



# DIABETES MELLITUS 4. KAPITOLA DIAGNOSTIKA, MONITORING

*PREDNÁŠKA Z PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE*

*© OLIVER RÁCZ, 2021 – 2025*

*V SPOLUPRÁCI:*

*ANNA CHMELÁROVÁ (BIOCHÉMIA)*

*DANIELA KUZMOVÁ (PRAKTICKÁ DIABETOLÓGIA)*

*PETER DOMBROVSKÝ, LENKA ŠALAMONOVÁ Blichová*

# LABORATÓRNE METÓDY MAJÚ NENAHRADITEĽNÚ ÚLOHU V DIABETOLOGII\*

1. **DIAGNOSTIKA CHOROBY**
2. **DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA JEDNOTLIVÝCH FORIEM DM**
3. **MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE**
4. **LABORATÓRNE METÓDY NA POSÚDENIE CELKOVÉHO STAVU CHORÉHO**
5. **DIAGNOSTIKA PRI AKÚTNÝCH KOMPLIKÁCIACH DIABETES MELLITUS**
6. **LABORATÓRNE METÓDY PRI SLEDOVANÍ ROZVOJA CHRONICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ  
DIABETU**

\*HYPERGLYKÉMIA NEBOLÍ

# DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ – „GLYKÉMIA“

## LOGICKÝ ALGORITMUS

**Symptómy DM sú prítomné – stačí jedna abnormálna hodnota**

Fasting/nalačno  $\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

Casual/hocikedy  $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$

*Orálny glukózový tolerančný test (oGTT) je pri symptómoch DM kontraindikovaný*

**Bez symptómov – sú potrebné 2 abnormálne hodnoty (2 dni po sebe), vrátane oGTT**

Hraničné hodnoty ako hore, alebo orálny glukózový test

*oGTT – 2 hodiny po vypití tekutiny (voda, čaj) s 75 g glukózy,*

*hodnota  $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$*

# **DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ – „GLYKÉMIA“ LOGICKÝ ALGORITMUS, ALE!**

**NIE JE TO MERANIE „GLYKÉMIE“, ALE**

Meranie koncentrácie glukózy vo venóznej plazme v laboratóriu.

(kalibrácia, kontrola kvality výsledkov).

Meranie glukometrami nestačí, poskytuje len predbežnú informáciu.

**ALGORITMUS JE LOGICKÝ, ALE NIE JE BEZ MOŽNOSTÍ CHYBY**

Neistota meraní glukózy je okolo  $0,4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  t.j. 7,2 môže byť 6,8 – 7,6!

Pri hraničných hodnotách je potrebné ešte jedno meranie (princíp zsr\*).

**HbA<sub>1c</sub> V DIAGNOSTIKE:** Európa zatiaľ nie, USA „možno“.

\*ZDRAVÝ SEDLIACKÝ ROZUM

# **DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA (T1DM, T2DM, LADA, MODY)**

## **1. KLINICKÁ (VEK, HMOTNOSŤ, PRÍZNAKY, ANAMNÉZA)**

## **2. LABORATÓRNE VYŠETRENIA**

Markery autoimunity (ICA, antiGAD, antiIA2) ELISA testmi. Pozitivita svedčí o T1DM.

Inzulín alebo lepšie C-peptid nalačno a po záťaži na posúdenie zbytkovej sekrécie inzulínu a na odlíšenie LADA od T2DM.

## **3. DIAGNOSTIKA INZULÍNOVEJ REZISTENCIE**

Je opísaná v prednáške o metabolizme glukózy.

## **4. GENETICKÉ VYŠETRENIA**

Pre potvrdenie/vylúčenie rôznych foriem MODY a iných geneticky podmienených foriem

DM

A

**Povinné vyšetrenie tehotných žien (oGTT) na gestačný diabetes**

# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## CIEĽOM LEKÁRA PRI LIEČBE CUKROVKY JE

DOSIAHNUŤ A UDRŽAŤ DOBRÝ SUBJEKTÍVNY STAV CHORÉHO (KVALITA ŽIVOTA).

UDRŽAŤ NORMÁLNU TELESNÚ HMOTNOSŤ A VÝKONNOSŤ.

ZABEZPEČIŤ NORMÁLNY RAST A VÝVIN U DETÍ.

PREDÍŠŤ AKÚTNYM KOMPLIKÁCIAM CHOROBY.

ZABRÁNIŤ ROZVOJU KLINICKY MANIFESTNÝCH MIKROANGIOPATICKÝCH KOMPLIKÁCIÍ A PREDČASNEJ ATEROSKLERÓZY.

