

2 Klasifikácia diabetes mellitus a diferenciálna diagnostika

Emil Martinka

2.1 Klasifikácia diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je heterogénne ochorenie s účasťou rôznych patofyziologických mechanizmov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov. Pre klasifikáciu DM sa aktuálne aj naďalej používa etiologická klasifikácia ADA (American Diabetes Association) z roku 1998, ktorá ochorenie rozdeľuje do 4 základných typov, a to podľa etiológie a charakteru ochorenia (tab. 2.1):

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

Etiologická klasifikácia (tab. 2.2) má viacero klinických výhod. Presné zaradenie pacienta je však mnohokrát sťažené neistotou vyplývajúcou z heterogenity ochorenia a skutočnosti, že rôzne patogénne príčiny sa môžu u rovnakého pacienta vyskytovať súčasne. Tab. 2.3, s. 18, zobrazuje hlavné klinické a laboratórne znaky charakteristické pre DM1T, resp. DM2T, resp. SDM.

2.2 Diferenciálna diagnostika

V bežnej klinickej praxi je často náročné odlišiť dva najčastejšie sa vyskytujúce typy diabetu, a to DM1T, ktorý je vo väčšine prípadov podmienený autoimunitnou in-

zulitídou s deštrukciou B-buniek a následným deficitom inzulínu, od DM2T, čo 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 klinické 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 Diabetes mellitus – 1. typu versus 2. typu

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 (PAD) u pacientov s DM1T a tiež k nevhodnému 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 inzulitídy a môže u nich ísť o DM1T vyžadujú-

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

| TYP DIABETU | PODTPY | 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 E13 | pre potvrdenie diagnózy potrebné vylúčiť DM1T a DM2T časť SDM sú dedičné formy diabetu – na ich potvrdenie potrebná analýza DNA* |
| | MODY | 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 tyrozínovým fosfatázam 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

*Analýzu 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.

júci odlišný terapeutický prístup. Hoci ani u pacientov so začiatkom diabetu v dospelom veku nemožno vylúčiť „klasickú formu“ DM1T s rýchlou deštrukciou B-buniek, vo väčšine prípadov je úbytok sekrécie inzulínu pozvolnejší a liečba inzulínom počas prvých mesiacov až rokov nie je nutná. Takýto priebeh DM1T sa označuje ako latentný autoimunitný DM dospelých (LADA) s menej agresívnou formou inzulinítidy a pomalšie sa rozvíjajúcim deficitom inzulínu. S DM1T typu LADA sa najčastejšie stretávame u pacienta s diagnózou DM vo veku > 30 rokov, 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 subtyp DM1T, alebo samostatnú, odlišnú klinickú jednotku. V porovnaní s klasickou formou DM1T majú pacienti s LADA 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 autoprotílátok. Pacienti s vysokými titrami alebo pozitívou viacerých autoprotílátok sa vo väčšine črt 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 najdôležitejším 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 vyšetrenie dostupných markerov autoimunitnej inzulinítidy, ako sú autoprotílátky pri dekarboxyláze kyseliny glutámovej (glutamic

Tab. 2.2 | Etiologická klasifikácia diabetes mellitus

| TYP DIABETU | ETIOLÓGIA | TYP DIABETU | ETIOLÓGIA |
|--|--|-------------|---|
| diabetes mellitus 1. typu | | | Liekmi alebo chemicky indukovaný DM |
| | autoimunitne podmienený | | vacor |
| | idiopatický | | pentamidín |
| diabetes mellitus 2. typu | | | kyselina nikotínová |
| iné špecifické typy diabetes mellitus | | | glukokortikoid |
| | genetické defekty B-buniek | | hormóny štítnej žľazy |
| | chromozóm 12, HNF-1a(MODY3) | | diazoxid |
| | chromozóm 7, glukokináza (MODY2) | | agonisti beta-adrenergných receptorov |
| | chromozóm 20, HNF-4a(MODY1) | | tiazidy |
| | mitochondriálna DNA | | dilantin |
| | iné | | interferon-a |
| | genetická porucha účinku inzulínu | | iné |
| | A typ inzulinovej rezistencie | | infekcie |
| | Lepreuchaunizmus | | kongenitálna rubeola |
| | Rabson-Mendenhallov syndróm | | cytomegalovírus |
| | lipotrofický diabetes | | iné |
| | iné | | zriedkavé formy autoimunitne podmieneného DM |
| | ochorenia exokrinnnej časti pankreasu | | stiff-man syndróm |
| | pankreatitída | | protílátky proti receptoru pre inzulín |
| | trauma-pankreatektómia | | iné |
| | neoplázia | | iné genetické syndrómy s výskytom DM |
| | cystická fibróza | | Downov syndróm |
| | hemochromatóza | | Klinefelterov syndróm |
| | fibrokalkulózná pankreatopatia | | Turnerov syndróm |
| | endokrinopatia | | Wolframov syndróm |
| | akromegália | | Friedreichsova ataxia |
| | Cushingov syndróm | | Huntingtonova chorea |
| | glukagonóm | | Lawrencov-Moonov-Beidelov syndróm |
| | feochromocytóm | | myotonická dystrofia |
| | hypertyreóza | | porfýria |
| | somatostatínóm | | Praderov-Williho syndróm |
| | aldosteronóm | | iné |
| | iné | | gestačný diabetes mellitus |

