

2/2015

newslab

časopis laboratórnej medicíny

ISSN 1338-9661
Ročník VI.

BIOCHÉMIA

- Diabetes mellitus – využitie laboratórnych vyšetrení v diagnostike a terapii
- N-terminálny natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a srdcové zlyhávanie
- Hodnotenie obličkových funkcií a výpočty
- Biochemická diagnostika pri poruchách štítnej žľazy
- Vysokosenzitívne stanovenie kardiálneho troponínu T a akútneho koronárneho syndrómu

IMUNOLÓGIA

- Racionálna in-vitro diagnostika celiakálnej choroby

HEMATOLÓGIA

- Vrodené trombofilné stavy

Pre pacientov
SME NEVIDITEĽNÍ,
pre lekárov
NENAHRADITEĽNÍ

- sme tu pre vás viac ako 10 rokov
- pôsobíme na celom Slovensku

- poskytujeme špičkovú laboratórnu diagnostiku
zabezpečujeme komplexné služby
- opierame sa o medzinárodné skúsenosti

- zavádzame inovácie, sledujeme trendy
- podporujeme vzdelávanie, vedu a výskum



Keď som bola školáčka, mali sme v našom rodinnom dome miestnosť plnú veľkých drevených truhlíc, v ktorých boli knihy, ktoré sa už nezmes-tili do policovej knižnice. Každý deň, tak aby ma nikto nezbadal a neobjavil moju skrýšu, som sa sem zatvárala a „lovila“. Vo veku, keď človek objavuje svet, mi pripadalo úžasné to množstvo rôznej literatúry a musím povedať, že som ju s nadšením hltala.

Štúdium medicíny podporovalo tieto moje sklony a vždy som cítila neuveriteľné vzrušenie, keď sa mi podarilo pochopiť alebo vyriešiť nejaký problém. Od maličkých čiastkových vedomostí som sa postupne dostala do stavu, že všetko bolo pekne zosieťované a dávalo to zmysel – či už to boli svaly a kosti v anatómii, metabolické dráhy v biochémií, nervové spojenia v neuroológii alebo komplex dejov pri štúdiu vnútorného lekárstva.

Mnohí z nás zažili obdobie, keď sme každý týždeň navštívili knižnicu, vypožičali si Current Contents a po niekoľkohodinovom hľadaní a vyberaní tej správnej publikácie napísali adresu autora, dúfajúc, že nám vytúženú „separátku“ pošle. Nemali sme iné možnosti dostať sa k dobrej odbornej literatúre. A najšť článok, ktorý nás posunul dopredu, bolo ako najšť drahokam v zemi.

Dnes máme internet, množstvo odborných kníh a časopisov, ale niekedy sa zdá, že sme stratili ten pocit lovca, ktorý nás hnal dopredu za vytúženým cieľom – získať správnu informáciu. Na niektoré vychytené témy sa ročne napíšu stovky, ba tisíce článkov. Pravdepodobnosť, že objavíme ten najlepší, je často nízka. Odborné spoločnosti preto vypracovávajú rôzne odporúčania ku kľúčovým problémom, ale i tie dokážu mať stovky strán. Doba je rýchla a čas na štúdium nedostatočný (?). Čo s tým?

Pokúsili sme sa najšť témy, ktoré sú väčšine z nás medicínsky blízke a spracovať ich v komprimovanej forme tak, aby ste tu našli základné informácie na svoju prácu, o ktoré by ste sa vedeli operatívne oprieť pri akejkoľvek neistote v určitej problematike. Preto tam, kde sme sa opierali o slovenské alebo medzinárodné odporúčania, sú uvedené najpodstatnejšie informácie z týchto odporúčaní. V ostatných prípadoch taktiež nie je naším cieľom naučiť vás všetko z danej oblasti, naopak, radi by sme vás inšpirovali, aby ste hľadali ďalej. Keďže veľa problémov je v predanalytickej príprave pacienta a materiálu, zdôrazňujeme aj túto stránku. V neposlednom rade sú pre nás všetkých dôležité informácie o indikačných obmedzeniach zdravotných poisťovní, ktoré sme preto zaradili na koniec každej kapitoly.

Budeme radi, ak nám dáte spätnú väzbu, prípadne námety, ktoré témy sú pre vás vítané.

MUDr. Anna Stecová, CSc.
Medicínska riaditeľka Medirex, a. s.

EDITORIÁL

Úvodné slovo	3
--------------	---

BIOCHÉMIA

Diabetes mellitus – využitie laboratórnych vyšetrení v diagnostike a terapii	5
N-terminálny natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a srdcové zlyhávanie	9
Hodnotenie obličkových funkcií a výpočty	12
Biochemická diagnostika pri poruchách štítnej žľazy	16
Vysokosenzitívne stanovenie kardiálneho troponínu T a akútneho koronárneho syndrómu	19

IMUNOLÓGIA

Racionálna in-vitro diagnostika celiakálnej choroby	22
---	----

HEMATOLÓGIA

Vrodené trombofilné stavy	24
---------------------------	----

**Ročník 6, 2015, číslo 2,
vychádza 2 x ročne
Dátum vydania: jún 2015**

**Redakčná rada:
Predseda:**
MUDr. Anna Stecová, CSc.

Výkonné redaktorky:
Ing. Zuzana Kovaľová
Mgr. Petra Austová
PhDr. Mária Žeglenová
MUDr. Katarína Vlniešková
Členovia:
MUDr. Peter Bohuš
MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

RNDr. Ivana Hojsíková
MUDr. Ján Lazúr
MUDr. Peter Krížan, CSc.
RNDr. Marcela Popovniáková
MUDr. Katarína Schenková
RNDr. Elena Tibenská, PhD.
MUDr. Peter Vereš

Vydavateľ:
SOLEN, s. r. o.,
IČO 35865211
Sídlo vydavateľa a adresa redakcie:
SOLEN, s. r. o., Ambrova 5,
831 01 Bratislava
tel.: 02/5465 1386, fax.: 02/5465 1384,
redakcia@solen.sk

Redakcia:
Mgr. Miroslava Doubková

Grafická úprava:
Ján Kopčok

**Väčšina článkov prechádza
recenziou.
Registrácia MK SR
pod číslom EV 5164/15
ISSN 1338-9661**

**Časopis je indexovaný
v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).
Citácie sú spracované v CIBaMed.
Citačná skratka: Newslab**

Akákoľvek časť obsahu alebo článku nesmie byť kopírovaná alebo inak rozmnožovaná s cieľom ďalšieho šírenia akýmkoľvek spôsobom a v akejkoľvek forme bez písomného súhlasu vydavateľstva SOLEN, s. r. o., ako vlastníka autorských práv.

**Vydavateľ nenesie zodpovednosť
za údaje a názory autorov jednot-
livých článkov či inzerátov.**

Diabetes mellitus – využitie laboratórných vyšetrení v diagnostike a terapii

MUDr. Lýdia Sotáková

Medirex, a. s., člen MEDIREX GROUP, Bratislava

Diabetes mellitus je metabolické ochorenie, ktoré spočiatku nebolí a jediným nálezom býva zvýšená glykémia. Neliečený diabetes však vyúsťuje do rozvoja mnohých komplikácií s trvalými následkami. Cieľom článku je poukázať na význam a možnosti laboratórnej diagnostiky v rámci diabetu a jeho komplikácií.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, glykémia, glykovaný hemoglobín, laboratórna diagnostika diabetu.

Diabetes mellitus - using laboratory examination in the diagnosis and therapy

Diabetes mellitus is a metabolic disease, which does not pain in the beginning and its only indicator is a higher plasma glucose level. However, untreated diabetes results in the development of many complications with permanent consequences to health. The aim of this article is to point out the significance and the possibilities of laboratory diagnostics in regard to diabetes and its complications.

Key words: diabetes mellitus, blood glucose, glycated haemoglobin, laboratory diagnostics of diabetes mellitus.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 5–8

Charakteristika, klasifikácia

Diabetes mellitus (DM) je nehomogénna skupina chronických metabolických ochorení rôznej etiológie, ktorých spoločným menovateľom je hyperglykémia. Diabetes spôsobuje porucha sekrécie alebo účinku inzulínu, respektíve ich kombinácia, a je sprevádzaná poruchou metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, poruchami v rovnováhe iónov a acidobázickej rovnováhy. Dlhodobá hyperglykémia vyúsťuje do trvalého poškodenia a zlyhania mnohých orgánov a systémov, ako sú obličky, nervový systém či kardiovaskulárny systém.

Súčasná klasifikácia diabetu:

1. **DM typ I** (s absolútnym deficitom inzulínu pre imunitne navodenú deštrukciu Langerhansových ostrovčiek pankreasu)
2. **DM typ II** (progreduje defektná sekrécia inzulínu pre inzulínovú rezistenciu)
3. **Špecifické typy diabetu (4, 8)**
 - a. Geneticky podmienené typy (MODY, mitochondriálne mutácie)
 - b. Infekčne podmienený (CMV)
 - c. Liekmi navodený DM (kortikoidy), endokrinopatie (Cushingov syndróm)
 - d. Vyvolaný ochoreniami, ktoré vedú k poškodeniu pankreasu (cystická fibróza)
4. Gestačný diabetes mellitus

Diagnostické kritériá podľa WHO (8)

Súčasnne platný diagnostický algoritmus pre diabetes mellitus typ I a II pri odbere venóznej krvi (tabuľka 1):

1. O DM svedčí hladina glukózy $\geq 11,1$ mmol/l v ktoromkoľvek čase počas dňa, s výnimkou tesne po jedle a s prítomnosťou klinických symptómov ako polyúria, polydipsia, strata na hmotnosti.

2. Glykémia nalačno $\geq 7,0$ mmol/l po minimálne 8-hodinovom hladovaní.
3. Glykémia $\geq 11,1$ mmol/l po 2 hodinách pri oGTT. Pri nejednoznačnom náleze hyperglykémie je odporúčané oGTT zopakovať v iný deň.
4. Hodnoty glykovaného hemoglobínu $\geq 6,5$ % podľa DCCT alebo ≥ 48 mmol/mol IFCC.

Za diagnostické kritérium pre gestačný DM sa považujú hodnoty porušenej glukózovej tolerancie, teda pre odber venóznej krvi:

1. glykémia nalačno $\geq 6,1$ mmol/l;
2. a/alebo 2 hodiny po záťaži glukózy v rámci oGTT $\geq 7,8$ mmol/l.

Za hraničné poruchy glukózovej homeostázy sa považujú hodnoty glykémii:

1. nalačno medzi 6,1 – 6,9 mmol/l, hovoríme o zvýšenej glykémii nalačno (IFG);
2. po 2 hodinách po podaní glukózy v rámci oGTT medzi 7,8 – 11,1 mmol/l, hovoríme o porušenej tolerancii glukózy (IGT) (8).

Tabuľka 1. Hodnotenie podľa WHO

	Koncentrácia glukózy pre plazmu/sérum	
	venózna	kapilárna
Diabetes mellitus		
nalačno	≥ 7	≥ 7
po 2 hodinách	$\geq 11,1$	$\geq 12,2$
Porušená glukózová tolerancia		
nalačno	$< 7,0$	$< 7,0$
po 2 hodinách	7,8 – $< 11,1$	8,9 – $< 12,2$
Porušená glykémia nalačno		
nalačno	6,1 – $< 7,0$	6,1 – $< 7,0$
po 2 hodinách	$< 7,8$	$< 8,9$

Tabuľka 2. Laboratórne vyšetrenia

Pri každej kontrole	Minimálne 1 x/rok	Doplňujúce vyšetrenia	
glykémia nalačno, po jedle, náhodná	chol, TAG, LDL, HDL	oGTT	krvný obraz
glykemické profily	sérový kreatinín	C-peptid	fibrinogén
glykozúria	pečeňové testy	inzulinémia	kreatínkináza
ketonúria	albuminúriu	markery autoimunity	CRP
proteinúria	proteinúriu	HLA typizácia	laktát
	glykovaný hemoglobín(HbA1C)*	fruktozamín	ionogram a osmolalita
		amylázy	ABR

*HbA1c 1 – 6-krát ročne (podľa typu liečby a stupňa metabolickej kompenzácie)

Poznámka: Na získanie relevantných výsledkov je potrebné glykémiu vyšetriť v laboratóriu, neprípustné je stanovenie diagnózy diabetu pomocou merania glykémie glukomerom.

Laboratórne vyšetrenia u pacientov s diabetes mellitus

Vestník Ministerstva zdravotníctva SR v časti poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s DM odporúča vykonať pri návšteve pacienta u špecialistu pre diabetológiu nasledujúce spektrum laboratórných vyšetrení (tabuľka 2).

1. Vyšetrenie hladiny glukózy (glykémie)

Materiál: venózna krv, kapilárna krv

Vyšetruje sa glykémia:

- náhodná (krv sa odoberá bez udania časového vzťahu k príjmu potravy),
- nalačno (krv sa odoberá najmenej 8 hodín po príjme potravy),
- postprandiálna (hodinu po jedle obsahujúcom sacharidy),
- v rámci glykemického profilu – glykémia sa vyšetruje niekoľkokrát denne, obvykle pred hlavnými jedlami, prípadne po jedle a v noci (2).

Poznámka: Vyšetrenie má výpovednú hodnotu vtedy, ak poznáme časový interval medzi odberom krvi a príjmom potravy a okolnosti zdravotného stavu pacienta (viróza, infekcia, diéta, trauma).

Predanalytické informácie: pred odberom pacient nesmie fajčiť, vykonávať fyzickú aktivitu, pri odbere má byť v pokoji.

Indikácie vyšetrenia podľa Vestníka MZ (5):

- I. Skriningové vyšetrenie glykémie sa vykonáva u osôb bez rizikových faktorov na vznik DM ako súčasť preventívnych prehliadok raz za dva roky v ambulancii všeobecného lekára.
- II. V rámci zdravotnej starostlivosti o tehotné – oGTT.
- III. Pri klinických príznakoch diabetu (polydipsia, polyúria, chudnutie a únava z nejasnej príčiny).
- IV. U pacientov s prítomnosťou rizikových faktorov na vznik DM (BMI > 25, rodinná anamnéza DM, ICHS).

Opakovaná glykémia < 5,6 mmol/l vylučuje diagnózu DM, hodnoty medzi 6,1 až 7,0 mmol/l sú dôvodom na vykonanie oGTT.

2. Orálny glukózový tolerančný test

Predstavuje záťažový test, ktorým sa sleduje odpoveď pacienta na podanie štandardného roztoku glukózy (75 g glukózy v 300 ml vody). Najmenej tri

dni pred testom pacient konzumuje bežnú stravu s dostatočným obsahom sacharidov. Po 10-hodinovom a dlhšom hladovaní vypije dospelý počas troch až piatich minút glukózový roztok. Odber krvi na stanovenie glykémie sa vykonáva tesne pred vypitím roztoku a v 120. minúte po jeho vypití.

