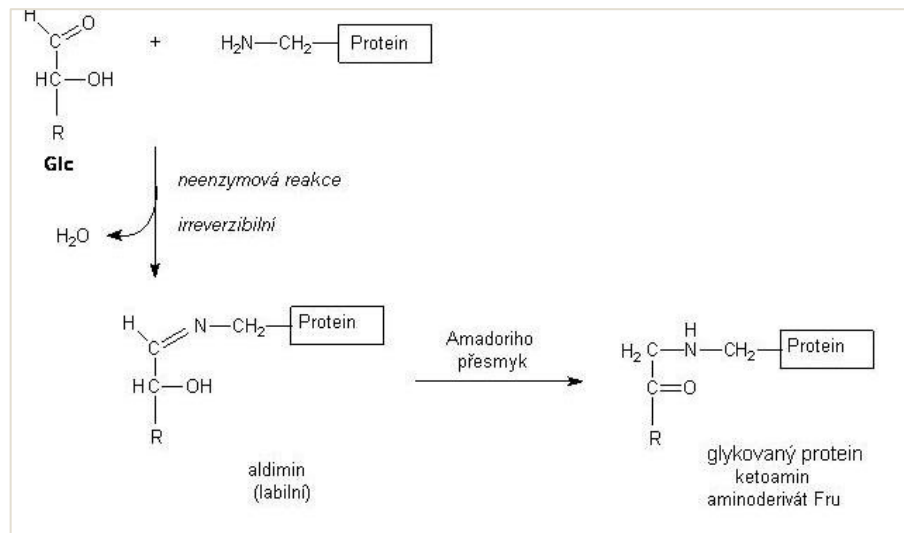


Graf 2 Hladiny podjednotiek hemoglobínu pred a po narodení. [19]

Počas prenatalného a postnatalného štádia vývinu sa štruktúra hemoglobínu v erythrocytoch mení. Zmena sa týka globínovej zložky, kedy dochádza k prestavbe reťazcov podjednotiek. V prenatalnom štádiu vývinu prebieha syntéza embryonálneho hemoglobínu, ktorý je označovaný ako Hb Gower. Tento embryonálny hemoglobín je zložený z dvoch zeta (ζ) a dvoch epsilon (ϵ) reťazcov, ktorých gény sú po narodení spomaľované a vo fetálnom období sa tvorí prevažne hemoglobín F (HbF). Skratka HbF je odvodená z latinského *fetus*, čiže plod. Fetálny hemoglobín sa skladá z dvoch alfa (α) a dvoch gama (γ) reťazcov a má vyššiu afinitu ku kyslíku ako hemoglobín u dospelých. Pri narodení obsahuje plod približne 70% HbF, no postupom času jeho koncentrácia klesá a zvyšuje sa hladina adultného hemoglobínu (HbA1). Hemoglobín dospelých je zložený z dvoch α a β podjednotiek, a zároveň prebieha syntéza HbA2, ktorý je tvorený dvomi α a δ podjednotkami, no zaujíma len 2% z celkového hemoglobínu u dospelých. [15, 18]

Hemoglobín u dospelých (HbA1) podlieha pri zvýšených hladinách glukózy v krvi glykácii za vzniku troch frakcií HbA_{1a}, HbA_{1b} a HbA_{1c}. Približne 80% celkového HbA1 tvorí frakcie HbA_{1c}, charakterizované prítomnosťou glukózy viazanej na terminálny valín v β -reťazci hemoglobínu. Priebeh tejto neenzymatickej reakcie je zobrazený na obr. 3. Čím

je hladina glukózy v krvi vyššia, tým je vyšší aj glykovaný hemoglobín. HbA_{1c} odráža priemernú glykémiu za posledné 2 – 3 mesiace, pričom odber krvi na vyšetrenie nie je viazaný stavom nalačno. Hodnota glykovaného hemoglobínu HbA_{1c} koreluje nielen s rizikom rozvoja mikrovaskulárnych komplikácií, ale aj kardiovaskulárnych komplikácií. [1, 3, 10, 15]



Obrázok 3 Neenzymová reakcia medzi hemoglobínom a glukózou v krvi – glykácia začína reakciou glukózy s aminoskupinou proteínu (Maillardova reakcia). To má za následok tvorbu nestabilnej Schiffovej zásady. Štruktúry Schiffovej zásady v priebehu niekoľkých týždňov ďalej prechádzajú na chemicky stabilnejšie Amadoriho produkty. Jedná sa o ireverzibilnú reakciu v organizme. [20]

U zdravého človeka, ktorý netrpí diabetom sa hodnoty HbA_{1c} pohybujú v rozmedzí 28 – 40 mmol/mol (2,8 – 4,0% podľa IFCC). Podozrenie na diagnózu cukrovky vzniká pri hodnotách 39 – 46 mmol/mol (3,9 – 4,6%) a pre diagnostiku DM sú rozhodujúce hodnoty nad 47 mmol/mol (nad 4,7% podľa IFCC). Medzi analytické metódy, ktoré slúžia na stanovenie glykovaného hemoglobínu patrí vysokoúčinná kvapalinová chromatografia, ionto-výmenná chromatografia alebo elektroforetické metódy. [1, 15]

