

Novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki in spremljanju sladkorne bolezni

New Criteria in Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus

Jana Lukač Bajalo

POVZETEK: Sladkorna bolezen je skupina presnovnih motenj, ki jim je skupna kronična hiperglikemija. Za postavitve diagnoze, spremljanje metabolne urejenosti bolnika in napoved zapletov je v uporabi veliko laboratorijskih preiskav. Ameriško združenje za diabetes (ADA) je leta 1997 objavilo novo klasifikacijo in diagnostične kriterije. Po usklajevanju ekspertnih skupin v obdobju od leta 1998-2000 so bila po ponovni reviziji strokovnjakov ADA leta 2002 objavljena navodila in priporočila za laboratorijsko diagnostiko in vodenje sladkorne bolezni. V prispevku so predstavljena splošna spoznanja o vzrokih za nastanek različnih tipov sladkorne bolezni, nova klasifikacija in novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki. Podrobneje so predstavljeni tisti testi in metode, ki so priporočeni za postavitve diagnoze in razvrstitev sladkorne bolezni v ustrezno podskupino ter za sledenje metabolne urejenosti bolnikov (glukoza, OGTT, ketoni, GHb, mikroalbuminurija). Omenjeni so tudi testi, ki se uporabljajo predvsem v raziskovalne namene in le izjemoma za razjasnitev specifičnih primerov bolezni (genetski označevalci, avtoimunski označevalci, potencialno pomembni analiti).

Ključne besede: sladkorna bolezen, klasifikacija, laboratorijska diagnostika

ABSTRACT: Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders, characterized by chronic hyperglycaemia. In the diagnosis and management of patients with diabetes mellitus, multiple laboratory tests are used. In 1997, American Diabetes Association (ADA) published new classification and a draft of the guidelines for the use of laboratory analysis in patients with diabetes. The draft was modified by external experts in the period from 1998 to 2000. The guidelines and recommendations were again reviewed by the Professional Practice Committee of the ADA and published in 2002.

In our article, after short introduction to diabetes mellitus, we show new classification and new criteria for the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. Stress is done on recommended tests and methods (glucose, OGTT, ketones, GHb, mikroalbuminurija), and also tests, which are not recommended for the routine diagnosis, but are useful for research purposes and evaluation of specific syndromes, are discussed (genetic markers, autoimmune markers, potentially important analytes).

Key words: diabetes mellitus, classification, laboratory diagnosis

1 Splošno o sladkorni bolezni

Sladkorna bolezen (SB) je bila po do sedaj znanih podatkih opisana na papirusu iz Egipta že v obdobju med 3000 in 1500 let pred našim štetjem. Grški zdravniki so jo imenovali »diabetes mellitus« (»diabetes« → »grem skozi«, pospešen tok, oziroma pospešen nastanek urina zaradi visoke ravni sladkorja; »mellitus« → okus urina po medu) (1). Ameriško združenje za sladkorno bolezen (ADA) in svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredeljujeta diabetes mellitus, kot skupino presnovnih bolezni s kronično hiperglikemijo (2, 3).

Po oceni svetovne zdravstvene organizacije je sladkorna bolezen ena izmed najbolj razširjenih kroničnih bolezni razvitega sveta, saj obsega

skupaj 120 do 140 milijonov bolnikov, smrtnost zaradi sladkorne bolezni pa je na sedmem mestu. Glede na nezdrav način prehranjevanja, debelost, premalo gibanja in staranje populacije v razvitem svetu, ocenjujejo, da se bo število sladkornih bolnikov do leta 2025 podvojilo. V razvitem svetu naj bi bilo največje povečanje v starostni skupini nad 65 let, v deželah v razvoju pa v starostni skupini 45-64 let. V zvezi s tem nastaja tudi velik ekonomski problem, saj je zdravstvena oskrba sladkornega bolnika 4-krat dražja kot nesladkornega bolnika in to tako na račun akutnih (ketoacidoza, hipoglikemija, AHS → aketotični hiperosmolarni sindrom), kot tudi kroničnih zapletov (mikrovaskularni: retinopatije, nefropatije, nevropatije; makrovaskularni: srčno-žilna obolenja) (4, 5).

Pregledni članki - Review Articles

S patofiziološkega stališča je sladkorna bolezen stanje, ki nastane zaradi pomanjkanja učinkov inzulina. Vzrok je lahko v pomankanju ali neučinkovitosti samega inzulina ali v neodzivnosti tarčnih tkiv na njegovo delovanje, kar v organizmu povzroči moteno presnovo ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin in posledično akutne in kronične zaplete. Bolezen nastane na osnovi dejavnikov dednosti in okolja, ki pogosto delujejo skupaj (2).

1.1 Inzulin

Glavna vloga inzulina v okviru glukostatičnih mehanizmov je uravnavanje privzema glukoze v jetrne, mišične in maščobne celice. V ostale celice poteka vstop glukoze z olajšano difuzijo s pomočjo membranskega transportnega proteina, razen v nevronske celice, ki so prepustni za glukozo. V procesih skladiščenja energije sodeluje inzulin preko spodbujanja procesov, ki vodijo k sintezi glikogena, trigliceridov in beljakovin (anabolni učinek) in prek zaviranja procesov, ki vodijo v razgradnjo teh snovi (antikatabolni učinek), kar je prikazano v preglednici 1. V katabolnih procesih sodelujejo katabolni hormoni, predvsem glukagon, adrenalin, rastni hormon in kortizol (6).

Pri SB je lahko vzrok za pomankljiv učinek inzulina na naslednjih ravneh:

- motnja v biosintezi inzulina v celicah β ,
- motnja v izločanju inzulina iz celic β ,
- motnja v potovanju inzulina po krvnem obtoku,
- motnja v delovanju inzulina na tarčno celico.

Biosinteza inzulina poteka v celicah β Langerhansovih otočkov trebušne slinavke (pankreas), kjer se iz preproinzulina sintetizira najprej biološko neučinkovit proinzulin. Sestavljen je iz dveh polipeptidnih verig, A in B (veriga A iz 21, veriga B iz 30 aminokislin), ki sta med seboj povezani z dvema disulfidnima mostovoma in še z veznim C-peptidom (Connecting peptide iz 31 aminokislin). V Golgijevem aparatu se tvorijo zrnca (vezikli) v katerih se pod vplivom endopeptidaz odcepi C-peptid in nastaneta ekvimolarni količini dvovertičnega hormona inzulina in C-peptida, ki se z eksocitozo izločita v izvencelično tekočino. Inzulin je lahko neučinkovit, če se sintetizira nepravilna molekula inzulina ali, če je pretvorba proinzulina v inzulin nepopolna (6).