Indikácie na vykonanie oGTT:

1. glykémia (nalačno alebo aktuálna) nestačí na potvrdenie alebo vylúčenie diagnózy DM, diagnostika poruchy glukózovej tolerancie – IGT,
2. súčasť niektorých testov na vyšetrenie inzulínovej rezistencie,
3. vylúčenie poruchy metabolizmu glukózy pri glykozúrii,
4. diferenciálna diagnostika hypoglykémii,
5. skrining gestačného diabetu u tehotných medzi 24. – 28. týždňom gravidity, prípadne na začiatku tehotnosti u žien s prítomnými rizikovými faktormi diabetu, rekvifikácia gestačného DM po skončení gravidity.

3. Glykozúria

Glukóza prefiltrovaná do primárneho moču z plazmy sa aktívnym transportom späťne resorbuje v proximálnych tubuloch. Obličkové tubuly majú značnú rezervnú kapacitu pre glukózu. Ak prekročí hladina glukózy v krvi hodnotu 10 mmol/l (tzv. renálny prah pre glukózu), je kapacita tubulovej resorpcie prekročená a glukóza prechádza do moču. Pri dlhotrvajúcom diabete sa však renálny prah pre glukózu zvyšuje a glykozúria vtedy môže dokonca aj vymiznúť (2). Toto vyšetrenie nemá žiadnu prídavnú hodnotu, preto sa pri diagnostike diabetu nepoužíva.

4. Ketolátky v moči

Pod termín ketolátky patrí kyselina acetoctová, acetón, kyselina 3-hydroxymaslová. Zvýšené vylučovanie ketolátok močom poukazuje na zvýšenú lipolýzu s tvorbou acetyl-CoA, ktorý sa pre nedostatok inzulínu hromadí a kondenzuje na kyselinu acetoctovú. Väčšia časť kyseliny acetoctovej sa v pečeni redukuje na kyselinu 3-hydroxymaslovú, predovšetkým pri nízkom pomere NAD⁺/NADH, ktorý je typický u dekompenzovaného diabetika. Menšia časť spontánne dekarboxyluje na acetón.

Stanovenie ketolátok má význam predovšetkým u diabetikov I. typu. Ich prítomnosť svedčí pre metabolickú ketoacidózu sprevádzanú hyperglykémiou s absenciou inzulínu.

Pri tkanivovej hypoxii dochádza hlavne k tvorbe kyseliny 3-hydroxymaslovej. Testovacie prúžky sú citlivé iba na kyselinu acetoctovú a acetón, preto dochádza k výraznému podhodnoteniu prítomnosti ketolátok v moči. Malé množstvo ketolátok sa môže objaviť pri redukcii telesnej hmotnosti, pri hla-

Tabuľka 3. Interpretácia koncentrácií HbA_{1c}

		B-HbA _{1c} -IFCC (mmol/mol)	B-HbA _{1c} -DCCT (%)
Diagnostika DM	Bez diabetu	20 – 38	4,0 – 5,6
	Zvýšené riziko (prediabetes)	38 – 47,5	5,7 – 6,5
	DM	> 47,5	> 6,5
Hodnotenie kompenzácie	Výborná	< 42	< 6
	Uspokojivá	42 – 58	6 – 7,5
	Neuspokojivá	> 58	> 7,5

dovaní či v tehotenstve. Ketonúria sa môže objaviť aj pri poruche obličkových tubulov, keď sa ketolátky nedostatočne resorbujú z primárneho moču (2).

Princíp stanovenia: jednorazové reagenčné prúžky s automatickým odčítaním močovým analyzátorom.

5. Inzulín a C-peptid

Inzulín je peptidový hormón produkovaný β -bunkami Langerhansových ostrovčiek pankreasu. Sekrécia inzulínu má pulzný charakter. Rozlišuje sa bazálna a potravou stimulovaná sekrecia s včasnou a neskorou fázou. Počas včasnej fázy dochádza k vylúčeniu endogénnej zásoby hotového inzulínu, neskorá fáza odráža novotvorbu inzulínu. Tento hormón sa syntetizuje vo forme proinzulínu, ktorý sa následne pred sekreciou do krvi proteolyticky štiepi. Výsledkom je potom samotný inzulín a C-peptid. Jeho polčas rozpadu je asi 5 minút (1, 3, 6).

C-peptid (angl. connecting peptid) predstavuje akýsi spojovací mostík medzi reťazcami inzulínu. Pri proteolyze proinzulínu sa spolu s aktívnou formou inzulínu vylučuje do krvi. Pre endogénnu produkciu inzulínu je teda špecifický. Na rozdiel od inzulínu nie je vychytávaný pečeno. Jeho biologický polčas je asi 35 minút. Degradovaný je obličkami, preto pri poklese glomerulovej filtrácie sa v krvi retinuje. C-peptid a inzulín sa do krvi uvoľňujú v ekvimolárnych množstvách (1, 3, 6).

Výšetrenie C-peptidu: nalačno alebo po stimulácii glukagónom (1 mg i. v.), prípadne v rámci oGTT.

Indikácie vyšetrenia C-peptidu:

- test funkcie β -buniek pankreasu
- reziduálna sekrecia inzulínu u chorých s diabetes mellitus typ I
- rozhodovanie o zmene perorálnej liečby na liečbu inzulínom u chorých s diabetes mellitus II. typu
- diagnostika inzulínómu ako pomocný faktor
- diferenciálna diagnostika hypoglykémii

Indikácie vyšetrenia inzulínu:

- diferenciálna diagnostika nejasných hypoglykémii a diabetes mellitus typ I
- sledovanie biologicky aktívneho množstva inzulínu u diabetikov s cieľom nastavenia na vhodnú terapiu

Tabuľka 4. Hodnotenie vyšetrenia albumínu a CB v moči

štádium	hodnotenie	Alb/krea (mg/mmol)	Alb/24 h (mg/24 h)	Alb/min (μ g/min)	CB/krea (g/mmol)	CB/24 h (g/24 h)
A1	Normálna až ľahko zvýšená	< 3,0	< 30	< 20	< 0,015	< 0,15
A2	Stredne zvýšená	3,0 – 30,0	30 – 300	20 – 200	0,015 – 0,05	0,15 – 0,5
A3	Veľmi zvýšená	> 30	> 300	> 200	> 0,05	> 0,5

6. Glykovaný hemoglobín (HbA_{1c})

Dlhotrvajúca hyperglykémia spôsobuje ireverzibilné poškodenie rôznych bielkovín procesom zvaným neenzýmová glykácia. Výsledkom je vznik afunkčných bielkovín. Týmto zmenám podlieha aj hemoglobín v erythrocytoch. Hladina glykovaného hemoglobínu odráža koncentrácie glukózy v krvi počas celého obdobia životnosti erythrocytu, t. j. cca 120 dní a využíva sa na posúdenie kompenzácie diabetu za posledných 6 – 8 týždňov pred vyšetrením.

Chemický názov: β -1-N-deoxyfruktozyl hemoglobín (DOF).

V súčasnosti je koncentrácia HbA_{1c} v krvi považovaná za najefektívnejší nástroj sledovania priebehu diabetu. Na základe medzinárodného konsenzu sa namerané hodnoty vyjadrujú v jednotkách mmol DOF/mol hemoglobínu podľa IFCC. Interpretácia je uvedená v tabuľke 3: Metóda: HPLC (vysokoúčinná kvapalinová chromatografia).

7. Albumín a celkové bielkoviny v moči

Diabetická nefropatia je závažná a jedna z najčastejších neskorých komplikácií diabetu. Perzistentná albuminúria je zvyčajne prvý prejav nefropatie pri DM typ I a marker vzniku nefropatie pri DM typ II. V rámci skriningu je potrebné vyšetrenie albumínu v moči s hodnotením glomerulovej filtrácie (GF), pretože u časti diabetikov sa poškodenie obličiek prejavuje najskôr poklesom GF bez prítomnej albuminúrie. Hodnotenie albuminúrie uvádza tabuľka 4. ADA aj NKF odporúčajú vyšetriť pomer koncentrácie albumínu a kreatinínu v ranej vzorke moču, ktorý má dostatočnú špecifickosť a senzitivnosť a najlepšie koreluje s 24-hodinovým vylučovaním albumínu. U diabetikov vylučovanie albumínu nevykazuje diurnálnu variabilitu (7).

Pojem mikroalbuminúria sa podľa odporúčaní už nepoužíva.

Pre možnosť regresie albuminúrie si stav vyžaduje potvrdenie nálezu albuminúrie aspoň v 2 vzorkách z 3 v rozmedzí 3 – 6 mesiacov.

Falošne pozitívne hodnoty sú pri týchto stavoch:

- fyzická záťaž
- horúčka
- výrazná hyperglykémia
- artériová hypertenzia
- srdcové zlyhávanie

Predanalytické informácie

Glukóza, kreatinín, AST, ALT, amylázy, CRP, CK – odberová skúmavka s géloom, vyšetrenie zo séra.

HbA_{1c}, krvný obraz – odber do skúmavky s EDTA, na každý osobitná skúmavka.

C-peptid a inzulín – odber do skúmavky s géloom, **dodať do laboratória čo najskôr po odbere**, po centrifugácii **transportovať na lade**, inak je potrebné vzorku zamraziť.

Albumín v zbieranom moči – 8 alebo 12 hodín zbieraný moč (z 24-hodinového zberu moču nevyšetrujeme).

Albumín/kreatinín – jednorazová vzorka ranného moču.

Glykozúria, ketonúria – jednorazová vzorka ranného moču.

Interferencie:

Metóda/Analyt	Hb (g/l)	Bil (mmol/l)	TAG (mmol/l)
Glukóza	7,5	340	8
C-peptid	2,5	342	11,4
Inzulín	1,25	342	11,4

Záver

Diabetes mellitus je metabolické ochorenie, ktoré spočiatku zväčša nebolí. Neskôr však prináša problémy a závažné komplikácie, ktoré pacientov postupne invalidizujú a často vyúsťujú do zlyhania životne dôležitých orgánov. Aj preto je včasná diagnostika a pravidelné (nielen) laboratórne sledovanie pacientov veľmi dôležité.

Literatúra

1. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):803–817. [PubMed].

2. Racek J. *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha: Galén; 2006.

3. Rácz O. *Perspektívy využitia stanovenia C-peptidu v praktickej diabetológii*. Labor Aktuell. Roche Diagnostics. 2007;2:12–15.

4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S1–S2.

5. Odborné usmernenie MZ Slovenskej republiky na poskytovanie zdravotnej starostlivosti pacientom s diabetes mellitus. *Vestník MZ SR.* 2011; časťka 49–60: 357.

6. Solař S. C-peptid - od diagnózy ke klinice. *Interní Med.* 2011;13(12):481–486.

7. Okša A, Martinka E, et al. *Diabetická nefropatia – diagnostika, prevencia a liečba, Odporúčane postupy SNS a SDS* [online]. Available from: <http://www.diaslovakia.sk/contentData/0227/Diabeticka_nefropatia_SNS_a_SDS.pdf>.

8. Report of a WHO Consultation. *Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization 1999* [online]. Available from: <https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm>.



MUDr. Lýdia Sotáková

Medirex, a. s., člen **MEDIREX GROUP**

Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava

lydia.sotakova@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratordiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

parameter	Indikačné obmedzenia						
	VŠZP		Dôvera		Union		
	Indikujúci lekár	Frekvencia alebo diagnóza	Indikujúci lekár	Frekvencia alebo Diagnóza	Indikujúci lekár	Frekvencia alebo diagnóza	Kód
Albumín	Všetky odbornosti	max 3/deň			Všetky odbornosti	max 2/deň	4539
Celkové bielkoviny – moč	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 025; 031; 045; 049; 050; 060; 062; 063; 104; 145; 153; 155; 156; 163; 331; 329; 323; 332;	max 2 x/deň			001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 025; 031; 045; 049; 050; 060; 062; 063; 104; 145; 153; 155; 156; 163; 329; 331; 332;	max 2 x/deň	4021
Glukóza	všetky odbornosti	10 x/deň			všetky odbornosti	6 x/deň	3671
HbA1C	001; 007; 050; 060; 063; 064; 153; 163	4 x ročne Dg: E10 –E14	50; 153; 001; 007	4 x ročne Dg: E10 – E16 O24	001; 007; 019; 050; 060; 063; 064; 068; 153; 163;	5 x ročne Dg: E10 –E16	44462
Vyšetrenie moču chemicky	všetky odbornosti	max 2 x/deň			všetky odbornosti	max 1 x/deň	3525
Inzulín	001; 005; 007; 009; 017; 050; 060; 064; 105; 153	6 x/3 mesiace		6 x/3 mesiace (+ max 3 x/deň)	001; 005; 007; 009; 017; 050; 060; 064; 105; 153;	1 x/mesiac	4321
C-peptid	001; 007; 050; 060; 064; 153	6 x/3 mesiace			001; 007; 050; 060; 064; 153	2 x/mesiac	4312
oGTT	001; 002; 005; 007; 008; 009; 010; 017; 020; 025; 048; 049; 050; 060; 064; 105; 107; 153; 154; 155; 331; 323; 332	1 x/deň			001; 002; 005; 007; 008; 009; 010; 017; 020; 025; 048; 049; 050; 060; 064; 105; 107; 153; 154; 155; 331; 332;	1 x/deň	3634

N-terminálny natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) a srdcové zlyhávanie

MUDr. Jozef Gergel

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Univerzitná nemocnica Bratislava, Fakultná nemocnica s poliklinikou sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Srdcové zlyhávanie (SZ) je spojené s vysokou chorobnosťou a úmrtnosťou. Stúpajúci počet pacientov so SZ kladie významné ekonomické nároky na zdravotnícky systém. Natriuretické peptidy sú skupina neurohormónov, ktoré hrajú významnú úlohu v kardio-renálnej homeostáze. Stanovenie N-terminálneho natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) pri hodnotení stavu pacientov so suspektným akútnym SZ sa ukázalo ako užitočné pre potvrdenie, eventuálne vylúčenie akútneho SZ. Koncentrácie NT-proBNP pomáhajú kvantifikovať stupeň SZ a predpovedajú krátko- a dlhodobú prognózu úmrtnosti. Liečba pacientov vedená podľa NT-proBNP vedie k podstatnému zlepšeniu v zmysle poklesu kardiovaskulárnych príhod, zlepšeniu kvality života a je nákladovo efektívna.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie, akútne srdcové zlyhávanie, NT-proBNP.

N-terminal pro B natriuretic peptide and heart failure

Heart failure (HF) is accompanied by significant morbidity and mortality. The increasing incidence of HF places an enormous economic and clinical burden on health care system. Natriuretic peptides are a group of neurohormones that have an important role in cardio-renal homeostasis. N-terminal pro B natriuretic peptide (NT-proBNP) testing for evaluating patients with suspected acute HF demonstrated the utility of NT-proBNP testing for both diagnosis and exclusion of acute HF. NT-proBNP concentrations help quantify the severity of HF and to predict short- and long-term mortality. Natriuretic peptide-guided HF care results in substantial improvement in cardiovascular event rates, quality of life and is cost-saving.

Key words: heart failure, acute heart failure, NT-proBNP.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 9–11

Patofyziológia natriuretických peptidov

Natriuretický peptid typu B (BNP) má podobné biologické účinky ako natriuretický peptid typu A (ANP). Za normálnych okolností sú oba produkované v predsieňach srdca. ANP je uskladnený v granulách a je pripravený na rýchle uvoľnenie do cirkulácie. BNP je uskladnený iba v malom množstve, pričom na zvýšenie jeho hladiny sa vyžaduje *de novo* syntéza. Pri srdcovom zlyhávaní (SZ) dochádza k produkcii BNP v myokarde komôr.

