

ИСТОРИЈСКИ РАЗВОЈ ДИЈАГНОСТИКЕ ШЕЋЕРНЕ БОЛЕСТИ

Волођа Ђуковић

Здравствени центар Ужице, Дом здравља Пријепоље

Сажетак

Шећерна болест (*diabetes mellitus*) је хронични, системски поремећај метаболизма, који се карактерише хипергликемијом, то јест трајно повишеним нивоом глукозе у крви. И поред карактеристичне симптомологије, забележене још пре 3.500 година у древним египатским (а касније и индијским, кинеским, грчким, арапским...) медицинским списима, тек су развој и примена хемијских поступака (лабораторијског) одређивања глукозе у урину и крви (као и пратећи технолошки развој) од средине 19. века до данас, омогућили поуздану дијагнозу и праћење овог обољења.

Терминологија која одговара карактеристичним симптомима као и опис великог броја варијетета урина коришћени су и у Хиландарском медицинском кодексу.

Карл Тромер 1841. године открива прву дијагностичку методу (квалитативни тест) за откривање присуства шећера у урину а Херман фон Фелинг 1849. године први квантитативни тест (заснован на Тромеровој методи). Стенли Роситер Бенедикт 1908. године открива нови, осетљивији тест за мерење шећера у мокраћи (модификујући Фелингов тест).

Ивар Кристијан Банг 1913. године почиње пионирске радове на методи за одређивања глукозе у крви. А већ 1925. године користе се први тестови за кућно одређивање шећера у мокраћи. Од 1941. године почиње комерцијална производња *Clinitest* таблета а 1956. године и *Clinistix* трака за урин. Први глукометар појављује се 1971. године.

Захваљујући радовима Самјуела Рахбара и Тривелија о вези гликозилираног хемоглобина и дијабетес мелитуса, *HbA1c* се 1979. године уводи као метод праћења гликорегулације.

National Diabetes Data Group и Светска Здравствена Организација 1979. године објављују дијагностички критеријум за дијагнозу дијабетеса који укључује мерење глукозе у крви после оралног узимања глукозе (ОГТТ).

У нашој земљи прве анализе глукозе у урину раде апотекари. Између два рата раде се у у већим центрима, болницама, хигијенским заводима, а од 1958. године у лабораторијама које постају засебне организационе јединице.

Од првобитног тестирања слатког укуса урина до савремених биохемијских анализа, кроз векове расла су сазнања о дијабетесу а дијагностичке методе постајале све софистицираније. У будућности се очекују још специфичнији тестови за дијагнозу различитих варијетета дијабетеса од којих ће неки припадати подручју генетичког скрининга или фармакогенетике.

Кључне речи: историја, дијагностика, шећерна болест, diabetes mellitus

Увод

Шећерна болест је хронични, системски поремећај метаболизма, који се карактерише хипергликемијом, то јест трајно повишеним нивоом глукозе у крви. Међутим, и поред карактеристичне симптоматологије, забележене још пре 3.500 година у древним египатским медицинским списима, тек су развој и примена хемијских поступака (лабораторијског) одређивања глукозе у урину и крви, од средине 19. века до данас, омогућили поуздану дијагнозу и праћење овог обољења.

Најстарији египатски медицински записи

Први медицински спис у коме се наводи болест која би могла одговарати дијабетесу датира још из периода треће египатске династије, 1.552. године п.н.е. (тзв. Еберсов папирус, откривен 1862. године у гробници у околини Тебе, назван по немачком египтологу Георгу Еберсу који га је дешифровао 1878. године). Еберсов папирус је најстарији и најпотпунији медицински запис из древног Египта. Постоје докази који указују да је настао из старих књига које датирају још из 3.400. године п.н.е. Хеси – Ра, веома поштовани лекар древног Египта, дао је значајан ауторски допринос изради овог документа. На 110. страни овог списка он описује обољење чији је главни симптом прекомерно мокрење.

Еберсов папирус садржи колекцију од 700 лекова за широк спектар медицинских проблема, од уједа паса до прелома лобање, а у терапији болести која би могла одговарати дијабетесу препоручује употребу „биљних влакана, зове, свежег млека, цвета краставца, урми, барске воде“... као и метода чишћења организма употребом „маслиновог уља, меда, слатког пива, морске соли и семена чудотворног воћа“.

Ове, наизглед необичне методе, само су неке од многих које су древни Египћани користили у лечењу болести, што је утицало на суседне земље да наставе у сличном правцу.

