

Jugoslav Med Biohem 2003; 22 (Suppl 1): 13–19

DIJAGNOSTIKA DIABETES MELLITUS-a

Svetlana Ignjatović

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija i Crna Gora

Kratak sadržaj: Biohemijska dijagnoza *diabetes mellitus*-a zasniva se na određivanju koncentracije glukoze u krvi pri čemu se dijagnostički »prag« (engl. *threshold*) nalazi na nivou pri kome incidencija mikrovaskularnih oboljenja (iskazana retinopatijom) počinje da raste. Proučavanja su pokazala da koncentracija glukoze na tašte i posle 2 sata u oralnom testu opterećenja glukozom (*oral glucose tolerance test*, OGTT) nemaju istu dijagnostičku vrednost. Američko udruženje za dijabetes (*American Diabetes Association*, ADA) i Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*, WHO) su odredile grupu eksperata kako bi razmislile ovaj aspekt i oba komiteta su objavili svoje preporuke. Mada se u oba izveštaja došlo do istih zaključaka, postoje upadljive razlike u prilazima dijagnozi. Prema preporukama ADA, određivanje koncentracije glukoze na tašte predstavlja jedini dijagnostički kriterijum pri postavljanju dijagnoze *diabetes mellitus*. U WHO izveštaju je eksplicitno navedeno da je OGTT neophodan samo ukoliko je koncentracija glukoze na tašte ispod dijagnostičkog »praga« za *diabetes mellitus* od 7,0 mmol/L. ADA kriterijumima se teži maksimalnoj mogućnosti dijagnoze *diabetes mellitus*-a na najjednostavniji način, ali WHO vodič obezbeđuje veću mogućnost detekcije oboljenja ako se kriterijumi primene rigorozno. Pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije u septembru 2002. godine izrađen je nacionalni vodič kliničke prakse vezan za *diabetes mellitus* koji za postavljanje dijagnoze koristi ADA i WHO kriterijume.

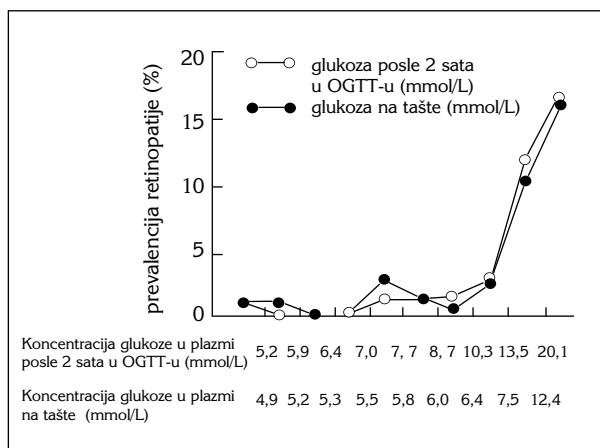
Key words: *diabetes mellitus*, dijagnoza.

Uvod

Diabetes mellitus je metaboličko oboljenje sa hronično povišenom koncentracijom glukoze usled nedostatka insulina ili smanjene osetljivosti na insulin, kao i kombinacijom oba uzroka. Odlikuje se simptomima hiperosmolalnosti, kao što su žeđ, poliurija i polidipsija, a u težim stanjima i ketoacidozom ili neketonskom hiperosmolarnom komom. Druge akutne i subakutne posledice su povećana osetljivost ka infekcijama i gubitak težine.

Dugoročne posledice *diabetes mellitus*-a uključuju oštećenja organa koja nastaju kombinacijom mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularnih oboljenja koja obuhvataju kardiovaskularne, cerebrovaskularne i periferne vaskularne sisteme. Dijagnoza nekih »podmuklih« slučajeva bolesti je moguća tek po prisustvu ovih dugoročnih komplikacija. Kod nekih pacijenata, moguće je postaviti biohemijsku dijagnozu i u odsustvu patoloških simptoma ili znakova (1).

Biohemijska dijagnoza *diabetes mellitus*-a se zasniva na određivanju koncentracije glukoze u krvi pri čemu se dijagnostički »prag« (engl. *threshold*) nalazi na nivou pri kome incidencija mikrovaskularnih oboljenja (iskazana retinopatijom) počinje da raste (Slika 1).