Hlavné fyziologické účinky natriuretických peptidov

- Natriuréza a diuréza
- Inhibícia systému renín-angiotenzín aldosterón a sympatickej nervovej aktivity
- Relaxácia buniek hladkého svalstva, vazodilatácia
- Zvýšenie endoteliálnej permeability
- Relaxácia buniek hladkého svalstva v pľúcnom riečisku
- Zvýšenie lipolýzy
- Inhibícia procesov myokardiálnej a cievnej remodelácie
- Cytoprotektívny efekt

Pri tlakovom a objemovom preťažení kardiomyocyty komôr reexprimujú gén pre BNP, čo vedie k uvoľneniu BNP z myokardu komôr. Natriuretické peptidy sú zvýšené pri všetkých edematózných stavoch s retenciou vody a soli, ako aj pri zvýšení tlaku v predsieňach a komorách srdca, predovšetkým však pri SZ a zlyhávaní obličiek. NT-proBNP je semi-quantitatívny marker rozsahu ľavokomorovej dysfunkcie a stupňa SZ. Zvýšený end-diastolický tlak je dominantným stimulom na uvoľnenie BNP a NT-proBNP do cirkulácie.

Ochorenia so zvýšenými hodnotami NT-proBNP

- Akútne a chronické srdcové zlyhávanie (so zachovanou, eventuálne zníženou ejekčnou frakciou), ľavo- a pravostranné
- Chlopňové chyby
- Fibrilácia predsiení
- Akútne pľúcna embólia
- Zápalové ochorenia srdca
- Akútne a chronické zlyhávanie obličiek
- Cirhóza pečene, ascites
- Anémia ťažkého stupňa
- Sepsa
- Endokrinné ochorenia (hyperaldosteronizmus, Cushingov syndróm, hypertyreóza)
- Akútne neurologické ochorenia (NCMP, subarachnoidálne krvácanie)

Biochémia natriuretických peptidov

Gén pre BNP kóduje tvorbu preproBNP (134 aminokyselín). Odštiepením signálneho peptidu (26 aminokyselín) vzniká málo aktívny natriuretický propeptid typu B (proBNP) (108 aminokyselín). Tento je rozštiepený enzýmami corin a furin na aktívny BNP (32 aminokyselín) a neaktívny NT-proBNP (76 aminokyselín), ktoré sú následne uvoľnené do krvného riečiska. Hlavnou cirkulujúcou formou u pacientov so SZ je proBNP.

Účinky BNP sú sprostredkované väzbou na natriuretické receptory typu A a B (NPR-A, NPR-B).

Tabuľka 1. Hodnotenie NT-proBNP u pacientov s akútnym SZ

Potvrdenie diagnózy					
Katégoria	Cut-off (ng/l)	Senzitívnosť %	Špecifickosť %	PPH % ¹	NPH % ²
< 50 rr.	450	97	93	76	99
50 – 75 rr.	900	90	82	83	88
> 50 rr.	1 800	85	73	92	55
Vylúčenie diagnózy					
Všetci pac.	300	99	60	77	98

Vysvetlivky: 1PPH = pozitívna prediktívna hodnota, 2NPH = negatívna prediktívna hodnota

Odsun BNP a NT-proBNP z cirkulácie

BNP má biologický polčas 13 – 20 minút a NT-proBNP 25 – 75 minút. BNP a NT-proBNP sú odsúvané obličkami v rozsahu 15 – 20 %. Kalkulovaný odsun NT-proBNP je 55 – 65 % obličkami, 20 – 25 % pečeňou, 10 – 15 % muskuloskeletálne a 5 – 10 % oblasťou hlavy a krku.

Definícia srdcového zlyhávania

Srdcové zlyhávania (SZ) môže byť definované ako abnormality srdcovej štruktúry, eventuálne funkcie, ktoré vedú k neschopnosti srdca dodávať kyslík v množstve zodpovedajúcom potrebám metabolizujúcich tkanív aj pri normálnom plniacom tlaku alebo iba za cenu zvýšenia plniaceho tlaku.

Podľa odporúčenia Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) je SZ definované klinicky ako syndróm, pri ktorom majú pacienti typické symptómy (napríklad dýchavičnosť, únava) a znaky (napríklad zvýšená náplň krčných žíl, chrôpky, edémy predkolení).

Hlavná terminológia SZ je založená na meraní ejekčnej frakcie (EF) ľavej komory.

SZ so zníženou EF (HFREF) – „systolické“ zlyhávania – EF < 50 %, u viac ako dvoch tretín pacientov je príčinou ischemická choroba srdca (ICHS).

SZ so zachovanou EF (HFPEF) – „diastolické“ zlyhávania – EF > 50 %. Vyskytuje sa u starších pacientov a častejšie u žien. Príčinou okrem ICHS býva artériová hypertenzia a fibrilácia predsiení.

Algoritmus na diagnostiku SZ

- U pacientov na centrálnom príjme, eventuálne u pacientov prijatých na hospitalizáciu s podozrením na SZ s akútnym rozvojom klinického stavu sa odporúča včasné vykonanie echokardiografie. Ak je k dispozícii hodnota NT-proBNP, na vylúčenie prítomného akútneho srdcového zlyhávania sa použije cut-off hodnota 300 ng/l.
- U neakútnych pacientov v primárnej starostlivosti alebo nemocničných ambulanciách, s pozvoľným nástupom symptómov a znakov SZ, sa odporúča urobiť EKG spolu so stanovením NT-proBNP na identifikáciu chorých, u ktorých je potrebné vykonať echokardiografické vyšetrenie.
- Echokardiografia je indikovaná u pacientov, u ktorých je NT-proBNP > 125 ng/l, a/alebo sú prítomné zmeny na EKG.
- U pacientov s vysokou pravdepodobnosťou SZ, napríklad u pacientov po AIM, sa odporúča urobiť echokardiografia.

Hodnotenie NT-proBNP u pacientov s akútnym SZ

Štúdia ICON stanovila cut-off hodnoty pre NT-proBNP pri akútnom SZ (tabuľka 1).

Pri poklese glomerulovej filtrácie (GF) pod 1,0 ml/s/1,73m² sa ako cut-off hodnota na vylúčenie prítomného akútneho SZ odporúča hodnota 1 200 ng/l, avšak pri GF < 0,5 ml/s/1,73 m² je menej presná.

Stanovenie v sérii

Zmeny koncentrácie NT-proBNP v čase závisia od analytickej a biologickej variácie. Intra-individuálna biologická variácia NT-proBNP u pacientov s chronickým SZ je 25 %. Pri akútnom SZ zmeny hodnôt nad 50 % korelujú s hemodynamickým zlepšením.

Praktické odporúčenie: iba zmeny nad 30 % sú klinicky relevantné (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Stratifikácia rizika pacientov so SZ

Koncentrácia NT-proBNP	Stratifikácia rizika
5 180 ng/l pri prijatí	vysokoprediktívna pre úmrtnosť počas 3 mesiacov
Pokles NT-proBNP pod 30 %	zlepšuje prežívanie pacienta
NT-proBNP 4 137 ng/l pred prepustením	nepriaznivá prognóza
Signifikantná zmena	> 30 %

Liečba pacientov so SZ vedená podľa NT-proBNP

Pacienti s chronickým SZ profitujú z liečby vedenej podľa NT-proBNP, majú nižšiu mortalitu, nižší počet stavov vyžadujúcich rehospitalizáciu, majú zlepšenú kvalitu života a ide predovšetkým o pacientov do 75 rokov.

Všeobecne, pacienti v ramenách štúdií, kde liečba bola vedená podľa NT-proBNP, mali oproti kontrolnej skupine agresívnejšiu liečbu a hodnoty počas sledovania boli zväčša pod 1 000 ng/l. U pacientov s chronickým SZ stanovenie NT-proBNP v sérii prinesie lepšiu informáciu o prognóze pacienta ako jedno stanovenie.

Na úspešnú liečbu vedenú podľa NT-proBNP sa odporúča cieľová hodnota pod 1 000 ng/l, s kontrolou každé 3 mesiace.

Záver

1. U pacientov s akútnou dýchavičnosťou stanovenie NT-proBNP významne prispieva k ich diagnostike a liečbe.
2. Stanovenie NT-proBNP neumožňuje rozlišovať medzi systolickým a diastolickým SZ.

3. NT-proBNP je marker srdcového preťaženia, avšak nie je špecifický pre SZ a ochorenia srdca.
4. NT-proBNP je prediktor úmrtnosti akútneho SZ.
5. Pokles NT-proBNP > 30 % ako odpoveď na liečbu SZ indikuje dobrú prognózu pacienta.

Referenčný rozsah NT-proBNP

Cut-off < 75 rr. = 125 ng/l
> 75 rr. = 450 ng/l

Predanalytické faktory

NT-proBNP je stabilné pri izbovej teplote 2 dni, pri – 20 °C je možné vzorky uskladniť minimálne 4 mesiace. Na stanovenie NT-proBNP sa môže použiť sérum alebo plazma.

Literatúra

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.
2. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33:2001–2006.
3. *Príbalový list proBNP II STAT cobas.* 09-2014.

MUDr. Jozef Gergel

Medirex a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
jozef.gergel@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratornadiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

Parameter	VšZP		Dôvera		Union		
	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia	Odbornosť	Frekvencia	Dg
NT-proBNP	001, 007, 008, 025, 049, 060, 155, 323, 332, 341				001, 007, 008, 020, 025, 049, 060, 155, 332, 332, 341	1 x/mesiac	105.0, 105.1, 105.2, 105.8, 105.9, 106.0, 106.1, 106.2, 106.8, 106.9, 120.0, 120.1, 120.8, 120.9, 121.0, 121.1, 121.2, 121.3, 121.4, 121.9, 133.0, 133.9, 150.00, 150.01, 150.11, 150.12, 150.13, 150.14, 150.19

Hodnotenie obličkových funkcií a výpočty

MUDr. Anna Stecová, CSc.

Medirex, a. s., člen MEDIREX GROUP, Bratislava

Laboratórne vyšetrenia a hodnotenie obličkových funkcií patrí k základným vyšetreniam, ktoré je potrebné urobiť u pacientov s podozrením na poruchy obličiek. Hodnotenie má presné kritériá a opiera sa o veľkosť glomerulovej filtrácie, albuminúriu, abnormality v močovom sedimente, poruchy elektrolytov alebo iné abnormality spôsobené poškodením tubulov, histologicky alebo zobrazovacími technikami detegované abnormality a stav po transplantácii obličiek. Významnými faktormi sú frekvencia vyšetrenia, sledovanie progresie a komplikácií, treba tiež sledovať interferencie, predanalytickú prípravu pacienta a ďalšie ukazovatele.

Kľúčové slová: obličky, hodnotenie, obličkové funkcie.

Assessment of renal functions and calculations

Assessment of renal functions is extremely important in patients with kidney disease suspicion. Criteria of assessment are precisely prepared and involve glomerular filtration rate, albuminuria, urine sediment abnormalities, electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders, abnormalities detected by histology or imaging, and history of kidney transplantation. Frequency of monitoring, progression and complications of the disease, as well as some interferences with analytical procedures, pre-analytical preparation of patient and other factors need to be followed up.

Key words: renal, assessment, renal functions.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 12–15

Úvod

Chronické ochorenie obličiek (chronic kidney disease, CKD) je charakterizované abnormalitami alebo zmenou funkcie obličiek, ktoré trvajú viac ako 3 mesiace a majú vplyv na zdravie človeka (1). Klasifikujú sa na základe ich príčiny, veľkosti glomerulovej filtrácie (GF) a veľkosti albuminúrie.

Kritériá chronického ochorenia obličiek (1):

1. zníženie GF na $< 1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$
2. albuminúria (albumín $> 30 \text{ mg/24 hodín}$, albumín/kreatinín $> 3 \text{ mg/mmol}$)
3. abnormality v močovom sedimente
4. poruchy elektrolytov alebo iné abnormality spôsobené poškodením tubulov
5. abnormality detegované histologicky
6. štrukturálne abnormality zistené zobrazovacími technikami
7. anamnéza transplantácie obličiek

Hodnotenie na základe GF:

Štádium	Hodnotenie	GF (ml/s/1,73m ²)
G1	Normálna	$> 1,5$
G2	Ľahko znížená	$1,0 - 1,49$
G3a	Ľahko až stredne znížená	$0,75 - 0,99$
G3b	Stredne až veľmi znížená	$0,5 - 0,74$
G4	Veľmi znížená	$0,25 - 0,49$
G5	Zlyhanie obličiek	$< 0,25$

Poznámka: Klasifikácia platí až od veku 2 rokov, keďže funkcia obličiek dovtedy ešte nie je úplne vyvinutá.

Vyšetrenie veľkosti glomerulovej filtrácie sa považuje za najlepší indikátor obličkovej funkcie. Odporúča sa (1):

- a. východiskovú GF stanoviť pomocou výpočtu zo sérového kreatinínu (GF_{krea})
- b. v prípade potreby pokračovať vyšetrením cystatínu C s výpočtom GF pomocou cystatínu C. Odporúča sa vtedy, ak GF_{krea} je $< 1 \text{ ml/s/1,73m}^2$.
- c. u pacientov s chronickým obličkovým ochorením treba GF kontrolovať najmenej 1-krát za rok. Pokles o $0,08 \text{ ml/s/1,73m}^2/\text{rok}$ sa hodnotí ako rapídny a významne zvyšuje pravdepodobnosť prechodu do zlyhania obličiek
- d. prípadne vyšetriť meraný klírens kreatinínu
- e. samotná koncentrácia kreatinínu v sére nie je vhodná na posúdenie obličkových funkcií
- f. stanovenie kreatinínu:
- g. Jaffého metódou porovnateľnou s referenčnou metódou pre kreatinín (hmotnostná spektrometria s izotopovou dilúciou, IDMS) s použitím kalibrátora naviazaného na medzinárodný referenčný materiál
- h. enzýmovou metódou

V ostatných rokoch veľké štúdie ukázali lepšiu koreláciu s rovnicou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Na základe uvedeného automaticky počítame odhad veľkosti glomerulovej filtrácie pomocou rovnice z CKD-EPI, u detí pomocou Swartzovej rovnice, kde $\text{GF} = 43 \times \text{výška}/\text{S-kreatinín}$. Výška je v cm, koncentrácia kreatinínu v $\mu\text{mol/l}$, výsledky sú v ml/s/1,73 m^2 . Všetky výpočty sú zdarma.