**DNES SÚ DANÉ VŠETKY PREDPOKLADY (LIEKY, TECHNOLOGIA, GUIDELINY)**

**NA DOSIAHNUTIE TÝCHTO CIEĽOV. NAPRIEK TOMU SKUTOČNOSŤ JE INÁ.**

VÄČŠINA CHORÝCH S DM NEMÁ DOBRÚ GLYKEMICKÚ KOMPENZÁCIU A MÁ CHRONICKÉ KOMPLIKÁCIE

TECHNOLÓGIA NELIEČI CHOROBU, DOBRÝ VÝSLEDOK SA DÁ DOSIAHNÚŤ EDUKÁCIOU A SPOLUPRÁCOU LEKÁRA A CHORÉHO.

# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## DIABETOLOGICKÁ AMBULANCIA A DOMA

Pravidelná kontrola v ambulancii a glykémie merané v laboratóriu.

Pravidelná kontrola v ambulancii a meranie glykémie na mieste (point of care – POCT).

Domáce monitorovanie (glukometre a prúžky, self monitoring, SM)

## NEMOCNICA

Glykemický profil: viac meraní, pred jedlom a po jedle, odbery aj v noci podľa potreby.

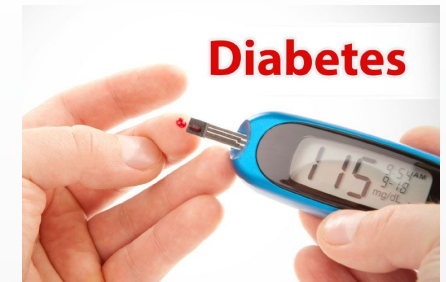
Krátky profil sa dá robiť aj v ambulantných podmienkach (nalačno, po jedle).

Špeciálne vyšetrenie podľa potreby.

## NOVÉ TECHNOLOGIE

Kontinuálne monitorovanie (CGMS) a flash monitoring.

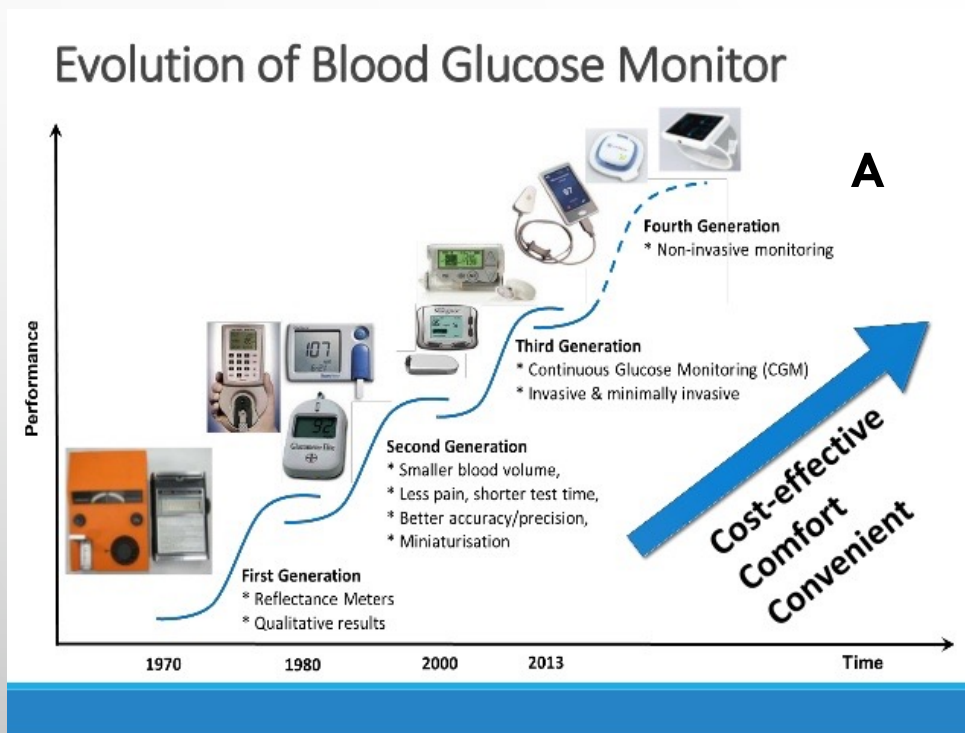
**ZÁKLADNÝ PROBLÉM JE, ŽE KAŽDÁ GLYKÉMIA JE LEN „MOMENTKA“**



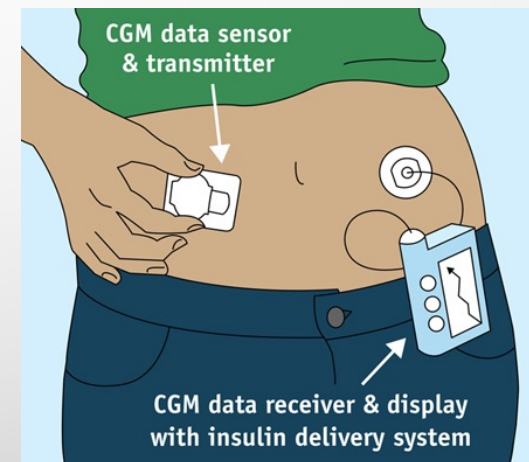
# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

A, B – Glukometre sú stále menšie a presnejšie.