Развој египатске медицине настављен је годинама по настанку Еберсовог папируса. Током трећег века п.н.е. египатски лекар, Аполоније из Мемфиса, аутор дела „О називима делова људског тела“, описује обилно мокрење оболелих (од дијабетеса) као телесно стање „без задржавања.“ Овај опис је сличан оном у Еберсовом папирусу. Аполоније иде корак даље додајући да се мокрење у наведеном стању обавља „без одлагања“. Другим речима, приметио је да мокрење код дијабетичара настаје убрзо по узимању течности [1].

Древна индијска дијагностика и терапија

Записи на санскриту, који датирају 400 година п.н.е. сведоче да је древна индијска медицина такође располагала завидним знањем о дијабетесу. Пре настанка ових рукописа медицинско знање је дуго чувано у усменој традицији многих индијских племена и подразумевало је свеобухватни став како према здрављу тако и према животу уопште. Примена медицинског знања подразумевала је високо вредновање хармоније физичких, психичких, социјалних и духовних светова, чинећи је у својој основи свеобухватном науком („Ајур веда“ – „наука о животу“). Усмена предања су временом замењена стварањем различитих рукописа које су индијски лекари уређивали понаособ доприносећи да они постану јединствени скуп знања. Два најзначајнија текста (названа по својим ауторима) су „Шушрута Самита“ и „Чарака Самита“ и оба садрже референце које се односе на дијабетес.

У „Шушрута Самита“ наилазимо на концепт „Мадху-мех“ или „Слатка мокраћа“ (један од 20 могућих варијетета). Овај налаз је веома значајан и представља први познати помен о природи мокраће дијабетичара. Необично је да су пре 2.400 година индијски лекари описали појединости дијабетеса који се у данашњој медицини користе као савремени дијагностички критеријуми. Иако је њихова дијагностичка опрема била оскудна, њихова сналажљивост им је омогућила да смисле метод за проверу повишеног нивоа глукозе у мокраћи. Наложили би болеснику да мокри близу мравињака па ако би мравља колонија почела да се окупља у близини узорка урина, то би значило позитиван налаз. Употреба мрава помогла им је да брзо и прецизно дијагностикују особу са дијабетесом.

„Шушрута Самита“ је касније измењен од стране индијског исцелитеља Чарака и постао познат као „Чарака Самита“ (многи данашњи алтернативни видови медицине у својој основи садрже доктрину „Чарака Самита“). Чарака је додао своје закључке о дијабетесу и објаснио болест коју описује као два различита типа (дијабетеса), данас позната као тип 1 (инсулин зависни) и тип 2 (инсулин независни). Иако није имао приступ анализаторима крви или генетским секвенцерима био је у

стању да распозна два типа болести констатујући сличности у мокраћи две јасно одвојене групе: мршави, млади и гојазни, старији.

Основа третмана гојазних особа биле су физичке вежбе и неограничене количине поврћа док су мршаве особе, код којих је болест сматрана озбиљнија, биле подвргнуте одговарајућој дијети.[1,2,3]

Античка запажања о дијабетесу

Реч *дијабетес* (*διαβήτης*, *diabētēs*) први је употребио Деметрије из Апамеје око 200. године п.н.е. Она је изведена од грчких речи [*δια* (*dia*) – кроз + *βαίνω* (*baínō*) – идем] и у преводу значи „тече кроз“ (*διαβαίνειν*), што одговара једном од главних симптома ове болести – непрестано узимање течности и прекомерна продукцији урина (мокраће).

Артеј из Кападокије (30–90), уз тумачење да се течност не задржава у телу већ га користи као средство да изађе изван, даје први детаљнији клинички опис болести (именујући је први називом – дијабетес) код кога се тело и екстремитети „непрестано топе и претварају у мокраћу“. Жеђ је велика али недовољна да надокнади изгубљену количину мокраће.

Римски лекар, Аул Корнелије Целзије (*Aulus Cornelius Celsus*), око 100. године у својој „Енциклопедији медицине“ (*De medicina*) описује стање које назива „претерано изливање мокраће које проузрокује слабљење и опасност по здравље“.

Грчки лекар, Гален (129–200) сматра да урин дијабетичара може имати различите ароме [1,2,3,4].