Izločanje inzulina iz celic β je uravnavano s koncentracijo glukoze v krvi, ki z olajšano difuzijo, s pomočjo prenašalca glukoze (GLUT-2) prehaja v celice β . Zvišana koncentracija glukoze spodbudi zvečano izločanje inzulina iz zrnca. Poleg glukoze pospešujejo izločanje inzulina še aminokisliline (še posebno arginin in leucin), proste maščobne kisline, ketoni, hormoni prebavnega trakta, β_2 agonisti in vagus. Stanja, ki spodbujajo simpatik (hipoksija, hipotermija, opekline, kirurški posegi) pa zavirajo izločanje inzulina prek α_2 adrenergičnih receptorjev. Hitrost izločanja inzulina je sorazmerna hitrosti presnove glukoze v celicah β . Inzulin se iz trebušne slinavke izloča v portalni obtok, okoli 50 % inzulina, ki pride po portalni krvi do jeter se tam razgradi in ne doseže sistemskega obtoka. Koncentracija inzulina v sistemskega krvnega obtoka je na tešče 0,5 $\mu\text{g/L}$, po hranjenju pa naraste do 6-krat. Razpolovni čas inzulina je normalno 5-6 minut. Izločanje inzulina je zavrto, če je zvišan nivo inzulinu nasprotno učinkujočih hormonov (7, 8).

Potovanje inzulina po krvnem obtoku do tarčnih celic je lahko moteno, če so v krvi prisotna protitelesa proti inzulinu ali proti inzulinskim receptorjem.

Motnje v delovanju inzulina na tarčne celice lahko razdelimo na več možnih ravni:

- motnje v vezavi inzulina na receptor,
- zmanjšano število receptorjev za inzulina,
- motnje v glukoznem transportu,
- motnje v postreceptorskem dogajanju.

Učinki inzulina na periferne celice se začnejo z vezavo inzulina na specifičen membranski receptor, ki ga uvrščamo v družino tirozinskih proteinskih kinaz. Inzulinski receptorji se nahajajo praktično na vseh celicah, tako na klasičnih tarčnih celicah jeter, mišic in maščevja, kot tudi na celicah za katere velja, da inzulin nanje ne učinkuje (eritrociti, celice živčevja). Število receptorjev na celicah je različno in se giblje od 40 (eritrociti) do 300.000 (jetrne, maščobne celice).

Receptor ima dve podenoti α in dve podenoti β , ki sta med seboj povezani z disulfidnimi vezmi. Podenoti α sta nad površino, podenoti β pa na notranji strani celične membrane. Inzulin se veže na podenoto α , s tem sproži transmembranski signal, ki spodbudi aktivnost tirozin-kinaze v podenoti β k avtofosforilaciji in fosforilaciji drugih

Preglednica 1: Anabolni in antikatabolni učinki inzulina

	JETRA	MAŠČEVJE	MIŠICE
ANABOLNI UČINKI	↑glikogeneza ↑sinteza PMK	↑sinteza glicerola ↑sinteza PMK	↑vstop AK ↑sinteza beljakovin ↑glikogeneza
ANTIKATABOLNI UČINKI	↓glikogenoliza ↓glukoneogeneza ↓sinteza ketonov	↓lipoliza	↓razgradnja beljakovin ↓izplavljanje AK
Legenda: ↑-pospešen proces; ↓-upočasjen proces; PMK–proste maščobne kisline; AK–aminokisliline			

Novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki in spremljanju sladkorne bolezni

kinaz, kar aktivira transmembranski prenašalni sistem za prenos glukoze v celico. Učinki inzulina pojenjajo takoj, ko koncentracija glukoze pade na normalno vrednost. Organizem je zavarovan pred hipoglikemijo z obratom anabolne faze v katabolno, kar stimulira že sama odsotnost inzulina in učinek katabolnih hormonov. Učinek inzulina je lahko zmanjšan, če je zmanjšano število receptorjev, če je receptor okvarjen in je vezava inzulina nanj ovirana, ali če so prisotna protitelesa proti receptorju (7, 8)

Postreceptorski učinki inzulina na presnovne procese v celici, še niso povsem razjasnjeni (6).

2 Klasifikacija sladkorne bolezni

Ameriško združenje za diabetes je leta 1997 pripravilo novo klasifikacijo in diagnostične kriterije sladkorne bolezni, ki jih je leta 1998 sprejela WHO (2, 3). Po usklajevanju ekspertov Ameriškega združenja za klinično kemijo (AACC) z drugimi ekspertnimi skupinami v obdobju od leta 1998-2000, so bila po ponovni reviziji leta 2002 objavljena navodila in priporočila za laboratorijsko diagnostiko in vodenje sladkorne bolezni. Po novi klasifikaciji ločimo dva glavna tipa sladkorne bolezni; SB tip 1 (avtoimunsko povzročeno in idiopatsko) in SB tip 2. Poleg teh dveh pa še nosečnostno SB in druge redke specifične tipe SB (2, 9).

SB tip 1 (prej imenovana od inzulina odvisna SB → IDDM ali juvenilni diabetes) je posledica večletnega avtoimunskega propada celic β Langerhansovih otočkov pankreasa, kar vodi do popolne nesposobnosti sinteze in izločanja inzulina (2).

Avtoimunski proces dokazujejo prisotna avtoprotelesa proti inzulinu, proti dekarboksilazi glutaminske kisline (GAD65Ab) in proti β -celičnemu antigenu 2 (IA-2Ab). Poleg tega je pri bolnikih s SB tipa 1 znatno znižana koncentracija C-peptida, ki je pokazatelj endogene sinteze inzulina. Etiologija ni povsem znana, se pa intenzivno raziskuje. Klinični znaki se pojavijo, ko je uničenih 80-90 % celic β . K temu prispevajo svoj delež genetska nagnjenja (60 % HLA geni (DQ, DR in drugi) ter 40 % ne-HLA geni (gen za inzulin, gen za citotoksični T-limfocitni antigen → CTLA-4)), virusne infekcije v nosečnosti in kasneje (rubella, coxsackie virus B, mumps) in faktorji okolja (kemični vplivi, hrana) (10). Raziskave SB tipa 1 pri enojajčnih dvojčkih so pokazale le 50 % skladnost, kar kaže na to, da genetski faktorji sodelujejo pri nastanku bolezni, niso pa prevladujoči. Zdravljenje SB tipa 1 je z inzulinom, ki nadomešča primanklaj inzulina celic β trebušne slinavke bolnika. Za to obliko oboleva ≤ 10 % vseh bolnikov s sladkorno boleznijo, pojavi se lahko v katerikoli starosti, običajna starost bolnikov pa je pod 30 let. Pojavlja se tudi **idiopatska oblika SB tip 1** s stalno inzulinopenijo, vendar brez vsakršnih znakov autoimunosti. Pri odraslih se tip 1 lahko kaže kot tip 2, oziroma kot **latentni autoimunskega diabetes** ali **počasi razvijajoči se autoimunskega diabetes** → LADA (*late onset autoimmunity diabetes of adults*) ali **tip 1,5 diabetes** (11).

SB tip 2 (prej imenovana od inzulina neodvisna SB → NIDDM ali diabetes odraslih), je rezultat kombinacije neustreznega izločanja inzulina in zmanjšane občutljivosti tarčnih celic za inzulin (inzulinska rezistenca) (9, 12, 13).