C – Glukózový senzor s vysielateľom (flash monitoring) a dávkovanie inzulínu pumpou podľa počítačového programu



**B**

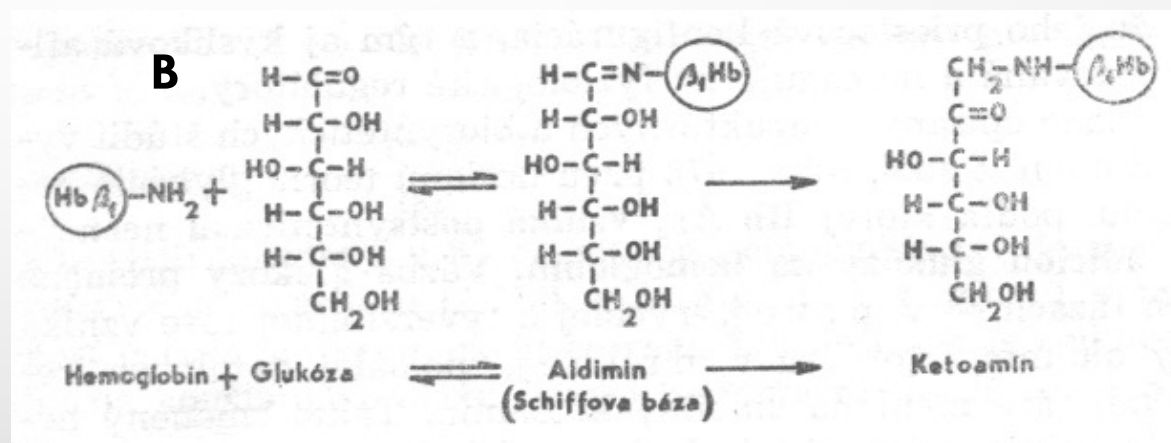
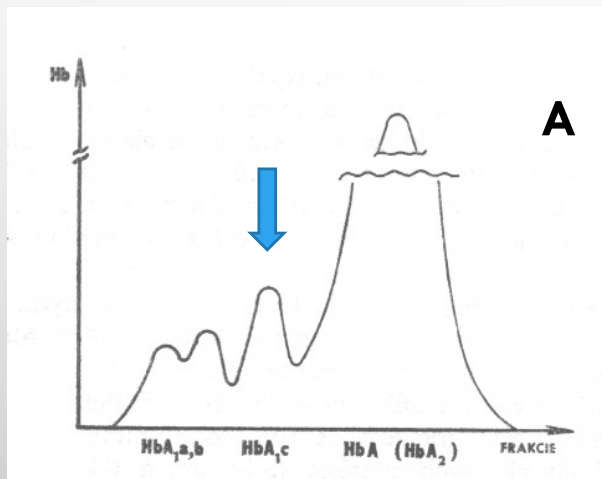


**C**



# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE METÓDA, KTORÁ NIE JE MOMENTKA

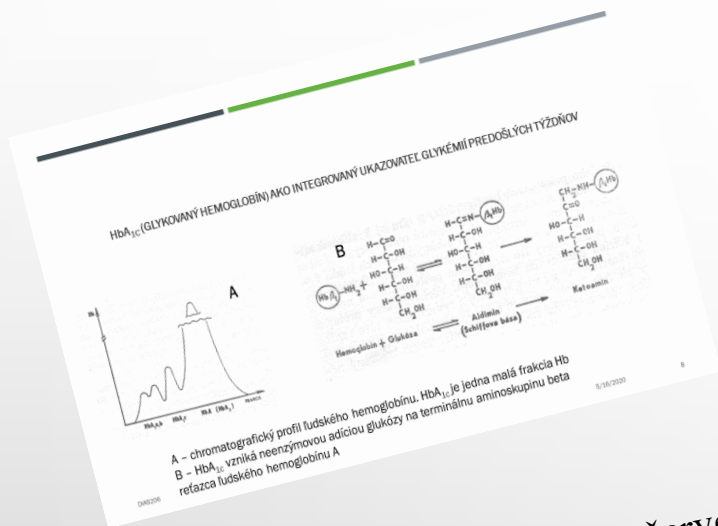
HbA<sub>1c</sub> (GLYKOVANÝ HEMOGLOBÍN) AKO INTEGROVANÝ UKAZOVATEĽ GLYKÉMIÍ  
PREDOŠLÝCH TÝŽDŇOV



A – chromatografický profil ľudského hemoglobínu. HbA<sub>1c</sub> je jedna malá frakcia Hb  
B – HbA<sub>1c</sub> vzniká neenzýmovou adíciou glukózy na terminálnu aminoskupinu beta reťazca ľudského hemoglobínu A. Prvý krok je reverzibilný, druhý ireverzibilný.

