

2 Klasifikácia diabetes mellitus a diferenciálna diagnostika

2.1 Klasifikácia diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je heterogénne ochorenie s účasťou rôznych patofyziologických mechanizmov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov. Zvyčajne sa užíva klasifikácia z roku 1998 do 4 základných typov podľa etiológie:

- diabetes mellitus 1. typu (DM1T)
- diabetes mellitus 2. typu (DM2T)
- špecifické typy diabetes mellitus (SDM)
- gestačný diabetes mellitus (GDM)

Táto klasifikácia je účelná (tab. 2.1–2), mnohokrát však limitovaná neistotou vyplývajúcou práve z uvedenej heterogenity ochorenia. Tab. 2.3 ukazuje niektoré klinické a laboratórne znaky charakteristické pre DM1T, resp. DM2T, resp. SDM.

2.2 Diferenciálna diagnostika

V bežnej klinickej praxi často nie je jednoduché odlišiť dva najčastejšie sa vyskytujúce typy diabetu, DM1T, ktorý je vo väčšine prípadov podmienený autoimunitnou inzultidou s deštrukciou B-buniek a následným deficitom inzulínu, od DM2T, ktorý je veľmi heterogénne ochorenie s rôznym vzájomným pomerom zníženej citlivosti na inzulín a funkčnej poruchy sekrécie inzulínu s relatívnym nedostatkom, ale aj (neskorším) úbytkom inzulínu v absolútnom množstve v priebehu vývoja ochorenia. U niektorých pacientov sa jednotlivé kli-

nické prejavy vrátane laboratórnych znakov prekrývajú a nemožno vylúčiť, že u takéhoto pacienta sa môže súčasne, paralelne alebo následne, uplatňovať kombinácia viacerých patofyziologických mechanizmov a ich klinických a laboratórnych prejavov, ktoré sú charakteristické tak pre DM1T ako aj DM2T.

2.3. DM1T versus DM2T

V klinickej praxi sa iniciálna klasifikácia diabetu obvykle zakladá na použití klinických charakteristík (tab. 2.3) a je často subjektívna. Nesprávna klasifikácia môže viesť k omylom pri výbere zvolenej liečby, napríklad nevhodné použitie perorálnych antidiabetík u pacientov s DM1T a tiež k nie celkom vhodnému vedeniu pacienta.

Podľa literárnych údajov 7–15 % pacientov (s veľkou regionálnou variabilitou), ktorí sú iniciálne klasifikovaní a vedení ako pacienti s DM2T, má prítomné sérologické markery autoimunitnej inzultidy, a teda v skutočnosti (resp. presnejšie) sa u nich môže jednáť o DM1T vyžadujúci odlišný terapeutický prístup. Hoci ani u pacientov so začiatkom diabetu v dospelom veku nemožno vylúčiť „klasickú formu“ DM1T, vo väčšine prípadov je úbytok sekrécie inzulínu pomalší a liečba inzulínom počas prvých mesiacov až rokov nie je nutná. Takýto priebeh sa označuje aj ako tzv. latentný autoimunitný DM dospelých (LADA). Považuje sa za menej agresívnu, pomalšie sa rozvíjajúcu formu DM1T, obvykle u pacienta s diagnózou diabetu vo veku po 30. roku života,

Tab. 2.1 | Klasifikácia diabetes mellitus zahŕňa 4 klinické triedy (typy) a rizikový prediabetický syndróm

TYP DIABETU	PODTYPY	MKCH	DIAGNOSTIKA
DM1T	klasická rýchle nastupujúca forma	E10	pre potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetriť hladinu C-peptidu a podľa dostupnosti aspoň 1 z protilátok GADA a/alebo IA2-A
	latentná forma (LADA)		
DM2T		E11	pre potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetriť C-peptid. Klasifikácia E11 zostáva aj po prechode na liečbu inzulínom
SDM	diabetes pri ochorení iných orgánových systémov	E12	pre potvrdenie diagnózy potrebné vylúčiť DM1T a DM2T
	MODY	E13	časť SDM sú dedičné formy diabetu – na ich potvrdenie potrebná analýza DNA*
		E14	
GDM		O24	diabetes v ťarchavosti
		O24.0	predtým existujúci DM1T
		O24.1	predtým existujúci DM2T
		O24.3	GDM vzniknutý v ťarchavosti
RIZIKOVÝ PREDIABETICKÝ SYNDRÓM	IFG	R73	glykémia nalačno
	IGT		75g OGTT
	MS		HbA _{1c}