CKD-EPI muži

$$\text{S-krea} \leq 79,6 \text{ umol/l} \quad 2,35 \times (\text{S-krea}/79,6)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

$$\text{S-krea} > 79,6 \text{ umol/l} \quad 2,35 \times (\text{S-krea}/79,6)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

CKD-EPI ženy

$$\text{S-krea} \leq 61,9 \text{ umol/l} \quad 2,4 \times (\text{S-krea}/61,9)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

$$\text{S-krea} > 61,9 \text{ umol/l} \quad 2,4 \times (\text{S-krea}/61,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Age}}$$

Výpočet na základe cystatínu C (pre ženy je faktor 0,932)

cystatín C < 0,8 mg/l	$2,217 \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,499} \times (0,996)^{\text{Age}}$
cystatín C > 0,8 mg/l	$2,217 \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-1,328} \times (0,996)^{\text{Age}}$

Výpočet pri kombinácii vyšetrenia kreatinínu (μmol/l) a cystatínu C (mg/l):

Muži	
cystatín C < 0,8 a kreatinín ≤ 80	$2,25 \times (S\text{-krea}/80)^{-0,207} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C ≤ 0,8 a kreatinín > 80	$2,25 \times (S\text{-krea}/80)^{-0,601} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C > 0,8 a kreatinín ≤ 80	$2,25 \times (S\text{-krea}/80)^{-0,207} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C > 0,8 a kreatinín ≥ 80	$2,25 \times (S\text{-krea}/80)^{-0,601} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{vek}}$
Ženy	
cystatín C < 0,8 a kreatinín ≤ 62	$2,2 \times (S\text{-krea}/62)^{-0,248} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C > 0,8 a kreatinín ≤ 62	$2,2 \times (S\text{-krea}/62)^{-0,248} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C < 0,8 a kreatinín ≥ 62	$2,2 \times (S\text{-krea}/62)^{-0,601} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{\text{vek}}$
cystatín C > 0,8 a kreatinín ≥ 62	$2,2 \times (S\text{-krea}/62)^{-0,601} \times (S\text{-Cystatín C}/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{\text{vek}}$

Výpočet pomocou rovníc je orientačný, preto klasické stanovenie klírens kreatinínu so zberom moču treba robiť:

- u vegetariánov, pacientov s malnutríciou a veľmi obéznych pacientov
- u ľudí so suplementáciou kreatínu
- po amputáciách a strate svalovej hmoty (parézy, chronické svalové ochorenia)
- pri požiadavke na monitorovanie nutričného stavu
- pred začatím dialyzačnej liečby

2. Hodnotenie na základe albuminúrie:

Na základné hodnotenie proteinúrie sú najvhodnejšie vyšetrenia z prvého ranného moču (v klesajúcom poradí):

- pomer albumín/kreatinín (výraz „mikroalbuminúria“ by sa nemal používať)
- pomer celkové bielkoviny/kreatinín
- moč chemicky reagenčným stripom s automatickým odčítaním
- moč chemicky s reagenčným stripom s manuálnym odčítaním

Na presnejšie hodnotenie albuminúrie a proteinúrie sa odporúča vyšetriť ich vylučovanie za presné časové obdobie. Ak je podozrenie, že ide o „non-abumín“ proteinúriu, treba vyšetriť špecifické močové proteíny (α₁-mikroglobulín, voľné ľahké reťazce imunoglobulínov).

3. Hodnotenie na základe abnormalít močového sedimentu:

- izolovaná mikroskopická hematúria s abnormálnou morfológiou erytrocytov (anizocytóza)

Hodnotenie na základe albuminúrie (1, 3)

Štádium	Hodnotenie	Alb/krea (mg/mmol)	Alb/24 h (mg/24 h)	Alb/min (μg/min)	CB/krea (g/mmol)	CB/24 h (g/24 h)
A1	Normálna až ľahko zvýšená	< 3,0	< 30	< 20	< 0,015	< 0,15
A2	Stredne zvýšená	3,0 – 30,0	30 – 300	20 – 200	0,015 – 0,05	0,15 – 0,5
A3	Veľmi zvýšená	> 30	> 300	> 200	> 0,05	> 0,5

- erytrocytové valce pri proliferatívnej glomerulonefritíde
- leukocytové valce pri pyelonefritíde alebo intersticiálnej nefritíde
- tukové kvapky alebo valce pri proteinúrii
- granulované valce a renálne tubulové epitelové bunky pri parenchymatóznych ochoreniach

4. Poruchy elektrolytov alebo iné abnormality spôsobené poškodením tubulov

- renálna tubulárna acidóza
- nefrogénny diabetes insipidus
- soľ strácajúce nefritídy (K, Mg)
- Fanconioho syndróm
- non-albumínová proteinúria
- cystinúria

5. Abnormality detegované histologicky

- glomerulové choroby (diabetes, autoimunitné ochorenia, systémové infekcie, lieky)
- vaskulárne ochorenia (aterosklerózy, hypertenzia, ischemia, vaskulitídy, trombotická mikroangiopatia)
- tubulointersticiálne ochorenia (infekcie močového traktu, kamene, obštrukcia, lieková toxicita)
- cystické a kongenitálne chorenia

6. Štrukturálne abnormality zistené zobrazovacími technikami

- polycystické a dysplastické obličky
- hydronefróza spôsobená obštrukciou
- poškodenie kôry obličiek po infarkte, pyelonefritíde
- zväčšenie obličiek z dôvodu infiltratívnych ochorení
- stenóza artérie renalis
- malé a hyperechogénne obličky

7. Anamnéza transplantácie obličiek

Frekvencia monitorovania pacienta (počet/rok) v závislosti od veľkosti GF a albuminúrie:

	Štádium podľa albuminúrie		
	A1	A2	A3
G1	1	1	2
G2	1	1	2
G3a	1	2	3
G3b	2	3	3
G4	3	3	4 a viac
G5	4 a viac	4 a viac	4 a viac

Štádium podľa veľkosti GF

Progresia a komplikácie

1. kontrola glukózového metabolizmu (4):

- odporúčaná cieľová hodnota HbA_{1c} je 53 mmol/mol (7 % DCCT) ako prevencia mikrovaskulárnych komplikácií diabetu vrátane diabetickej nefropatie

2. hodnotenie anémie (1):

- ak GF > 1,0 ml/s/1,73 m² – podľa klinického stavu
- ak GF = 0,5 – 1,0 ml/s/1,73 m² – najmenej 1 x ročne
- ak GF < 0,5 ml/s/1,73 m² – najmenej 2 x ročne

3. metabolická kostná choroba (5):

- pri GF < 0,75 ml/s/1,73 m² vyšetriť Ca, P, PTH a ALP

Štádium	Frekvencia vyšetrenia PTH	Frekvencia vyšetrenia Ca, P
G3	1-krát/rok	1-krát/6 – 12 mesiacov
G4	1-krát/3 – 12 mesiacov	1-krát/3 – 12 mesiacov
G5	1-krát/3 – 6 mesiacov*	1-krát/mesiac

*Ak je pacient liečený pre abnormality v koncentráciách Ca, P a PTH, treba aj častejšie.

4. kardiovaskulárne ochorenie (4):

- u každého identifikovaného pacienta s CKD (vrátane detí) treba vyšetriť:
 - celkový cholesterol, LDL, HDL- cholesterol a triacylglyceroly
- ak GF < 1,0 ml/s/1,73 m²:
 - hodnotu NT-proBNP hodnotiť opatrne spolu s diagnózou srdcového zlyhania a volumom
 - h_{sTnT} takisto hodnotiť opatrne s rešpektovaním prípadného akútneho koronárneho syndrómu

Predanalytické informácie

Kreatinín, cystatín C, h_{sTnT}, NT-pro-BNP, lipidové spektrum, Ca, P, PTH, ALP: štandardný odber ako na biochémiu – skúmavka so separačným gélom (stanovenie zo séra).

Albuminúria, pomer albumín/kreatinín, CB/KREA: spontánne vymočená prvá ranná vzorka (Tesne pred odberom sa pacient umyje čistou vodou. Prvá časť moču sa vymočí do toalety, stredný prúd moču sa zachytáva do čistej odberovej nádoby). Možné je vyšetrenie nočného moču z časovaného zberu (8 – 12 hodín). Vyšetrenie sa nerobí z 24-hodinového zberu, aby sa vylúčil vplyv interferencií. Vzorku moču je možné v nevyhnutných prípadoch skladovať v chladničke pri +2 ° až +8 °C po obdobie maximálne 7 dní.

Kvantitatívna proteinúria: vyšetrenie sa robí z 24-hodinového zberu.

Močový sediment a typizácia erytrocytúrie: spontánne vymočená prvá ranná vzorka (viď vyššie). Prinešť do laboratória do 1 hodiny po vymočení.

KO: odber do EDTA.

HbA_{1c}: odber do EDTA (ako na KO, samostatná skúmavka).

Interferencia

Kreatinín: interferujú tzv. Jaffé pozitívne chromogény, a to pomalé (glukóza, askorbát, proteíny) a rýchle (ketolátky). Bilirubín spôsobuje pokles nameraných hodnôt. Neinterferuje hemoglobín do 5 g/l a TAG do 22,8 mmol/l (2).

Cystatín C: znížená syntéza je pri hypotyreóze, zvýšená pri hypertyreóze. Pri liečba glukokortikoidmi dochádza k zvýšenej syntéze (zvýšená transkripcia génu pre cystatín C).

Albumín, bielkoviny v moči: vylučovanie kolíše v závislosti od prekrvenia obličiek, svalovej námahy, zmeny polohy tela, podchladenia alebo prehriatia organizmu. Dehydratácia, horúčka, ortostáza, nadmerná fyzická námaha a močové infekcie môžu spôsobiť falošnú pozitívitu vyšetrenia (3).

Referenčné rozpätie

Viď tabuľky

Dostupnosť vyšetrenia

Centrálné laboratórium Bratislava

Centrálné laboratórium Košice

Záver

Skríning, diagnostika a monitorovanie obličkových funkcií sú kľúčovými faktormi, ktoré ovplyvňujú priebeh ochorenia. V práci je podaný stručný prehľad možností laboratórných vyšetrení s najdôležitejšími výpočtami a hodnotením štádia ochorenia. Vzhľadom na požiadavky sú uvedené aj indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní a faktory ovplyvňujúce výsledok vyšetrenia.

Literatúra

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;(3):19–62.
- Belicová Z. Štandardný pracovný postup ŠPP-M 1.17 *Kreatinín*. Bratislava: Medirex, a. s.: 31. 1. 2014.
- Đurovcová E. Vyšetrenie albuminúrie. *Metodický list*. Bratislava: Medirex, a. s.; august 2014.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Diseases [online]. *Kidney International Suppl*. 2013 Nov;(3):3. Available from: <<http://www.kidney-international.org>>.
- Odborné usmernenie MZ SR na liečbu porúch minerálového a kostného metabolizmu u pacientov s chronickým ochorením obličiek. *Vestník MZ SR*. 2009; čiastka 26–28: 190.



MUDr. Anna Stecová, CSc.
Medirex, a. s., člen **MEDIREX GROUP**
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
anna.stecova@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratornadiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

Parameter	Indikačné obmedzenia						
	VŠZP	Frekvencia	Dôvera	Frekvencia	Union	Frekvencia	Kód
Kreatinín (sérum, moč)	Všetky odbornosti	max 5 x/deň			Všetky odbornosti	max 2 x/deň	3679, 3679a
Cystatín C	001; 007; 012; 025; 049; 050; 060; 063; 064; 109; 153; 155; 163; 323; 332	max 2 x/mesiac			001; 002; 007; 008; 009; 012; 013; 020; 025; 045; 049; 050; 060; 063; 064; 153; 154; 155; 163	max 2 x/mesiac	4478
Albumín	Všetky odbornosti	max 3/deň			Všetky odbornosti	max 2 x/deň	4539
Celkové bielkoviny – moč	001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 019; 020; 025; 031; 045; 049; 050; 060; 062; 063; 104; 145; 156; 163; 331; 329; 323 017; 332; 155	max 2 x/deň			001; 002; 003; 004; 007; 008; 009; 019; 020; 025; 031; 045; 049; 050; 060; 062; 063; 104; 145; 163; 329	max 2 x/deň	4021
Močový sediment	Všetky odbornosti	max 2 x/deň			Všetky odbornosti	max 1 x/deň	3570
HbA1C	001; 007; 050; 060; 063; 064; 153; 163	Dg E10 – E14	001; 007; 050; 153;	Dg Iba E10 – E14, O24	001; 007; 019; 050; 060; 063; 064; 068; 153; 163	Dg 5 x/rok E10 – E16	44462
Vápnik – sérum, moč	Všetky odbornosti	max 4 x/deň			Všetky odbornosti	max 2 x/deň	3705
Fosfor – sérum, moč	Všetky odbornosti	max 2 x/deň			Všetky odbornosti	max 2 x/deň	3710
PTH	001; 007; 009; 010; 011; 014; 017; 019; 043; 045; 046; 047; 049 060; 062; 063; 064; 107; 108; 114; 145; 153; 155; 163; 329; 591	6 x/3 mesiac			001; 007; 009; 010; 011; 014; 019; 043; 045; 046; 047; 049; 060; 062; 063; 064; 145; 153; 163; 591	1 x/mesiac	4471
ALP	Všetky odbornosti	max 2 x/deň			Všetky odbornosti	max 2 x/mesiac	3690
NT-pro-BNP	001; 007; 008; 025; 049; 060; 155; 323; 332; 341			Vid' eduk. materiál NT-pro-BNP	001; 007; 008; 020; 025; 049; 060; 155; 323; 332; 341	1 x/mesiac	44418
hsTnT	001; 004; 007; 008; 010; 013; 019; 020; 025; 032; 049; 060; 068; 069; 104; 107; 155; 332; 341; 323; 329	max 3 x/deň	Dg. I 21, I 22, I 24, I 26, I 40, I 41, I 50, I 46, I 60, I 61, I 62, I 63, I 64, R07, R40, R55, R57, A40, A41	3 x/deň	001; 004; 007; 008; 010; 013; 019; 020; 025; 032; 049; 060; 068; 069; 104; 107; 155; 329; 332; 341	max 2 x/deň	4485
Celkový cholesterol	Všetky odbornosti	1 x/mesiac		1 x/3 mesiace 4 x/rok Presne: 4 x za 365 dní („plávajúci rok“)	Všetky odbornosti	1 x/mesiac	3674a
HDL-cholesterol	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 105; 107; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331	1 x/mesiac		1 x/3 mesiace 4 x/rok Ako CHOL	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 105; 117; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331	1 x/mesiac	3675a
LDL-cholesterol	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331; 105; 107	1 x/mesiac		1 x/3 mesiace 4 x/rok Ako CHOL	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 105; 117; 107; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331	1 x/mesiac	3676a
Triacylglyceroly	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 105; 107; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331	1 x/deň		1 x/3 mesiace 4 x/rok Ako CHOL	001; 002; 004; 005; 007; 008; 009; 010; 019; 020; 043; 045; 048; 049; 050; 056; 060; 063; 064; 068; 069; 104; 105; 117; 107; 145; 153; 154; 155; 163; 216; 331	1 x/mesiac	3677a
Krvný obraz	Všetky odbornosti	max 5 x/deň			Všetky odbornosti	max 5 x/deň	3783

Biochemická diagnostika pri poruchách štítnej žľazy

MUDr. Katarína Schenková

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Ochorenia štítnej žľazy patria v súčasnosti medzi najčastejšie endokrinopatie. Stanovenie jednotlivých laboratórnych ukazovateľov štítnej žľazy je pre diagnostiku týchto ochorení veľmi dôležité. Autor popisuje jednotlivé biochemické parametre, využívané pri diagnostike ochorení štítnej žľazy, poukazuje na ich indikáciu, klinický význam a využitie v diferenciálnej diagnostike.