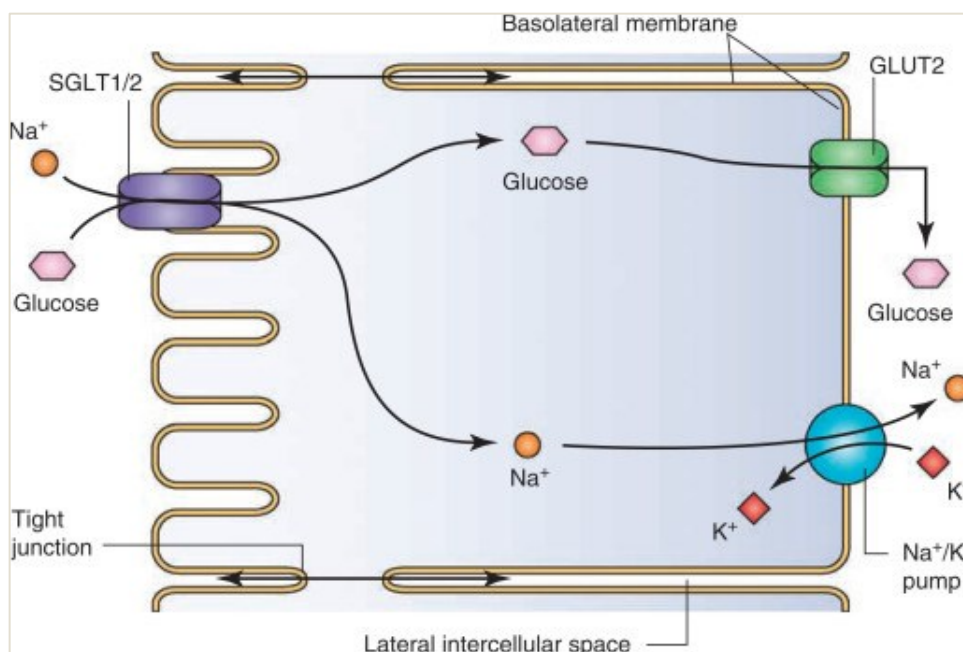
Metóda diagnostiky diabetes mellitus pomocou glykovaného hemoglobínu môže byť ovplyvnená viacerými faktormi, výsledkom ktorých sú falošne negatívne výsledky. Falošné výsledky vznikajú napríklad v prípade prítomnosti anémie, ktorá je spôsobená buď zvýšenou deštrukciou či zníženou tvorbou erytrocytov alebo v dôsledku akútnych alebo chronických strát krvi. Falošne vysoké či nízke hodnoty glykovaného hemoglobínu nachádzame aj pri

výskytu hemoglobínopatie, pri ktorej dochádza k patologickej prestavbe reťazcov hemoglobínu. Poruchy lipidového metabolizmu alebo zlyhávajúce obličky a vysoké hodnoty bilirubínu taktiež negatívne ovplyvňujú výsledky merania. „Vzhľadom na všetky tieto úskalia sa podľa súčasných názorov WHO/IDF z roku 2006 HbA_{1c} zatiaľ nepokladá za štandardný diagnostický test pre DM a súvisiacich porúch glukózovej homeostázy.“ [1]

4.5 Koncentrácia glukózy v moči

Glykozúria je stav, kedy je glukóza prítomná v moči vo vyšších množstvách než normálne. Za normálnych okolností moč glukózu neobsahuje, pretože nefróny obličiek sú schopné efektívne čerpať glukózu z primárneho moču späť do krvi. V prípade, že hodnoty glykémie prekročia tzv. obličkový prah pre glukózu (jedná sa o hodnoty vyššie ako 10 mmol/l), prekročí sa kapacita tubulárnej resorpcie a glukóza prechádza do moču. Denné straty glukózy močom väčšie než 0,72 mmol/l označujeme ako glykozúriu. Tento patologický stav je najčastejším nálezom vedúcim na odhalenie diabetes mellitus. [3]

Primárny moč vzniká ultrafiltráciou krvnej plazmy cez stenu glomerulu do močového priestoru obličkového telieska. Glukóza filtrovaná do primárneho moču z plazmy sa v proximálnych tubuloch obličiek spätne resorbujú do krvi, ktorá tečie v kapilárnej sieti obklopujúcej proximálny tubulus. Glukóza je resorbovaná do krvi symportom s Na⁺ pomocou spoločného prenášača (SGLT), ktorý sa nachádza v tubulárnej membráne. Glukóza je na základe difúzie transportovaná z buniek proximálneho telieska do krvi pomocou GLUT prenášačov, na ktoré sa naviaže nekovalentnou väzbou. Sodné kationy sú transportované do krvi prostredníctvom transportéru Na⁺/K⁺-ATPázy, pri ktorom sa spotrebuje energia vo forme ATP. Jedná sa teda o sekundárny aktívny transport, kedy energia ATP nie je využívaná v priebehu prenosu glukózy, ale pri prenose sodných kationov. Vzniká tu koncentračný alebo elektrochemický gradient, ktorý predstavuje hybnú silu pre prenos glukózy pomocou jej prenášačov (SGLT1, SGLT2). Proces reabsorpcie glukózy je znázornený na obr. 4. [21, 22]



Obrázok 4 Reabsorpcia glukózy z glomerulárneho filtrátu cez epiteliálnu bunku proximálneho tubulu do krvi. [23]

Z vyššie uvedeného textu vyplýva, že pokiaľ sa glukóza v primárnom moči dostane do Henleho kľučky a následne do ďalších častí kanálíku (teda sa neresorbuje v proximálnom tubule), objaví sa následne v moči. Môže k tomu dôjsť v prípade, že hodnoty glykémie prekročia spomínaný obličkový prah a sodno-draselná pumpa (Na^+/K^+ -ATPáza) „nestíha“ prečerpávať sodné kationy potrebné pre symport s glukózou. Jedná sa o hyperglykemickú glykozúriu, ktorá je typickým nálezom pri diagnostike diabetes mellitus. [22]

Ďalšou príčinou zvýšených strát glukózy močom je porucha resorpcie glukózy v proximálnych tubuloch, pri ktorej nie je zvýšená koncentrácia glukózy v krvi. Jedná sa o normoglykemickú renálnu glykozúriu, ktorá môže byť vrodená či získaná. Väčšina pacientov s renálnou glykozúriou má mutácie v géne pre SGLT2 lokalizovanom na chromozóme 16p11. Produkt génu je nízko afinitný prenášač, ktorý je schopný prenášať glukózu ale nie galaktózu. Dôvodom získanej formy tohto ochorenia je buď toxické alebo zápalové poškodenie obličiek, ktoré taktiež postihuje funkciu proximálnych tubulov.