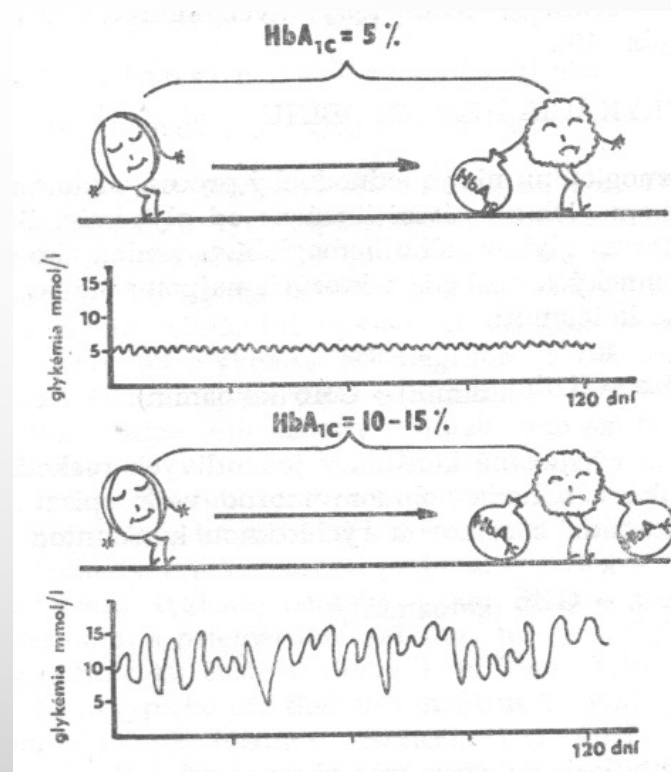
# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## RETROSPEKTÍVNY INTEGROVANÝ UKAZOVATEĽ GLYKÉMIE PREDOŠLÝCH TÝŽDŇOV



C – doba života ľudských červených krviniek je 120 dní. Väzba glukózy na Hb je pomalá (a ireverzibilná).  
 U ľudí s normálnou glykémiou je podiel frakcie HbA<sub>1c</sub> okolo 5 %.  
 Pri hyperglykémii sa množstvo HbA<sub>1c</sub> zvyšuje.

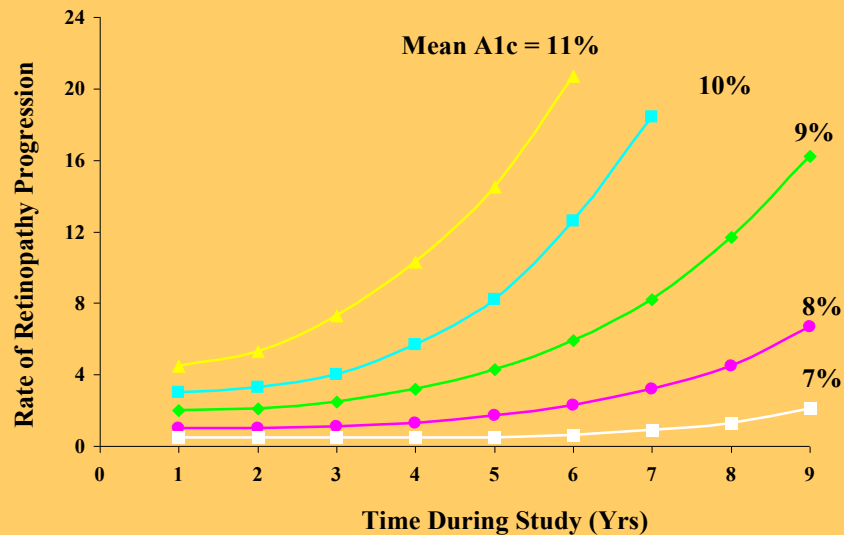
C



# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## RETROSPEKTÍVNY INTEGROVANÝ UKAZOVATEĽ GLYKÉMIE PREDOŠLÝCH TÝŽDŇOV

### A1c and the Risk of Retinopathy in the DCCT



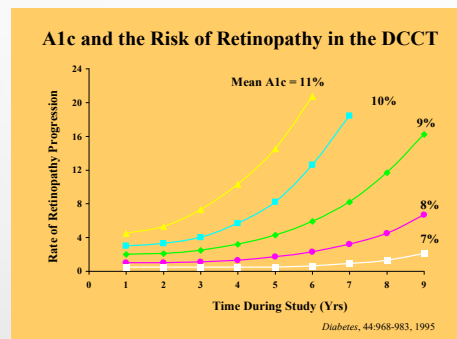
*Diabetes, 44:968-983, 1995*

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) bola významná štúdia koordinovaná US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Výsledky uverejnené v roku 1993 poskytli definitívny dôkaz súvislosti medzi úrovňou glykemickej kompenzácie (hodnotenej na základe opakovaných meraní HbA<sub>1c</sub>) a rozvoja mikroangiopatických komplikácií. **OD TEJ DOBY HbA<sub>1c</sub> JE POVAŽOVANÝ ZA ZLATÝ ŠTANDARD HODNOTENIA GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE**

# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## ZLATÝ ŠTANDARD HODNOTENIA KOMPENZÁCIE, ALE...