Slika 1. Petogodišnja kumulativna prevalencija retinopatije u zavisnosti od desetog dela koncentracije glukoze u plazmi posle 2 sata u testu opterećenja, kao i koncentracije glukoze u plazmi na tašte

Adresa autora

Svetlana Ignjatović
 Institut za medicinsku biohemiju
 Klinički centar Srbije i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
 Višegradska 26, 11129 Beograd, Srbija i Crna Gora
 e-mail: tana@eunet.yu

Ovi »pragovi« se značajno slažu između populacija, mada u okviru jedne populacije kao što je to slučaj unutar populacije dijabetičara postoje značajne inter-individualne varijacije pri čemu neki pacijenti ne pokazuju znake retinopatije uprkos teškoj hiperglikemiji, i obrnuto kod nekih pacijenata pri minimalnoj hiperglikemiji postoji očigledno oboljenje (2).

Dijagnostički »prag« za *diabetes mellitus*, bilo da se koristi koncentracija glukoze u krvi na tašte ili posle testa opterećenja glukozom, ne odgovara gornjoj granici normalne distribucije koncentracije glukoze u krvi. Između dve grupe pacijenata se nalazi grupa pacijenata kod koje postoji lakši poremećaj homeostaze glukoze, a koji je označen kao promenjena glikemija na tašte (*impaired fasting glycaemia*, IFG) i/ili promenjena tolerancija na glukozu (*impaired glucose tolerance*, IGT). Kod ovih stanja postoji povećan rizik od makrovaskularnih, ali ne i mikrovaskularnih oboljenja i odnosi se na osobe kod kojih može ili ne može da dođe do prelaska sa normalne tolerancije na glukozu do kliničkog *diabetes mellitus*-a. Iz ovoga proizilazi da ne postoji jasno razdvajanje u zavisnosti od koncentracije glukoze u krvi u normalnom stanju i *diabetes mellitus*-u, pa je i bilo koja dijagnostička klasifikacija koja se zasniva na njenoj vrednosti na neki način veštačka.

U drugoj polovini dvadesetog veka vršeni su rigorozni pokušaji da se definišu odgovarajuće dijagnostičke koncentracije glukoze, i sve do sada se dijagnoza u celom svetu zasnivala na kriterijumima koje je 1985. godine uspostavila Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*, WHO) (3) i koji su se zasnivali na prethodnim izveštajima Nacionalne grupe za dijabetes (*National Diabetes Data Group*) (4) i WHO (5). Prema ovim kriterijumima, koncentracija glukoze $\geq 5,5$ mmol/L u nasumice uzetom uzorku (u daljem tekstu sve koncentracije glukoze će se odnositi na određivanje u venskoj plazmi) najverovatnije potvrđuje dijagnozu, odnosno potvrđuje dijagnozu kod osoba sa simptomima ukoliko je vrednost $\geq 11,1$ mmol/L. U starim jedinicima koncentracije od 5,5 mmol/L i 11,1 mmol/L odgovaraju vrednostima od 100 mg/dL i 200 mg/dL, što ukazuje na arbitralni izbor ovih *cut-off* nivoa. Bez obzira na ovo, postoji epidemiološki jaka veza između koncentracije glukoze uzete nasumice ukoliko je $\geq 11,1$ mmol/L i povećanog rizika mikrovaskularnih komplikacija. Takođe u populaciji postoji bimodalna raspodela frekvenci vrednosti koncentracija glukoze posle 2 sata u testu opterećenja glukozom pri čemu se postiže maksimalno razdvajanje vrednosti pri koncentraciji oko 11,1 mmol/L, mada postoji i značajno preklapanje vrednosti (2). Prema WHO kriterijumima iz 1985. godine, kod pacijenata kod kojih *diabetes mellitus* ne može da se isključi (glukoza $> 5,5$ mmol/L) niti da potvrdi (glukoza $< 11,1$ mmol/L) nepohodno je za potvrdu dijagnoze da se uradi oralni test opterećenja glukozom (*oral glucose tolerance test*, OGTT). U ovom testu postoje dva kri-

terijuma za dijagnozu koncentracija glukoze na tašte $\geq 7,8$ mmol/L ili koncentracija glukoze $\geq 11,1$ mmol/L, 2 sata posle unošenja 75 g glukoze. U slučaju da je i pored ovih vrednosti koncentracija glukoze u plazmi povišena pri pojedinačnom određivanju kod osoba sa simptomima potvrđuje se dijagnoza, mada se korišćenje vrednosti koncentracije glukoze na tašte smatra manje pouzdanim s obzirom da je teško da se zaista potvrdi stanje na tašte.