acid decarboxylase antibodies – GADA), proti tyrozinovej fosfatáze (Tyrosine Phosphatase Antibodies – IA2A) a proti inzulínu (Insulin Antibodies – IAA). Okrem typických nálezov charakteristických pre DM1T alebo DM2T sa stretávame aj s rôznymi kombináciami nálezov, čo v úvode ochorenia 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 menej agresívnu formu LADA. Diagnózu podporuje prítomnosť aj iných autoimu-

nitných ochorení, najčastejšie autoimunitná tyreopatia, celiakia či vitiligo. Takíto pacienti majú tiež vyššie hodnoty HDL-cholesterolu (HDL-C) 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 pozitívne titre GADA, ako aj dvojkombinácia GADA a IA2A sa u pacientov s nízkou hladinou C-peptidu združujú aj so skoršou potrebou substitúcie inzulínom. Naopak, znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu me-

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 nevylučuje) | 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 | | | |
| | v anamnéze predchorobia: ▪ viróza ▪ stres ▪ chirurgický zákrok a pod | veľmi často: ▪ arteriálna hypertenzia ▪ dyslipidémia ▪ KVO ▪ sedavý spôsob života ▪ nesprávna životospráva | v anamnéze iné základné/sprievodné ochorenie: ▪ pankreasu ▪ pečene ▪ endokrinopatia ▪ užívanie niektorých liekov (kortikoidy) ▪ genetické syndrómy ▪ stav po transplantácii | |
| | 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 ▪ perigenitálne zápal ▪ poruchy zrakovosti ▪ únava, slabosť | nadhmotnosť/obezita klasické príznaky DM nemusia byť plne rozvinuté niekedy príznaky už rozvinutých komplikácií | rôzny (závislý od základnej príčiny) | |
| | laboratórne znaky | nízke až nemeateľé hladiny C-peptidu obvykle vyššie hladiny HDL-C a nižšie hladiny TG v porovnaní s DM2T | normálne, resp. vysoké hladiny C-peptidu hyperlipoproteinémia dyslipidémia obvykle nižšie hladiny HDL-C, vyššie hladiny TG v porovnaní s DM1T | rôzne, obvykle normálne <i>alebo</i> mierne znížené hodnoty C-peptidu |
| | | markery AI (autoprotílátky) | pozitívne u väčšiny pacientov | negatívne |
| 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 | potreba vyšších dávok INZ | prejavy základného ochorenia | |
| | vačšia variabilita glykémii | | | |
| | častejší výskyt hypoglykémii | | | |

AI – autoimunitná inzulinítida DM1T – diabetes mellitus 1. typu HDL-C – HDL-cholesterol INZ – inzulín KVO – kardiovaskulárne ochorenie SDM – špecifické (iné) typy diabetes mellitus TG – triglyceridy

chanizmov typických pre DM2T (inzulínová rezistencia) je vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna hodnota C-peptidu, nízka hodnota HDL-C, vyššie hladiny triglyceridov, vyšší krvný tlak, častejší výskyt kardiovaskulárnych ochorení, nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD), hyperurikémie a neprítomnosť autoprotilátok GADA, IA2A.