DM – diabetes mellitus DM1T – diabetes mellitus 1. typu DM2T – diabetes mellitus 2. typu GADA – protilátky proti dekarboxyláze/Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies IA2A – protilátky proti tyrozinovým fosfátazám GDM – gestačný diabetes mellitus/diabetes v ťarchavosti IFG – hyperglykémia nalačno/Impaired Fasting Glucose IGT – porucha tolerancie glukózy/Impaired Glucose Tolerance LADA – neskorý autoimunitný diabetes mellitus dospelých/Latent Autoimmune Diabetes of Adults MKCH – medzinárodná klasifikácia chorôb MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young MS – metabolický syndróm SDM – špecifické (iné) typy diabetes mellitus

*Analýza DNA indikuje diabetológ (alebo detský endokrinológ a diabetológ pri negativite autoprotilátok GADA, IA2A, neprítomnosti metabolického syndrómu, pri neprítomnosti inej príčiny diabetu a splnení jednej z nasledujúcich podmienok: 1. začiatok diabetu v prvých 6 mesiacoch života alebo 2. vek diagnózy do 30 rokov a opakovaná stabilná hyperglykémia nalačno pri HbA_{1c} do 7,5 % (DCCT) alebo 3. vek diagnózy do 30 rokov a merateľný C-peptid 3 roky po zistení diabetu alebo 4. vek začiatku do 40 rokov a obličkové cysty alebo porucha sluchu alebo atrofia optického nervu. Analýza DNA sa robí 1-krát počas života. Gén (gény), ktoré sa budú analyzovať určí podľa vyššie uvedených podmienok pracovník špecializovaného pracoviska na DNA-diagnostiku monogénových foriem diabetu.

u ktorého liečba inzulínom nie je nutná minimálne počas nasledovných 6 mesiacov od diagnózy.

Kritériá pre definíciu LADA sú však predmetom dlhodobých diskusií, rovnako ako aj otázka, či LADA predstavuje iba podtyp DM1T, alebo samostatnú (odlišnú) klinickú jednotku. V porovnaní s DM1T majú pacienti s LADA často vyššiu hmotnosť a majú prítomné aj iné prejavy metabolického syndrómu. Poukazuje sa tiež na heterogenitu týchto pacientov a viacerí autori ich rozdeľujú do dvoch skupín s odlišnými klinickými, autoimunitnými aj genetickými črtami, a to podľa titra auto-protilátok. Pacienti s vysokými titrami alebo pozitívou viacerých autoprotílátok sa vo viacerých črtách podobajú pacientom s DM1T, kým pacienti s nízkymi titrami a pozitívou iba jednej autoprotílátky sa podobajú (aj z hľadiska progresie úbytku sekrécie inzulínu) skôr pacientom s DM2T.

Pri diferenciálnej diagnostike je okrem klinického obrazu a priebehu dôležitým parametrom hladina C-peptidu (marker vlastnej sekrécie inzulínu) a jeho následná dynamika. Pri nejednoznačných hodnotách C-peptidu (dolná tretina normálneho rozmedzia v čase diagnózy) sa doplní vyšetrovanie dostupných markerov autoimunitnej inzulitídy (GADA – glutamic acid decarboxylase antibodies, IA2A – tyrosine phosphatase antibodies).

Okrem typických nálezov charakteristických pre DM1T alebo DM2T sa stretávame aj s rôznymi kombináciami nálezov, čo často v úvode umožňuje iba pracovnú diagnózu, ktorá sa neskôr upraví. Vysoké titre autoprotílátok a nízke hladiny C-peptidu pri relatívne krátkom trvaní diabetu nasvedčujú pre DM1T, resp. jeho pomalšiu formu LADA. Diagnózu podporuje prítomnosť aj iných autoimunitných ochorení, najčastej-