Fyziologicky sa glykozúria zvyšuje v tehotenstve, kedy sa znižuje obličkový prah pre glukózu. Najvyššie hodnoty glukózy v moči sú dosiahnuté v poslednom trimestri. [24]

Stanovenie glukózy v moči nepatrí medzi základné biochemické parametre používané pre diagnózu a sledovanie DM. Vďaka prítomnosti určitých látok v moči môže byť výsledok falošne ovplyvnený. Odberový moč je nevyhnutné uchovávať pri 4 – 8°C, aby nedošlo ku bakteriálnej kontaminácii materiálu. Pri diagnostickom stanovení prúžkom môžu silne redukujúce látky (ako napríklad kyselina askorbová užívaná vo vysokých dávkach) spôsobovať falošne negatívne výsledky. V takomto prípade je vhodné, aby pacient vynechal askorbát aspoň 16 hodín pred vyšetrením. Látky so silne oxidačnými účinkami (ako napríklad chloramín, ktorý sa používa pri dekontaminácii odberových nádob) môžu spôsobovať falošne pozitívne reakcie. Stanovenie glykozúrie pomocou diagnostických prúžkov je založené na princípe enzýmových reakcií s glukózooxidázou a peroxidázou, rovnako ako aj pri stanovení glykémie v plazme nalačno. Ku stanoveniu hladiny glukózy v moči používame aj nešpecifické chemické reakcie, ktoré sú pozitívne nielen pre glukózu, ale aj ďalšie redukujúce sacharidy. Samotná glykozúria však nie je dostatočujúca pri stanovení diabetes mellitus. Nasleduje stanovenie glykémie, v niektorých prípadoch je nutné vykonať oGTT. [3, 22]

4.6 Albumín v moči ako nástroj včasnej detekcie diabetickej nefropatie

Kvantitatívne stanovenie výdaja albumínu močom patrí medzi základné metódy, ktoré poukazujú na generalizovanú cievnu hyperpermeabilitu. Pretrvávajúca prítomnosť albumínu v moči je prejavom patologických procesov, ktoré poškodzujú cievny systém. Procesy signalizujú rozvoj ochorení akými sú diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, hypertenzia a taktiež kardiovaskulárne ochorenia. [10]

Albumín je jeden zo sérových proteínov, ktorý tvorí približne 60% všetkých plazmatických bielkovín. Jeho hlavnou funkciou je transport rôznych látok krvou (MK, minerály, lieky) a podieľa sa na udržovaní stáleho vnútorného prostredia organizmu (udržiava onkotický tlak v plazme). Sérová bielkovina slúži ako zdroj aminokyselín, obzvlášť esenciálnych aminokyselín pre rôzne tkanivá a vytvára proteínovú rezervu pre organizmus.

U zdravých osôb sa bielkoviny vyskytujú v moči len v minimálnom množstve. Molekula albumínu odpovedá veľkosti pórov v glomerulárnej membráne a preto sa u zdravých osôb prakticky nefiltruje do primárneho moču. V prípade, že sa albumín dostane do primárneho ultrafiltrátu, v proximálnych tubuloch je spätne resorbovaný do krvných kapilár obklopujúcich tubulus. Za fyziologických podmienok sa do moču dostávajú len

stopové množstvá albumínu. Močová exkrécia albumínu nepresahuje 30 mg za deň (tj. 20 µg/min), no tieto hodnoty sa môžu meniť v dôsledku rôznych okolností. Mikroalbuminúria je označenie pre patologický stav, pri ktorom sa zvyšuje množstvo albumínu v moči. Nález mikroalbuminúrie je typický pre diabetickú nefropatiu, vyššie hodnoty (väčšie než 200 µg/min) sú prítomné pri ďalšej progresii nefropatie (štádium klinickej nefropatie). Hodnoty albuminúrie namerané biochemickými vyšetreniami sú znázornené v tab. 4. [25]

Albuminúria		
	mg/24 hod	µg/min
norma	< 30	< 20
mikroalbuminúria	30 - 300	20 – 200
makroalbuminúria	> 300	> 200

Tabuľka 3 Albuminúria podľa výsledkov z biochemických vyšetrení. [26]

Albuminúria sa stanovuje pomocou imunochemických vyšetrení. Prítomnosť mikroalbuminúrie u diabetikov 2. typu je obrazom globálnej vaskulárnej poruchy a nielen nefropatiou. Albumín sa stanovuje v odbernom moči, najčastejšie v dobe nočného klľudu, čo vyžaduje nielen presný zber moču, ale aj udanie časového intervalu, v akom čase bol moč odobraný. Druhou možnosťou je stanovenie analytu v prvej ranej vzorke moču súčasne s kreatinínom. V tomto prípade sa albuminúria vyjadří ako pomer ku kreatinínu. Fyziologicky sa tento index pohybuje okolo 2,8 – 22,8 g albumínu na 1 mol kreatinínu. U diabetických pacientov sa stanovuje albuminúria jedenkrát za rok. Stanovenie nie je vhodné, pokiaľ má pacient aktívnu uroinfekciu. Hodnoty albumínu stúpajú v priebehu tehotenstva a po pôrode hodnoty výrazne klesajú. [26]

4.7 Koncentrácia ketolátok v moči a krvi

Vznik ketolátok je podmienený nedostatkom glukózy v bunkách. Príčinou vzniku tohto stavu je buď znížená hladina glukózy v krvi alebo nedostatok inzulínu, vďaka ktorému glukóza nie je schopná dostať sa do bunky. Namiesto cukru sú ako zdroj energie spracovávané tuky a zároveň pri tomto procese vznikajú ako odpadové produkty ketolátky.

Nahromadením týchto odpadových látok dochádza k okysleniu organizmu (acidóze), pri väčšom nahromadení u pacienta s diabetom mellitom sa rozvíja tzv. diabetická ketoacidóza (viď kapitola 3.1.2). Ketolátky vytvorené v bunkách sa dostávajú do krvi a následne sú vylučované močom. Ich stanovenie má význam pri diagnóze tejto akútnej komplikácii diabetu mellitu.