**“FROM THIS TIME HbA<sub>1c</sub> IS CONSIDERED AS THE GOLD STANDARD OF THE APPRAISAL OF GLYCAEMIC COMPENSATION”**

**ALE**

**EŠTE V TOM ISTOM ROKU: PRÍSNA KRITIKA METÓD NA MERANIE HbA<sub>1c</sub>**

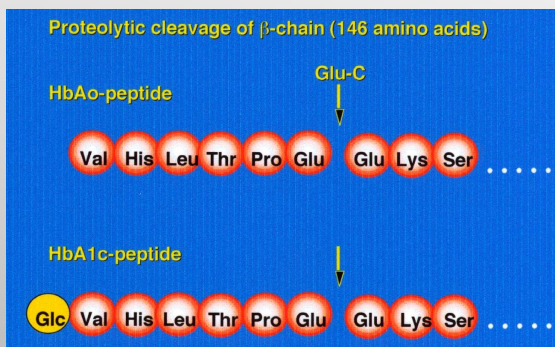
Rôzne metódy, rôzne štandardizačné a kalibračné systémy.  
Chýbanie nadväznosti na primárny analyt.

### RIEŠENIE

Štandardizačný proces ifcc (international federation of clinical chemistry) bol ukončený v roku 2004.

Primárny analyt je terminálny hexapeptid HbA s viazanou glukózou (A).  
Všetky certifikované metódy sú viazané na primárny analyt.

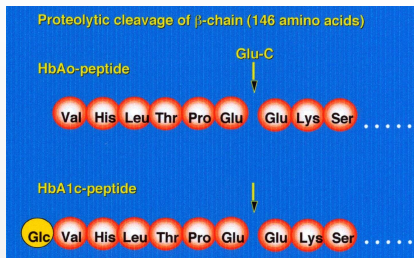
Nové jednotky výsledkov – mmol·mol Hb<sup>-1</sup>.



# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

## ZLATÝ ŠTANDARD HODNOTENIA KOMPENZÁCIE

A



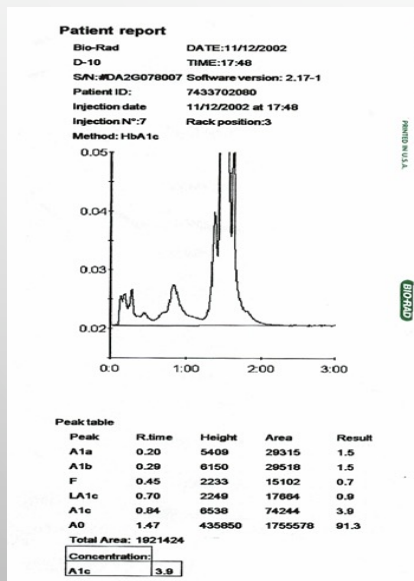
VŠETKY CERTIFIKOVANÉ METÓDY SÚ VIAZANÉ NA PRIMÁRNY ANALYT

Dve najčastejšie používané metódy: chromatografické (B) a imunochemické (A). Nedávno bola zavedená enzýmová metóda. Pre posúdenie kompenzácie sú rovnocenné.

Využitie v diagnostike je predmetom diskusie.

NOVÉ JEDNOTKY VÝSLEDKOV – mmol·mol Hb<sup>-1</sup>

B



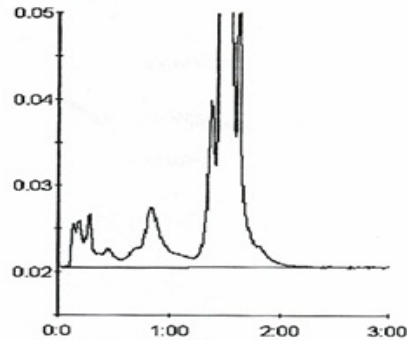
### HODNOTENIE KOMPENZÁCIE PODĽA HbA<sub>1c</sub>

KOMPENZÁCIA	STARÉ JEDNOTKY, %	NOVÉ JEDNOTKY mmol·mol <sup>-1</sup> Hb	POZNÁMKY*
DOBRÁ	< 6,0%	<43	HYPO?
PRIJATEĽNÁ	6,0 – 7,5	44 – 60	VÝKYVY ???
NEDOSTATOČNÁ	7,6 – 9,0	61 – 75	VÝKYVY ???
ZLÁ	> 9,0	> 75	!!!