Kasnija proučavanja su pokazala da koncentracija glukoze na tašte i posle 2 sata u OGTT-u nemaju istu dijagnostičku vrednost. Na primer, jedna studija je potvrdila da tri četvrtine subjekata bez prethodne dijagnoze *diabetes mellitus*-a, ali sa dijagnostičkim vrednostima glukoze u plazmi posle 2 sata u OGTT-u su imala vrednosti koncentracije glukoze na tašte $< 7,8$ mmol/L (6). Imajući ovo u vidu, sredinom devedesetih godina Američko udruženje za dijabetes (*American Diabetes Association*, ADA) i WHO su odredile grupu eksperata kako bi razmotrile ovaj aspekt (između ostalih) i oba komiteta su objavili svoje preporuke (7, 8). Mada se u oba izveštaja došlo do istih zaključaka, postoje upadljive razlike u prilazima dijagnozi. Ovi izveštaji biće izneti napred, kao i praktični protokol koji implementira nove WHO preporuke, a koje su uvedene u većini zemalja. Komentari su ograničeni na kliničku dijagnozu *diabetes mellitus*-a, osim kod trudnica.

Pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Srbije u septembru 2002. godine izrađen je nacionalni vodič kliničke prakse vezan za *diabetes mellitus* koji za postavljanje dijagnoze koristi ADA i WHO kriterijume (9).

Izveštaj ADA ekspertskeg komiteta

Međunarodni ekspertskeg komitet ADA formiran je sredinom 1995. godine sa ciljem da se izvrši pregled naučnih podataka od 1979. godine i daju neophodne promene u postupcima pri dijagnozi *diabetes mellitus*-a. Ovaj izveštaj je publikovan u julu 1997. godine (7). Posle ponovnog razmatranja odnosa između nivoa glukoze na tašte i posle opterećenja, ekspertskeg komitet je zaključio da koncentracija glukoze u plazmi na tašte $\geq 7,0$ mmol/L (pre nego prethodno korišćena od 7,8 mmol/L) omogućava tačniju procenu vrednosti glukoze posle 2 sata u OGTT-u od $\geq 11,1$ mmol/L. Validnost ovog novog *cut-off*-a opravdavaju epidemiološki podaci koji ukazuju na oštro povećanje incidencije mikrovaskularnih oboljenja ukoliko je povećanje koncentracije glukoze u plazmi na tašte iznad, otprilike 7,0 mmol/L (2). S obzirom da je promenila dijagnostičku koncentraciju glukoze na tašte, ADA je dala primat u njenoj primeni. Osim toga, ADA je zaključila da OGTT nije neophodan za rutinsku kliničku upotrebu s obzirom da je nepodesan, da košta, i pre svega ima lošu reproducibilnost.

Teškoću WHO kriterijuma iz 1985. godine predstavljala je klasifikacija pacijenata čija je koncentracija glukoze na tašte između gornje granice normale i dijagnostičkog »praga« za *diabetes mellitus*. ADA je uvela novu dijagnostičku kategoriju IFG, koja je slično IGT grupi pod rizikom od nastanka kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa u budućnosti. Svi ovi pacijenti nemaju dijagnozu IGT posle OGTT-a, i dijagnozu IFG, kao i IGT, verovatno reflektuju različite tipove poremećaja u homeostazi glukoze.

Mada je jednostavnost i jasnoća ovih preporuka bila dobro dokumentovana, ponovna analiza podataka preko 25 000 OGTT-a izvedenih u epidemiološkim studijama u Evropi (10) je naknadno pokazala da ADA (na tašte) i WHO (posle 2 sata po opterećenju) kriterijumi ne identifikuju istu grupu pacijenta. Od osoba koje su identifikovane da imaju *diabetes mellitus* prema jednom kriterijumu, samo 28% je slično klasifikovano po drugom. I u drugim proučavanjima se došlo do sličnih zaključaka (11). Najveća razlika je kod starijih mršavih osoba koji najčešće imaju normalnu koncentraciju glukoze u plazmi na tašte, ali lošu toleranciju na glukozu pri oralnom unosu glukoze (10, 12), kao i gojazne osobe srednjih godina, koje češće imaju povišenu koncentraciju glukoze na tašte, ali imaju normalan odgovor pri primeni OGTT-a (10). ADA je prepoznala ovo dijagnostičko neslaganje, ali je dokazala da je glukoza na tašte značajniji test za rutinsku upotrebu iz razloga navedenih prethodno i zauzela stav da nema osnova da se zaključi da je koncentracija glukoze posle 2 sata u OGTT-u »pouzdanija« od glukoze natašte. Prema preporukama ADA, određivanje koncentracije glukoze na tašte predstavlja jedini dijagnostički kriterijum pri postavljanju dijagnoze *diabetes mellitus* (13).