V zgodnji fazi bolezni je v ospredju neodzivnost tarčnih celic na inzulin, ki je pretežno genetsko določena in se kaže z motnjami na

receptorski in postreceptorski ravni. Receptorska motnja se kaže v zmanjšanem številu receptorjev in znižani aktivnosti tirozin-kinaze in posledično zmanjšanem učinku inzulina, kar pomeni, da bi bila za enak učinek potrebna višja koncentracija inzulina. Pri postreceptorski motnji pa tudi zelo visoka koncentracija inzulina ne more doseči zadostnega učinka, ker je motnja v signalu za prenos glukoze v celico ali zmanjšanem številu prenašalcev za glukozo (GLUT 1-5) ali njihovi zmanjšani aktivnosti ali motnja v celičnih presnovnih poteh (motnja v oksidativni presnovi glukoze, zmanjšana aktivnost glikogenske sinteze). Večina bolnikov ima v tej fazi bolezni hiperinzulinemijo (14). Povečano izločanje inzulina iz celic β je povezano s povečanim izločanjem amilina (iz amiloida) iz istih zrc, kar v daljšem času povzroča degenerativne spremembe Langerhansovih otočkov in posledično zmanjšano izločanje inzulina. Znaki bolezni se pojavljajo postopoma in bolezen največkrat odkrijemo pri rutinskih pregledih, ko pri asimptomatičnem preiskovancu ugotovimo zvišano koncentracijo glukoze. Ob diagnozi SB tipa 2 so pogosto že prisotni kronični zapleti.

Pri SB tipa 2 dominirajo genetski vzroki pred vplivi okolja. Raziskave enojajčnih dvojčkov so pokazale skoraj 100 % skladnost, kar potrjuje prevladujoč vpliv genetskih dejavnikov. Klasična SB tipa 2 je poligenetska presnovna motnja, ki vključuje veliko genov in je tesno povezana z drugimi genetskimi motnjami, kot so: debelost, hiperlipidemija, napredovana ateroskleroza, hipertenzija in celo policistični ovarijski sindrom. Pojavljajo se tudi specifični genetski podtipi imenovani **MODY 1-5** (*maturity-onset diabetes of the young*), monogenske napake v funkciji celic β . Odkrite so tudi točkaste mutacije v mitohondrijski DNA, ki so povezane s SB in gluhostjo. Tip 2 je najpogostejši tip in obsega 90-95 % vseh oblik diabetesa. Ob nastopu bolezni so bolniki starejši od 30 let, razen pri podtipih MODY, ki se pojavljajo pred 25. letom. (15, 16).

Nosečnostna SB se pojavi pri približno 4 % vseh nosečnosti. Nastopi zaradi povečane insulinske rezistence pretežno v drugem in tretjem trimestrju. To stanje je običajno brez znakov bolezni, je pa povezano z večjo smrtnostjo novorojenčkov, hipoglikemijo, makrosomijo in zlatenico. Razvije se pogosteje pri debelih nosečnicah, starejših nosečnicah in osebah, ki imajo v družini SB. Ženske z nosečnostno SB imajo značilno večje tveganje za razvoj sladkorne bolezni, 30-40 % jih v naslednjih 10-20 letih razvije SB tip 2 (9, 17).

Ostali specifični tipi SB so zelo redki, z zelo različno etiologijo in patofiziologijo, največkrat povezani z motnjo izločanja inzulina in njegovo učinkovitostjo. Klasifikacija je prikazana v preglednici 2 (2, 9).

3 Novelirani laboratorijski kriteriji v diagnostiki sladkorne bolezni

3.1 Glukoza v plazmi

Povečana koncentracija glukoze v plazmi je ključni kriterij za postavitev diagnoze SB.

Referenčne vrednosti za koncentracijo glukoze v plazmi so:

- za otroke so v območju 3,3–5,6 mmol/L,
- za odrasle so v območju 4,1–5,9 mmol/L.

Pregledni članki - Review Articles

Preglednica 2: Klasifikacija sladkorne bolezni

SB tip 1
A. imunsko povzročena
B. idiopatska
SB tip 2
Drugi specifični tipi
Genetske okvare funkcije celic-β
Genetske okvare v učinkovanju insulina
Bolezni eksokrinega pankreasa
Pankreasne endokrinopatije
Z zdravili in kemikalijami povzročena
Z infekcijami vzbujena
Neobičajne oblike imunsko povzročene SB
Drugi genetski sindromi včasih povezani s SB
Nosečnostna SB

Pri odraslih koncentracija glukoze v plazmi na tešče narašča s starostjo od 30. do 60. leta, po tem obdobju pa ne več značilno. Po obremenitvi z glukozo je porast koncentracije glukoze značilno večji pri starejših, kar kaže na naraščajočo inzulinsko rezistenco

Za postavitev diagnoze SB se uporablja kriterije ADA (2, 9).

Novelirani kriteriji za postavitev diagnoze SB so:

- Prisotni simptomi sladkorne bolezni in koncentracija glukoze v plazmi $\geq 11,0$ mmol/L, ne glede na čas predhodnega obroka hrane.
- Koncentracija glukoze v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/L; tešč najmanj 8 ur (dovoljeno je pitje vode).
- Koncentracija glukoze v plazmi $\geq 11,0$ mmol/L dve uri po oralnem glukoznem tolerančnem testu (OGTT - obremenitvi s 75 g glukoze) → priporočila WHO.
- Za postavitev diagnoze mora biti koncentracija glukoze v plazmi izmerjena v akreditiranem laboratoriju (v Evropi in pri nas akreditirani po EN15189).
- Za rutinsko sledenje koncentracije glukoze pri bolnikih s SB ni nujno, da je izmerjena v akreditiranem laboratoriju.
- Kri se odvzame z antikoagulantom (EDTA ali Li-heparinat ali K-oksalat ali citrat).
- Plazma mora biti ločena od celic v 60 minutah, sicer je potrebno dodati inhibitor glikolize Na-fluorid (2,5 mg/mL krvi → inhibira enolazo) ali Li-jodoacetat (0,5 mg/mL krvi). Kljub temu, da je dodan inhibitor, koncentracija glukoze v prvi uri pade za 5-7 %, nato je po 4 urah stabilna 72 ur pri sobni temperaturi. Pri levkocitozah je glikoliza pojačana, kljub prisotnosti inhibitorja.
- Koncentracija glukoze v plazmi je približno 11 % višja kot v polni krvi, ker je koncentracija vode (kg/L) v plazmi približno 11 % višja kot v polni krvi.
- Koncentracija glukoze v plazmi je približno 5 % nižja, kot v serumu, verjetno zaradi vpliva antikoagulantov (prehod vode iz eritrocitov v plazmo). Veliko laboratorijev, tudi v Sloveniji, še vedno

določa glukozo v serumu, v tem primeru je potrebno upoštevati, da so meje postavljene za koncentracijo glukoze v plazmi.