Stanovenie ketonúrie (ketolátok v moči) sa vykonáva pomocou testovacích vizuálnych prúžkov. Hodnotenie je semikvantitatívne, pri ktorom prúžok mení farbu. Jedná sa len o orientačné stanovenie, ktoré určuje aké boli hladiny ketolátok v krvi pred 2 – 4 hodinami. Diagnostická metóda môže byť ovplyvnená aj príjmom tekutín (riedky alebo hustý moč), čo výrazne prispieva k vzniku falošne pozitívnych či negatívnych výsledkov. Ďalšou nevýhodou prúžkov je aj fakt, že sú schopné detekovať len kyselinu acetoctovú a acetón, nie však β -hydroxybutyrát, ktorý najlepšie vypovedá o rozvíjajúcej sa ketoacidóze. [3, 15]

Zavedenie nových prúžkových detektorov umožňuje (podobne ako v prípade glykémie na glukometroch), kvantitatívne stanoviť ketolátky v krvi. Jedná sa o jednoduchú a presnú metódu testovania, ktorá stanovuje hladiny β -hydroxybutyrátu, čiže dominantnú ketolátku v krvi. Meranie určuje aktuálne hladiny ketolátok v cirkulácii a nie je ovplyvnené úrovňou príjmu tekutín (v prípade že nie je prítomná ťažká dehydratácia). Fyziologickými hodnotami ketolátok v krvi sú hodnoty pod 0,6 mmol/l. Výrazná ketonémia, pri ktorej stúpa riziko vzniku diabetickéj ketoacidózy, je diagnostikovaná v prípade, že hodnoty ketolátok sú vyššie ako 1,5 mmol/l. Diabetická ketoacidóza, ktorá je typická svojimi charakteristickými príznakmi, je potvrdená koncentraciami ketolátok v krvi vyššími ako 3,0 mmol/l. [27]

Hladiny ketolátok v krvi a moči sa kontrolujú pri diabetických pacientoch, u ktorých nachádzame zvýšené hladiny glukózy v krvi (nad 16,7 mmol/l) a sú prítomné známky hyperglykémie (časté močenie, zvýšený smäd, chudnutie, únava). Hladiny sú kontrolované taktiež pri výskyte klinických symptómov diabetickéj ketoacidózy, pri zvracaní, po veľkej fyzickej námahe. Medzi rizikových pacientov patria aj tehotné diabetičky, u ktorých zvýšené metabolické nároky zvyšujú riziko vzniku diabetickéj ketoacidózy. [27]

4.8 C-peptid

Ďalšou metódou, ktorá sa využíva a nie je súčasťou bežného diagnostického ani monitorovacieho postupu pri určovaní DM, je stanovenie koncentrácie C-peptidu v ľudskom

sére. Diagnostické vyšetrenie sa vykonáva pri podozrení na zanikajúcu syntézu inzulínu v β -bunkách pankreasu u diabetikov 2. typu, u ktorých sa rozhoduje o terapii inzulínom. [28]

Gén pre inzulín je lokalizovaný na krátkom ramienku 11. chromozómu a jeho expresiou vzniká inzulín. Prvým krokom v biosyntéze inzulínu je tvorba preproinzulínu, ktorý je stimulovaný predovšetkým glukózou cez inkretíny (hormóny vylučované enterokrinnými bunkami). Preproinzulín je účinkom proteáz v endoplazmatickom retikule premieňaný na proinzulín, ktorý je tvorený inzulínovými reťazcami A a B. Reťazce sú navzájom spojené spojovacím mostíkom, tzv. C-peptidom. Účinkom špecifických enzýmov sa proinzulín štiepi na C-peptid a inzulín, ktoré sú vylučované do obehu v identickom množstve. Sérová koncentrácia C-peptidu odpovedá koncentrácii endogénneho inzulínu. Enzymatické štiepenie prebieha v sekrečných granulách β -buniek pankreatu. C-peptid pretrváva v periférnom obehu v priemere 11 minút, len približne 12% z celkového C-peptidu je zachytávaných v pečeni a zvyšok je vylučovaný prostredníctvom obličiek do moču. [29]

Štruktúra C-peptidu bola rozpoznaná v roku 1967, kedy bol považovaný len za marker sekrécie inzulínu. V posledných rokoch sú v popredí okrem diagnostického využitia aj jeho endogénne účinky. C-peptid je schopný viazať sa na membrány rôznych buniek, indukuje génovú expresiu a ovplyvňuje produkciu rastových hormónov. C-peptid významne ovplyvňuje stupeň a mieru rozvoja cievnych a nervových zmien v tkanivách. Zdá sa, že spájací peptid je na jednej strane markerom škodlivej hyperinzulinémie, a na druhej strane je ochranným faktorom ciev a nervov pred negatívnym účinkom hyperinzulinémie a hyperglykémie. [28, 30]

Stanovenie C-peptidu, oproti inzulínu, poskytuje spoľahlivejšie a presnejšie informácie o sekrécii β -buniek pankreasu. Sérové hladiny spojovacieho peptidu sú nezávislé na podávaní exogénneho inzulínu a taktiež neinterferujú s autoprotilátkami, ktoré sú proti nemu vytvárané. Vyšetrenie sa vykonáva pomocou RIA metódy, ktorej základom je imunochemická reakcia antigénu so špecifickou protilátkou v prítomnosti vhodnej rádioaktívne značenej zlúčeniny, ktorá slúži ako rádioindikátor. Využíva sa aj ELISA metóda, ktorá slúži na kvantitatívne stanovenie rôznych antigénov. Existujú 3 možnosti stanovenia hladiny C-peptidu v krvi. Prvou možnosťou je vyšetrenie bazálnej hladiny C-peptidu nalačno a následne za 6 minút po stimulácii glukagónom, ktorý sa aplikuje vnútrožilne v množstve 1 mg. Fyziologické hodnoty C-peptidu nalačno sa pohybujú v rozmedzí 600 pmol/l a vyššie, no po vnútrožilnej aplikácii glukagónu by mali tieto hodnoty stúpnuť aspoň na dvojnásobok (1200 pmol/l a viac). Ďalšou možnosťou je odber krvi

nalačno a za 60 minút po štandardných raňajkách, ktoré má pacient vopred presne definované. Poslednou možnosťou sledovania hladiny C-peptidu v krvi je vyšetrenie C-peptidu v rámci oGTT, pri ktorom sa sledujú hladiny v niekoľkých časových intervaloch (po 30., 45., 90. a 180. minúte). Stanovenie hladiny spojovacieho peptidu môže ovplyvňovať významná hyperglykémia, renálna insuficiencia so zníženou clearance kreatinínu, pri ktorej zostáva C-peptid dlhšie v obehu. Pred vyšetrením je nutný 6-hodinový kľudový režim bez per os príjmu a v neposlednom rade má vplyv pri vyšetrení aj presné zloženie definovaných raňajok. [30]