Novi WHO kriterijumi

Konsultanska grupa WHO je sazvana u decembru 1996. godine, a svoj privremeni izveštaj je objavila 1998. godine (13). U ovom izveštaju je odobreno sniženje *cut-off* vrednosti na vrednost od 7,0 mmol/L i uspostavljena je nova dijagnostička kategorija IFG pacijenata. Međutim, zadržana je primena OGTT-a za potvrdu dijagnoze kod pacijenata čija koncentracija glukoze u nasumice uzetom uzorku iznosi između 5,5 mmol/L i 11,1 mmol/L. Period dogovaranja je završen objavljivanjem konačnog WHO izveštaja 1999. godine (8). U odnosu na privremeni, u ovom izveštaju je eksplicitno navedeno da je OGTT neophodan samo ukoliko je koncentracija glukoze na tašte ispod dijagnostičkog »praga« za *diabetes mellitus* od 7,0 mmol/L.

Nove preporuke čine vidljiv napredak u odnosu na kriterijume iz 1985. godine. Najvažnije je da koncentracija glukoze na tašte najpribližnija *cut-off* vrednosti od 2 sata po opterećenju u OGTT-u i predstavlja najpodesniju dijagnostičku *cut-off* vrednost. Kod osoba bez simptoma zahtev je da se dobiju bar dve patološke vrednosti u različitim danima. Razjašnjeni su tačni uslovi pri izvođenju OGTT-a (uzorci se uzimaju na tašte i samo 2 sata po uzimanju 75 g anhidrovane glukoze ili 82,5 g monohidratne glukoze ili delimično hidrolizovanog skroba koji sadrži istu količinu ugljenih hidrata). U dokumentu iz 1985. godine jednostavno je navedeno korišćenje 75 g glukoze, bez razdvajanja između anhidrovane i monohidratne forme. Takođe, za postavljanje dijagnoze *diabetes mellitus* navedeno je da je dovoljno određivati koncentraciju glukoze samo na tašte i posle 2 sata u OGTT-u, ali isto se dodaje da se na osnovu vrednosti na pola sata u toku OGTT-a može potvrditi dijagnoza. WHO uputstvo za pravilno izvođenje OGTT-a je dato u *Tabeli I*. U izveštaju iz

Tabela I Oralni test opterećenja glukozom (8)

Indikacije	<ul style="list-style-type: none"> • U principu se koristi ukoliko su koncentracije glukoze dvosmislene, u toku trudnoće ili u epidemiološkim studijama.
Tehnika	<ul style="list-style-type: none"> • OGTT se primenjuje ujutro, bar 3 dana posle ograničene dijete (> 150 g ugljenih hidrata na dan) i pri uobičajenoj fizičkoj aktivnosti; veče pre izvođenja testa podrazumeva obrok sa prihvatljivom količinom ugljenih hidrata (30–50 g) posle čega sledi gladovanje u trajanju od 8–14 sati u toku koga je dozvoljeno da se pije voda. • U toku izvođenja testa nije dozvoljeno pušenje i neophodno je da se navede prisustvo svih faktora koji mogu da utiču na interpretaciju rezultata testa (lekovi, neaktivnost, infekcije itd.). • Posle uzimanja uzorka na tašte, pacijent treba da popije 75 g anhidrovane glukoze ili 82,5 g monohidratne glukoze (ili delimično hidrolizovanog skroba koji sadrži istu količinu ugljenih hidrata) sa 250–300 mL vode u toku 5 minuta. Deca uzimaju 1,75 g glukoze/kg telesne mase, ali ukupno do 75 g glukoze. • Početak testa se računa od momenta početka uzimanja tečnosti i uzorak se uzima 2 sata od početka opterećenja. • Ukoliko koncentracija glukoze ne može odmah da se odredi, uzorci se sakupljaju u epruvete koje sadrže natrijum fluorid (6 mg/mL pune krvi), centrifugiraju odmah kako bi se dobila plazma; plazma može da se zamrzne do momenta određivanja koncentracije glukoze. • Za interpretaciju pogledati <i>Tabelu II</i>.

