

## 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. <b>Klasifikácia E11 zostáva aj po prechode na liečbu inzulínom</b>
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 <sub>1c</sub>

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<sub>1c</sub> 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 inzulinídy 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 inzulinídy, ako sú autoprotílátky pri dekarboxyláze kyseliny glutámovej (glutamic

**Tab. 2.2 | Etiologická klasifikácia diabetes mellitus**

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

acid decarboxylase antibodies – GADA), proti tyrozinovej fosfatáze (Tyrosine Phosphatase Antibodies – IA2A) a proti inzulínu (Insulin Antibodies – IAA). Okrem typických náleзов 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 nemerateľé 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 trvaniu ochorenia. Takýto nález môže poukazovať:
  - že autoimunitná inzultída (typická pre DM1T) manifestovaná protilátkovou odpoveďou nemusí mať vždy korelát v deštruktívnej inzultíde
  - že môže poukazovať na včasné štádium autoimunitného procesu (inzultídy), ktorý ešte nedosiahol príslušnú mieru deštrukcie
  - že autoimunitná inzultída (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 inzulinovej 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 inzultídy (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-dekarboxykázy 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).