Средњовековна запажања о дијабетесу

Теофил Протоспатарије (630) први је применио загревање урина као дијагностички тест. Арапски лекар, Авицена (980–1037) (дао први научни опис дијабетичне гангрене) запажа слабак остатак (још увек непознатог порекла) по стајању урина на собној температури. Парацелзус (1493–1541) бележи да се после испаравања загрејане мокраће дијабетичара може наћи и до 4 унце „кристала-соли“ али не открива природу тих кристала. Сматра да је узрок болести „сувишна топлота у бубрезима“. Као и Авицена, и он препоручује органолептичко тестирање урина дијабетичара.[2,4]

У Хиландарском медицинском кодексу такође се описује велики број варијетета урина у склопу органолептичког тестирања. Користи се и терминологија која одговара карактеристичним симптомима дијабетеса.[5]

Беронимо Кардона (*Gerónimo Cardona*), математичар и лекар, (око 1550), супротно дотадашњем веровању, доказује да је запремина мокраће дијабетичара мања од количине унете течности.

Ричард Мортон (Richard Morton, 1637–1698), енглески лекар, већ 1696. године указује на могућност наследне склоности запажајући појаву болести у детета чији је отац боловао од дијабетеса [1,2,3,4].

Поновно „откриће“ слатке мокраће

Томас Вилис (Thomas Willis, 1621–1675), енглески лекар, 1674. године поново (после давних запажања заборавањене индијске медицине) указује да је мокраћа оболелих необично слатка и да остатак после њеног испаравања изгледа „као да је натопљен медом и шећером“. Вилис тврди да је дијабетес првенствено болест крви а не бубрега и верује да се слатка материја појављује прво у крви па тек касније у мокраћи. У свом делу *Diabetes, or the Pissing Evil*, наводи да је то раније била веома ретка болест будући да је многи познати лекари из античког доба нису ни помињали у својим записима али да се данас, „због дружељубивости и прекомерног пијанчења, свакодневно могу срести овакви случајеви...“

После једног века Метју Добсон (Matthew Dobson, 1735–1784), ливерпулски лекар, проширује Вилисову теорију. Он врши серију експеримената којима доказује да дијабетес није болест бубрега већ системско обољење. Прво тестира слатку материју у мокраћи а затим и у крви и запажа да и крв дијабетичара има слаткаст укус на шећер. Испарава мокраћу и открива присуство супстанце сличне смеђем шећеру по укусу и изгледу али је не идентификује. Добсонов рад из 1776. године, у којем описује сладак урин и серум пацијента Питера Дикинсона, сматра се првим публикованим описом хипергликемије. Откривши везу између шећера присутног у крви и мокраћи, то јест да сладак укус мокраће потиче од повишеног шећера у крви Добсон закључује да бубрези не производе већ само екскретују „шећер“ који се претходно налази у крви.

Џон Роло (John Rollo, 1749–1809), хирург из Единбурга, је главни пионир истраживања дијабетеса у осамнаестом веку. Он премешта фокус истраживања са бубрега на желудац установљавајући везу између конзумиране хране и количине шећера у урину (верујући да је дијабетес болест желуца). Бележио је врсту и количину хране и мерио количину „слатког колача“ преосталог после испаравања мокраће. Запазио је да „намирнице биљног порекла као што су хлеб, житарице и воће доводе до повећања количине шећера у мокраћи а намирнице животињског порекла као што су месо и масти доводе до смањења количине шећера“. Стога 1797. године промовише идеју да успешна терапија дијабетеса може бити дијета богата мастима и месом а сиромашна хлебом и житарицама („чиме би се ограничила производњу шећера у желуцу“). Ова модификована дијета била је начин лечења дијабетеса све до открића инсулина и сматра се првом потврђеном терапијом дијабетеса.

Већина аутора управо Џону Ролоу приписује да је дотадашњем називу дијабетес додао придев „mellitus“ (латинска реч за „мед“ која је

указивала на слadak укус мокраће дијабетичара). Међутим, Виљем Кален (William Cullen, 1710–1790) у свом раду *Sinopsis Nosologiae Methodicae* из 1769. године, већ користи овај термин како би дијабетес мелитус разликовао од другог стања познатог као дијабетес инсипидус. Кален класификује ове две болести, позивајући се на разлику између дијабетеса (мелитуса) са мокраћом која има „мирис, боју и укус меда“ и дијабетеса (инсипидуса) са „провидном мокраћом која није слатка“ [1,2,3,4].

Непозната слатка материја у мокраћи – глукоза

Пресудни корак ка открићу праве природе дијабетеса у то време је подразумевао одговор на питање: шта је уствари та слатка материја у мокраћи и крви пацијената оболелих? Муњевит развој аналитичке хемије, пре свега хемије угљених хидрата током 19. века све до почетка 20. века дао је одговор на ово питање и омогућио прва научна сазнања о улози глукозе, кључној супстанци за разумевање дијабетеса и метаболизма угљених хидрата у људском организму.