Tabela II Vrednosti za postavljanje dijagnoze *diabetes mellitus* i drugih kategorija hiperglikemije prema preporukama WHO

Koncentracija glukoze (mmol/L)				
	puna krv		plazma	
	venska	kapilarna	venska	kapilarna
<i>Diabetes mellitus</i> na tašte ili 2 sata posle opterećenja glukozom	≥6,1 ≥10,0	≥6,1 ≥11,1	≥7,0 ≥11,1	≥7,0 ≥12,2
<i>Promenjena tolerancija na glukozu (IGT)</i> na tašte (ako se određuje) i 2 sata posle opterećenja glukozom	<6,1 6,7 <10,0	<6,1 ≥7,8 <11,1	<7,0 ≥7,8 <11,1	<7,0 ≥8,9 <12,2
<i>Promenjena glikemija na tašte (IFG)</i> na tašte (ako se određuje) 2 sata posle opterećenja glukozom	5,6 <6,1 <6,7	≥5,6 <6,1 <7,8	≥6,1 <7,0 <7,8	≥6,1 <7,0 <8,9

1999. godine kategorično je navedeno (kao i u ADA preporukama) da se glikohemoglobin (HbA_{1c}) ne koristi za postavljanje dijagnoze *diabetes mellitus*-a. Ovo proističe zbog teškoća u standardizaciji određivanja glikohemoglobina, a što utiče na određivanje odgovarajuće *cut-off* vrednosti, mada i metodološke poteškoće doprinose niskom nivou dijagnostičke osetljivosti HbA_{1c} . Britansko društvo za dijabetes koje je usvojilo ove preporuke, dodatno preporučuje da se u svrhu postavljanja dijagnoze *diabetes mellitus*-a, koncentracija glukoze određuje samo u akreditovanim laboratorijama, kao i da se koristi venska plazma kao uzorak. Ovo je preporuka i ADA (14).

WHO kriterijumi se razlikuju od ADA kriterijuma u odnosu na korišćenje OGTT-a kada je nasumice uzeta koncentracija glukoze između 5,5 mmol/L i 11,1 mmol/L i koncentracija glukoze u plazmi na tašte <7,0 mmol/L. WHO kriterijumi ne definišu koncentraciju glukoze u plazmi na tašte ispod koje je neophodno izvođenje OGTT-a, mada se poklapaju sa ADA definicijom normalne koncentracije glukoze u plazmi na tašte čija vrednost treba da bude <6,1 mmol/L. Ovo proizilazi iz činjenice što je izvođenjem OGTT-a verovatno moguće postaviti dijagnozu IGT-a kod osoba kod kojih je glukoza na tašte <6,1 mmol/L. Postoji očigledno neslaganje između definicije normalne glukoze na tašte kao vrednosti koja je <6,1 mmol/L i *cut-off*-a od 5,5 mmol/L za nasumice uzet uzorak. Ovo su vrednosti ispod kojih može sa malom verovatnoćom da se postavi dijagnoza *diabetes mellitus*-a i po definiciji su označene kao normalno stanje. Gornja granica referentnog intervala kod osoba koje imaju normalnu toleranciju na glukozu je definisana bar 50 godina unazad i iznosi 5,5 mmol/L (venska puna krv; određivanje relativno nespecifičnim metodama) (15). Koncentracija glukoze u plazmi od 6,1 mmol/L je vrednost iznad koje progresivno dolazi do povećanja incidencije kardiovaskularnih oboljenja, tako da je to sa gledišta kliničkih sekvela granica normalnosti. Međutim, obe brojke su

na neki način arbitralne i konačna odluka da li su neophodna naredna potvrdna određivanja zavisi od kliničkog konteksta. U većini slučajeva lekar samo želi da isključi dijabetes kao uzrok simptoma kod pacijenta, ali je važno da se zbog moguće procene rizika od kardiovaskularnih oboljenja dijagnostikuju IFG i IGT.

Poređenje ADA i WHO kriterijuma

Bez obzira na početno slaganje i neke zajedničke članove u oba komiteta, ADA i WHO su došli do različitih zaključaka. Nije prihvatljivo da USA i ostatak sveta imaju različite prilaze dijagnozi *diabetes mellitus*-a, posebno kada je pokazano slabo slaganje između kriterijuma. *Diabetes mellitus* predstavlja doživotnu implikaciju kako za pacijente, tako i za populaciju uopšteno, tako da lekari i pacijenti treba da imaju poverenje u istinost dijagnoze. ADA kriterijumima se teži maksimalnoj mogućnosti dijagnoze *diabetes mellitus*-a na najjednostavniji način, ali WHO vodič obezbeđuje veću mogućnost detekcije oboljenja ako se kriterijumi primene rigorozno. Nije poznata klinička važnost neslaganja između ovih kriterijuma, posebno ako se pojedinačno primene kod starijih IGT pacijenata ili koji imaju granični tip 2 *diabetes mellitus*-a.

Kriterijumi u Republici Srbiji

Nacionalni vodič kliničke prakse *diabetes mellitus* u Republici Srbiji za postavljanje dijagnoze koristi ADA i WHO kriterijume. U Tabeli III prikazani su kriterijumi za klasifikaciju poremećaja tolerancije glukoze (9).