Kľúčové slová: ochorenia štítnej žľazy, hypotyreóza, hypertyreóza, tyroxín, trijódtyronín, TSH.

Biochemical diagnosis of thyroid diseases

Nowadays, thyroid gland's diseases belong to the most common endocrinopathies. For their diagnostics, the determination of particular laboratory markers is very important. In this work, author describes biochemical markers used in thyroid gland's disease diagnostics, their clinical importance and efficiency in differential diagnostics.

Key words: thyroid disease, hypothyroidism, hyperthyroidism, tyroxine, triiodothyronine, TSH.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 16–18

Klinický význam

Folikulárne bunky štítnej žľazy pod stimulačným vplyvom TSH zabezpečujú syntézu tyreoidálnych hormónov – tyroxínu a trijódtyronínu.

Tyroxín (T4) vlastne predstavuje prohormón, vytvára pool pre vlastný účinný hormón štítnej žľazy, ktorým je trijódtyronín (T3), účinnosť T3 je až osemnásobná v porovnaní s T4. Vznik trijódtyronínu je viazaný na dejodáciu v polohe 5', ktorú zabezpečuje 5'-dejodáza. Táto premena väčšinou prebieha v periférnych tkanivách (pečeň, oblička, svaly), len v 20 % je viazaná na koloid štítnej žľazy.

Tyreoidálne hormóny sa v cirkulácii vo vysokom percente viažu na plazmatické bielkoviny, hlavne na thyroxine-binding globulin (TBG), menej na albumín a prealbumín. Biologicky aktívna je iba voľná frakcia hormónu (fT₃, fT₄), nenašovaná na bielkoviny (1, 2).

Sekrécia hormónov štítnej žľazy je riadená prostredníctvom osi hypotalamus – adenohipofýza – štítna žľaza, a to mechanizmom negatívnej spätnej väzby. Už malé zmeny v koncentrácii fT4 majú za následok dramatické zmeny v koncentrácii TSH. Preto stanovenie TSH je mnohonásobne citlivejšie ako stanovenie periférnych hormónov a v diagnostike ochorení štítnej žľazy má kľúčovú úlohu (2).

Laboratórne vyšetrenia pri diagnostike ochorení štítnej žľazy

Základná diagnostika tyreopatií:

Pri predpokladanej poruche funkcie štítnej žľazy je základným vyšetrením stanovenie TSH. Ak predpokladáme neporušenú funkciu osi hypotalamus – hypofýza – štítna žľaza, hodnota TSH v norme prakticky vylučuje poruchu funkcie štítnej žľazy.

Pri hodnote TSH mimo referenčného rozmedzia alebo pri predpokladanej poruche spätoväzbovej regulácie (hospitalizovaní pacienti, pacienti s iným závažným ochorením, pri ochoreniach adenohipofýzy,

Tabuľka 1. Základná diagnostika tyreopatií (2)

fT4 vysoké	Periférna hypertyreóza	Centrálna hypertyreóza	Centrálna hypertyreóza
fT4 v norme	Subklinická hypertyreóza T3- tyreotoxikóza	Normálna funkcia štítnej žľazy	Subklinická hypotyreóza
fT4 nízke	Hypopituitarizmus	Hypopituitarizmus	Periférna hypotyreóza
	TSH nízke	TSH v norme	TSH vysoké

pacienti v liečbe hyper- alebo hypotyreózy) doplníme diagnostiku o stanovenie fT4.

Na základe TSH a fT4 sa dajú odlíšiť jednotlivé typy funkčných porúch štítnej žľazy (tabuľka 1).

Voľná frakcia T3 – fT3

Indikácia:

- diagnostika T3 tyreotoxikózy
- diagnostika a kontrola liečby centrálnej hypertyreózy

Upozornenie: fT3 nie je spoľahlivý test tyreoidálnej funkcie, asi u štvrtiny zdravých ľudí nachádzame subnormálne hodnoty fT3 a naopak, pri hypotyreóze sa hladina fT3 znižuje oveľa neskôr ako fT4. Jeho vyšetrenie nie je indikované pri hypotyreóze (1, 3).

Autoprotiľátky v diagnostike ochorení štítnej žľazy

Protilátky proti tyreoidálnej peroxidáze (aTPO)

Indikácia:

- diagnostika tyreoiditíd autoimunitného pôvodu – Hashimotovej chronickej difúznej lymfocytovej tyreoiditídy (pozitívna asi u 90 % pacientov). Hladina titra protilátok priamo nekoreluje s klinickou aktivitou ochorenia (3)

- diagnostika pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou (spolu s pozitívou protilátok aTSHR – pozitívne asi u 70 % pacientov s touto diagnózou)

Upozornenie: aTPO sú pozitívne približne u 7 % zdravých jedincov (častejšie ženy a vyššie vekové kategórie, chorí s iným autoimunitným ochorením bez postihnutia štítnej žľazy) (3).

Protilátky proti tyreoglobulínu (aTG)

Protilátky proti tyreoglobulínu (aTG) majú doplnkovú úlohu:

- v diagnostike Hashimotovej tyreoiditídy (pozitívne asi u 70 % pacientov s touto diagnózou)
- v diagnostike Gravesovej-Basedowovej choroby (pozitívne asi u 30 % pacientov)

Protilátky proti receptoru pre TSH (aTSHR)

Protilátky proti receptoru pre TSH patria medzi tzv. stimulačné protilátky. Napodobňujú účinok TSH, na rozdiel od TSH však nie sú kontrolované systémom negatívnej spätnej väzby, preto ich prítomnosť má za následok vývoj hypertyreózy (Gravesova-Basedowova choroba).

Indikácia:

- diferenciálna diagnostika tyreotoxikózy (pri pozitívite predpoklad autoimunitného pôvodu ochorenia)
- monitoring pacientov s Gravesovou-Basedowovou chorobou
- monitoring tehotných s anamnézou Gravesovej choroby v III. trimestri tehotenstva pre odhad rizika ochorenia štítnej žľazy u novorodenca (aTSHR sú triedy IgG, prechádzajú placentou) (2, 3)

Tyreoglobulín (TG)

Tyreoglobulín je glykoproteín syntetizovaný tyreocyty. Má rozhodujúcu úlohu v syntéze hormónov štítnej žľazy. Jeho hladina sa zvyšuje nešpecificky pri akomkoľvek procese, ktorý spôsobuje rast štítnej žľazy, t. j. v gravidite, v adolescencii, pri strume alebo pri nádoroch štítnej žľazy.

Pri laboratórnom stanovení hladiny tyreoglobulínu môže prítomnosť endogénnych protilátok proti tyreoglobulínu (aTG) ovplyvniť výsledok. Tieto protilátky sa viažu na tyreoglobulín, ktorý už potom nie je schopný reagovať v analýze. Preto súbežne so stanovením TG sa stanovujú vždy aj protilátky proti tyreoglobulínu (2).

Indikácia:

- tyreoidálna onkológia
- monitoring pacientov s folikulárnym a papilárnym karcinómom

Kalcitonín

Kalcitonín je peptidový hormón tvorený v parafolikulárných C bunkách štítnej žľazy. Je antagonistom PTH v jeho osteoklastickej aktivite. Hladina kalcitonínu v sére sa znižuje vekom, zvyšuje sa v gravidite a pri laktácii (2).

Indikácia:

- diagnostika, vyhľadávanie a monitoring pacientov s medulárnym karcinómom štítnej žľazy a so syndrómom mnohopočetnej endokrinnéj neoplázie (MEN IIA a IIB) (3)

Vyšetrenie funkcie štítnej žľazy v gravidite

V súčasnosti sa vyšetrenie funkcie štítnej žľazy v gravidite realizuje formou skríningu v I. trimestri gravidity a riadi sa Odborným usmernením MZ SR č. 09811/2009 – OZS.

Základným vyšetrením je vyšetrenie TSH a aTPO protilátok, fT4 sa dopĺňa v prípade zvýšenej alebo zníženej hodnoty TSH. V prípade positivity skríningu je tehotná odosielaná na špecializované endokrinologické pracovisko.

Na správnu interpretáciu je dôležité stanovenie samostatných referenčných intervalov pre tehotné. V našom laboratóriu máme preto upravené referenčné hodnoty pre fT4 (tabuľka 2).

Hladina TSH u tehotných býva všeobecne nižšia. Je to spôsobené tyreotropnou aktivitou HCG, ktorého hladina je hlavne v I. trimestri vysoká. Dôležitejší je teda nález zvýšenej koncentrácie TSH, ktorý môže upozorniť na prítomnosť manifestnej alebo subklinickej hypothyreózy (4).

Hypertyreóza v gravidite je menej častá. Častejšie ide o relaps už diagnostikovanej a pred graviditou liečenej choroby.

Pri pozitívite aTPO protilátok by mali byť tehotné sledované endokrinológom bez ohľadu na hladinu TSH a fT4 (4).

Predanalytické informácie

Odber: štandardná gélová biochemická skúmavka. Biochemické parametre stanovované pri diagnostike tyreopatií nevyžadujú špeciálne

Tabuľka 2. Referenčné hodnoty

				1M	0,75 – 16,8	0,75 – 16,8
Tyreotropný hormón	S-TSH	mIU/l	1R	1,3 – 7,1	1,3 – 7,1	
			12 R	0,64 – 6,27	0,64 – 6,27	
			18 R	0,51 – 4,94	0,51 – 4,94	
			99R	0,55 – 4,78	0,55 – 4,78	
Tyroxín voľný – fT4	S-fT4	pmol/l	1 M	8,5 – 30,2	8,5 – 30,2	
			1 R	11,9 – 22,5	11,9 – 22,5	
			18 R	10,8 – 20,8	10,8 – 20,8	
			99 R	11,5 – 22,7	Negravidné: 11,5 – 22,7 I. trimester 11,0 – 24,0 2. trimester 8,2 – 25,0 3. trimester 8,2 – 25,0	
Trijódtyronín voľný – fT3	S-fT3	pmol/l	1 M	4,6 – 10,1	4,6 – 10,1	
			8 R	4,6 – 7,6	4,6 – 7,6	
			99 R	3,5 – 6,5	3,5 – 6,5	
Protilátky proti TSH receptorom (aTSHR)	S-aTSHR	IU/l		0 – 1,75	0 – 1,75	
Protilátky proti tyreoglobulínu (aTG)	S-aTG	kIU/l		0 – 60	0 – 60	
Protilátky proti tyreoperoxidáze (aTPO)	S-aTPO	kIU/l		0 – 60	0 – 60	
Tyreoglobulín	S-Tg	ug/l		3,5 – 77	3,5 – 77	
Kalcitonín	S-kalcitonín	pmol/l		0 – 2,5	0 – 1,5	

odberové a transportné podmienky. Výnimkou je kalcitonín, ktorý musí byť do laboratória dodaný do 4 hodín od odberu.

Interferencia: Stanovované parametre štítnej žľazy sú relatívne citlivé na hemolýzu séra. Už so slabou hemolýzou interferuje stanovenie protilátok aTG, pri hemolytickom sére nie je možné stanoviť FT4. So silnou hemolýzou interferujú všetky stanovované parametre.

V lipemických sérach s koncentráciou TAG > 11,4 mmol/l nie je možné stanoviť TSH, FT3, FT4, aTG, aTPO.

Metóda: LIA – TSH, FT4, FT3, aTG, aTPO, kalcitonín; ECLIA – aTSHR, tyreoglobulín.

Kód vyšetrenia: Vyšetrenia vykazujeme pod týmito kódmi:

TSH – 4434, FT4 – 4330, FT3 – 4382, TG – 4435, aTG – 4412, aTPO – 4413, aTSHR – 4461, kalcitonín – 4371.

Záver

Ochorenia štítnej žľazy sa stávajú svojou vzrastajúcou incidenciou závažným medicínskym problémom. Diagnostika týchto ochorení preto

naberá na význame. Racionálna indikácia a správna interpretácia jednotlivých laboratórnych parametrov je pre klinickú prax veľmi dôležitá a je nevyhnutným predpokladom na správnu liečbu pacienta.

Literatúra

1. Masopust J. *Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření*. 1. vyd. Část II. Praha: Karolinum; 1998: 715–720.
2. Racek J, et al. *Klinická biochemie*. První vyd. Praha: Galén, Karolinum; 1999: 140–144 s.
3. Zima T. *Laboratorní diagnostika*. Druhé, doplněné a přepracované vyd. Praha: Galén; 2007: 194–197.
4. Springer D, Límanová Z, Zima T, Calda P. Vyšetření funkce štítné žlázy v těhotenství; naše výsledky. *Actual Gyn*. 2009;1:50–54.



MUDr. Katarína Schenková
Medirex a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
katarina.schenkova@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

	25 – VŠZP			24 – Dôvera			27 – Union		
	Odb.	Periodicita	Dg.	Odb.	Periodicita	Dg.	Odb.	Periodicita	Dg.
TSH	001; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 024; 025; 037; 043; 045; 047; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 104; 105; 116; 145; 153; 154; 155; 163; 219; 323; 329; 332	2 x/mesiac		001; 004; 005; 007; 008; 009; 017; 020; 037; 043; 047; 049; 050; 060; 064; 153; 155; 024; 104; 105; 196; 197; 199; 203; 051; 022; 278; 332			001; 004; 007; 008; 009; 017; 018; 019; 020; 024; 025; 037; 043; 045; 047; 048; 049; 050; 060; 063; 064; 104; 116; 145; 153; 154; 155; 163; 219; 329; 332	2 x/mesiac	
FT3	001; 007; 047; 060; 064; 153	2 x/mesiac		001; 007; 047; 060; 064; 153;		E05	001; 004; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 024; 025; 031; 047; 049; 050; 060; 064; 104; 153; 155; 329, 062; 332;	1 x/3 mesiace	
FT4	001; 004; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 024; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 050; 060; 062; 064; 104; 140; 153; 154; 155; 323; 329; 332	2 x/mesiac		001; 007; 024; 047; 060; 064; 153	1 x/deň		001; 004; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 025; 031; 040; 043; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 104; 140; 153; 154; 155; 062; 329	4 x/ročne	
aTG	001; 004; 007; 008; 009; 017; 018; 020; 031; 040; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 104; 116; 140; 153; 154; 329	1 x/mesiac		001; 007; 060; 047; 064; 153	1 x/mesiac	E06, E05, E03	001; 004; 007; 008; 009; 017; 018; 020; 031; 040; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 104; 116; 140; 153; 154; 155; 329	1 x/mesiac	
aTPO	001; 004; 007; 008; 009; 017; 018; 020; 031; 040; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 104; 116; 140; 153; 154; 329	1 x/mesiac		001; 007; 060; 047; 064; 153	*	E06, E05, E03	001; 004; 007; 008; 009; 017; 018; 020; 031; 040; 047; 048; 049; 050; 060; 064; 104; 116; 140; 153; 154; 15; 329	1 x/mesiac	
aTSHR	001; 007; 047; 049; 060; 064; 153; 155	1 x/mesiac		001; 007; 060; 047; 048; 064; 153	1 x/mesiac	E06, E05, E03 Z34	001; 007; 047; 048; 050; 060; 064; 153; 154	1 x/mesiac	
TG	001; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 031; 043; 047; 050; 060; 064; 153; 329; 350; 591	1 x/mesiac		001; 019; 043; 047; 064; 350; 591; 007; 329; 153		C73	001; 007; 008; 009; 017; 019; 020; 031; 043; 047; 050; 060; 064; 153; 329; 350; 591	1 x/mesiac	
Kalcitonín	001; 007; 011; 019; 043; 045; 047; 060; 064; 108; 145; 153; 350; 591; 329	6 x/mesiac		001; 019; 043; 047; 064; 350; 591; 007; 329; 153	1 x/deň		001; 007; 019; 043; 047; 064; 153; 350; 591	1 x/mesiac	

* 1-krát za život u primipary

Vysokosenzitívne stanovenie kardiálneho troponínu T a akútny koronárny syndróm

MUDr. Jozef Gergel

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Univerzitná nemocnica Bratislava, Fakultná nemocnica s poliklinikou sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Akútny koronárny syndróm (AKS) je konštelácia takých klinických príznakov, ktorých príčinou je akútna myokardiálna ischémia. Akútny infarkt myokardu (AIM) a nestabilná angina pectoris, dve hlavné súčasti AKS, sú hlavnou príčinou úmrtia a invalidizácie. Pacienti s akútnou bolesťou na hrudníku, eventuálne inými symptómami potvrdzujúcimi AIM predstavujú približne 10 % všetkých urgentných prípadov na centrálnom prijíme. EKG a kardiálny troponín T dopĺňajú klinický obraz a tvoria základ diagnostiky AIM podľa univerzálnej definície. Vysokosenzitívna metodika na stanovenie kardiálneho troponínu T, na rozdiel od predchádzajúcej generácie, umožňuje stanoviť veľmi nízke koncentrácie kardiálneho troponínu T. Vysokosenzitívna metodika ponúka vysokú presnosť pri včasnej diagnostike AIM a čas potrebný na potvrdenie, eventuálne vylúčenie AIM, môže byť skrátený.