Најраније помињање „грожђани шећер“ под којим се подразумева глукоза долази из маварског списка који датира из 1000. године. Године 1747. немачки фармацеут, Андреас Сигисмунд Марграф (Andreas Sigismund Marggraf, 1709–1782), први је успео да изолује сахарозу из шећерне репе (што је био најбољи пример хемијског умења тог времена!). Одмах затим, изоловао је и једну врсту шећера из грожђа који се разликује од шећера из трске. Међутим, овом изолованом шећеру није дао име већ га је једноставно навео у својим белешкама као *Eine Art Zucke* („једна врста (вештачки добијеног) шећера“).

Тек 1811. године Константин Готлиб Сигисмунд Кирхоф (Constantin Gottlieb Sigismund Kirchoff (1764–1833) успева да направи шећерни сируп баш од глукозе изоловане из кромпира, пшенице и хељде. Кирхофљево откриће је довело до индустријског замаха, технологија је коришћена у неколико других различитих грана, а уз појаву многих других имена који ће допринети развоју нових метода физичке и хемијске анализе и развоју првих тестова за гликозурију током 19. века [6].

У мемоарима Царске академије наука у Санкт Петербургу из 1811. године наводи се да је немачки хемичар, Константин Готлиб Сигисмунд Кирхоф у то време радио на анализама различитих геолошких минерала. Ово сугерише да се Кирхоф није бавио прехранбеном хемијом и да је његово откриће сирупа глукозе – слатки производ, уствари чиста случајност и срећна околност за прехранбену индустрију али и за аналитичку хемију, нарочито за развој метода анализе глукозе. Због Кирховљевог занимања за минерале, као и чињенице да је Санкт Петербург имао веома успешну индустрију порцелана, постоји могућност да је био у

потрази за алтернативним лепком или везивом који би се користили у процесу израде позлата од порцелана (Гумиарабика је коришћена као лепак у раним данима израде позлата, али је замењена медом средином осамнаестог века. Златни листићи и мед су служили као основа за формирање пасте која је тада коришћена за осликавање порцеланске глазуре).

Међутим, 1811. године, у време кад Наполеон Бонапарта прети ратом, мед и шећер постају веома тражена роба. Могуће је да је Кирхоф својим знањем хемије и минерала имао савршен план да пронађе алтернативу меду и тако одржи Санкт Петербуршку индустрију порцелана. Чињеница је да је његов рад резултирао открићем слатког, лепљивог производа. Непосредни допринос Кирхофљевог открића може се мерити кроз извештај *Филозофског Магазина* (1812), у којем се наводи да је Кирхофљев рад усвојен „у великој мери у руском царству, будући да је цена шећера од трске толико порасла а снабдевање било толико неизвесно“... Та слатка лепљива супстанца коју је Кирхоф нехотице направио постала је корисна замена за шећер. Године 1812. Кирхоф је изабран за ванредног члана Академије за хемију. Ово ће га стимулирати да настави своја истраживања у вези скроба, што је 1816. године резултирало открићем да су и ензими такође у стању да разложе скроб. Кирхоф је умро у својој новој земљи, Русији, у Санкт Петербургу, 1833. године, у 69. години.

У исто време кад је Кирхоф открио како да направи сируп глукозе, Наполеон Бонапарта тражи од француске владе 100.000 француских франака, као награду за било кога ко би могао да направи сахарозу у домаћим француским фабрикама. Разлог за овај захтев била је успешна британска блокада француских лука која је онемогућила увоз сахароза из француских иностраних колонија. Наполеон је реаговао на ове успешне блокаде као типични политичар, издао је ембарго на робу из Енглеске и њених колонија да би оставио утисак да мањак шећера у Француској нема никакве везе са успехом блокаде! Награду од 100.000 франака је освојио француски аналитички хемичар, Луј-Жозеф Пруст (Louis-Joseph Proust, (1754–1826) 1810. године за производњу шећера из грожђа. Наполеон такође додељује Прусту Ленту Легије части. Међутим, „шећер“, који је производи Пруст није био сахароза, већ декстроза!

Проћи ће још три године пре него што сахароза почне да се производи у француским фабрикама. Дана 2. јануара 1813, Наполеон је обавештен да је Бењамин Делесерт (Benjamin Delessert, 1773–1847), у близини Париза успео да направи векне белог шећера (шећер прављен у облику хлеба). Делесерт је добио сахарозу из корена биљке шећерне репе – *beta vulgaris altissima*. Ово је почетак индустрије прераде шећерне репе у Француској која ће касније значајано утицати на даљи развој европске индустрије шећера.