Diagnostika C-peptidu sa používa pre klasifikáciu typu diabetu v prípade, že klinický priebeh ochorenia nie je určujúci. Pacienti s diabetom mellitom 1. typu majú nízke hodnoty C-peptidu v dôsledku zníženej funkcie β -buniek pankreasu (ak sa nejedná o obdobie manifestácie, kedy môžu byť hodnoty ešte v norme). V opačnom prípade, u pacientov s diabetom mellitom 2. typu sú prítomné buď normálne alebo až zvýšené koncentrácie C-peptidu. Výsledky sú odrazom vyššieho množstva inzulínu, voči ktorému sú tieto tkanivá relatívne menej citlivé. Stanovenie tak buď potvrdzuje alebo vylučuje zanikajúcu syntézu v β -bunkách podžalúdkovej žľazy. [30]

4.9 Vyšetrenie parametrov autoimunity

Stanovenie koncentrácie niektorých protilátok nepatrí všeobecne k vyšetreniam sacharidového metabolizmu. Určenie koncentrácie protilátok môže byť špecifické pre konkrétny typ diabetu mellitu. Ako už bolo zmienené, diabetes mellitus 1. typu je podmienený autoimunitným procesom, ktorý vedie ku zániku β -buniek pankreatu. Tento dej je charakteristický prítomnosťou protilátok, ktoré je možné určiť ešte pred stanovením diagnózy diabetu. Na stanovenie protilátok sa používajú rádioimunoanalytické metódy, ktoré sú vhodnejšie ako ELISA metódy. [26]

Vyšetrenie protilátok je v klinickej praxi indikované hlavne pri podozrení na latentný autoimunitný diabetes mellitus u dospelých (LADA). Na základe pozitívneho dôkazu protilátok zaradujeme konkrétne ochorenie ku diabetu 1. typu, no zároveň je u týchto pacientov potrebná liečba inzulínom. Negatívny účinok diagnostických testov však nevylučuje prítomnosť diabetu 1. typu, ktorý je označovaný ako tzv. idiopatický typ. [26]

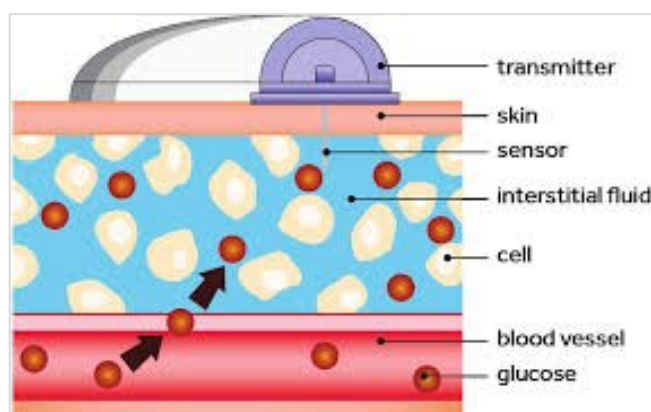
4.10 Genetickí ukazovatelia pri monogénnej forme diabetes mellitus

Monogénne podmienený diabetes mellitus je charakterizovaný genetickou odchýlkou v jedinom géne. Najčastejšou formou je diabetes mellitus dospelých so včasným začiatkom (MODY) a autozomálne dominantnou dedičnosťou. Monogénny diabetes je jedinou formou diabetu, pre ktorú existuje jednoznačný diagnostický test. Diagnostika sa uskutočňuje na špecializovaných pracoviskách molekulárnej genetiky, kde na základe vyšetrení sú presne stanovované genetické poruchy, a taktiež navrhnuté aj príslušné liečebné opatrenia. [26, 31]

4.11 Monitorovanie glukózy pomocou FreeStyle Libre

Systém sledovania hladiny glukózy sa stáva čoraz populárnejším u ľudí s DM 1. typu použitím nového systému FreeStyle Libre (FSL). Systém bol na trh uvedený v roku 2014 vo Švédsku. Jedná sa o celosvetovo prvý systém pre okamžité monitorovanie hladiny glukózy v intersticiálnej tekutine (ISF) metódou *flash glucose monitoring*. [32, 33]

Intersticiálna tekutina obklopuje bunky a živí ich živinami vrátane glukózy. Do podkožného tkaniva, ktoré je lokalizované tesne pod hornou vrstvou pokožky (dermis), sú vložené vlákna (5 mm pod kožou) na meranie glukózy v ISF. Toto subkutánne tkanivo obsahuje glukózu transportovanú z krvných kapilár. Hladiny glukózy v ISF pozorne sledujú hladinu glukózy v krvi aj keď s malým časovým oneskorením, ktoré sa odhaduje na časový interval 5 – 10 minút. Senzory sú však kalibrované a navrhnuté tak, aby výsledky snímania glukózy v ISF boli porovnateľné s výsledkami glukózy v krvi. Výsledok senzorickej intersticiálnej tekutiny však nemusí byť vždy rovnaký ako výsledok glukózy v krvi získaný v podobnom čase. Rozdiely v hodnotách glukózy medzi ISF a kapilárnou krvou sa môžu pozorovať v časoch rýchlej zmeny krvnej glukózy, napríklad po jedle, dávkovaní inzulínu či pri cvičení. Ťažká dehydratácia a nadmerná strata vody môžu tiež spôsobovať nepresné výsledky. Aplikovaný senzor v intersticiálnej tekutine môžeme vidieť na obr. 5. [34]



Obrázok 5 Meranie hladiny glukózy v intersticiárnej tekutine pomocou FreeStyle Libre senzoru. [35]

Hodnoty koncentrácie glukózy si pacient môže merať rýchlo a bezbolestne pomocou čítačky, pričom nemusí vykonať odber krvi z prstu a použiť testovacie prúžky s glukometrom. Pomocou dvojtyždňového senzoru, ktorý je umiestnený v hornej zadnej časti ramena a malej čítačky, môže pacient merať hodnotu koncentrácie glukózy kdekoľvek a kedykoľvek. [34]