- V sterilnem serumu, ločenem od koaguluma, brez hemolize, brez fluorida, je koncentracija glukoze stabilna 8 ur pri 25 °C in 72 ur pri 4 °C. Če je katerikoli od prvih treh kriterijev izpolnjen, je za potrditev diagnoze potrebna ponovitev testiranja, vendar ne istega dne. Ponavljanje testov ni nujno, če ima bolnik nedvoumno hiperglikemijo kombinirano z akutnimi metabolnimi zapleti. Čeprav je OGTT vključen v diagnostični kriterij, ni priporočen v rutinski klinični diagnostiki, razen pri nosečnicah.

Odkrivanje bolnikov s SB - presejevanje

Priporočeno je presejevanje na SB pri tistih osebah, ki so rizične za razvoj SB (9, 18, 19):

- Pri starosti ≥ 45 let; če je koncentracija glukoze v plazmi na tešče $\leq 6,1$ mmol/L, je testiranje potrebno ponavljati v 3-letnih intervalih; če je koncentracija glukoze v plazmi na tešče 5,8–6,9 mmol/L, se priporoča ponovitev testiranja (zaradi velike biološke variabilnosti analita znotraj osebk).
 - Če je koncentracija glukoze v plazmi na tešče 5,3–5,7 mmol/L, je zaradi velike biološke variabilnosti analita znotraj osebk zaželeno ponavljati testiranje v krajših obdobjih od 3 let. Pogostejše testiranje se priporoča pri koncentracijah na tešče 5,8–6,9 mmol/L, vendar tudi v tem primeru njegova pogostost ni natančneje opredeljena.
- Pri starosti < 45 let, če so prisotni rizični dejavniki za razvoj SB.
- Pri otrocih ≥ 10 let, ki so predebeli in imajo še dva dodatna rizična dejavnika: družinska obremenitev, rasa/etnična skupina, znaki inzulinske rezistence. Testiranje je potrebno ponavljati vsake 2 leti.
- Tudi v teh rizičnih skupinah mora biti koncentracija glukoze v plazmi izmerjena v akreditiranem laboratoriju.

Analizne metode

Koncentracijo glukoze se meri skoraj izključno z encimskimi metodami, ki so dobro standardizirane. 99 % laboratorijev uporablja heksokinazno ali glukozna-oksidadno metodo in le 1 % glukozna-dehidrogenazno. Nenatančnost izražena kot koeficijent variacije (KV) za obe najpogostejše uporabljani metodi je < 4 %, pri sladkornih bolnikih med laboratoriji pa je 5 %. Relativno velika biološka variabilnost analita znotraj osebk (~5-7%), lahko povzroči napačno klasifikacijo SB. V splošnem velja, da je sprejemljiva analitična nenatančnost $\leq 3,3$ %, netočnost $\leq 2,5$ %, skupna napaka $\leq 7,9$ % (20).

V urgentnih primerih naj bi bila glukozna izmerjena v 30 minutah, intervale določanja pa narekuje klinično stanje bolnika in so lahko od 30 minut do več kot 24 ur. Kot praktična rešitev se pojavlja tudi testiranje ob postelji bolnika s prenosnimi merilci glukoze - glukometri (bedside monitoring), ki pa je namenjeno spremljanju, ne pa diagnosticiranju SB.

Prenosni merilci koncentracije glukoze ali glukometri

Priporočeni so glukometri, ki merijo glukozo v plazmi. Nekateri glukometri imajo vgrajeno porozno membrano, ki odstrani krvne celice in tako omogočajo merjenje glukoze v polni krvi. Na testnem traku poteče encimska reakcija s heksokinazo ali glukozna-oksidadzo in nastali reakcijski produkt običajno izmerimo z refleksijsko spektrometrijo. Uporablja jih zdravstveno osebje ali bolniki v naslednjih primerih (9):

Novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki in spremljanju sladkorne bolezni

- pri bolniku ob bolnikovi postelji na bolniškem oddelku, za orientacijo v akutnih in kroničnih stanjih,
- v zdravniških ordinacijah oziroma ambulantah,
- za samokontrolo na bolnikovem domu, na delu, v šoli.

Samokontrola

V ZDA vrši samokontrolo najmanj 1-krat dnevno 40 % bolnikov s SB tip 1 in 26 % bolnikov s SB tip 2. ADA predpisuje samokontrolo:

- za nadzor glikemije pri vseh bolnikih, ki so na inzulinskem zdravljenju (pri SB tipa 1 vsaj 3-krat dnevno), in pri zdravljenju s sulfanilureo ali drugimi vzbujevalci izločanja inzulina → samokontrola omogoča ustrezno odmerjanje inzulina ali drugih zdravil,
- za preprečevanje in zaznavanje hipoglikemije,
- za preprečevanje resne hiperglikemije,
- za prilagajanje na spremenjen stil življenja,
- za zaznavanje potrebe po uvedbi inzulinskega zdravljenja pri nosečnostni SB.

Bolniki in drugi, ki uporabljajo glukometre, morajo biti seznanjeni s pravilno uporabo le-teh, izvajati morajo nadzor kakovosti rezultatov in v rednih intervalih primerjati svoje rezultate z rezultati, izmerjenimi v akreditiranem laboratoriju.

Zaradi nenatančnosti glukometrov, nedoseganja ciljev ADA ($KV \leq 5\%$), kakor tudi zaradi znatnih razlik med različnimi glukometri (celo istega proizvajalca), se jih ne sme uporabljati za postavitve diagnoze SB in so tudi omejeno uporabni za presejevanje na SB (9).

Neinvazivni ali minimalno invazivni merilci glukoze

Neprekinjeno sledenje koncentracije glukoze s transkutanimi, subkutanimi ali implantiranimi senzorji *in vivo* je velika prednost za bolnike s SB, vendar zaenkrat še ne morejo nadomestiti samokontrole bolnikov ali merjenja glukoze v akreditiranih laboratorijih. Trenutno sta sprejemljiva dva sistema; Gluco Watch Biographer (Cygnum), ki deluje na osnovi reverzne iontoforeze in Continous Glucose Monitoring System (MiniMed). Sledenje koncentracije glukoze *in vivo* omogoča avtomatsko doziranje inzulina in je razvoj te tehnologije predmet intenzivnega proučevanja in dogovarjanja med strokovnimi združenji (25).

3.2 Oralni glukozni tolerančni test - OGTT

OGTT je bil včasih zlati standard v diagnostiki SB, vendar ga ADA ne priporoča za diagnostiko SB tipa 1 in tipa 2. WHO v ta namen še vedno priporoča 2-urni OGTT. Tako ADA kot WHO priporočata OGTT v diagnostiki nosečnosti SB (3, 9, 21). Razlogi ADA za opustitev OGTT so naslednji:

- s to preiskavo ne diagnosticiramo bistveno več (samo ~2 % več) SB, kot samo z določanjem koncentracije glukoze na tešče ob novo postavljeni meji 7,0 mmol/L,
- visoke koncentracije glukoze ($\geq 11,1$ mmol/L) pri OGTT v primeru SB še dodatno prispevajo k razvoju zapletov,
- OGTT je nepraktičen test za diagnostiko v ordinacijah, oziroma v ambulantah,
- test je zelo slabo ponovljiv ($KV=50-66\%$), k čemur prispeva biološka variabilnost koncentracije glukoze, različni vplivi hiperosmolarne raztopine glukoze na praznenje prebavnega sistema in vplivi temperature okolja.

