

3. DIAGNOZA

Nadan Gregorič, Maja Ravnik Oblak

Mnogo oseb s metaboličnim sindromom, mejno bazalno glikemijo, moteno toleranco za glukozo in sladkorno boleznijo je neodkritih. Metabolični sindrom, mejna bazalna glikemija in motena toleranca za glukozo so dejavniki tveganja za sladkorno bolezen in srčno-žilne bolezni, osebe z nezdravljeno sladkorno boleznijo pa imajo slabšo prognozo.

PRIPOROČILA

Presejanje na sladkorno bolezen je smiselno v skupinah s povečanim statističnim tveganjem (1). Pred načrtovanimi diagnostičnimi postopki osebi natančno pojasnimo namen preiskav in možne izide.

1. Za diagnozo sladkorne bolezni uporabljamo 3 standardizirane metode: določanje glukoze na tešče, oralni glukozni tolerančni test (OGTT) in določitev glikiranega hemoglobina (HbA1c) s certificirano metodo (2). (E*, I)
2. Pri naključno določeni glukozi v plazmi je za diagnozo ključna prisotnost simptomov sladkorne bolezni (glejte Merila za diagnozo sladkorna bolezen). (E*, I)
3. Izvajanje meritev koncentracije glukoze za ugotovitev diagnoze sladkorne bolezni izven zdravstvenega sistema odsvetujemo (3). (E*, I)

Merila za diagnozo sladkorna bolezen

- 1) Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l (na tešče pomeni brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur. (B, I)
ali
- 2) Glukoza v plazmi 2 uri po začetku OGTT $\geq 11,1$ mmol/l. (B, I) Test se izvaja s 75 g glukoze, raztopljene v vodi (Priloga 1).
ali
- 3) Vrednost HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol). (B, II)
ali
- 4) Simptomi sladkorne bolezni in naključna glukoza v plazmi $\geq 11,1$ mmol/l (naključno pomeni kadarkoli preko dneva, ne glede na čas zadnjega obroka hrane; značilni simptomi sladkorne bolezni so poliurija, polidipsija in nepojasnjena izguba telesne mase). (B, I)

Pri osebah brez simptomov sladkorne bolezni se diagnozo postavi z dvema pozitivnima rezultatom dveh različnih metod iz istega vzorca ali s pozitivnima rezultatom iste metode iz dveh različnih vzorcev, ki se ju praviloma odvzame na različna dneva. Če je rezultat samo enega testa v diagnostičnem območju, tega ponovimo. Za boljše razumevanje diagnostičnih možnosti glej Tabela 1.

Tabela 1. Diagnostične možnosti pri presejanju oz. postavitvi diagnoze sladkorne bolezni.

	HbA1c $\geq 6,5$ %	Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l	Glukoza v plazmi po 2 h $\geq 11,1$ mmol/l
HbA1c $\geq 6,5$ %	Določitev možna iz istega vzorca*	Določitev možna iz istega vzorca	Določitev možna iz istega vzorca
Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l	Določitev možna iz istega vzorca	Določitev na drug dan	Določitev na drug dan
Glukoza v plazmi po 2 h $\geq 11,1$ mmol/l	Določitev možna iz istega vzorca	Določitev na drug dan	Določitev na drug dan

*čeprav HbA1c odraža dolgoročno vrednost glikemije, je zaradi velike variabilnosti metode (določanja HbA1c) še vedno potreben potrditveni test, ki pa časovno ni opredeljen.

Za diagnostiko sladkorne bolezni v nosečnosti glejte poglavje *Nosečnost*.

4. Osebam, ki jim je bila napravljena le določitev HbA1c z vrednostjo med 6,0 in 6,4 %, priporočamo še določitev še glukoze na tešče ali OGTT. (E, II)

Tabela 2. Merila za hiperglikemijo, ki ne zadošča kriterijem za diagnozo sladkorne bolezni (2,4). OGTT – oralni glukozno tolerančni test; MBG – mejna bazalna glikemija, MTG – motena toleranca za glukozo.

	Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		Glukoza v plazmi v 120 min OGTT (mmol/l)
MBG (izolirana)	6,1–6,9	in	< 7,8
MTG (izolirana)	< 6,1	in	7,8–11,0
MBG in MTG	6,1–6,9	in	7,8–11,0

PRILOGA

Priloga 1. Izvedba standardiziranega oralnega glukozno tolerančnega testa (OGTT).

Test izvajamo po vsaj treh dneh neomejenega uživanja ogljikovih hidratov (več kot 150 g ogljikovih hidratov dnevno). Izvajamo ga med 7. in 9. uro zjutraj po vsaj 8-ih in ne več kot 16-ih urah teščega stanja (pitje vode je dovoljeno). Preiskovanec zaužije 75 gramov glukoze, raztopljene v 250 do 300 ml vode, ki jo spiže v 5 minutah (pozor: čas testa se šteje od prvega požirka). Prvi vzorec krvi vzamemo pred zaužitjem glukozne raztopine in drugega v 120. minuti po njem. V primeru, da je že prva vrednost glukoze diagnostična, testa ne nadaljujemo. Koncentracijo glukoze določamo v venski plazmi, ki jo je potrebno separirati takoj po odvzemu krvi, ker le tako preprečimo padec glukoze v vzorcu. Kadar to ni mogoče, je potrebno uporabiti zaviralce glikolize, npr. natrijev fluorid (6 mg/ml polne krvi). Zmanjšanje glukoze v vzorcu prepreči tudi hitro hlajenje. Vzorec krvi takoj potopimo v ledeno vodo, plazmo pa separiramo najkasneje v 30 minutah. Plazmo je do določitve koncentracije glukoze potrebno zamrzniti (3,5). Pri otrocih in odraslih, težkih manj kot 43 kg, je obremenitev z glukozo 1,75 g/kg telesne teže. Za izvedbo OGTT v nosečnosti glejte poglavje *Nosečnost*.

UTEMELJITEV

Diagnoza sladkorne bolezni mora biti zanesljiva, ker ima pomembne posledice za posameznika. Zahteve za potrditev diagnoze so različne glede na to, ali ima oseba simptome in visoko hiperglikemijo ali je brez simptomov in le z zmerno zvišano ravniyo glikemije. Diagnoza sladkorne bolezni pri osebi brez simptomov vedno zahteva potrditev z eno od treh metod, ki so na voljo (glukoza na tešče ali dve uri po začetku OGTT ali HbA1c), ki jo moramo napraviti na drug dan. Če je rezultat samo enega testa v diagnostičnem območju, pozitivnega ponovimo in se glede na rezultat opredelimo za diagnozo (4).

Vse tri omenjene metode imajo prednosti in omejitve. Določitev glukoze na tešče je najbolj preprosta in najbolj cenovno dostopna metoda, ki pa zahteva tešče stanje in je podvržena dejavnikom, ki vplivajo na dnevno nihanje glikemije (npr. stres in akutna bolezen). Enako velja za OGTT, ki je poleg tega še časovno zamudna metoda. Za določitev HbA1c je potreben le en vzorec krvi, tešče stanje ni potrebno in dnevno nihanje glikemije ne vpliva na rezultat. Omejitve določanja HbA1c so višja cena in slabša dostopnost metode ter številni dejavniki (zdravila in spremljajoče bolezni), ki pomembno vplivajo na rezultat (6,7).