Pacient si na čítačke nastaví cieľové rozmedzie hodnôt koncentrácie glukózy, ktoré je následne zobrazené v grafoch na obrazovke čítačky a umožňuje nám vidieť, kedy sa pacientove hodnoty pohybovali v tomto cieľovom rozmedzí. Podstatným krokom pri každej aplikácii senzoru je dezinfekcia konkrétneho miesta. Meranie koncentrácie glukózy prebieha priložením čítačky ku senzoru vo vzdialenosti 4 cm. Po zmeraní sa na obrazovke čítačky zobrazí aktuálna hodnota glykémie a graf, ktorý zachytáva všetky namerané hodnoty a zobrazuje najnovšie údaje za posledných 8 hodín. Používanie tohto systému je jednoduché a efektívne. Medzi ďalšie výhody FreeStyle Libre systému patrí aj automatické ukladanie dát a jeho vodeodolnosť a možnosť merania koncentrácie glukózy aj cez odev. [34]

4.12 Stanovenie hladiny lipoproteínov a cholesterolu v krvi

Plazmatické lipoproteíny sú makromolekulové komplexy, ktorých funkciou je riadený a regulovaný transport vo vode nerozpustných tukov v krvi do veľkého množstva tkanív a buniek. Jedná sa o sférické partikuly, ktoré sa skladajú z nepolárneho centrálného jadra

(TAG a estery cholesterolu) a polárnej povrchovej vrstvy zloženej z fosfolipidov, voľného cholesterolu a apolipoproteínov. Väčšina tkanív má len obmedzenú schopnosť uskladňovať cholesterol a triacylglyceroly a preto majú k dispozícii spätnoväzbový systém, ktorý nedovoľuje vstup lipidov do bunky v prípade, že má bunka dostatok vlastných zásob. Na druhej strane organizmus nemá spätnoväzbový systém, ktorý by inhiboval absorpciu tukov zo stravy a preto lipidy, ktoré nie sú využité v tkanivách, cirkulujú v krvi v nadmernej koncentrácii a spôsobujú vznik aterosklerózy. [1, 36, 37, 38]

Laboratórna diagnostika je základnou metódou pri stanovení diagnózy DLP. Odber krvi sa musí robiť za štandardných podmienok nalačno (nejesť minimálne 12 hodín pred odberom). Vzhľadom na biologickú variabilitu koncentrácie lipoproteínov treba určovať diagnózu diabetickej dyslipoproteinémie na základe dvoch odberov vykonaných v rozmedzí 1 – 8 týždňov.

V lipidovom spektre dominuje väčšinou hypertriacylglycerolémia (v rozsahu 1,7 – 4,5 mmol/l) so zníženými hladinami cholesterolu o vysokej hustote (HDL). Hladiny cholesterolu o nízkej hustote (LDL) sú väčšinou v norme, ale je tu zastúpený väčší podiel malých denzných LDL partikulí, ktoré sú aterogénne a tým zvyšujú riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Cieľové hladiny lipidov u diabetikov sú znázornené v tab. 4. [1]

Lipidy	Cieľové hodnoty
celkový cholesterol	< 5,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3,0 mmol/l
HDL-cholesterol	> 1,0 mmol/l
triacylglyceroly	< 2,0 mmol/l

Tabuľka 4 Cieľové hodnoty sérových lipidov u diabetikov. [1]

5. Záver

Diabetes mellitus je civilizačné ochorenie, ktorého výskyt dosiahol v súčasnosti pandemický charakter. Predispozičné gény k inzulínovej rezistencii, obezite a diabetes mellitus 2. typu sa objavovali už v prehistorickom období. K vzniku tejto metabolickej choroby prispieva dlhodobý nadbytočný príjem energie, nedostatočná fyzická aktivita, hypertenzia, obezita a rada ďalších dôsledkov nezdravého zdravotného štýlu.

V mojej práci som sa snažila poukázať na dôležitosť vykonávania diagnostiky a sprehľadniť hlavné laboratórne metódy, ktoré sa využívajú pri diagnostike tohto chronického ochorenia. Správna diagnostika ochorenia zvyšuje kvalitu života a významne pacientom predlžuje dĺžku života. Neskoro alebo nesprávne diagnostikovaný diabetes mellitus vedie k vzniku chronických komplikácií, ktoré výrazne zhoršujú zdravotný stav pacienta a často bývajú príčinou predčasných úmrtí mnohých diabetikov.

6. Zoznam použitých skratiek

ADP	adenozíndifosfát
AMK	aminokyselina
ATP	adenozíntrifosfát
CO ₂	oxid uhličitý
DLP	dyslipoproteinémia
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus 1. typu
DM2	diabetes mellitus 2. typu
EDTA	etyléndiamíntetraoctová kyselina
FPG	koncentrácia glukózy v plazme nalačno (fasting plasma glucose)
FSL	FreeStyle Libre
GDM	gestačný diabetes mellitus
GLUT	prenášač glukózy (glucose transporter)
GOD	glukózaoxidáza
HbA	hemoglobín dospelých (adult hemoglobin)
HbF	fetálny hemoglobín
HK	hexokináza
HDL	cholesterol o vysokej hustote (high density lipoproteins)
ICHS	ischemická choroba srdca
ISF	intersticiálna tekutina (interstitial fluid)
ID	inzulínový deficit
IDDM	inzulín-dependenčný diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes mellitus)
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IFG	zvýšená koncentrácia glukózy nalačno (Impaired Fasting Glucose)
IR	inzulínová rezistencia
LA	laktátová acidóza
LADA	latentný autoimunitný diabetes dospelých (latent autoimmune diabetes in adults)

LDL	cholesterol o nízkej hustote (low density lipoproteins)
MHC	hlavný histokompatibilný komplex (the major histocompatibility complex)
MODY	diabetes dospelých vzniknutý v mladosti (maturity-onset diabetes of the young)
NADP ⁺	nikotínamidadenín-dinukleotidfosfát
NADPH+H ⁺	redukovaná forma nikotínamidadenín-dinukleotidfosfátu
NaF	fluorid sodný
NIDDM	non-inzulín-dependenčný diabetes mellitus (non-insulin-dependent diabetes mellitus)
oGTT	orálny glukózový tolerančný test
PGT	porušená glukózová tolerancia
POD	peroxidáza
SGLT1, 2	sodík glukózový kontransportér (sodium-dependent glucose cotransporter)
TAG	triacylglyceroly
UV	ultrafialové žiarenie (ultraviolet light)
VMK	voľné mastné kyseliny
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization)