Kľúčové slová: akútny koronárny syndróm, akútny infarkt myokardu, hs-cTnT.

High-sensitivity determination of cardiac troponin T and acute coronary syndrome

Acute coronary syndrome (ACS) refers to a constellation of clinical symptoms caused by acute myocardial ischemia. The two components of the ACS, acute myocardial infarction (AMI) and unstable angina are major causes of death and disability worldwide. Patients with acute chest pain or other symptoms suggestive of AMI account for about 10% of all emergency department consultations. Electrocardiography and cardiac troponin T complement clinical assessment and form the cornerstones of the AMI diagnosis according to the universal definition. The recently developed high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) assay has enabled measurement of cTnT concentrations not reliably detected with prior generation of tests. The new test has been shown to improve the diagnostic accuracy in the early diagnosis of AMI, and it has been suggested that rule-in and rule-out of AMI might be feasible more rapidly with the hs-cTnT assay.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, hs-cTnT.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 19–21

Úvod

Vysokosenzitívne stanovenie kardiálneho troponínu T (hs-cTnT) bolo uvedené do klinickej praxe v roku 2010. Tento test dovoľuje stanoviť cTnT pri signifikantnom počte jedincov bez zrejmej choroby (1).

Vysoká senzitivnosť umožňuje stanoviť cTnT v jednocifernom rozsahu v nanogramoch na liter. Stanovenie 99. percentilu referenčnej populácie, ktorý je odporúčaný ako cut-off, je presnejšie v porovnaní s konvenčnou metodikou. Vysoká presnosť hs-cTnT zvyšuje jeho schopnosť rozlíšiť v čase už malé zmeny cTnT.

Vysokosenzitívna metodika deteguje uvoľnenie cTnT skôr ako konvenčná metodika, čo vedie k zlepšeniu včasnej senzitivnosti pri diagnostike akútneho infarktu myokardu (AIM). Stanovenie hs-cTnT blízko cut-off a mierne zvýšených hodnôt nad cut-off je pomerne časté u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. Preto je dôležité pripomenúť, že jedna mierne zvýšená hodnota hs-cTnT stanovená samostatne nie je dostačujúca na stanovenie diagnózy AIM.

Analytická charakteristika hs-cTnT

- Hodnoty výsledkov sa odporúčajú vydávať v jednotkách ng/l, detekčný limit je jednotkový.
- Hodnoty pod detekčný limit sa nevydávajú ako číselné hodnoty.

- Hs-cTnT má vysokú presnosť pri nízkych koncentráciách, analytická nepresnosť (CV) pre hodnotu 99. percentilu referenčnej populácie je pod 10 %.
- Vysokosenzitívna metodika umožňuje stanoviť hodnotu cTnT pri signifikantnom počte jedincov z referenčnej populácie (viac ako 50 %).

Definícia akútneho infarktu myokardu

Termín akútny infarkt myokardu by sa mal použiť vtedy, ak je k dispozícii dôkaz nekrózy myokardu v klinickej situácii zodpovedajúcej akútnej ischémii myokardu (2).

Za týchto podmienok je na stanovenie diagnózy AIM potrebné splniť jedno z nasledujúcich kritérií:

- Detekcia vzostupu a/alebo poklesu hodnôt kardiálneho troponínu T (cTnT), pričom aspoň jedna hodnota presahuje hornú hranicu referenčného rozsahu – cut off (zodpovedajúci 99. percentilu normálnej referenčnej populácie), a súčasne je prítomný aspoň jeden z nasledujúcich dôkazov ischémie:
 - symptómy ischémie myokardu
 - zmeny na EKG svedčiacie o novej ischemickej príhode (zmeny seg. ST, vlny T, eventuálne nový BLR)
 - vývoj abnormálneho kmitu Q v EKG obraze

- dôkaz novej straty viabilného myokardu, eventuálne regionálna porucha kinetiky pri echokardiografickom vyšetrení
- identifikácia intrakoronárneho trombu pri angiografii
- Náhla smrť za príznakov svedčiacich o myokardiálnej ischémii a s rozvojom nových ischemických zmien na EKG, eventuálne s novým BLR, pokiaľ smrť nastala pred stanovením cTnT alebo skôr, než sa hodnota mohla zvýšiť nad cut-off.
- AIM súvisiaci s perkutánnou koronárnou intervenciou je arbitrárne definovaný zvýšením hodnôt cTnT o viac ako 5-násobok nad cut-off, pokiaľ je východisková hodnota v referenčnom rozsahu; a zvýšenie o viac ako 20 % pri zvýšenej východiskovej hodnote nad cut-off. Zároveň sa vyžaduje aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: symptómy ischémie myokardu, zmeny na EKG svedčiace o novej ischemickej príhode, angiografický nález zodpovedajúci komplikácii zákroku, dôkaz novej straty viabilného myokardu, eventuálne regionálnej poruchy kinetiky.
- Trombóza stentu spojená s AIM detegovaná koronárnou angiografiou alebo pri pitve za príznakov myokardiálnej ischémie a so vzostupom alebo poklesom hodnôt cTnT, pričom aspoň jedna hodnota je nad cut-off.
- AIM súvisiaci s aortokoronárnym by-passom (CABG) je arbitrárne definovaný zvýšením hodnôt cTnT o viac ako 10-násobok nad cut-off, pokiaľ je východisková hodnota v referenčnom rozsahu, a zároveň sa vyžaduje aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: rozvoj patologického kmitu Q, BLR, angiograficky potvrdená nová oklúzia štepu alebo natívnej koronárnej tepny, dôkaz novej straty viabilného myokardu, eventuálne regionálne poruchy kinetiky.

Zvýšenie cTnT v dôsledku poškodenia myokardu

Poškodenie v súvislosti s primárnou myokardiálnou ischémiou:

- ruptúra plaku
 - intraluminálny vznik trombu v koronárnom riečisku
- Poškodenie súvisiace s nerovnováhou medzi prísunom kyslíka a živín a nárokmi na tento prísun:
- tachy/bradyarytmia
 - disekcia aorty, eventuálne postihnutie aortálnej chlopne ťažkého stupňa
 - hypertrofická kardiomyopatia
 - kardiogénny, hypovolemický, septický šok
 - akútne respiračné zlyhanie
 - anémia ťažkého stupňa
 - artériová hypertenzia s/bez hypertrofiie LK
 - koronárny spazmus
 - koronárna vaskulitída
- Poškodenie nesúvisiace s myokardiálnou ischémiou:
- kontúzia srdca, operácia na srdci
 - ablácia, kardiostimulácia, defibrilácia
 - myokarditída
 - rabdomyolýza s poškodením srdca
 - cytotoxické látky (antracyklíny, herceptín, inhibitory tyrozínkinázy), Multifaktoriálne či bližšie neurčené poškodenie myokardu:

- akútne a chronické srdcové zlyhávanie
- apikálna balónová dysfunkcia
- akútna pľúcna embólia ťažkého stupňa
- sepsa
- akútne neurologické ochorenia (NCMP, subarachnoidálne krvácanie)
- zlyhávanie obličiek
- extrémna fyzická námaha
- infiltratívne ochorenia (amyloidóza, sarkoidóza)

Diferenciálna diagnostika zvýšeného hs-TnT

Pacienti so stabilnou ICHS majú často zvýšené hodnoty hs-cTnT nad 99. percentil. U pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ) je medián hs-cTnT 12 ng/l, čo je veľmi blízko cut-off 14 ng/l. Až 2 % populácie má hodnoty hs-cTnT nad cut-off, pričom ide o pacientov so stabilnou ICHS, SZ, obličkovým zlyhávaním, ľavokomorovou hypertrofiou srdca. Preto zvýšené hodnoty hs-cTnT, ktoré indikujú poškodenie myokardu s nekrozou, musia byť interpretované spolu s klinickým obrazom pacienta. Zvýšené hodnoty hs-cTnT, nezávisle od príčiny, sú spojené s nepriaznivou prognózou pri väčšine klinických stavov ako prekonaný AIM, stabilná ICHS, chronické SZ, akútna pľúcna embólia alebo chronická pľúcna artériová hypertenzia.

Časovanie stanovenia hs-cTnT v sérii

Podľa odporúčenia európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment akútneho koronárneho syndrómu u pacientov bez elevácie ST segmentu na EKG pri hs-cTnT sú potrebné najmenej dve merania na potvrdenie kinetiky:

- pri prijatí
- tri hodiny po prijatí

Pacienti s AIM môžu byť zodpovedne identifikovaní počas 3 hodín po prijatí takmer so 100 % senzitivitou a takmer 100 % negatívnou prediktívnou hodnotou. Čas potrebný na sledovanie za účelom vylúčenia AIM môže byť skrátený.

Absolútna a relatívna percentuálna zmena hs-cTnT pri stanovení v sérii

V klinických štúdiách sa potvrdilo, že absolútne zvýšenie hs-cTnT o viac ako 7 ng/l počas dvoch hodín je lepšie na stanovenie diagnózy AIM v porovnaní s relatívnou zmenou (tabuľka).

Tabuľka. Posúdenie zmeny hs-cTnT

Východisková hodnota hs-cTnT	Za signifikantnú zmenu sa považuje
výrazne zvýšená nad cut-off	20 % zvýšenie
pod, prípadne okolo 99. percentilu	– zvýšenie o viac ako 50 % alebo – absolútny nárast o viac ako 7 ng/l za 2 hodiny

Kritický limit (RCV) a hs-cTnT

Hs-cTnT umožňuje stanoviť biologickú variabilitu, ktorá je nevyhnutná na výpočet RCV založeného na krátkodobej (hodiny) a stredne dlhodobej (týždne) variabilite. Hodnoty sú stanovené u jedincov referenčnej populácie. Pre hs-cTnT je kritický limit 86 %. Biologická variabilita u pacientov so stabilnou ICHS je porovnateľná s hodnotami jedincov bez ochorenia.

Použitie rozhodovacích kritérií nižších, ako je RCV, vedie k situácii, že u niektorých pacientov bude zmena posudzovaná iba na základe biologickej variability a CV. Osobitnú pozornosť je potrebné mať u pacientov s hodnotami blízko cut-off, pretože zmeny u väčšiny pacientov s akútnou koronárnou príhodou sú signifikantne vyššie ako RCV. Naopak, ochorenia spôsobujúce nekrozu myokardu z iných príčin, majú zmeny, ktoré zväčša nedosahujú veľkosť zmeny pri AIM. Je pravdepodobné, že zmena do 20 % pri východiskovej hodnote v referenčnom rozsahu akútnu príhodu vylučuje. Ak je klinický obraz nejasný a pravdepodobnosť akútnej koronárnej príhody je vysoká, sú potrebné ďalšie odbery.

Záver

1. Pre cut-off sa odporúča hodnota 99. percentilu normálnej referenčnej populácie.
2. Zmena pri stanovení hs-cTnT v sérii na potvrdenie diagnózy AIM musí byť signifikantná, aby bola klinicky významná. Podľa ESC pracovnej skupiny sa odporúča pri nízkych hodnotách (okolo 99. percentilu) nad 50 %. V prípade, že hodnota pri prijatí je už zvýšená, vyžaduje sa zmena viac ako 20 %.
3. Stanovenie ďalších parametrov s cieľom včasnej diagnostiky AIM, ako je myoglobín, izoenzym kreatinkinázy MB (CK-MB), už nie sú ďalej potrebné.
4. Odber krvi pri podozrení na AIM sa má vykonať pri prijatí a neskôr za 3 hodiny. Stanovenie hs-cTnT sa môže zopakovať za 6 hodín od prijatia v prípade, ak sa druhá hodnota (za 3 hodiny) signifikantne nezmenila, pričom je však vysoké podozrenie na prítomnú akútnu koronárnou príhodu.
5. cTnT je markerom myokardiálnej nekrózy, ale nie je špecifickým markerom AIM. Ten môžeme diagnostikovať iba v prípade, že ide o vzostup a/alebo pokles cTnT spolu so symptómami myokardiálnej ischémie a/alebo zmenami na EKG, eventuálne na ECHO, svedčiacimi

o akútnej myokardiálnej ischémii. V prípade zvýšených hodnôt hs-cTnT je potrebné zvážiť iné príčiny myokardiálnej nekrózy (akútne srdcové zlyhávanie, myokarditída).

6. Stabilné, prípadne nekonzistentne varírujúce hodnoty hs-cTnT bez signifikantnej dynamiky zmien svedčia pravdepodobnejšie o chronickom štrukturálnom ochorení srdca.

Referenčný rozsah hs-cTnT

Cut-off = 14 ng/l

Detekčný limit = 3 ng/l

Interferencie

Hemolýza – Hb do 1 g/l neinterferuje, viditeľná hemolýza spôsobuje interferenciu. Pri použití vzoriek s hodnotou Hb nad 1 g/l sú výsledky falošne nižšie (3).

Lipémia – hodnota TAG do 15 mmol/l neinterferuje.

Heterofilné protilátky, napríklad pri liečbe biotínom (nad 5 mg/deň) – vzorky môžu byť odobraté najskôr o 8 hodín po podaní poslednej dávky.

Literatúra

1. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33:2252–2257.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–2567.
3. Príbalový list Troponin T hs STAT cobas. 07–2013.