Med strokovnjaki ni enotnega mnenja, kateri način določanja glikemije naj uporabljamo za presejanje na sladkorno bolezen, prav tako ni moč izpostaviti metode, ki bi bila od vseh treh najbolj primerna v ta namen. Po dosedanjih raziskavah je najbolj zanesljiva metoda določitev glukoze 2 uri po začetku OGTT, ki odkrije do 90 % nediagnosticiranih oseb, določitev glukoze na tešče 46 %, medtem ko jih meritev HbA1c odkrije zgolj 30–50 % (8). Določitev HbA1c in glukoze na tešče iz istega vzorca krvi je sicer praktična metoda vendar bistveno ne poveča deleža odkritih bolnikov (s 30 % oziroma 46 % na 54 %) (8), ki pa še vedno v tretjini primerov potrebujejo dodatno meritev za končno potrditev diagnoze (9). Potrebno je poudariti, da konkordanca med vsemi tremi metodami ni popolna, kar pomeni, da vsaka metoda ne bo diagnostična pri vsakem bolniku. Kljub največji zanesljivosti je OGTT časovno razmeroma zamudna metoda, zato se določanje HbA1c (tudi v Sloveniji) vse bolj uveljavlja, kar je v skladu s priporočili mednarodnih smernic (2,4,10). Preiskava mora biti izvedena po standardiziranih metodah, z nizkim koeficientom variabilnosti in s kalibracijo po IFCC (angl. International Federation of Clinical Chemists) standardih (2), kar v klinični praksi pomeni, da se rezultati, pridobljeni s preiskavami, ki ne izkazujejo certifikata o ustreznosti metode, ne morejo upoštevati.

Vrednosti HbA1c, nižje od 6,5 %, še ne izključujejo diagnoze sladkorna bolezen ugotovljene z določitvijo koncentracije glukoze v krvi (4). Velika populacijska raziskava na Danskem je pokazala pomemben upad incidence sladkorne bolezni v letih (2012 do 2018), ki so sledila po uveljavitvi HbA1c kot metode za postavitve diagnoze sladkorne bolezni, čeprav je incidenca vse do leta 2012 naraščala (11). HbA1c je takrat postala prevladujoča metoda, posledično je pomemben delež bolnikov ostal nediagnosticiranih. Zaskrbljujoče je predvsem dejstvo, da je zmanjšanje incidence sladkorne bolezni sovpadlo s porastom umrljivosti, ki se je do leta 2012 vztrajno zmanjševala. Avtorji si razlagajo, da osebe brez diagnoze niso bile deležne bolj intenzivnega zdravljenja dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, kot bi sicer bili, če bi imeli postavljeno diagnozo sladkorne bolezni. Tveganje za umrljivost in srčno-žilne zaplete se pomembno poveča že pri nižjih vrednostih HbA1c kot 6,0 do 6,4 % (12), zgodnje zdravljenje dejavnikov tveganja izboljša izide, zato je čim hitrejša postavitve diagnoze sladkorne bolezni zelo pomembna. Ker nobena od metod (glukoza na tešče, OGTT in HbA1c) ni povsem zanesljiva, je pomembno, da se ne poslužujemo le ene, temveč jih uporabljamo komplementarno.

OGTT uporabljamo tudi za razvrstitev oseb v kategorijo z mejne bazalne glikemije (MBG), motene tolerance za glukozo (MTG) ali sladkorne bolezni (7). Izraz prediabetes za MBG in MTG odsvetujejo, ker vse osebe s tema dejavnikoma tveganja ne zbolijo za sladkorno boleznijo (1), kljub temu pa imajo povečano tveganje za razvoj srčno-žilnih zapletov (13).

Sladkorna bolezen tipa 2 ima lahko dolgotrajen predklinični potek brez izražene simptomatike in pogosto ostane neodkrita. Delež neodkritih bolnikov s sladkorno boleznijo je tudi v razvitih državah visok in se giblje med 30 in 50 % (14-17). Pri odkritju bolezni ima več kot polovica oseb že enega ali več kroničnih zapletov (18). Retinopatijo ima npr. od 20 do 40 % bolnikov (19,20). Ker je pojav retinopatije odvisen od trajanja sladkorne bolezni, ocenjujemo, da je le-ta trajala več kot 12 let pred ugotovitvijo (19). Pri Evropejcih je dosmrtno tveganje za pojav sladkorne bolezni 30–40 % in še dodatnih 35–40% za MTG, kar pomeni, da ima ob smrti le od 20–30% oseb normalno toleranco za glukozo (21). Ocenjujejo, da ima oseba, ki zboli za sladkorno boleznijo pri 40 letih 11,6 let krajšo življenjsko dobo in 18,6 let manj kakovostnega življenja, če je moški in 14,3 leta krajšo življenjsko dobo in 22,0 let manj

kakovostnega življenja, če je ženska (22). Tveganje za srčno-žilne bolezni je povečano že pri MBG, še bolj pa pri osebah z MTG (23,24) oziroma metaboličnim sindromom (25).