7. Zoznam použitých obrázkov

Obrázok 1 Princíp stanovenia plazmatickej glukózy pomocou Trinderovej reakcie. [12]

Obrázok 2 Algoritmus pre laboratórny screening diabetu mellitu u dospelých pacientov. [10]

Obrázok 3 Neenzýmová reakcia medzi hemoglobínom a glukózou v krvi – glykácia začína reakciou glukózy s aminoskupinou proteínu (Maillardova reakcia). To má za následok tvorbu nestabilnej Schiffovej zásady. Štruktúry Schiffovej zásady v priebehu niekoľkých týždňov ďalej prechádzajú na chemicky stabilnejšie Amadoriho produkty. Jedná sa o irreverzibilnú reakciu v organizme. [20]

Obrázok 4 Reabsorpcia glukózy z glomerulárneho filtrátu cez epiteliálnu bunku proximálneho tubulu do krvi. [23]

Obrázok 5 Meranie hladiny glukózy v intersticiárnej tekutine pomocou FreeStyle Libre senzoru. [35]

8. Zoznam použitých tabuliek

Tabuľka 1 Hlavné typy diabetes mellitus a ich klinické príznaky. [6]

Tabuľka 2 Rozhodovacie medze pre diagnostiku diabetes mellitus. [3]

Tabuľka 3 Albuminúria podľa výsledkov z biochemických vyšetrení. [26]

Tabuľka 4 Cieľové hodnoty sérových lipidov u diabetikov. [1]

10. Zoznam použitej literatúry

- [1] MOKÁŇ, M., MARTINKA, E., GALAJDA, P. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P+M. 2008. 1003 s. ISBN 978-80-969713-9-8.
- [2] BARTOŠ, V., PELIKÁNOVÁ, T. et al. *Praktická diabetologie*. Praha: Maxdorf. 2011. 815 s. ISBN 978-80-7345-244-5.
- [3] ŠKRHA, J. et al. *Diabetologie*. Praha: Galén. 2009. 417 s. ISBN 978-80-7262-607-6.
- [4] MOSES, R. G., WONG, V. C. K., LAMBERT, K., MORRIS, G. J., GIL, F. S. Seasonal Changes in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. [online]. 2016, 39(7), s. 1218-1221. [cit. 03.02.2019]. Dostupné z: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/39/7/1218.full.pdf>
- [5] POZZILI, P., PIERALICE, S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinology and Metabolism*. [online]. 2018, 33(2), 147-159. [cit. 08.02.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6021307/>
- [6] SIMSEK, S., DIAMANT, M., EEKHOFF, E. M., HEINE, R. J. Diabetes mellitus: eenvoudige classificatie en bijpassende behandeling. *Voor de praktijk*. [online]. Ned Tijdschr Geneeskd, 2006. [cit. 12.02.2019] Dostupné z: <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/2006110070001a.pdf>
- [7] BOLEK, T., SAMOŠ, M., MOKÁŇ, M., GALAJDA, P., MOKÁŇ, M. *Hypoglykémia a akútne stavy v kardiológii*. Martin: [s.n.], 2016. 111 s. ISBN 978-80-970969-8-4.
- [8] BROULÍKOVÁ, A. Diabetes mellitus a cévní onecnění. *Inertní medicína pro praxi*. [online]. 2011, 13(5), s. 199-201. [cit. 15.02.2019]. Dostupné z: https://www.internimedicina.cz/artkey/int-201105-0004_Diabetes_mellitus_a_cevni_onemocneni.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Ddiabetes%2Bmellitus%2Ba%2Bcevní%2Bonemocneni%2Bin%253Aauth%2Bname%2Bkey%2Babstr%26sfrom%3D0%26spage%3D30

- [9] TESAŘ, V., SCHÜCK, O.. *Klinická nefrologie: Patologie diabetické nefropatie*. 2006. Praha: Grada Publishing a.s., 2006. 652 s. ISBN 80-247-0503-6.
- [10] RACEK, J. Diabetes mellitus a úloha laboratoře v jeho diagnostice. *Labor Aktuell*. [online]. 2013, č. 3, s. 8-11. [cit. 10.02.2019]. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2013/LA0313/Diabetes_profRacek.pdf
- [11] WIEWIORKA, O., DASTYCH, M., ČERMÁKOVÁ, Z. Trinderova reakce v klinické biochemii – Prínosy a limity. *Chemické listy*. [online]. 2017, 111(3), s. 186-191. [cit. 22.02.2019]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2017_03_186-191.pdf
- [12] MVEJR. *Glukózaoxidázová a peroxidázová reakce*. [online]. Zverejnené 12.03.2010. [cit. 22.02.2019]. Dostupné pod licenciou Creative Commons z: https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:Gluk%C3%B3zaoxid%C3%A1zov%C3%A1_reakce.png
- [13] EDELSBERGER, T. Selfmonitoring glykémie. *Medicina pro praxi*. [online]. 2012, 9(5), s. 222-226. [cit. 03.03.2019]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2012/05/05.pdf>
- [14] VLNIEŠKOVÁ, K., SCHENKOVÁ, K., ĎUROVCOVÁ, E. *Orálny glukózový tolerančný test – oGTT*. [online]. Zverejnené 01.08.2018. [cit. 22.02.2019]. Dostupné z: https://www.laboratornadiagnostika.sk/subor/ca07e94893bee0a76a87ce14f0aac20535319b0c/mxg_07714_metodicky_list_ogtt_press
- [15] FRIEDECKÝ, B., KRATOCHVÍLA, J., SPRINGER, D., PRÁZNÝ, M., ZIMA, T. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. *Klinická biochemie a metabolismus*. [online]. 2016, 24(45), s. 39-50. [cit. 01.02.2019]. Dostupné z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2016/2016-1/KBM-1-2016-doporuceni-DM-39.pdf>
- [16] FRIEDECKÝ, B., *Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetu mellitu*. [online]. Zverejnené 10.09.2003. [cit. 10.02.2019]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/DM_doporuceni.pdf