Predmetom diferenciálne diagnostickej neistoty bývajú:

- **Jednoznačná pozitivita autoprotilátok u pacientov s normálnou hodnotou C-peptidu**, napriek dlhšiemu trvaníu ochorenia. Takýto nález môže poukazovať:
 - že autoimunitná inzulitída (typická pre DM1T) manifestovaná protilátkovou odpoveďou nemusí mať vždy korelát v deštruktívnej inzulitíde
 - že môže poukazovať na včasné štádium autoimunitného procesu (inzulitídy), ktorý ešte nedosiahol príslušnú mieru deštrukcie
 - že autoimunitná inzulitída (typická pre DM1T) ako aj prejavy charakteristické pre DM2T (inzulínová rezistencia a iné prejavy metabolického syndrómu) sa môžu u konkrétneho pacienta vyskytovať súbežne, v rôznej miere vyjadrenia. V prítomnosti inzulínovej rezistencie sa ako klinicky významný uplatní aj menší rozsah deštrukcie B-buniek
 - že predošlý priebeh a znaky ochorenia typické pre DM2T nevyučujú možnosť neskoršieho pridania sa aj autoimunitnej inzulitídy (s rôzne vyjadrenou agresivitou), s následným rizikom úbytku vlastnej sekrécie inzulínu v budúcnosti a potreby substitučnej liečby inzulínom
 - že v prípade autoprotilátok GADA môže ísť o pozitivitu GADA aj v dôsledku iného ochorenia, napr. pri zriedkavej autoimunitne podmienenej neurologickej poruche „stiff-person syndróm“ (syndróm stuhnutej osoby). Dekarboxyláza kyseliny glutámovej (GAD) sa totiž okrem buniek pankreatických ostrovčiek nachádza najmä v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Je zodpovedná za katalyzáciu alfa-dekarboxylázy kyseliny L-glutámovej na kyselinu gama-amino butárovú, ktorá pôsobí ako inhibičný neurotransmitter v mozgu a podieľa sa na uvoľňovaní inzulínu zo sekrečných granúl. Existuje v 2 izoformách so 71 % homológiou sekvencie aminokyselín, s molekulovou hmotnosťou 65 a 67 kDa. Pacienti s DM1T majú na rozdiel od pacientov so stiff person syndrómom autoprotilátky proti GAD65 (zriedkavo GAD67). Okrem toho pri stiff-person syndróme sú titre protilátok veľmi vysoké.

- **Hraničná pozitivita GADA s normálnou hodnotou C-peptidu.** V prípade positivity GADA s hraničnými (1–2 IU/ml) titrami ide skôr o spornú (laboratórnu) pozitivitu. Budúcnosti však môže prejsť aj do jednoznačnej positivity.

- **Nízke hladiny C-peptidu bez prítomnosti autoprotilátok**

Okrem idiopatického DM1T, ktorý nemá autoimunitný podklad a konečných štádií deštrukcie B-buniek u pacientov s DM1T s vymiznutým C-peptidom, keď dochádza k postupnému vytrácaniu sa autoprotilátok sa s takýmto nálezom môžeme stretnúť aj u pacientov s predtým vedených ako DM2T:

- Ak ide o pacienta s dlhším trvaním DM (> 15–20 rokov), najpravdepodobnejšie pôjde o dôsledok vyčerpania B-buniek. Hladiny C-peptidu sú však v takomto prípade stále merateľné a obvykle sa pohybujú okolo dolnej hranice normy. Pacient by mal byť liečený aj inzulínom.
- Ak ide o pacienta s kratším trvaním DM (< 5 rokov), nízka hladina C-peptidu poukazuje na DM1T, resp. LADA, a to aj napriek neprítomnosti autoprotilátok. Autoprotilátky GADA sú prítomné u približne 65–85% pacientov s DM1T, resp. LADA, autoprotilátky IA2A u približne 45–75 % DM1T a autoprotilátky IAA u 30–85 % pacientov s DM1T.

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 autoprotilátok 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 < 30 rokov a opakovaná stabilná hyperglykémia nalačno pri $HbA_{1c} \leq 7,5\%$ (podľa štandardu Diabetes Control and Complications Trial – DCCT), alebo
- vek diagnózy < 30 rokov a merateľný C-peptid 3 roky po zistení diabetu, alebo
- vek začiatku DM < 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 (podrobnejšie viď [kap. 8](#), s. 83n).