Preglednica 3: WHO kriteriji za interpretacijo OGTT

Interpretacija	Koncentracija glukoze v plazmi mmol/L	
	0 ^h	2 ^h
Neustrezna glukoza na tešče	$\geq 6,1$ do $<7,0$	$< 7,8$
Neustrezna toleranca	$<7,0$	$\geq 7,8$ do $<11,1$
SB	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$

Priporočila WHO za izvedbo OGTT

WHO priporoča izvedbo OGTT, kadar je koncentracija glukoze v plazmi na tešče v območju **6,1 mmol/L do 7,0 mmol/L**:

- preiskovanec je 3 dni na normalni prehrani, pred obremenitvijo je 8-14 ur tešč,
- vzame se kri (čas 0^h), nato v 5 minutah spi 75 g brezvodne glukoze raztopljene v 250-300 mL vode ali čaja,
- če je preiskovanec otrok je doza 1,75 g/kg telesne teže oz. največ 75 g,
- po 2 urah se vzame kri in v obeh vzorcih (0^h in 2^h) izmeri koncentracijo glukoze.

Interpretacija možnih rezultatov OGTT je prikazana v preglednici 3.

Če katerikoli vrednost odstopa, mora biti ponovljena v naslednjih dneh (9).

OGTT in nosečnostna SB

ADA priporoča naslednje (9, 22):

1. Nosečnice z majhnim tveganjem za razvoj SB ne potrebujejo testiranja. Kriteriji za majhno tveganje so naslednji:
 - starost <25 let,
 - normalna teža pred nosečnostjo,
 - pripadnost etnični skupini z majhno prevalenco nosečnosti SB,
 - ni znane SB v prvi veji sorodstva,
 - ni znane nenormalne tolerance za glukozo,
 - ni znanih zapletov po porodu.
2. Nosečnice s srednje velikim tveganjem za razvoj SB morajo biti testirane v obdobju 24-28 tednov nosečnosti. Kriteriji za srednje veliko tveganje so vmes med kriteriji za majhno in veliko tveganje.
3. Nosečnice z velikim tveganjem morajo biti testirane takoj. Kriterij za veliko tveganje je katerikoli od naslednjih:
 - debelost,
 - nosečnostna SB v preteklosti,
 - gliokozurija,
 - SB v sorodstvu.

Prvi korak pri testiranju nosečnic je enak kot pri diagnostiki SB tipa 1 ali 2: glukoza na tešče $\geq 7,0$ mmol/L, ali kadarkoli čez dan $\geq 11,1$ mmol/L in potrditev teh vrednosti, vendar ne istega dne, je dokaz SB. Če pri nosečnicah s srednjim in velikim tveganjem v prvem koraku SB nismo dokazali, ADA priporoča nadaljnje testiranje in sicer enostopenjski ali dvostopenjski OGTT.

Pregledni članki - Review Articles

Preglednica 4: Kriteriji za potrditev nosečnosti SB s 100 g OGTT

Čas	Koncentracija glukoze v plazmi mmol/L
0 ^h	≥ 5,3
1 ^h	≥ 10,0
2 ^h	≥ 8,6
3 ^h	≥ 7,8

Enostopenjski OGTT

- 8-14 ur tešč, brez diete ali omejitve fizične aktivnosti, kajenje med testom ni dovoljeno
- meritev koncentracije glukoze pred obremenitvijo na tešče → čas 0^h
- 100 g (75 g) OGTT → obremenitev s 100 g (75 g) glukoze
- meritev koncentracije glukoze 1^h, 2^h in 3^h po obremenitvi
- za diagnozo nosečnosti SB so sprejete 5-10 % nižje vrednosti glukoze
- če so kriteriji prikazani v preglednici 4 doseženi ali preseženi v vsaj dveh primerih je to potrditev nosečnosti SB
- kriteriji za 75 g OGTT so enaki, le da ni merjenja koncentracije glukoze po 3^h

Dvostopenjski OGTT

- prva stopnja je obremenitev s 50 g glukoze, pri čemer nosečnici ni potrebno biti tešč
- koncentracija glukoze se izmeri po 1^h in v primeru koncentracije ≥ 7,8 mmol/L, se izvede zgoraj opisani 100 g (75 g) OGTT
- če znižamo mejno vrednost po 1^h na ≥ 7,2 mmol/L, odkrijemo približno 10 % več nosečnosti SB

Predstavljeni priporočila glede OGTT in nosečnosti SB kažejo na to, da ni popolnega soglasja med ADA, WHO in različnimi strokovnimi združenji (23, 24).

3.3 Glukoza v urinu

Semikvantitativno določanje glukoze v urinu se je uporabljalo predvsem za samokontrolo diabetičnih bolnikov na domu. Ker glukoza v urinu ne odseva prave koncentracije glukoze v plazmi, poleg tega pa se v urinu normalno pojavi samo pri visokih koncentracijah v plazmi (~10 mmol/L), ni več priporočena za rutinsko spremljanje bolnikov s SB, ki imajo pri dobrem vodenju koncentracijo glukoze v plazmi običajno <10 mmol/L.

V primerih, ko bolniki niso sposobni sami kontrolirati glukoze v plazmi, so priporočeni testni trakovi s specifično reakcijo na glukozo (glukozaoksidazni test) v priložnostnem vzorcu urina. Testi na reducirajoče snovi v urinu niso priporočeni (9, 18).

3.4 Ketoni

Določanje ketonov v urinu ali krvi (v bolnišnici, ambulanti ali doma) je pomembna dodatna preiskava tako pri diagnozi, kot sledenju diabetične ketoacidoze. Ketoni (acetoacetat, β-hidroksibutirat in aceton) so katabolni produkti trigliceridov oziroma prostih maščobnih kislin. Prva dva dominirata in sta v ekvimolarnih koncentracijah, medtem ko je acetona zelo malo in je produkt spontane dekarboksilacije acetoacetata. ADA priporoča testiranje ketonov v urinu pri bolnikih s SB,

še posebej pri SB tipa 1, pri nosečnicah s SB, pri nosečnosti SB, v akutnih stanjih bolezni, stresu, daljši hiperglikemiji (>16,7 mmol/L) in simptomih diabetične ketoacidoze (9).