\*HbA<sub>1c</sub> neukazuje krátkodobé výkyvy glykémie

**Patient report**

Bio-Rad DATE:11/12/2002  
D-10 TIME:17:48  
S/N:#DA2G078007 Software version: 2.17-1  
Patient ID: 7433702080  
Injection date 11/12/2002 at 17:48  
Injection N°:7 Rack position:3  
Method: HbA1c



**Peak table**

Peak	R.time	Height	Area	Result
A1a	0.20	5409	29315	1.5
A1b	0.29	6150	29518	1.5
F	0.45	2233	15102	0.7
LA1c	0.70	2249	17664	0.9
A1c	0.84	6538	74244	3.9
A0	1.47	435850	1755578	91.3

Total Area: 1921424

Concentration:

A1c 3.9

Imunochemické metódy stanovujú terminály hexapeptid s viazanou glukózou.

Meranie je možné na bežných automatických analyzátoroch.

V prípade prítomnosti abnormálny Hb nedávajú hodnotiteľné výsledky

Chromatographická separácia.

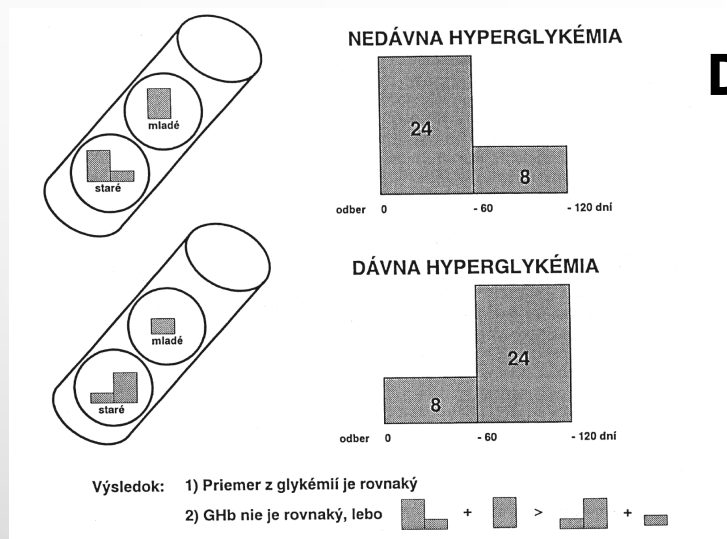
Je potrebná špeciálna technológia (HPLC).

Vidieť aj abnormálne Hb.

Prítomnosť HbF a abnormálnych hemoglobínov je dôležitá informácia, ale ich glykácia je iná, ako pri HbA. Pre hodnotenie kompenzácie sa výsledky nedajú použiť.

# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

RETROSPEKTÍVNY ALE NIE LINEÁRNY INTEGROVANÝ UKAZOVATEĽ  
GLYKÉMIE PREDOŠLÝCH TÝŽDŇOV



**D**

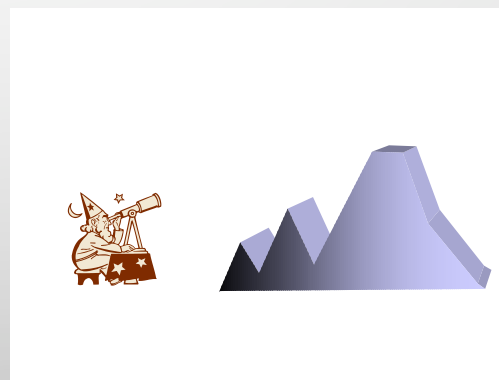
D – HbA<sub>1c</sub> neodráža glykémiu uplynulého obdobia lineárne!

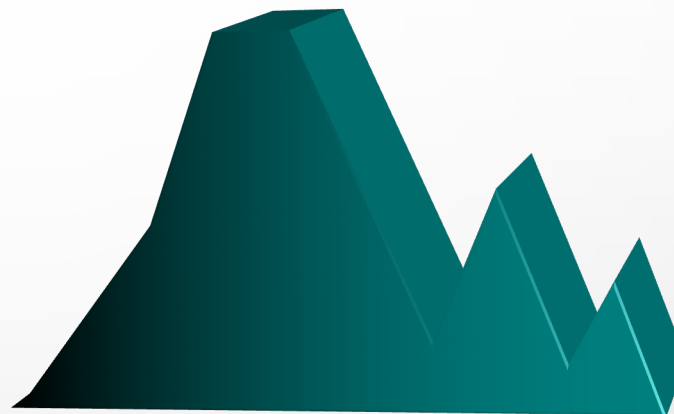
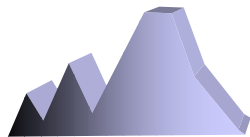
Nedávne hyperglykémie majú na hladinu HbA<sub>1c</sub> väčší vplyv, ako dávnejšie!