Што се тиче Делесерта, он није добио 100.000 франака. У знак признања за његов рад, Наполеон је му је дао Ленту Легије Части.

Делесертово име је ипак остало овековечено у облику назива „Десерт“ на страницама свих угоститељских јеловника.[6]

Године 1814. швајцарски хемичар, Николас Теодор де Сосир (Nicolas Theodore de Saussure, 1767–1845) доказује да Кирхофови сирупи садрже декстрозу. Француски хемичар, Мишел Ежен Шеврел (Michel Eugène Chevreul, 1786–1889), због своје дуговечности и научног знања познат као „Нестор хемије“ (први научник који је изоловао холестерол и неколико других липида у пречишћеном стању), доказао је 1815. године да је шећер у мокраћи дијабетичара (тзв. преостали „слатки колач“ по испаравању урина) уствари – грозђани шећер. Шеврел је тако учинио први корак ка научном сазнању о неефективном искоришћавању глукозе у дијабетичара. Међутим биће потребан још цео један век да се ово откриће у потпуности и објасни.

Каснији аутори потврдили су да је шећер у мокраћи дијабетичара идентичан са шећером добијеним из грозђа, шећером добијеним из меда као и киселим хидролизатом скроба и целулозе.

Године 1838, француски хемичар, Жан Батист Андре Дима (Jean Baptiste Andre Dumas, 1800–1884), новооткривеном шећеру даје назив „глукоза“. До краја 20. века у нашој и страниј терминологији употребљавани су називи декстроза, грозђани шећер, пирогрозђани шећер, гликоза, глукоза.

Структура глукозе и неколико других моносахарида укључујући фруктозу, галактозу и манозу, откривена је тек око 1900. године, углавном захваљујући бриљантном раду немачког хемичара Емила Фишера (Emil Hermann Fischer, 1852–1919), који је на тај начин поставио темеље хемије угљених хидрата (добитник је Нобелове награде за хемију 1902. године, за рад у истраживању глукозе). Познавање грађе глукозе Фишеру је омогућило да направи стереохемијску конфигурацију свих познатих шећера.

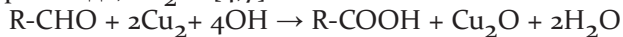
Развој метода за одређивање глукозе у урину

Немачки научник, Карл Тромер (Karl August Trommer, 1806–1879), 1841. године открива дијагностичку методу (квалитативни тест) за откривање присуства шећера у урину: Раствор тршчаног шећера (сахароза) и (мање количине) бакар–сулфата у присуству (вишка) калијум-хидроксида (или натријум-хидроксида) задржава плаву боју после загревања. Додатком урина (у којем је присутна глукоза) у алкалној средини долази до редукције бакра из бакар–сулфата (CuSO_4) у бакарни купро–оксид (Cu_2O) који се издваја као талог мркоцрвене боје. Лактоза и други моносахариди такође дају исту реакцију.

Немачки научник, Херман фон Фелинг (Hermann von Fehling, 1812–1885), 1849. године открива квантитативни тест (заснован на

Тромеровој методи) за одређивање количине шећера у мокраћи, Фелингов реагенс А је плави водени раствор бакар-сулфата, док је Фелингов реагенс Б безбојни водени раствор калијум натријум тартарата (Рочелова со) и јаке базе (натријум хидроксида). Спајањем ова два раствора настаје тартаратни комплекс бакар-јона, који има улогу да спречи таложење бакар-хидроксида.

Фелингов реагенс оксидује у води растворне алдехиде. (Глукоза на тај начин прелази у глуконску киселину) при чему се издваја црвен талог бакар-оксида, Cu_2O . [4,7].



Ацетон у мокраћи дијабетичара, открио је немачки биохемичар Виљем Петерс 1857. године [7].

Развој сазнања о метаболизму глукозе и етиологији дијабетес мелитуса

Дијагностиковање повишене концентрације глукозе у крви и мокраћи као дијагностичког критеријума за шећерну болест 1889. године (по предлогу немачког лекара, Бернарда Нојнина (Bernard Naunyn, 1839–1925) дуго је претходило открићу праве природе овог обољења. Од 18. века, када италијански анатом, Ђовани Батиста Моргањи (Giovanni Battista Morgagni, 1692–1771) у својој књизи *De sedibus et causis morborum per anatomen indicatis* („О седишту и узроцима болести...“), наводи дијабетес као „morbus in sede incerto locus“ („обољење са непознатим средиштем“) па до 20. века, уследиће низ научних открића која ће допринети расветљавању праве етиологије дијабетеса.