Tab. 2.2 | Etiologická klasifikácia diabetes mellitus

TYP DIABETU	ETIOLÓGIA
diabetes mellitus 1. typu	
	autoimunitne podmienený
	idiopatický
diabetes mellitus 2. typu	
iné špecifické typy diabetes mellitus	
	genetické defekty B-buniek
	chromozóm 12, HNF-1a(MODY3)
	chromozóm 7, glukokináza (MODY2)
	chromozóm 20, HNF-4a(MODY1)
	mitochondriálna DNA
	iné
	genetická porucha účinku inzulínu
	A typ inzulínovej rezistencie
	Leprechaunizmus
	Rabson-Mendenhallov syndróm
	lipofaťový diabetes
	iné
	ochorenia exokrinnej časti pankreasu
	pankreatitída
	trauma-pankreatektómia
	neoplázia
	cystická fibróza
	hemochromatóza
	fibrokalkulózná pankreatopatia
	endokrinopatia
	akromegália
	Cushingov syndróm
	glukagonóm
	feochromocytóm
	hypertyreóza
	somatostatinóm
	aldosteronóm
	iné

Tab. 2.2 | Etiologická klasifikácia diabetes mellitus

TYP DIABETU	ETIOLÓGIA
	Liekmi alebo chemicky indukovaný DM
	vacor
	pentamidín
	kyselina nikotínová
	glukokortikoid
	hormóny štítnej žľazy
	diazoxid
	agonisti beta-adrenergických receptorov
	tiazidy
	dilantin
	interferon-a
	iné
	infekcie
	kongenitálna rubeola
	cytomegalovírus
	iné
	zriedkavé formy autoimunitne podmieneného DM
	diabetes mellitus
	stiff-man syndróm
	protílátky proti receptoru pre inzulín
	iné
	iné genetické syndrómy s výskytom DM
	Downov syndróm
	Klinefelterov syndróm
	Turnerov syndróm
	Wolframov syndróm
	Friedreichsova ataxia
	Huntingtonova chorea
	Lawrencov-Moonov-Beidelov syndróm
	myotonická dystrofia
	porfýria
	Praderov-Williho syndróm
	iné
	gestačný diabetes mellitus

šie autoimunitná tyreopatia, coeliakia či vitiligo. Takíto pacienti majú tiež vyššie hodnoty HDL-cholesterolu a nižšie hodnoty triglyceridov, nižší BMI a potrebu nižších dávok inzulínu. Pokiaľ bol pacient vedený ako pacient s DM2T, je takýto nález dôvodom na preklasifikovanie na DM1T a úpravu liečby. Vysoké titre GADA+ (ako aj dvojkombinácia GADA+ a IA2A+) sa u pacientov s nízkym C-peptidom združujú aj so skoršou skorou potrebou inzulínu. Naopak, znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu mechanizmov typických pre DM2T (inzulínová rezistencia) je vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna hodnota C-peptidu, nízka hodnota HDL, vyššie

hladiny triglyceridov, vyšší krvný tlak a častejší výskyt hyperurikémie a neprítomnosť autoprotilátok.

Predmetom diferenciálnej diagnostiky neistoty bývajú:

- Jednoznačná pozitivita autoprotilátok GADA u pacientov s normálnou hodnotou C-peptidu, a to aj napriek dlhšiemu trvaniu ochorenia. Takýto nález môže poukazovať, že autoimunitná inzulinová (typická pre DM1T), ako aj inzulinová rezistencia s ostatnými prejavmi metabolického syndrómu charakteristickými pre DM2T môžu u rovnakého pacienta prebiehať súčasne, v rôznom pomere, resp. že predošlá prítom-