Na osnovi ravni glukoze v krvi na tešče pri odkritju sladkorne bolezni lahko predvidevamo dolžino njenega trajanja. Raziskava UKPDS je pokazala, da je pogostost kroničnih okvar v kasnejšem poteku bolezni povezana s koncentracijo glukoze v krvi na tešče ob odkritju (26). Skupina z začetno koncentracijo glukoze v krvi na tešče < 7,8 mmol/l je imela pomembno manj vseh večjih zapletov v primerjavi s tisto, ki jo je imela $\geq 10,0$ mmol/l, pomembno manjša je bila tudi smrtnost zaradi miokardnega infarkta v primerjavi s skupino s koncentracijo glukoze v krvi na tešče od 7,8–10,0 mmol/l. Ti rezultati kažejo na smiselnost ukrepanja zgodaj v poteku sladkorne bolezni ali ob nižjih koncentracijah glukoze v krvi na tešče, kar naj bi bilo možno ob čimbolj zgodnjem odkrivanju sladkorne bolezni. Zato je pomembno, da ob vsaki priložnosti iščemo že hiperglikemijo, ki še ne zadošča kriterijem za diagnozo sladkorne bolezni (Tabela 1) (2,4) ali sladkorno bolezen pri asimptomatskih odraslih in otrocih, posebej še pri tistih z velikim tveganjem za nastanek sladkorne bolezni (4,27).

LITERATURA

1. International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth edition, 2019. Dosegljivo 27.2.2022 s spletne strani: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2019/07/IDF_diabetes_atlas_ninth_edition_en.pdf
2. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;44(Suppl 1):s15–s33.
3. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, McKee M, Kissimova-Skrabek K, et al. IMAGE-A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42:s1-s36.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):s10-s5.
5. 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: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance. 1999:1-59. Dosegljivo 23.08.2016 s spletne strani: <http://www.who.int>
6. Son JI, Rhee SY, Woo JT, et al. Hemoglobin a1c may be an inadequate diagnostic tool for diabetes mellitus in anemic subjects. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):343-8.
7. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, Gross JL, Camargo JL. Factors affecting A1C in non-diabetic individuals: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2015;445:107-14.
8. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-8.
9. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic Implications of Single-Sample Confirmatory Testing for Undiagnosed Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):156-64.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
11. Knudsen JS, Knudsen SS, Hulman A, Witte DR, Gregg EW, Lauritzen T, Pedersen L, Sørensen HT, Thomsen RW. Changes in type 2 diabetes incidence and mortality associated with introduction of HbA1c as diagnostic option: A Danish 24-year population-based study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100291.
12. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:i5953.
13. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-11.
14. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ*. 1998;317:371-5.
15. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002;25:829-34.

16. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-24.
17. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414-31.
18. Manley SM, Meyer LC, Neil HAW, Ross IS, Turner RC, Holman RR. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their association with different clinical and biochemical risk factors. UKPDS 6. *Diabetes Res*. 1990;13:1-11.
19. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992;15:815-19.
20. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:297-303.
21. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Age-and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-9.
22. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*. 2003;290:1884-90.
23. Cautinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22(Suppl 2):s233-s40.
24. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-4.
25. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812-9.
26. Colagiuri S, Cull CA, Holman RA. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UKPDS 61. *Diabetes Care*. 2002;25:1410-17.
27. Tuomilehto J, Schwarz PE. Primary Prevention of Type 2 Diabetes is Advancing towards the Mature Stage in Europe. *Horm Metab Res*. 2010;42:s1-s64.