MUDr. Jozef Gergel

Medirex a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**

Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava

jozef.gergel@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratornadiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

parameter	VŠZP	Frekvencia	Dôvera	Frekvencia	Union	Frekvencia	Kód
hs-cTnT	Odbornosť: 001; 004; 007; 008; 010; 013; 019; 020; 025; 032; 049; 060; 068; 069; 104; 107; 155; 323; 329; 332; 341;	max 3 x/deň	Dg: A40; A41; I21; I22; I23; I24; I26; I40; I41; I50; I46; I60; I61; I62; I63; I64; R07; R40; R55; R57	max 3 x/deň	Odbornosť: 001; 004; 007; 008; 010; 013; 019; 020; 025; 032; 049; 060; 068; 069; 104; 107; 155; 329; 332; 341;	max 2 x/deň	4485

Racionálna in-vitro diagnostika celiakálnej choroby

RNDr. Elena Tibenská, PhD.

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

Celiakia je autoimunitné ochorenie postihujúce geneticky predisponovaných jedincov. Vzhľadom na vysokú senzitivnosť a špecifickosť hrajú v diagnostike a monitorovaní pacientov s celiakálnou chorobou nezastupiteľnú úlohu *in vitro* testy. K ich indikácii však treba pristupovať vysoko individuálne a racionálne v súlade s najnovšími poznatkami a odporúčaniami.

Kľúčové slová: celiakia, *in vitro* diagnostika, anti-tTG, anti-DGP, anti-endomýzium, HLA-DQ2, HLA-DQ8.

Rationally in vitro diagnostics of celiac disease

Celiac disease is an autoimmune disease affecting predisposed individuals. Because of its high specificity and sensitivity, *in vitro* assays play an essential role in diagnostics and monitoring of patients with celiac disease. However, their indication should be approached highly individual and rationally according to the latest knowledge and recommendations.

Key words: celiac disease, *in vitro* diagnostics, anti-tTG, anti-DGP, anti-endomysium, HLA-DQ2, HLA-DQ8.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 22–23

Úvod

Celiakia je autoimunitné ochorenie postihujúce geneticky predisponovaných jedincov, spôsobené patologickou reakciou organizmu na prítomnosť lepku v strave, na základe ktorej dochádza k poškodeniu sliznice tenkého čreva a alterácii imunitného systému. Vyznačuje sa pomerne vysokou prevalenciou (v európskych krajinách 1 : 70 – 1 : 550) (5), aj keď je stále veľa pacientov nediagnostikovaných, čo môže byť spôsobené aj nesprávnou aplikáciou diagnostických postupov, medzi ktorými hrajú nezastupiteľnú úlohu *in vitro* testy.

In vitro testy

Využitie laboratórnych testov pri celiakálnej chorobe sa môže líšiť podľa toho, či ich využívame na diagnostiku alebo monitoring už diagnostikovaných pacientov, v rôznej kombinácii sa používajú:

- protilátky proti deamidovaným gliadínovým peptidom IgA a IgG (DGP IgA, IgG),
- protilátky proti tkanivovej transglutamináze IgA, IgG (tTG IgA, IgG),
- protilátky proti endomýziu IgA (EMA),
- HLA-DQ2, DQ8.

Tabuľka 1. Senzitivnosť a špecifickosť dostupných sérologických testov a ich kombinácií (Lerner, 2014)

Test	Senzitivnosť (%)	Špecifickosť (%)	Senzitivnosť (%)	Špecifickosť (%)
jeden test	Deti	Deti	Dospelí	dospelí
tTG IgA	≥ 90 (74 – 100)	≥ 90 (78 – 100)	77 – 100 93 (91,2 – 94,5)	91 – 100 96,5 (95,2 – 97,5)
tTG IgG	57 – 95	94 – 100	29 – 100	84 – 100
EMA IgA	≥ 90 (75 – 96)	98 (91 – 100)	61 – 100	80 – 100
DGP IgG	80 – 98,6	86,0 – 96,9	56 – 94 87,8 (85,6 – 89,9)	90 – 99,3 94,1 (92,5 – 95,5)
DGP IgA	> 80 (80,7 – 95,1)	> 90 (86,3 – 93,1)	84,3	79,8
kombinácia testov				
tTG IgA + EMA			98 – 100	98 – 100
tTG/DGP IgA + G	100	89 – 97	100	96 – 97
DGP IgG/tTG IgA			100	97,5
DGP IgA/tTG IgA			100	92,6

Diagnostika celiakie

V diagnostike celiakie sa využívajú viaceré sérologické testy. Napriek tomu, že všetky v súčasnosti používané testy sa vyznačujú vysokou senzitivnosťou (78 – 98 %) a špecifickosťou (85 – 97 %), samostatne ani pri jednom nezaznamenáme 100 % senzitivnosť a špecifickosť, preto je podľa viacerých autorov odporúčaná ich kombinácia (tabuľka 1) (3, 4).

Odporúčanie diagnostiky celiakie podľa European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) (obrázok 1 a 2) (2), ako aj American College of Gastroenterology (ACG) (1):

Dospelí a deti nad 2 roky:

1. v prvom kroku vyšetriť tTG IgA, (prípadne EMA – podľa niektorých autorov senzitivnejšie),
2. na vylúčenie selektívnej deficiencie IgA – vyšetriť celkové IgA,
3. v prípade IgA deficiencie – doplniť DGP IgA + IgG, prípadne tTG IgG,
4. kombináciou viacerých testov sa síce zvyšuje senzitivnosť, avšak znižuje špecifickosť sérologickej diagnostiky,
5. pri diagnostických pochybnostiach doplniť stanovenie HLA-DQ2/DQ8 antigénov – vždy slúži na vylúčenie celiakie, nemá sa používať v prvom kroku ako rutinné vyšetrenie.

Deti do dvoch rokov:

- v prvom kroku použiť kombináciu testov DGP IgA + IgG + tTG IgA.

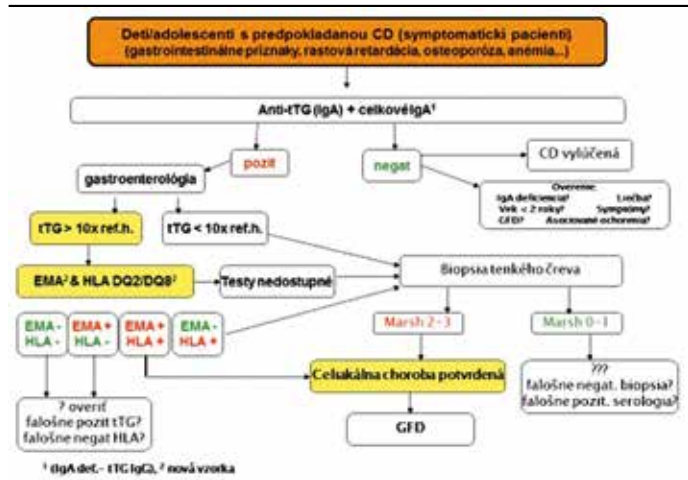
Monitoring diéty:

- podľa viacerých prác je na kontrolu diéty postačujúci jeden z vybraných testov, a to buď t-TG IgA, EMA, alebo DGP IgA/IgG, pokles protilátok je však u každého pacienta individuálny (2, 3, 4).

Predanalytické informácie

Odber: DGP, t-TG, EMA – sérová skúmanka s géloom
HLA-DQ2/DQ8 – EDTA

Obrázok 1. Algoritmus diagnostiky celiakie u symptomatických pacientov (Husby et al., 2012)



Referenčné rozpätie

viď www.laboratornadiagnostika.sk

Dostupnosť vyšetrenia

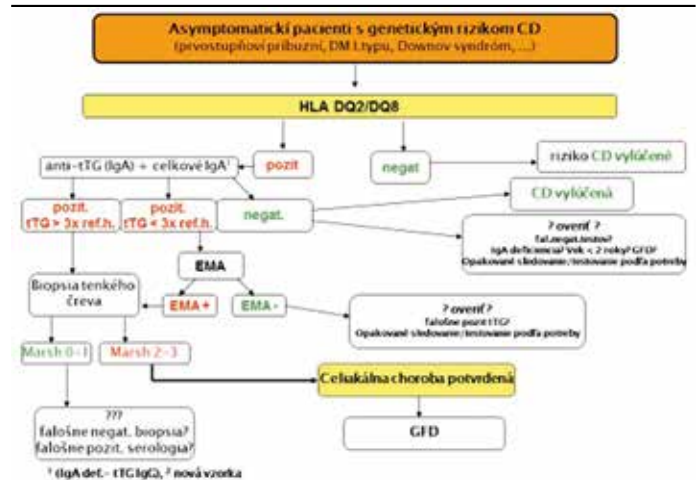
Centrálné laboratórium Bratislava

Centrálné laboratórium Košice

Záver

Podľa viacerých štúdií odporúčame v rámci sérologickej diagnostiky tri testy, ktorých kombinácia sa vyznačuje vysokou senzitivnosťou a špecifickosťou, ako aj najvyššou PPV, a to DGP IgA + IgG spolu s tTG IgA alebo EMA IgA. Tieto testy by sa mali vždy doplniť o stanovenie celkového IgA na vylúčenie selektívneho deficitu IgA. V takomto prípade sa odporúča doplniť stanovenie tTG IgG, u pacientov s normálnou hladinou IgA nemá toto vyšetrenie opodstatnenie. Kombinácia týchto testov sa vyznačuje vysokou senzitivnosťou a špecifickosťou a zachytí aj pacientov so selektívnou deficienciou IgA. V prípade diagnostických pochybností môžeme na vylúčenie celiakálnej choroby využiť stanovenie antigénov HLA DQ2/DQ8.

Obrázok 2. Algoritmus diagnostiky celiakie u asymptomatických jedincov (Husby et al., 2012)



Literatúra

1. Alberto Rubio-Tapia et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:656–676
2. Husby S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. (ESPGHAN Guidelines for Diagnosis of Coeliac Disease) *JPGN.* 2012;54:136–160.
3. Lerner A. Serological Diagnosis of Celiac Disease – Moving Beyond the Tip of the Iceberg. *International Journal of Celiac Disease.* 2014;2:64–66.
4. Bürgin-Wolff A, et al. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterology.* 2013;13:19.
5. Racionálna diagnostika a liečba celiakie. ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP. 46. metodický list racionálnej farmakoterapie. Marec 2009.



RNDr. Elena Tibenská, PhD.
 Medirex a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
 Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
elena.tibenska@medirex.sk

Indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratornadiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

Parameter	Indikačné obmedzenia						
	VŠZP	Frekvencia	Dôvera	Frekvencia	Union	Frekvencia	Kód
DGP IgA, IgG	001; 003; 004; 007; 008; 018; 020; 031; 040; 048; 050; 060; 062; 104; 140; 153; 154; 156; 216; 329	denne			001; 003; 004; 007; 008; 018; 020; 031; 040; 048; 050; 060; 062; 140; 153; 154; 156; 216; 329	2 x/mesiac	4333
tTG IgA	001; 004; 007; 008; 009; 011; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 050; 060; 062; 104; 140; 145; 153; 154; 216; 289; 329				001; 004; 007; 008; 009; 011; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 050; 060; 062; 104; 140; 145; 153; 154; 216; 289; 329	2 x/mesiac	44355
tTG IgG	001; 004; 007; 008; 009; 011; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 050; 060; 062; 104; 140; 145; 153; 154; 216; 289; 329				001; 004; 007; 008; 009; 011; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 050; 060; 062; 104; 140; 145; 153; 154; 216; 289; 329	2 x/mesiac	44356
EMA IgA	001; 004; 007; 009; 017; 018; 020; 060; 040; 045; 048; 050; 060; 064; 104; 140; 145; 153; 154			1 x/3 mesiace	001; 004; 007; 008; 009; 011; 018; 020; 031; 040; 045; 048; 050; 060; 062; 140; 145; 153; 154; 216; 289; 329	4 x/3 mesiace	44566, 4589a
HLADQ 2/DQ8	063; 062; 050; 051; 049; 048; 045; 040; 031; 029; 019; 016; 012; 009; 007; 004; 003; 002; 001; 331; 329; 219; 216; 163; 156; 155; 154; 153; 145; 140; 109; 104	1 x/za život		1 x/za život	063; 062; 050; 049; 048; 045; 040; 031; 019; 009; 007; 004; 003; 002; 001; 331; 329; 219; 216; 163; 156; 155; 154; 153; 145; 140; 109; 104	1 x/za život	4682, 4981, 4992, 44609

Vrodené trombofilné stavy

MUDr. Ján Lazúr, RNDr. Ivana Hojsíková

Medirex, a. s., člen MEDIREX GROUP, Košice

Zmeny hemostázy s tendenciou vzniku trombóz a porúch tehotenstva nazývame trombofilné stavy. Najčastejšou príčinou vrodených trombofilných stavov s rizikom venózných trombóz je mutácia génov pre tvorbu koagulačného FV (mutácia Leiden) a FII (mutácia G20210A). Zriedkavejšie, ale rizikovejšie, sú deficity inhibítorov koagulácie – antitrombínu, proteínu C, proteínu S. Riziko artériových trombóz vzniká následkom vrodenej hyperagregability trombocytov nazývanej syndróm lepivých trombocytov, no býva sprevádzaný aj venóznymi trombózami. Diagnostika týchto stavov sa realizuje hemokoagulačnými vyšetreniami (aktivita antitrombínu, proteínu C, proteínu S, rezistencia proti aktivovanému proteínu C), vyšetrením agregácie trombocytov sa dokazuje syndróm lepivých trombocytov a molekulovo-genetickým vyšetrením sa zisťujú mutácia FV Leiden a FII G20210A. Autori poskytli praktické informácie týkajúce sa vyšetrenia vrodených trombofilných stavov.

Kľúčové slová: vrodenná trombofília, koagulačné testy, molekulovo-genetické vyšetrenia.

Heritable thrombophilia

Thrombophilia is defined as changes in hemostasis with higher prevalence of thrombosis and pregnancy morbidity. The most common cause of heritable thrombophilia with risk of venous thrombosis is mutation of genes for production of coagulation FV (mutation Leiden) and FII (mutation G20210A). Deficiency of coagulation inhibitors – antithrombin, protein C and protein S are rare, but more dangerous. Risk of arterial thrombosis is higher in hereditary thrombocyte hyperaggregation, called sticky platelet syndrome, but venous thromboses may occur as well. Diagnosis is made by haemocoagulation assays (activity of antithrombin, protein C, protein S, resistance to activated protein C), thrombocyte aggregation tests confirm sticky platelet syndrome and the molecular genetic testing reveals FV Leiden and FII G20210A mutation. Practical information about testing of heritable thrombophilia is provided.

Key words: heritable thrombophilia, coagulation assays, molecular genetic testing.

NewsLab, 2015; roč. 6(2): 24–26

Klinický význam

Trombofília je náchylnosť na vznik trombózy spontánne alebo následkom podnetu stimulujúceho hemostázu. Môže byť vrodenná alebo získaná. V súčasnosti sa uznáva šesť abnormalít ako dokázané genetické riziko pre venózne trombózy: defekt antitrombínu, defekt proteínu C, defekt proteínu S, mutácia faktora V Leiden a mutácia protrombínu G20210A. FV Leiden je miernym rizikovým faktorom aj pre artériové trombózy (1). Zatiaľ nebol celkom akceptovaný syndróm lepivých trombocytov, ktorý spôsobuje hlavne artériové, ale aj venózne trombózy.