1848. године француски физиолог, Клод Бернар (Claude Bernard, 1813–1878), доказује да се гликоген накупља у јетри (1857) и у мишићима (1859), да се из гликогена ствара шећер и да је глукоза нормалан састојак крви. Доказао је и постојање „бубрежног прага“ за глукозу („до гликозурије долази када је шећер у крви сувише висок или када је бубрежни праг смањен“).

1869. године Пол Лангерханс (Paul Langerhans, 1847–1888), још као студент у Берлину, описује острвца ћелија у панкреасу која нису повезана са дигестивном функцијом ове жлезде (па су по њему и названа Лангерхансова острвца).

1895. године Едвард Шафер (Edward Albert Sharpey-Schafer, 1850–1935), указује на несумњиву чињеницу да нека материја која је продукт унутрашње секреције панкреаса (вероватно добро васкуларизованих острваца) дубоко модификује метаболизам угљених хидрата у ткивима.

1902. године Опи и Собовљев (независно један од другог) запажају дегенерацију Лангерхансових острваца код особа са дијабетесом.

1909. године Белгијанац, Жан де Мајер (Jean de Mayer, 1878–1934), предлаже да се непозната супстанца коју продукује панкреас назове

Инсулин (по латинској речи *insula*, која у преводу значи „острво“, указујући на чињеницу да инсулин стварају бета-ћелије Лангерхансових острваца у панкреасу).

1921. године румунски физиолог, Николај Паулеску (Nicolae Paulescu, 1869–1931), објављује прву успешну изолацију инсулина. Екстракт који дијабетесним псима снижава гликемију назива „панкреатин“ у раду, публикованом неколико месеци пре објављивања Бантинга и Беста. Откриће које остаје непрепознато следећих 50 година!

1921. године Фредерик Бантинг (Frederick Banting, 1881–1941) и његов студент сарадник Чарлс Бест (Charles Best, 1899–1978) успешно изолују инсулин на Универзитету у Торонту. Са Џоном Меклидом и Џоном Колипом публикују резултате почетком 1922. године. Бантинг и директор лабораторије, МекЛауд, за ово откриће добијају Нобелову награду. Они су откриће заштитили патентом али су омогућили његову употребу без икакве надокнаде, што је допринело брзом ширењу примене инсулина у терапији ове болести широм света.

Разлику између дијабетеса тип 1 и тип 2 први је открио и објавио Сер Херолд Персивал Химсворт (Sir Harold Percival Himsworth, 1905–1993), 1936. године.

1955. године, Нобеловац Фредерик Зангер (Frederick Sanger, 1918) дешифрије аминокиселински ланац молекула инсулина.[1,2,3,4,7,8]

Развој нових метода у дијагностици дијабетес мелитуса

У 20. веку развијају се једноставније методе за одређивање глукозе у мокраћи али и у крви.

Фредерик Пави (Frederick William Pavy, 1829–1911) установљава квантитативни однос између повишеног нивоа шећера у крви и урину. Такође усавршава Фелингову методу применом амонијум хидроксида што омогућава производњу првих таблета за анализу (глукозе) у мокраћи.

Стенли Роситер Бенедикт (Stenley Rossiter Benedict, 1884–1936), 1911. године открива нов метод (осетљивији тест) за одређивање гликозурије користећи бакар-сулфат са натријум-карбонатом уместо са натријум-хидроксидом из Фелинговог теста.

Око 1925. године појављује се први тест за кућно одређивање глукозе у мокраћи. Процедура се састоји у додавању 8 капи мокраће у 6 ml Бенедиктовог раствора. Епрувета се ставља у кључалу воду у току 5 минута. Ако је у мокраћи присутна глукоза раствор мења боју у зелено (мало), жуто (умерено) или наранцасто-црвено (много глукозе у мокраћи).

Норвешки лекар, Ивар Кристијан Банг (Ivar Christian Bang, 1869–1918), 1913. године почиње пионирске радове на методи за одређивање глукозе у крви. Метод подразумева да протеини крви остану фиксирани

на филтер–папиру а да филтрат буде коришћен за мерење глукозе помоћу бакар–сулфата и калијум–хлорида. Међутим, употреба бакар–реагенса који је зависио од редукционих особина глукозе показала се аналитички проблематичном јер је регистровала веће вредности од реалних.