Ketoni v urinu

Običajno je v urinu zelo malo ketonov (pod mejo določljivosti). Najpogosteje uporabljena metoda je kolorimetrični test z nitroprusidom (Na-nitrofericianid in glicin na testnem traku ali v tabletah), ki daje s ketoni purpurno rdeč produkt. Nitroprusidni test zajame samo acetoacetat in aceton, ne pa β-hidroksibutirata. Lažno pozitivne rezultate lahko dobimo pri močno obarvanem urinu in ob prisotnosti nekaterih zdravil, kislem urinu (napr. pri velikem vnosu askorbinske kisline) ali zaradi prisotnosti mikrobov. Aceton je hlapen, zato mora biti vzorec urina pred analizo zaprt (9).

Ketoni v krvi

Normalno je v serumu/plazmi zelo malo ketonov (<0,5 mmol/L), pri izraziti ketoacidozi pa je koncentracija >2 mmol/L, dominira pa β-hidroksibutirat, ki ga z nitroprusidnim testom ne zajamemo. Priporočena se uporaba specifičnega encimskega testa za merjenje koncentracije β-hidroksibutirata (pretvorba β-hidroksibutirata v acetoacetat z β-hidroksibutirat-dehidrogenazo ob sočasnem prehodu NAD⁺ v NADH). Ali ima merjenje ketonov v krvi klinične prednosti pred standardnimi kazalci ketoacidoze (pH, celokupni CO₂, anionska vrzel), je še vedno v fazi preverjanja (9, 26).

3.5 Glikirani hemoglobin - GHb

Merjenje odstotka glikiranih proteinov, predvsem glikiranega hemoglobina (GHb), predstavlja veliko pridobitev za spremljanje metabolne urejenosti sladkornega bolnika za daljše preteklo časovno obdobje, za načrtovanje prihodnjega terapevtskega režima in za oceno tveganja za razvoj kroničnih zapletov SB (18). Glikirani proteini nastanejo potranslacijsko s počasno neencimsko kovalentno vezavo glukoze (in presnovkov glikolize) na amino skupine proteinov. Za hemoglobin velja, da je stopnja, oziroma hitrost sinteze GHb funkcija koncentracije glukoze, ki so ji izpostavljeni eritrociti (sprememba GHb za 1 % je povezana s spremembo koncentracije glukoze za približno 2 mmol/L). Od vseh glikiranih hemoglobinov (Hb A1a, Hb A1b in Hb A1c) zavzema približno 80 % Hb A1c, to je frakcija, kjer je v hemoglobinu na NH₂-terminalni valin ene ali obeh verig β vezana glukoza (27). Študije so pokazale, da koncentracija GHb odraža povprečno glikemijo zadnjih 60-120 dni, medtem ko glikirani plazemski proteini (fruktozamin) odražajo povprečno glikemijo zadnjih 15-30 dni (28). ADA priporoča merjenje GHb najmanj dvakrat letno pri SB tipa 1 in SB tipa 2 ali štirikrat letno, če smo spremenili režim zdravljenja.

Analizne metode

Priporočena je uporaba metod, ki imajo certifikat NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). V uporabi je nad 30 različnih metod, v glavnem pa spadajo v dve skupini; prva kvantificira GHb na osnovi različnega naboja glikiranih in neglikiranih komponent (kationska izmenjalna kromatografija, agar-gelska kromatografija? večina kvantificira HbA1c), druga pa temelji na strukturnem razlikovanju glikiranih in neglikiranih komponent (boronatna afinitetna kromatografija, imunokemijske metode → večina kvantificira HbA1c). Kandidatni referenčni metodi po priporočilih IFCC sta masna spek-

Novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki in spremljanju sladkorne bolezni

troskopija in kapilarna elektroforeza, ki sta bolj specifični. Ker metodi dajeta nižje rezultate, je pred uporabo le-teh potrebno mednarodno soglasje, tako med kliniki kot tudi laboratorijskimi strokovnjaki (9).

Priporočeno je merjenje frakcije HbA_{1c} v sveži polni krvi, venozni ali kapilarni, odvzeti z EDTA ali antikoagulantnim sredstvom, ki ga priporoča proizvajalec analiznega kompleta. Vzorci krvi so stabilni 1 teden pri 4 °C, oziroma pri -70 °C najmanj 1 leto (pri -20 °C niso stabilni). Za pošiljanje vzorcev v laboratorij ali po pošti so različni proizvajalci razvili različne sisteme (na filter papirju, male stekleničke s stabilizatorjem/lizatorjem).

Ugotovljeno je, da starost, spol, etnična pripadnost, sezonske spremembe in akutna stanja ne vplivajo bistveno na vrednosti GHb. Vsa klinična stanja z znižano življensko dobo eritrocitov ali znižano povprečno starostjo eritrocitov (hemolitična anemija, akutna izguba krvi) vplivajo na lažno znižanje GHb. Tudi vitamin C in vitamin E lažno znižujeta GHb (verjetno inhibirata glikacijo), kar je lahko zaščita pred zapleti, vendar v teh primerih GHb ni resnični pokazatelj glikemičnega stanja (9, 29, 30). V nekaterih metodah je rezultat interference s C vitaminom, salicilati, opiat, in stanji kot so hiperbilirubinemija, kronični alkoholizem, hipertrigliceridemija in uremija, višja vrednost GHb (29). Razne hemoglobinopatije (Hb S, C, Graz, Sherwood Forest, D in Padova) interferirajo odvisno od metode z lažno višjo ali nižjo vrednostjo GHb in v teh primerih je priporočena boronatna afinitetna kromatografija, kjer so ti vplivi manj izraziti (31). Pri izbiri metode je vse naštetu potrebno upoštevati in izbor prilagoditi testirani populaciji. Priporočene so metode s katerimi dosežemo znotraj laboratorija KV <3 % in med laboratoriji KV <5 %, kakovost rezultatov pa je potrebno nadzorovati z dvema kontrolnima vzorcema (z nizko in visoko vrednostjo GHb) na začetku in na koncu analiznega dne (9).

Želeni cilj terapevtskega režima po DCCT (Diabetes Control and Complication Trials) je vrednost GHb <7 %, (referenčni interval je 4-6 %), režim zdravljenja pa je potrebno prevrednotiti pri vrednostih >8 % (18, 19). Vse vrednosti pod spodnjo referenčno vrednostjo in vrednosti >15 % GHb je potrebno ponoviti in če se potrdijo, je potrebno preveriti možne vzroke (varianete Hb). Zelo pomembna je interpretacija rezultatov, za kar je potrebno dobro poznavanje kinetike GHb, značilnosti in omejitve uporabljene metode in možne interference.

Drugi glikirani proteini

Klinična uporabnost drugih glikiranih proteinov, na primer fruktozamina, za sledenje glikemije in napoved zapletov, še ni potrjena in zahteva nadaljne raziskave (9).

3.6 Genetični označevalci

Genetični označevalci ali markerji so trenutno v omejeni uporabi pri diagnostični obravnavi bolnika s SB, so pa obetajoči za prihodnost, ker lahko dajejo prognostične informacije in omogočijo genetsko svetovanje. HLA-DR/DQ tipizacija, analiza gena za inzulin in analiza CTLA-4 gena so uporabni označevalci tveganja za razvoj SB tip 1 in za pojasnitev SB nejasne etiologije.