Tab. 2.3 | Klinické a laboratórne znaky pre diferenciáciu typu diabetes mellitus

DIAGNOSTIKA	DIFERENCIAČNÉ ZNAKY			
	TYP DM			
	DM1T	DM2T	SDM (špecifický typ diabetu)	
anamnéza	vek obvykle < 35 rokov (vyšší vek však DM1T nevyklučuje)	vek obvykle > 45 rokov		
	prítomnosť klasických príznakov hyperglykémie	obvykle bez príznakov <i>alebo</i> len mierne klinické prejavy hyperglykémie		
	relatívne rýchlo nastupujúci klinický obraz			
	pokles hmotnosti v období diagnózy			
anamnéza	v anamnéze predchorobia: ▪ viróza ▪ stres ▪ chirurgický zákrok a pod	veľmi často: ▪ arteriová hypertenzia ▪ dyslipidémia ▪ KVO ▪ sedavý spôsob života ▪ nesprávna životospráva	v anamnéze iné základné/spríevodné ochorenia: ▪ pankreasu ▪ pečene ▪ endokrinopatia ▪ liečba kortikoidmi	
	často sú prítomné aj iné autoimunitné ochorenia: ▪ štítnej žľazy ▪ nadobličiek ▪ celiakia ▪ vitiligo	často už prítomné komplikácie diabetu	pri geneticky podmienených špecifických formách DM veľmi častý výskyt DM v rodinnej anamnéze prejavy základného ochorenia	
klinický obraz	klasické príznaky DM: ▪ polyúria ▪ polydipsia ▪ chudnutie ▪ genitálne zápaly ▪ poruchy zrakovkej ostrosti	nadmernosť/obezita klasické príznaky DM nemusia byť plne rozvinuté niekedy príznaky už rozvinutých komplikácií	rôzny (závislý od základnej príčiny)	
	laboratórne znaky	nízke až nemerateľé hladiny C-peptidu obvykle vyššie hladiny HDL-C a nižšie hladiny TG	normálne, resp. vysoké hladiny C-peptidu hyperlipoproteinémia dyslipidémia obvykle nižšie hladiny HDL-C, vyššie hladiny TG	rôzne, obvykle normálne <i>alebo</i> mierne znížené hodnoty C-peptidu
markery AI		pozitívne	negatívne	negatívne
		negatívne pri neautoimunitnom DM1T		
genetické markery	pozitívne predispozičné HLA-alely: HLA DRB1*040x, *030x, HLA DQB1*0302, *0201	rôznorodé nálezy	charakteristický (definovaný) genetický defekt	
iné znaky	potreba nižších dávok INZ vačšia variabilita glykémii častejší výskyt hypoglykémii	potreba vyšších dávok INZ	prejavy základného ochorenia	

AI – autoimunitná inzulinová HDL – cholesterol INZ – inzulín KVO – kardiovaskulárne ochorenie SDM – špecifické (ine) typy diabetes mellitus
TG – triglyceridy

nosť typického DM2T nevylučuje možnosť, že autoimunitná inzultída sa u týchto pacientov objavila (pridala sa) v neskoršom priebehu trvania diabetu a predstavuje riziko urýchlenia úbytku sekrécie inzulínu v budúcnosti. Prítomnosť markerov autoimunitnej inzultídy teda neznamená automaticky DM1T/LADA.

- V klinickej praxi obvykle týchto pacientov klasifikujeme ako DM2T s prejavmi autoimunitnej inzultídy, u ktorých je vhodné sledovanie dynamiky C-peptidu.
- Hraničná pozitivita GADA – v prípade positivity GADA s hraničnými (1–2 IU/ml) titrami sa jedná skôr o spornú (laboratórnu) pozitivitu, resp. neagresívnu formu autoimunitnej inzultídy.
- Nízke hladiny C-peptidu u pacienta vedeného ako DM2T bez prítomnosti autoprotílátok – ak sa jedná o pacienta s dlhším trvaním DM, najpravdepodobnejšie sa jedná o dôsledok vyčerpania B-buniek pri dlhšom trvaní DM2T, hladiny C-peptidu však zostávajú merateľné, obvykle okolo dolnej hranice normy.

Pacient s nízkou hladinou C-peptidu by však vždy mal byť liečený inzulínom.

2.4. Diagnostika špecifických geneticky podmienených typov diabetu

Analýzu DNA s cieľom diagnostiky špecifických geneticky podmienených typov diabetu indikuje diabetológ (alebo detský endokrinológ a diabetológ) pri negativite autoprotílátok GADA, IA2A, neprítomnosti metabolického syndrómu, pri neprítomnosti inej príčiny diabetu a splnení jednej z nasledujúcich podmienok:

- začiatok diabetu v prvých 6 mesiacoch života alebo
- vek diagnózy do 30 rokov a opakovaná stabilná hyperglykémia nalačno pri HbA_{1c} do 7,5 % (podľa Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) alebo
- vek diagnózy do 30 rokov a merateľný C-peptid 3 roky po zistení diabetu alebo
- vek začiatku do 40 rokov a obličkové cysty alebo porucha sluchu alebo atrofia optického nervu

Analýza DNA sa robí 1-krát počas života. Gén (gény), ktoré sa budú analyzovať, určí podľa vyššie uvedených podmienok pracovník špecializovaného pracoviska na diagnostiku DNA monogénových foriem diabetu.

Tab. 2.2, s. 20) ukazuje niektoré klinické a laboratórne znaky charakteristické pre DM1T, resp. DM2T a špecifických typov DM.