Компанија Амес 1941. године уводи прве комерцијалне тестове (Clinitest) засноване на старим методама које су подразумевале редукцију бакар–сулфата. После тога, 1956. године, компанија Амес производи далеко брже и ефикасније (Clinistix) тест траке засноване на ензимској реакцији глукозо–оксидазе. Водоник–пероксид, који настаје као производ интеракције са глукозом, затим реагује са пероксидазом стварајући кисеоник који оксидира ортотолуидин који при том ствара плаво–љубичасту боју.

1959–1960. године Розалин Јелоу и Берсон (Rosalyn Yallow, Solomon A. Berson), развијају радиоимуноесеј (RIA), метод који користи антитета и радиоактивност као обележивач а прва биолошка супстанца одређена овом методом је инсулин. Ова метода је много прецизнија од свих до тада коришћених.

1971. године појављује се први глюкометар фирме Амес [3,4].

Захваљујући радовима Самјуела Рахбара и Тривелија и сарадника о вези гликозилираног хемоглобина и дијабетес мелитуса, HbA1c се 1979. године уводи као метод праћења гликорегулације. У пракси почиње примена разноврсних метода за одређивање HbA1c (Јоноизмењивачка и Афинитивна хроматографија, HPLC (препоручена као референтна метода), Колориметрија, Спектрофотометрија, Радиоимуноодређивање, Електрофореза, Изоелектрично фокусирање...) [9].

Велики дијагностички значај одређивања глукозе, кетона, гликозилираног хемоглобина и других тестова током 20. века довео је до развоја и практичне примене великог броја разноврсних метода квалитативних и квантитативних анализа глукозе у мокраћи (по Фелингу, Ниландеру, Бенедикту, Хајнесу, Фишеру... Лонштајну, Полариметријско одређивање...) као и квалитативних анализа кетонских тела у мокраћи: Ротери, Легал, Ланге, Герхард...

Такође, током 20. века, дошло је и до развоја разноврсних метода квантитативног одређивања глукозе у крви:

– Редукционе методе (Засноване на редукционим особинама ендиолног облика глукозе): Хагедорн–Јенсен, Кац и сарадници (колориметријска модификација Хагедорн–Јенсенове методе), Фолин–Ву, Сомођи–Нелсон, Гмајнер...

– Хемијске методе (Засноване на реакцији алдоза са фенолима или ароматичним аминима): Хултман (модификација Хиваринен–Никила)...

– Ензимске методе (Засниване на одређивању глукозе са хексокиназом, глукозо–оксидазом или глукозо–дехидрогеназом) [10,11].

Развој медицинске биохемије у нашој земљи

У нашој земљи, прве анализе глукозе примењују се у апотекама а тек касније у организованим лабораторијским службама. Око 1874. године у Бечу је докторирао мр Јован Ђурић, касније београдски апотекар и један од покретача предлога за оснивање Апотекарског друштва у Србији. Он је током 1875. године посетио Париз зарад упознавања француске фармације и општег личног усавршавања јер су у Француској у то време почели лабораторијски да се производе лекови.

У затишју српско–турских сукоба, средином 1877. године, др мр фармације Јован Ђурић добио је концесију и основао шесту апотеку у Београду („Апотека код Кнежевог споменика“). Исте године издао је и своје прво дело: „Квалитативна анализа мокраће“ (штампарија Н. Стевановића и друга, Београд, 1877. године). То је прва књига о анализи мокраће на српском језику и њено објављивање забележено је као значајан датум у српском апотекарству оног времена.

У периоду од 1859–1893. године првих седам државних хемичара били су фармацеути који су, поред хемијско–токсиколошких, обављали и одређене медицинско–биохемијске анализе пљувачке, мокраће и крви. До Првог светског рата апотекари су били једини хемичари.[12] После Првог светског рата знатан број фармацеута из свих делова земље одлази на усавршавање у Француску за потребе војног санитета. Фармацеути су се усавршавали у клиничким, токсиколошким и броматолошким лабораторијама. Између два светска рата клиничко–биохемијске анализе (глукозе) су рађене у већим болницама, клиникама, институтима, хигијенским заводима и војним болницама.

Све ово је утицало и на профил фармацеутског факултета који је у Београду отворен 24. октобра 1939. године као одсек Медицинског факултета а који је осим апотекара школовао и стручњаке за потребе тзв. хемичара у здравству.

Првим планом за студије фармације који је припремио Медицински факултет у седмом и осмом семестру студија предвиђен је предмет хемијско–биолошке анализе мокраће и измета итд. да би планом из 1939. године био уведен предмет медицинска биохемија са вежбањима [12,13].