- [17] KONING, S. H., VAN ZANDEN, J. J., HOOGENBERG, K., LUTGERS, H. L., KLOMP, A. W., KORTEWEG, F. J., VAN LOON, A. J., WOLFFENBUTTEL, B. H. R., VAN DEN BERG, P. P. New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus and their impact on the number of diagnoses and pregnancy outcomes. *Diabetologia*. [online]. 2018, 61(4), s. 800-809. Zverejnené 22.10.2017. [cit. 08.02.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167927>
- [18] LAVRÍKOVÁ, P., FONTANA, J. Metabolismus hemoglobinu a transport krevních plynů. *Funkce buněk a lidského těla*. [online]. [cit. 10.02.2019]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/vi-dychaci-soustava/4-metabolismus-hemoglobinu-a-transport-krevnich-plynu/>
- [19] ANONYMOUS. *Postnatal genetics*. [online]. Zverejnené 04.02.2011. [cit. 24.02.2019]. Dostupné pod licenciou Creative Commons z: <https://sk.wikipedia.org/wiki/Hemoglob%C3%ADn>
- [20] PAU. *HbA1*. [online]. Zverejnené 13.09.2009. [cit. 27.02.2019]. Dostupné pod licenciou Creative Commons z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoglobin_a_jeho_deriv%C3%A1ty_\(LF_MU\)](https://www.wikiskripta.eu/w/Hemoglobin_a_jeho_deriv%C3%A1ty_(LF_MU))
- [21] FERRANNINI, E. Learning From Glycosuria. *Diabetes*. [online]. 2011, 60(3), s. 695-696. [cit. 02.03.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046828/>
- [22] ANONYMOUS. *Glukóza v moči*. [online]. [cit. 02.03.2019]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Gluk%C3%B3za_v_mo%C4%8Di
- [23] BAKRIS, G. L., FONSECA, V. A., SHARMA, K., WRIGHT, E. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney International*. [online]. 2009, 75(12), s. 1272-1277. [cit. 02.03.2019]. Dostupné s povolením od Wright et al.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381553651X>
- [24] HARADA, N., INAGAKI, N. Role of sodium-glucose transporters in glucose uptake of the intestine and kidney. *Journal of Diabetes Investigation*. [online]. 20.08.2012, 3(4), s. 352-353. [cit. 02.03.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019254/>

- [25] PRAŽSKÝ, B. Klinický význam stanovení mikroalbuminurie. *Zdravotnictví a medicína*. [online]. Zveřejněné 09.04.2014. [cit. 03.03.2019]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/klinicky-vyznam-stanoveni-mikroalbuminurie-474964>
- [26] ZIMA, T. *Laboratorní diagnostika*. Praha: Galén. 2013. 1146 s. ISBN 978-80-7492-062-2.
- [27] _ANONYMOUS. *Selfmonitoring ketolátek v krvi a moči*. [online]. [cit. 03.03.2019]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/selfmonitoring-ketolatek-v-krvi-a-v-moci>
- [28] RÁČZ, O. Perspektívy využitia stanovenia C-peptidu v praktickej diabetológii. *Labor Aktuell*. [online]. 2007, č. 4, s. 12-15. [cit. 27.02.2019]. Dostupné z: http://www.roche-diagnostics.cz/content/dam/diagnostics_czechrepublic/cs_CZ/documents/Labor_Aktuell/LA2007/LA0207/cpeptid.pdf
- [29] BRUNSKILL, N. J., C-peptide and diabetic kidney disease. *Journal of Internal Medicine*. [online]. 2017, 281(1), s. 41-51. [cit. 27.02.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640884>
- [30] SOLAŘ, S. C-peptid – od diagnózy ke klinice. *Inertní medicína pro praxi*. [online]. 2011, 13(12), s. 481-486. [cit. 27.02.2019]. Dostupné z: https://www.solen.cz/artkey/int-201112-0005_C-peptid-od_diagnozy_ke_klinice.php
- [31] PRŮHOVÁ, Š. Monogenní formy diabetes mellitus u dětí a dospívajících. *Postgraduální medicína*. [online]. 2009, 11(4), s. 247-252. [cit. 04.03.2019]. Dostupné z: <http://www.lmg.cz/wp-content/uploads/cteni18.pdf>
- [32] PARIS, I., HENRY, C., PIRARD, F., GÉRARD, A. C., COLIN, I. M. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. [online]. 2018, 1(3), s. 1-9. [cit. 04.03.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354746/pdf/EDM2-1-e00023.pdf>
- [33] DISTILLER, L. A., CRANSTON, I., MAZZE, R. First Clinical Experience with Retrospective Flash Glucose Monitoring (FGM) Analysis in South Africa:

- Characterizing Glycemic Control with Ambulatory Glucose Profile. *Journal of Diabetes Science and Technology*. [online]. 2016, 10(6), s. 1294-1302. [cit. 04.03.2019]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094324/pdf/10.1177_1932296816648165.pdf
- [34] ANONYMOUS. *FreeStyle Libre flash glucose monitoring system*. [cit. 04.03.2019]. Dostupné z: <https://freestylediabetes.co.uk/>
- [35] ANONYMOUS. *FDA Executive Summary*. [cit. 04.03.2019]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ClinicalChemistryandClinicalToxicologyDevicesPanel/UCM602657.pdf>
- [36] VERGÉS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. [online]. 2015, 58(5), s. 886-899. [cit. 06.04.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725623>
- [37] WU, L., PARHOFER, K. G. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism: clinical and experimental*. [online]. 2014, 63(12), s. 1469-1479. [cit. 06.04.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25242435>
- [38] SORAN, H., SCHOFIELD, J. D., ADAM, S., DURRINGTON, P. N. Diabetic dyslipidaemia. *Current opinion in lipidology*. [online]. 2016, 27(4), s. 313-322. [cit. 06.04.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213628>
- [39] FILIPPATOS, T., TSIMIHODIMOS, V., PAPPA, E., ELISAF, M. Pathophysiology of Diabetic Dislipidaemia. *Current vascular pharmacology*. [online]. 2017, 15(6), s. 566-575. [cit. 06.04.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155609>
- [40] DAKE, A. W., SORA, N. D. Diabetic Dyslipidemia Review: An Update on Current Concepts and Management Guidelines of Diabetic Dyslipidemia. *The American journal of the medical sciences*. [online]. 2016, 359(4), s. 361-365. [cit. 06.04.2019]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079341>