Klinički kontekst

U većini slučajeva, dijagnoza *diabetes mellitus*-a se postavlja na osnovu različitih hiperglikemija u prisustvu simptoma kao što su često mokrenje i žeđ. Međutim za teže slučajeve, posebno za tip 2 *diabetes me-*

Tabela III Klasifikacija poremećaja tolerancije glukoze prema kriterijumima u Republici Srbiji

Na osnovu pojedinačnih vrednosti glikemija (dve vrednosti glikemija u dva različita dana):

Normalna glikemija na tašte
Glikemija na tašte $< 6,1$ mmol/L

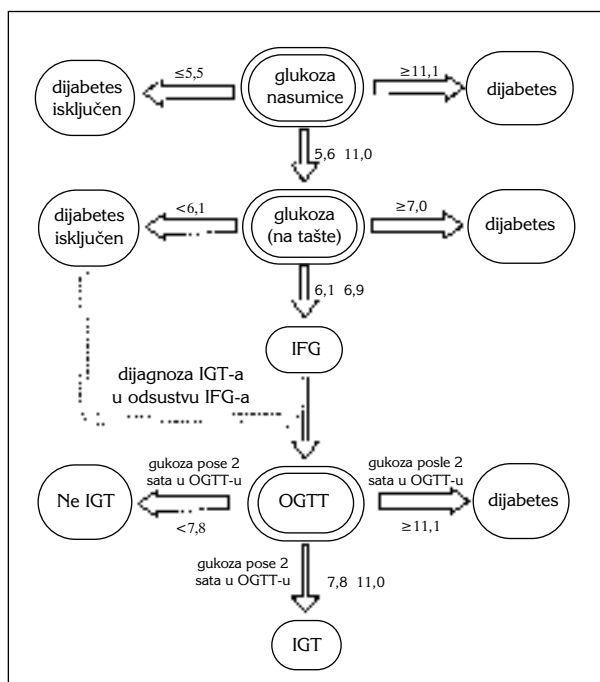
Povišena glikemija na tašte
(Impaired fasting glucose; IFG)
Glikemija na tašte $6,1$ mmol/L ili viša ali manja od $7,0$ mmol/L

Dijabetes
Glikemija na tašte $\geq 7,0$ mmol/L ili glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi (bez obzira na obroke) $\geq 11,1$ mmol/L uz prisustvo tipičnih dijabetesnih simptoma (poliurija, polidipsija, gubitak u težini)

Na osnovu vrednosti glikemija u toku OGTT-a
Normalna tolerancija glukoze
Glikemija u toku OGTT-a u 120 minutu $< 7,8$ mmol/L

Smanjena tolerancija glukoze
(Impaired glucose tolerance; IGT)
Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu između $7,8$ mmol/L i $11,1$ mmol/L

Dijabetes
Glikemija u toku OGTT-a u 120. minutu $\geq 11,1$ mmol/L



Slika 2. Dijagnostički algoritam za *diabetes mellitus*. Koncentracija glukoze se odnosi na vensku plazmu (mmol/L). OGTT oralni test opterećenja glukozom; IFG promenjena glukoza na tašte; IGT promenjena tolerancija na glukozu.

llitus-a ili za pacijente koji po WHO kriterijumima imaju koncentraciju glukoze u »nesigurnom opsegu«, od velike pomoći bi bili jasni dijagnostički protokoli.

Mada je WHO izveštaj iz 1999. godine razjasnio mnoga pitanja vezana za odgovarajuće dijagnostičke vrednosti *cut-off* koncentracije glukoze na tašte, nejasnoće potiču od činjenice da WHO nije dala jasnu preporuku o vrsti prioritetnog uzorka (nasumice ili na tašte), kako za početne, tako i za neophodne potvrđne testove. Britansko društvo za dijabetes preporučuje OGTT kao drugi test u odsustvu simptoma, ali je malo verovatno da je to univerzalno prihvaćeno. Protokoli Međunarodnog udruženja za dijabetes (*International Diabetes Federation*) su nešto jasniji (16). U ovim protokolima dijagnostički »pragovi« su identični sa WHO, ali u slučaju da oni nisu dijagnostički, preporuka je da se početna ispitivanja izvedu na uzorcima uzetim na tašte pre pristupanju OGTT-u. Ove preporuke su korisne iz sledećih razloga:

o reflektuju praktičnu stvarnost da se najčešći početni test izvodi na uzorku uzetom nasumice;

o OGTT se koristi razumnije.