**INTERGRÁCIA JE VŽDY SPOJENÁ S NEISTOTOU**

(nie je to „priemerná“ glykémia)

Krátkodobé výkyvy glykémie nemajú vplyv na hladinu HbA<sub>1c</sub>





**INTEGRÁCIA JE NEISTOTA  
ROVNAKÝ PRIEMER GLYKÉMII, INÝ HbA<sub>1c</sub>**



# KOMPLEXNÉ POSÚDENIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE



**HbA<sub>1c</sub> BLÍZKO NORME**  
**PRAVDEPODOBNE DOBRÁ KOMPENZÁCIA, ALE NEVYLUČUJE**  
**KRÁTKODOBÉ HYPER- A HYPOGLYKÉMIE**

**HbA<sub>1c</sub> VYSOKÝ**  
**URČITE ZLÁ KOMPENZÁCIA, ALE NEVIEME, KDE JE CHYBA**

**HbA<sub>1c</sub> MEDZI 44 - 75 mmol·mol<sup>-1</sup>**  
**SKORO ŽIADNA VÝPOVEDNÁ HODNOTA, PRETOŽE BEZ**  
**GLYKÉMIÍ SA KOMPENZÁCIA NEDÁ HODNOTIŤ**

**NIE JE TO PRIEMERNÁ GLYKÉMIA!**

# MONITOROVANIE GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE PREVRATNÉ NOVINKY

## KONTINUÁLNE MERANIE GLYKÉMIE (CGMS)

Podkožný senzor napojený na malý glukometer.

*Nie je to meranie glykémie, ale koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine.*

**Prvé systémy:** hodnotenie bolo možné po odpojení systému, analýza hyperglykémii, hypoglykémii, atď.

Užitočné pre odhalenie výkyvov, o ktorých chorý a lekár nevedeli (napr. nočné hypoglykémie a pod.).

**Dnes:** možnosť odčítanie aktuálnej glykémie aplikáciou v mobilnom telefóne („flash“ monitoring).

Zavedenie nových pojmov: **TIR, TAR A TBR.**

TIR = time in range (dobrá glykémia),

TAR = time above range (hyperglykémia) a TBR = time below range, hypoglykémie počítané ako čas na jeden deň.

## TIR, TAR A TBR

UKAZOVATEĽ	GLYKÉMIA mmol·L <sup>-1</sup>	ČAS V % A V HODINÁCH ZA DEŇ
<b>Time in range, TIR U TEHOTNÝCH ŽIEN</b>	3,9 – 10,0 3,5 – 7,8	Ideálne 70 % 16 hod. 45 min.
<b>Time above range, TAR</b>	>10,0  >13,9	Menej ako 20% 4 hod. 45 min. Menej ako 12% 2 hod. 53 min.
<b>Time below range, TBR*</b>	<3,9  <3,0	Menej ako 5 % 1 hod. 12 min. Menej ako 3 % 53 min.

\*Pri hypoglykémiiach je lepšie hodnotiť ich výskyt (napr. počet za týždeň) ako merať ich čas, TBR

# **DIABETES NIE JE LEN GLYKÉMIA EUGLYKÉMIA EŠTE NIE JE EUMETABOLIZMUS**

## **CELKOVÚ KOMPENZÁCIU V BEŽNEJ PRAXI HODNOTÍME NA ZÁKLADE**

Glykémie nalačno, po jedle, výsledkov domáceho monitorovania, HbA<sub>1c</sub>, kontinuálneho a flash monitorovania.

Lipidov – cholesterol, LDL, HDL, TAG – hodnotenie ako pri ateroskleróze,

Krvného tlaku.

Hmotnosti, BMI a obvodu pásu.

Celkovej dávky inzulínu na kg hmotnosti (T1DM a T2DM na inzulíne).

Rozvoja chronických komplikácií.

Častosti výskytu akútnych komplikácií.

Kvality života.

**SPRÁVNA INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV JE VÝCHODISKOM PREVENČIE KOMPLIKÁCIÍ.**

**V REÁLNO M ŽIVOTE JE ČASTÝ NESÚLAD MEDZI CIEĽMI LIEČENIA A SKUTOČNÝMI  
VÝSLEDKAMI.**

# AKÚTNE KOMPLIKÁCIE DIABETU A VYŠETROVACIE METÓDY

## Diabetická ketoacidóza

Podávanie krátko účinkujúceho inzulínu, ale nie príliš vysoké dávky.

Úhrada deficitu tekutín a elektrolytov.

**Základné laboratórne parametre, predovšetkým glykémie.**

Pri úprave glykémie **hrozí hypokaliémia (opakovane merať).**

**Sledovanie acidobázy** (spravidla nie je potrebná alkalizačná liečba).

Sledovanie životných funkcií – vedomie, dýchanie, činnosť srdca, krvný tlak, centrálny žilový tlak.

*Podľa profesora Joslina, tvorca základných pravidiel inzulínovej liečby prvá vec, čo musí lekár pri liečbe ketoacidózy urobiť, je vyhrnúť si rukávy!*

## Hypoglykémie

Nie je čas na čakanie výsledkov z laboratória. Meranie glukometrom a podávanie sladkého nápoja alebo glukagónu subkutánne.