Pri SB tipa 2, ki je heterogena poligenska bolezen, je genotipizacija zelo kompleksna. Fenotip SB je rezultat interakcije genetskih dejavnikov z dejavniki okolja in z molekularno genetiko lahko pojasni mo le malo primerov (<5 %), tako da rutinska uporaba genetičnih

markerjev ni upravičena. Tudi pri monogenih tipih MODY, genetične preiskave niso priporočene za rutinsko uporabo in so omejene predvsem na raziskave. Z možnostjo uvedbe direktnega avtomatskega sekveniranja vpletenih genov pa bi v prihodnosti tudi te preiskave lahko postale dostopnejše in številčnejše (9).

3.7 Avtoimunski označevalci

Pri SB tipa 1, ki je avtoimunsko povzročena bolezen, so prisotna različna avtoprotitelesa; proti citoplazmi celic β , proti inzulinu, proti GAD₆₅ in proti dvema tirozin-fosfatazama. Tudi 10-15 % odraslih bolnikov s SB tipa 2 ima avtoprotitelesa proti celicam β , predvsem proti GAD₆₅, kar napoveduje inzulinsko odvisnost (tip LADA) (32). Vendar za rutinsko obravnavo bolnikov s SB tipa 1, ali za testiranje sorodnikov bolnikov, ali za presejevanje populacije, dokazovanje avtoprotiteles ni priporočeno. Priporočeno pa je za presejevanje sorodnikov bolnika s SB tipa 1, ki želijo darovati del pankreasa za transplantacijo bolniku v končni fazi bolezni. Avtoprotitelesa se lahko določajo samo v akreditiranem laboratoriju z uvedenim nadzorom kakovosti (9, 33).

3.8 Mikroalbuminurija

Merjenje mikroalbuminurije je test za zgodnje odkrivanje diabetične nefropatije. Ker je sladkorna bolezen vodilni vzrok končne ledvične odpovedi, tako v ZDA kot tudi v Evropi, ADA priporoča periodično (enkrat letno) merjenje koncentracije albumina v urinu pri vseh bolnikih s SB brez proteinurije. Mikroalbuminurija je definirana, kot izločanje »mikro« količin albumina v urinu, to je 30-300 mg albumina/24 ur (ali 20-200 μ g/min ali 30-300 μ g/mg kreatinina), ki jo s klasičnimi testi za albumin ne odkrijemo, ker so premalo občutljivi. Za odkrivanje mikroalbuminurije uporabljamo zelo občutljive teste, semikvantitativne in kvalitativne (testne trakove), ki zaznajo koncentracije v območju 20-50 mg/L (zahtevana je >95 % diagnostična občutljivost) in v primeru pozitivnega testa mora biti testiranje ponovljeno s kvantitativnimi metodami (9, 34).

3.9 Drugi potencialno pomembni analiti Inzulin in prekurzori

V večini primerov SB ni potrebe po merjenju inzulina, C-peptida ali proinzulina. Visoka koncentracija inzulina je posredni označevalec, ki ga lahko uporabimo za oceno inzulinske neodzivnosti in za odkrivanje rizičnih oseb za razvoj sindroma X (sindrom insulinske rezistence). Ugotovljeno je, da je visoka koncentracija inzulina in/ali proinzulina v plazmi nediabetičnih bolnikov lahko napoved razvoja šrčno žilne bolezni. Večji klinični pomen, kot merjenje samega inzulina (proinzulina), ima merjenje posledic hiperinzulinemije (ali hiperproinzulinemije), skupaj s posledicami inzulinske neodzivnosti, kot so; krvni tlak, stopnja tolerance za glukozo, koncentracija trigliceridov in koncentracija HDL-holesterola v plazmi (35).

Merjenje inzulina v plazmi je nujno pri razjasnitvi hipoglikemije na tešče, ki je prisotna tudi pri tumorju celic otočkov pankreasa, kjer je koncentracija inzulina visoka ob nizki koncentraciji glukoze in kjer je razmerje inzulin/proinzulin visoko. Poleg tega je merjenje inzulina nujno pri sindromu policističnih ovarijev, kjer je izražena inzulinska rezistenca zaradi presežka androgenov in motenj v presnovi ogljikovih hidratov, obe motnji pa sta posledici zdravljenja z metforminom ali s tiazolidindioni (9, 19).

Pregledni članki - Review Articles

Merjenje C-peptida kot odziv na intravensko dani glukagon je pomoč pri redki težavi razlikovanja med SB tipa 1 in SB tipa 2 (9).

Metode, ki se uporabljajo za merjenje koncentracije inzulina, proinzulina in C-peptida so v glavnem imunokemijske, vendar niso standardizirane, zato je priporočeno, da posamezni laboratoriji izdelajo svoje referenčne vrednosti. Za bolnike na inzulinski črpalki je priporočeno meriti C-peptid, katerega vrednost naj bi bila pod spodnjo referenčno mejo ($\leq 0,5 \mu\text{g/L}$), povečana za 10 % zaradi nenatančnosti testa (9).

Inzulinska protitelesa

Merjenje inzulinskih protiteles za rutisko obravnavo bolnikov s SB ni priporočeno. Pri večini bolnikov je titer protiteles nizek, še posebno nizek pri tistih, ki so na zdravljenju s humanim rekombinantnim inzulinom. V redkih primerih je titer inzulinskih protiteles pri SB tipa 2 iz neznanega vzroka zelo visok, z dramatičnimi posledicami neučinkovitega znižanja plazemske koncentracije glukoze (9).

Amilin

Amilin je pankreatični peptid, sestavljen iz 37 amino kislin, ki se izloča iz pankreatičnih celic β skupaj z inzulinom. Verjetno sodeluje pri uravnavanju presnove glukoze s tem, da upočasnjuje praznenje želodca in zmanjšuje produkcijo glukagona. Znižana koncentracija se lahko pojavi ob inzulinopeniji pri bolnikih s SB tipa 2. Merjenje amilina je sedaj omejeno na raziskave in ni priporočeno za klinično obravnavo sladkornih bolnikov (9, 36).

Leptin

Leptin je protein, sestavljen iz 167 amino kislin, ki se sintetizira v maščobnem tkivu in ima verjetno skupaj s hipotalamusom vlogo v uravnavanju apetita (vnosu energije), termogenezi in tudi reprodukciji. Mnogi debeli ljudje imajo zvišano koncentracijo leptina in izgleda, da je koncentracija leptina v sorazmerju z debelostjo in koncentracijo inzulina v plazmi. Raziskave kažejo na to, da gre za spremenjen gen za leptinski receptor in posledično okvaro receptoja. Pri današnji stopnji vedenja o leptinu, ga je smiselno določati, kadar pričakujemo nizke vrednosti, to je pri zgodnji masivni debelosti (9, 37).