Slična strategija je preporučena na *slici 2*. U odsustvu klasičnih simptoma (žed, poliurija i neobjašnjeno gubljenje težine), kao prvi test se preporučuje određivanje koncentracije glukoze u plazmi u nasumice uzetom uzorku, a neophodna su i bar još dva dijagnostička rezultata u različitim danima. Ukoliko se rezultati ne slažu, u tom slučaju ili na tašte ili rezultat posle 2 sata OGTT-a može da bude dijagnostički, ali se preporučuje ponovno određivanje posle izvesnog vremena (17).

Primeri slučajeva pri postavljanju dijagnoze *diabetes mellitus*-a su navedeni u *Tabeli IV* (1).

Tabela IV Primeri slučajeva pri postavljanju dijagnoze diabetes mellitus-a (1)

Primer slučaja	Komentar
<i>Primer 1.</i> Muškarac star 54 godina ima koncentraciju glukoze u plazmi na tašte 6,7 mmol/L	Ovaj muškarac ima IFG. Neophodna je procena ostalih kardiovaskularnih faktora rizika (lipidi, krvni pritisak, pušenje). Za potvrdu dijagnoze dijabetesa neophodan je OGTT, kao i povremeno praćenje IFG-a kako bi se detektovalo bilo kakvo napredovanje dijabetesa.
<i>Primer 2.</i> Žena stara 53 godine ima koncentraciju holesterola 8,3 mmol/L i u nasumice uzetom uzorku koncentraciju glukoze 8,9 mmol/L	Odrediti koncentraciju glukoze na tašte, i ako ukazuje na dijagnozu dijabetesa, treba je potvrditi drugom prilikom u odsustvu simptoma. Ukoliko je koncentraciju glukoze na tašte >6 mmol/L, ali <7,0 mmol/L, za definitivnu potvrdu dijagnoze dijabetesa ili IGT-a uraditi OGTT. Dijagnoza dijabetesa ili IFG/IGT ukazuje na povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja, a što utiče na »prag« terapije lekovima za sniženje lipida.
<i>Primer 3.</i> Muškarac star 62 godine ima IFG (glukoza na tašte 6,6 mmol/L). Naknadnim praćenjem u uzorku uzetom nasumice koncentracija glukoze je 5,4 mmol/L.	Striktno ovaj pacijent ima IFG i treba da se tretira kao primer 1. Međutim, treba razmotriti da li je rezultat pouzdan. Da li je pacijent bio zaista na tašte? Da li je promenio način života (na primer: gubitak težine) pre određivanja u uzorku uzetom nasumice? Za potvrdu IFG dijagnoze ponoviti određivanje na tašte, i ukoliko je potrebno uraditi OGTT.
<i>Primer 4.</i> Žena stara 75 godina, gojazna, sa povišenim krvnim pritiskom i srčanim oboljenjem u nasumice uzetom uzorku koncentracija glukoze je 10,1 mmol/L, na tašte 7,3 mmol/L i 2 sata posle obroka 6,0 mmol/L. Nekoliko meseci kasnije pri ponovljenom određivanju, na tašte vrednost je 6,7 mmol/L i u nasumice uzetom uzorku 7,7 mmol/L	Uprkos serije rezultata koncentracije glikoze, dijagnoza dijabetesa još uvek ne može da se odbaci ni potvrdi. Pacijent nema klasične simptome dijabetesa i nisu dobijene dijagnostičke koncentracije pri različitim određivanjima. U ovom momentu OGTT treba jasno da postavi dijagnozu i omogući odgovarajući tretman koji je važan s obzirom na visok stepen rizika od kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenta.
<i>Primer 5.</i> Lekar opšte prakse je kod žene sa oralnom groznicom, stare 51 godinu odredio koncentraciju glukoze pomoću glukometra i dobio vrednost 9,0 mmol/L. Naknadnim laboratorijskim određivanjem dobijena je vrednost 3,9 mmol/L	WHO izveštaj kategorički navodi da se dijagnoza može potvrditi samo laboratorijskim metodama za određivanje koncentracije glukoze. U ovom slučaju laboratorijski je isključen dijabetes, ali treba biti obazriv ukoliko pacijent ima bilo koje sugestivne simptome i ponoviti test. Takođe se preporučuje edukacija lekara opšte prakse pri upotrebi glukometara.
<i>Primer 6.</i> Asimptomatični muškarac star 71 godinu ima koncentraciju glukoze u nasumice uzetom uzorku 10,4 mmol/L. Posle ove vrednosti, u istom danu vrednost na tašte je 10,7 mmol/L i u uzorku 2 sata posle obroka 13,6 mmol/L	Mada pacijent ima dijabetes, dijagnoza nije potvrđena; on je asimptomatičan i u različitim danima nema dijagnostičke vrednosti za glukozu. Određivanjem u uzorcima uzetim na tašte treba potvrditi dijagnozu.
<i>Primer 7.</i> Muškarac star 75 godina sa glukozurijom i poliurijom u uzorku uzetom nasumice koncentracija glukoze je 9,7 mmol/L. Posle ove vrednosti u uzorku na tašte iznosi 7,9 mmol/L	Pošto pacijent ima klasične simptome, dijagnoza je postavljena na osnovu jedne vrednosti na tašte s obzirom da prelazi <i>cut-off</i> . Nisu neophodni drugi dijagnostički testovi.
<i>Primer 8.</i> Muškarac star 73 godine ima koncentraciju glukoze na tašte u odvojenom vremenskom intervalu od nedelju dana 7,6 mmol/L i 7,5 mmol/L	Uprkos tome da pacijent nema klasične simptome dijagnoza, dijabetesa je jasno uspostavljena dvema dijagnostičkim vrednostima na tašte u dva različita dana. Nisu neophodni drugi dijagnostički testovi. Suprotno primerima 4 i 6 u kojima ima više određivanja glukoze, konfuzan prilaz zahteva dodatno određivanje za postavljanje dijagnoze.
<i>Primer 9.</i> Pacijent sa hroničnim pankreatitisom ima u uzorku uzetom nasumice koncentracija glukoze 24,4 mmol/L	Ovaj pacijent sa veoma značajnom hiperglikemijom gotovo sigurno ima dijabetes kao posledicu hroničnog pankreatitisa. Međutim dijagnoza zahteva potvrdu: dodatna određivanja nasumice ili na tašte će verovatno potvrditi dijagnozu.

DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS

Svetlana Ignjatović

*Institute of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia and School of Pharmacy,
University of Belgrade, Belgrade, Serbia&Montenegro*

Summary: The biochemical diagnosis of *diabetes mellitus* is based on measurement of blood glucose concentration, with diagnostic thresholds set at the level at which the incidence of microvascular disease (exemplified by retinopathy) starts to increase. The studies demonstrated that the fasting and 2-hour diagnostic values of the oral glucose tolerance test (OGTT) were not equivalent. The American Diabetes Association (ADA) and the World Health Organization (WHO) convened expert groups to consider this issue and both committees have now published their recommendations. Although both reports have reached similar conclusions, there are some striking differences in their emphasis and approach to diagnosis. According to the ADA, measurement of plasma fasting glucose remains the sole diagnostic criterion for *diabetes mellitus*. The WHO report explicitly states that an OGTT is only necessary if the fasting glucose concentration is below the 7.0 mmol/L diagnostic threshold for diabetes. The ADA sought to maximize the possibility of a diagnosis of diabetes being made by simplifying the process, but the WHO guidelines will result in a higher detection rate if applied rigorously. The National Guide of Clinical Practice of *diabetes mellitus* was published under the auspices of the Serbian Ministry of Health in September 2002 in which diagnosis was based on the ADA and WHO criteria.

Key words: *diabetes mellitus*, diagnosis.

Literatura

- Lamb EJ, Day AP. Diagnosis of diabetes mellitus. In: John WG. Monitoring glycaemic control in the diabetic patient, IFCC Series, Excerpta Medica Publications, Elsevier Science Limited, 2002; 27-40.
- McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus do we need criteria? *Diabetologia* 1997; 40: 247-55.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Technical reports series no. 727, Geneva: World Health Organization; 1985.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
- World Health Organization Expert Committee on diabetes mellitus. Second Report. Study group. Technical reports series no. 646, Geneva: World Health Organization; 1980.
- Harriss MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-34.
- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 25: S5-S20.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Zamaklar M, Bajović Lj, Stefanović M. Definicija, dijagnoza i podjela dijabetesa. U: Nacionalni vodič kliničke prakse, diabetes mellitus, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002; 3-10.
- DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-5.
- Keen H. Impact of new criteria for diabetes on pattern of disease. *Lancet* 1998; 352: 1000-1.
- Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 1998; 352: 1012-5.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- Mosenthal HO, Barry E. Criteria for an interpretation of normal glucose tolerance tests. *Ann Intern Med* 1950; 33: 1175-1194.
- European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-30.
- Lamb EJ, Day AP. New diagnostic criteria for diabetes mellitus: are we any further forward? *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 588-92.