Ak je príčina bezvedomia diabetika iná (stroke, opilstosť a iné), dá sa to riešiť o niečo neskôr, ale je potrebné na to myslieť.

# CHRONICKÉ KOMPLIKÁCIE DIABETU A VYŠETROVACIE METÓDY

## MIKROANGIOPATIA

Zatiaľ neexistujú biomarkery rozvoja **neuropatie a retinopatie** použiteľné v bežnej praxi.

### Nefropatia:

Vylučovanie albumínu: „mikroalbuminúria“ 30 – 300 mg/d.

(Ide o nesprávny názov, správne by mala byť „minimálna albuminúria“).

Sledovanie glomerulárnej filtrácie spoľahlivou metódou.

(Výpočtom podľa koncentrácie kreatinínu v krvi alebo podľa koncentrácie cystatínu C).

## MAKROANGIOPATIA

Laboratórne parametre sú tie isté ako pri posudzovaní rozvoja aterosklerózy u nediabetikov.

*Základné ukazovatele:*

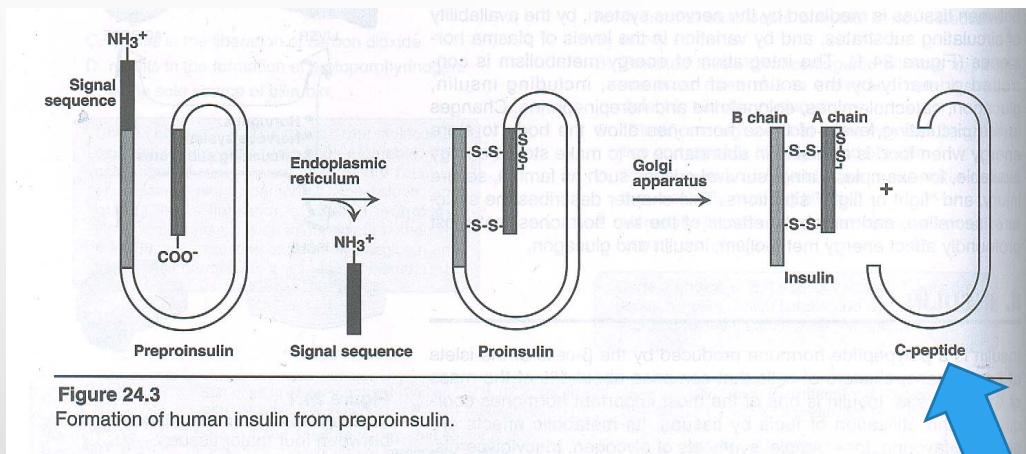
*LDL cholesterol podľa možnosti priamo meraný, HDL cholesterol, triacylglyceroly*

*Pokročilé ukazovatele*

*Subfrakcie lipoproteínov*

*Apoproteín B a iné*

## VÝZNAM STANOVENIA C-PEPTIDU



C-peptid je vylučovaný spolu s inzulínom do portálneho obehu. Na rozdiel od inzulínu prechádza pečeňou bez zmeny a preto jeho koncentrácia v periférnej krvi je lepším ukazovateľom endogénnej sekrécie inzulínu, ako koncentrácia inzulínu

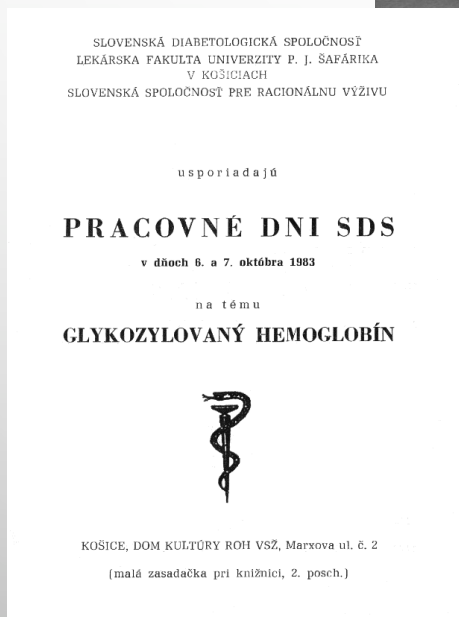
### Využitie:

1. Posúdenie zbytkovej sekrécie inzulínu u detí s T1DM.
2. Posúdenie poklesu sekrécie inzulínu u dlho trvajúceho T2DM. Odpoveď na otázku, kedy je potrebný prechod z orálnej liečby na inzulín.
3. Objasnenie hypoglykemických stavov (inzulinóm),

**Nie je vylúčené, že C-peptid má aj vlastné fyziologické funkcie. Uvažuje sa o jeho úlohe pri ochranr pred rpzvojom mikronagiopatie.**

# A NIEČO Z MINULOSTI – BOLI SME PRIEKOPNÍCI MERANIA HbA<sub>1c</sub>

1983



1989