Lipidi

Srčnožilne okvare so najpogostejši vzrok smrti bolnikov s SB tipa 2, zato je odkrivanje in zdravljenje spremljajočih dislipidemij nujno. Za sledenje diabetične dislipidemije je priporočeno meriti v plazmi koncentracije holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola in trigliceridov. ADA razvršča bolnike po vrednostih lipidov v tri skupine tveganja za razvoj srčnožilne okvare, kar je prikazano v Preglednici 5 (9).

Priporočeno je testiranje vseh sladkornih bolnikov enkrat letno; tiste, za katere se ugotovi, da so v skupini z nizkim tveganjem, je lahko nadaljne testiranje manj pogosto. Preiskovanci morajo biti pred testiranjem tešči. Uporabljene metode so standardne; za HDL-holesterol precipitacijske, LDL-holesterol se izračuna ali izmeri z direktnimi metodami. Pri vrednostih trigliceridov $\geq 4,5 \text{ mmol/L}$ je priporočena meritev holesterola in trigliceridov v z ultracentrifugiranjem ločenih lipoproteinskih frakcijah (38).

Poleg naštetih parametrov, ki so znanilci srčnožilnih okvar, je tudi veliko novejših netradicionalnih dejavnikov tveganja, kot so homocistein, fibrinolitična kapaciteta, fibrinogen in C-reaktivni protein (CRP), pa tudi lipoproteini HDL₂, HDL₃, lipoprotein(a) ter apo A-I in apo-B. Ti novejši dejavniki tveganja niso priporočeni za rutinsko obravnavo sladkornega bolnika, se bodo pa v prihodnosti, ko bo narejenih več študij, priporočila prilagajala rezultatom raziskav (9, 39, 40, 41).

4 Zaključek

Prikazana nova klasifikacija sladkorne bolezni in novelirani kriteriji za postavitev diagnoze, spremljanje metabolne urejenosti bolnika in prisotnost ali napoved spremljajočih zapletov, je rezultat dolgoletnega usklajevanja med ADA, WHO in nacionalnimi strokovnimi združenji. Proces vsekakor ni zaključen, saj raziskave vseh oblik sladkorne bolezni intenzivno potekajo na več ravneh, predvsem na imunološki in genetski ravni. Poleg tega se razvijajo nove metode in inštrumentalne tehnike, ki poenostavljajo presejevanje, diagnostiko in samokontrolo, kakor tudi zdravljenje in spremljanje učinkov zdravljenja. Zato je nujno, da vsi, ki se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem sladkorne bolezni, tekoče sledijo objavljenim, usklajenim in noveliranim priporočilom.

5. Literatura

1. Pintar I. Kratka zgodovina medicine. Ljubljana: Tiskarna Ljudske pravice, 1950.
2. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1201.
3. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication. Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva WHO: WHO/NCD/NCS/99.2, 1999.
4. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. Diabetes Care 1998; 21:296-309.
5. Natham DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 328:1676-1685.
6. Grubič Z. Patofiziologija sladkorne bolezni. Medicinski razgledi 1993; 499-

Preglednica 5: Razvrščanje bolnikov s SB v skupine tveganja za srčnožilne okvare

Koncentracija mmol/L	Visoko tveganje	Srednje tveganje	Nizko tveganje
LDL-holesterol	$\geq 3,35$	$\geq 2,60-3,35$	$<2,6$
HDL-holesterol	moški: $\geq 0,90$ ženske: $<1,15$	0,9-1,15	moški: $>1,15$ ženske: $>1,40$
Trigliceridi	$\geq 4,5$	2,3-4,5	$<2,3$

Novelirani pristopi v laboratorijski diagnostiki in spremljanju sladkorne bolezni

- 537.
7. Goodman Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics 1996; 1487-1516.
 8. Faye OW, Lemke TL, Williams DA. Principles of Medical Chemistry 1996; 581-588.
 9. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE *et al.* Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002; 48:436-472.
 10. Shamon H. Pathophysiology of diabetes. Drugs 1992; 44(3).
 11. Lernmark Č. Type I Diabetes. Clin Chem 1999; 45:1331-1338.
 12. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.
 13. Sacks DB, McDonald JM. The pathogenesis of type II diabetes mellitus: a polygenic disease. Am J Clin Pathol 1996; 105:149-156.
 14. Mrevlje F. Bolezni presnove. V: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. 1. izdaja. Ljubljana: EWO, DZS, 1993; 158:1743-1752.
 15. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: An overview. Clin Chem 1999; 45:1339-1345.
 16. Mrevlje F. Sladkorna bolezen tip 2 in metabolični sindrom – dejavnika tveganja za aterosklerotično srčno-žilno bolezen. Med razgl 2001; 40(S3):1-10.
 17. Rubenstein AH. A 64-year-old man with adult-onset diabetes. JAMA 1996; 276:816-821.
 18. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes care 2001; 24:S80-S82.
 19. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes care 2000; 23:381-389.
 20. Ricos C, Alvarez V, Cava F *et al.* Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:491-500.
 21. The Expert Committee. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1999; 22:S5-S19.22. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes care 2000; 23:S77-S79.
 23. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD *et al.* Gestational diabetes mellitus – management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Med J Aust 1998; 169:93-97.
 24. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care 1998; 21:B161-B167.
 25. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association annual meeting, 1999. New approaches to insulin treatment and glucose monitoring. Diabetes Care 1999; 22:2078-2082.
 26. Porter WH, Yao HH, Karounos DG. Laboratory and clinical evaluation of assays for β -hydroxybutyrate. Am J Clin Pathol 1997; 107:353-358.
 27. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. Am J Med 1981; 70:325-330.
 28. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamin and analysis of their Weight function against preceding plasma glucose level. Diabetes Care 1995; 18:440-447.
 29. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effects of vitamin C on glycosilation of proteins. Diabetes 1992; 41:167-173.
 30. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A *et al.* Vitamin E reduction of protein glycosilation in diabetes. New prospect for prevention of diabetic complication? Diabetes Care 1991; 14:68-72.
 31. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivates on assays for glycohemoglobin. Clin Chem 2001; 7:153-163.
 32. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of Adults): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes Care 2001; 24:1460-1467.
 33. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001; 358:221-229.
 34. American Diabetes Association. Diabetes nephropathy. Diabetes Care 1999; 22:S66-S69.
 35. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83:25F-29F.
 36. Cooper GJ, Willis AC, Clark A *et al.* Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:8628-8632.
 37. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395:763-770.
 38. Warnick GR. Measurement of cholesterol and other lipoprotein constituents in the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2000; 38:287-300.
 39. Saito I, Folsom AR, Brancati FL *et al.* Nontraditional risk factors for coronary hearth disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med 2000; 133:81-91.
 40. Plazar N, Marušič D. Vrednosti c troponina I, kreatin kinaze, izoencima MB in mioglobina v serumu po transtorakalni direktni elektrokonverziji. Farm Vestn 2000; 51:425-427
 41. Plazar N, Stegnar M, Žužek Rešek S, Lukač Bajalo J. Hiperhomocisteinemija pri dializnih bolnikih. Farm Vestn 2004; 55:294-296