Najčastejšou vrodennou príčinou je mutácia génu koagulačného faktora V nazývaná leidenská (opísaná v roku 1993 v Leidene). Je veľmi častá, v našej populácii je asi 5 % výskyt heterozygotnej formy. Jej následkom vznikajú molekuly FV so zmeneným štiepnym miestom, preto sú po aktivácii rezistentné proti štiepeniu prirodzeným inhibítorom koagulácie proteínom C. Tento stav nazývame APC rezistencia (rezistencia proti aktivovanému proteínu C). Spomalené odstraňovanie FVa z krvného obehu zvyšuje tvorbu trombínu, takže stúpa riziko venózneho tromboembolizmu (VTE). Druhým prejavom sú opakované potraty. Oproti normálnej populácii stúpa riziko VTE u heterozygotov 5 – 10-násobne, u homozygotov 80-násobne. U heterozygotných žien užívajúcich orálne kontraceptíva a u tehotných žien stúpa riziko 35-násobne. Väčšina nositeľov génu ostáva celoživotne asymptomatická (2).

Skríningovým testom FV Leiden je koagulačný test STA-StaClot® APC-R. Porovnaním s genetickým vyšetrením má koagulačný test senzitivitu 99,6 %,

špecifitu 99,7 %, pozitívnu predikčnú hodnotu 99,2 % a negatívnu predikčnú hodnotu 99,9 %, napriek tomu sa na potvrdenie odporúča molekulovo-genetické vyšetrenie.

Druhou najčastejšou vrodennou príčinou trombofílie je mutácia G20210A génu protrombínu (koagulačný F II). Jej následkom je zvýšená hladina protrombínu asi o 30 %. Predispozícia na venózne trombózy je vyššia asi 2- až 3-krát, časté sú cerebrálne venózne trombózy (3).

Závažnou vrodennou príčinou venózných trombóz je deficit niektorého z prirodzených inhibítorov koagulácie – antitrombínu (III), proteínu C alebo proteínu S. Antitrombín inhibuje najmä FIIa a FXa. Jeho deficit v homozygotnej forme je nezlučiteľný so životom, v heterozygotnej je prevalencia 0,02 %. Riziko trombózy zvyšuje 50-násobne. Proteín C je inhibítor FVIIIa a FVa. U heterozygotov je riziko trombózy 10-násobné, u homozygotov môže už u novorodencov vyvolať životohrožujúci stav nazývaný purpura fulminans. Jeho deficit môže spôsobiť u pacientov liečených warfarínom, tzv. kumarínom indukovanú kožnú nekrózu. Proteín S je kofaktorom proteínu C. Deficit proteínu S je až u 40 % rodín kombinovaný s mutáciou FV Leiden. U heterozygotov je riziko trombózy 6- až 10-násobné, homozygotná forma sa prakticky nevyskytuje. Fyziologicky sa hladina proteínu S znižuje v tehotenstve.

Potvrdenou, ale zriedkavou príčinou vrodenej trombofílie sú niektoré formy dysfibrinogémie, t. j. funkčné poruchy fibrinogénu.

Dostupné sú i ďalšie vyšetrenia genetických zmien (γ -fibrinogén C10034T, GPIa, GPIIIa, FXII C46T, β -fibrinogén G455A, PAI-1 4G/4G) (4, 6),

Tabuľka 1. Interpretácia molekulovo-genetických výsledkov

Gén/mutácia	Výsledok analýzy		
	Homozygot (obe alely mutované)	Heterozygot (jedna alela mutovaná)	
Faktor V (Leiden) Mutácia G1691A	80 x ↑ riziko trombózy	3 – 8 x ↑ riziko trombózy ♀ užívajúce hormonálnu liečbu 37 x ↑ riziko trombózy	Odporúčanie: ďalší postup konzultovať s hematológom
	významná korelácia s výskytom habituálnych spontánnych potratov v 1. trimestri gravidity		
	Pri malígnom ochorení: 2 – 4 x ↑ riziko VTE		
Faktor II (Prothrombin) Mutácia G20210A	50 x ↑ riziko trombózy	2 – 5 x ↑ riziko trombózy	
	Pri malígnom ochorení: 2 – 4 x ↑ riziko VTE		
Metylén-tetrahydrofolát reduktáza MTHFR C677T MTHFR A1298C	↑ riziko trombózy a včasnej aterosklerózy	≠ rizikový faktor pre vznik trombózy So súčasným výskytom mutácie v géne pre FV alebo FII ↑ riziko trombózy a včasnej aterosklerózy	Odporúčanie: vyšetrenie hladiny homocysteínu v krvi
Koagulačný faktor XIII Mutácia Val34Leu	Leu34 = 2,5-krát rýchlejšia aktivácia peptidu pomocou trombínu Val34Leu – tromboprotektívny charakter		
Inhibitor aktivátora plazminogénu – PAI 1	Variety 4G/4G, 4G/5G (mutácie): ↑ PAI 1 proteínu v plazme		Odporúčanie: ďalší postup konzultovať s hematológom
4G/5G (inzercia/delécia) polymorfizmus	Súčasná prítomnosť mutácie v géne pre FV ↑ riziko trombózy ↑ riziko koronárnych syndrómov ↑ riziko výskytu infarktu myokardu ↑ riziko u ♀ počas gravidity a pôrodu	Variant 5G/5G (wild type): 25 % ↓ PAI 1 proteínu v plazme	
β-fibrinogén G/A polymorfizmus v pozícii -455	Variant A spôsobuje ↑ hladiny fibrinogénu v plazme → zvýšené riziko trombózy a ischemickej choroby srdca		

Tabuľka 2. Referenčné rozpätie hematologických vyšetrení

Parameter	Referenčné hodnoty	
	muži	ženy
Antitrombín III	80 – 120 %	80 – 120 %
Proteín C	70 – 130 %	70 – 130 %
Proteín S	71 – 113 %	89 – 129 %
APC-rezistencia	negatívna	negatívna
Syndróm lepiivých trombocytov		
ADP 2.5	20 – 60 %	20 – 60 %
ADP 1.2	11 – 23 %	11 – 23 %
ADP 0.6	3 – 10 %	3 – 10 %
ADR 10	20 – 60 %	20 – 60 %
ADR 1	11 – 30 %	11 – 30 %
ADR 0.5	8 – 15 %	8 – 15 %

no ich príčinná súvislosť s trombózami nie je jednoznačná. Pri mutácii FXIII Val34Leu sa predpokladá, naopak, ochranný efekt proti trombóze (5). Mutácie metyléntetrahydrát-reduktázy MTHFR C677T a MTHFR A1298C sa vyšetrujú len pri vysokých hladinách homocysteínu, ale podľa štúdie MEGA sa nepokladajú za rizikový faktor trombózy v beľošskej populácii (2).

Pre familiárny výskyt zvýšenej hladiny FVIII (nad 200 %) združenej s venóznymi trombózami sa hyperaktivita FVIII pokladá tiež za vrodený trombofilný stav, ale je potrebné odlišiť prechodné zvýšenia, keďže FVIII je reaktant akútnej fázy.

Nedostatočná pozornosť sa venuje syndrómu lepiivých trombocytov („sticky platelet syndrome“), hoci je to druhý najčastejšie sa vyskytujúci vrodený trombofilný stav s 21 % výskytom v populácii a prvý najčastejší spojený s artériovou trombózou. Genetický podklad anomálie nie je známy. Typická je zvýšená agregácia trombocytov po nízkych koncentráciách trombocytových induktoch – po ADP a po adrenalíne. Príčina zvýšenej agregability nie je známa, predpokladá sa abnormalita membránových glykoproteínových receptorov trombocytov (7).

Vyšetrenie je časovo veľmi náročné. Nízke dávky kyseliny acetylosalicylovej sú účinné v prevencii artériových i venózných trombóz, a aj v prevencii abortov.

Indikácie na vyšetrenie trombofilného stavu (1):

1. žilová trombóza pred 45. rokom, opakované žilové trombózy, neobvyklé lokalizácie trombóz;
2. rodinný výskyt tromboembolických príhod;
3. artériová trombóza u pacientov pod 35 rokov bez prítomnosti artériovej choroby;
4. kombinácia žilových a artériových trombóz bez iného rizikového faktora aterosklerózy;
5. rekurentné potraty (2 a viac) alebo komplikácie tehotenstva.

Predanalytické informácie

Na molekulovo-genetické vyšetrenie sa odoberá 5 ml periférnej krvi do sterilných skúmaviek s EDTA. Periférna krv sa do transportu a počas neho uchováva pri teplote 4 – 10 °C. Na vyšetrenia antitrombínu, proteínu C, proteínu S a APC-R sa odoberá krv do skúmavky s citrátom (hemokoagulačné vyšetrenia). Vzorka musí byť čo najskôr doručená do laboratória. Na vyšetrenie syndrómu lepiivých trombocytov sa odoberajú tri skúmavky do citrátu. Vzorky musia byť čo najskôr doručené do laboratória.

Interferencia

Aktivita antitrombínu sa zvyšuje počas liečby heparínom. Hladina proteínu C a proteínu S sa znižuje počas liečby warfarínom, po vynechaní odznie jeho efekt až po 3 – 4 dňoch.

Pred vyšetrením syndrómu lepiivých trombocytov je potrebné vynechať liečbu antiagreganciami (kyselina acetylosalicylová, clopidogrel, prasugrel, tikagrelor) minimálne na jeden týždeň.

Metóda

Molekulovo-genetická detekcia mutácií FV Leiden, FII G20210A, PAI-1 4G/5G, β -fibrinogén G455A, FXIII Val34Leu, MTHFR C677T a A1298C – ViennaLab StripAssay®. Antitrombín, proteín C – amidolytické metódy so syntetickými chromogénnymi substrátmi. Proteín S – antigénna imunoturbidimetrická metóda.

Syndróm lepiivých trombocytov – turbidimetrické vyšetrenie agregácie trombocytov s rôznymi koncentraciami ADP a adrenalínu (tabuľka 1, 2).

Kód vyšetrenia

Antitrombín: 3947

Proteín C: 3951

Proteín S: 3950a

APC-R: 3949a

Syndróm lepiivých trombocytov: 3957, 3958

Dostupnosť vyšetrenia

Molekulovo-genetické vyšetrenia: Centrálné laboratórium Bratislava

Hemokoagulačné vyšetrenia (antitrombín, proteín C, proteín S, APC-R):

Centrálné laboratórium Bratislava; Centrálné laboratórium Košice

Agregácia trombocytov (syndróm lepiivých trombocytov): Centrálné laboratórium Košice

Záver

Človek modernej civilizácie je najviac ohrozený kardiovaskulárnymi chorobami. Najčastejšie z nich – infarkt myokardu a náhle mozgové

príhody – sú spôsobené najmä artériovou trombózou. Tretí najčastejší je venóznym tromboembolizmus (venózna trombóza a/alebo pľúcna embólia). Preto je nutné venovať pozornosť včasnému zisťovaniu ich rizikových faktorov, medzi ktoré patria vrodené trombofilie. Stanovenie najznámejších trombofilií (FV Leiden, FII G20210A, deficit antitrombínu, deficit proteínu C a deficit proteínu S) sa robí rutinnými hematologickými a genetickými testami, preto už sú v indikovaných prípadoch dostupné pre každého pacienta.

Literatúra

1. Penka M, et al. *Neonkologická hematológia*. Praha: Grada Publishing; 2009: 240.
2. Sakalová A, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Osveta; 2010: 295.
3. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical Guidelines for Testing for Heritable Thrombophilia. *British Journal of Haematology*. 2010;149:209–220.
4. Nauk M, Wieland H, Mrz W. Rapid, Homogenous Genotyping of the 4G/5G Polymorphism in the Promotor Region of the PAI I Gene by Fluorescence Resonance Energy Transfer and Probe Melting Curves. *Clinical Chemistry*. 1999;45(8):1141–1147.
5. Berezcky Z, Katona É, Muszbek L. Fibrin Stabilization (Factor XIII), Fibrin Structure and Thrombosis. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2003/2004; 33:430–437.
6. Renner W, Cichocki L, Forjanics A, Köppel H, Gasser R, Pilger E. G-455A polymorphism of the fibrinogen beta gene and deep vein thrombosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32:755–758.
7. Kubisz P, Staško J, Holly P: Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(6):674-83



MUDr. Ján Lazúr

Medirex, a. s., člen **MEDIREX GROUP**

Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice

jan.lazur@medirex.sk

Indikačné obmedzenia

Poznámka: Pre možné zmeny pozrite aj www.laboratornadiagnostika.sk a internetové stránky poisťovní.

Parameter – hematologické vyšetrenia	Indikačné obmedzenia		
	VšZP odbornosť	Dôvera odbornosť	Union odbornosť
antitrombín	všetky	neurčené	všetky
proteín C, proteín S	001; 007; 009; 019; 025; 031; 056; 219; 323; 329; 332;	neurčené	001; 007; 009; 019; 025; 031; 056; 219; 323; 329; 332;
APC-rezistencia	001; 007; 009; 019; 025; 031; 049; 155; 219; 323; 329; 332;	neurčené	001; 007; 009; 019; 025; 031; 049; 155; 219; 323; 329; 332;
syndróm lepiivých Tr	001; 003; 007; 009; 010; 019; 020; 025; 031; 049; 051; 056; 060; 063; 116; 155; 156; 163; 325; 329; 332;	neurčené	001; 009; 025; 031; 049; 056; 329; 332;

Parameter – molekulovo-genetické vyšetrenia	Indikačné obmedzenia						
	VšZP		Dôvera		Union		
	odbornosť	Frekvencia	odbornosť	Frekvencia	odbornosť	Frekvencia	Diagnóza
Molekulovo-genetické vyšetrenia všeobecne	061; 039; 001; 031;	1 x (život) 1 RČ			061; 039; 001; 031	1 x (život) 1 RČ	D66; D67; D68.0; D68.9; D69.0; D69.1; I61.0 – I69.0; I74.0; I74.9; I80.9; I81 I82.0; I83.0 O03.8; O03.9; O02.9; O08.2; O22.2; O32.1; O23.5; O29.9; O43.8; O45.9; O69.8;
FV Leiden FII 20210			062; 031; 329; 342; 001; 004; 010; 009; 017; 008	1 x (život) 1 RČ			
MTHFR polymorfizmy (po vyšetrení hladiny homocysteínu)			062; 031; 329; 342; 001; 004; 010; 009; 017; 008	1 x (život) 1 RČ			
Všetky ostatné mutácie			062; 031; 329; 342;	1 x (život) 1 RČ			

KLIENSKA ZÓNA

VŠETKO, ČO POTREBUJETE, V JEDNEJ DÁVKE



- osobné konto prispôbené na mieru
- dostupnosť informácií 24 / 7 dní v týždni
- online výsledky laboratórnych vyšetrení
- dôležité správy o legislatívnych usmerneniach v zdravotníctve

- okamžité informácie o novinkách a aktualitách
- jednoduchý spôsob registrácie na odborné podujatia
- možnosť zapojiť sa do vedeckých štúdií
- a mnoho ďalších výhod

www.medirexgroupacademy.sk
www.laboratornadiagnostika.sk