На предлог Секције за санитарну хемију 1958. године при Савезном заводу за здравствену заштиту (СЗЗЗ) именована је Комисија за медицинску биохемију која је 1961. године израдила прве „Стандардне методе из медицинске биохемије“ међу којима и методе за одређивање глукозе у мокраћи. Друго издање СЗЗЗ је објављено 1979. године.

Године 1980. формира се Савезна комисија за избор метода као стручно тело ДМБЈ. Њен дугогодишњи председник био је проф. др Нико Јесеновец у чијој редакцији су изашле две свеске стандардних метода [14].

ОГТТ и водичи клиничке праксе

У најновије време, дијагностика дијабетеса се заснивала на више различитих приступа квантитативног одређивања. У последњих 40 година нагласак је био на мерењу нивоа глукозе у крви и одговору на оптерећење глукозом унетом оралним путем. Уследиле су расправе о *cut-off* вредности за дијагнозу дијабетеса, прихваћене вредности су се мењале више пута у зависности од трендова и начелних ставова. 1979. године National Diabetes Data Group и СЗО објавила је дијагностички критеријум за дијагнозу дијабетеса који је укључивао мерење глукозе у крви после оралног узимања глукозе (ОГТТ).

ОГТТ подразумева мерење глукозе у крви пре и 2 сата по узимању 75 g глукозе оралним путем. Уколико су вредности глукозе веће од оних у здравој популацији пацијент има *смањену толеранцију глукозе*. Према овом тесту установљени су следећи критеријуми за дијагнозу дијабетеса: глукоза наше 7,8 и више или вредност ОГТТ после 2 сата већа од 11,1 mmol/l.

Ови водичи/препоруке усавршени су 1997. године од стране Америчког удружења за дијабетес (ADA) а затим ревидирани 2003. године [15].

Нови водич захтева постојање једног од три критеријума за дијагнозу дијабетеса: а) наше гликемија 7,0 mmol/L или више уз симптоме полиурије, полидипсије и губитка тежине; б) случајни налаз гликемије 11,1 mmol/l или више; в) вредност ОГТТ после 2 сата 11,1 mmol/L или више. Дијагноза се мора потврдити у различитом дану према једном од ова три критеријума. ADA опрезно користи ОГТТ као дијагностичко средство и ставља акценат на одређивању јутарње наше вредности глукозе у крви, будући да вредности ОГТТ нису увек репродуцибилне и према томе ни реалне.

Данас постоји и велико интересовање за одређивање вредности *HbA1c* као помоћног средства за дијагнозу типа 2 дијабетеса уз насумичне вредности глукозе у крви.[16]

Закључак

Од првобитног тестирања слатког укуса урина до савремених биохемијских анализа гликозилираног хемоглобина, кроз векове су расла сазнања о дијабетесу и дијагностичке методе постајале све софистицираније. У будућности се очекују још специфичнији тестови за дијагнозу различитих варијетета дијабетеса од којих ће неки припадати подручју генетичког скрининга или фармакогенетике.

Литература

1. Tattersall R. B.: The History of Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetes, 4th edition; University of Nottingham, Blackwell Publishing, Nottingham, UK, 2010.
2. Kirchof M, Popat N, Malowany J: A Historical Perspective of the Diagnosis of Diabetes. *Diagnostic Review UWOMJ* 2008; 78, 7-11;
3. Galmer A.: The Birth of Diabetes. *Biographies of Disease. Westport, CT: Greenwood Press, 2008.*
4. Đorđević M: Kratka istorija dijabetesa / www.diabetes.rs/istorija.htm / sajt Društva za borbu protiv šećerne bolesti „Zaječar“
5. Јовић Н.: Називи за делове тела, унутрашње органе, друге потребе, појаве и психичка стања у Хиландарском медицинском кодексу, Зборник Матице Српске за филологију и лингвистику, XLVIII/1-2 (53-76), Нови Сад, 2005.
6. Hull P.: *Glucose syrups: Technology and Applications.*Wiley-Blackwell, UK, 2010.
7. Davison JM, CheyneGA.: History of the Measurement of Glucose in Urine: a cautionary tale. *Med Hist* 1974; 18 (2): 194-197.
8. Kenyan G, Nagy J.: A History of diabetes mellitus or how disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic kidney Dis* 2005; 12 (2): 223-229.
9. Weykamp C, John W. G, Mosca A: A Review of the Challenge in Measuring Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3(3):439-445
10. Štraus B.: Medicinska biokemija. Jugoslavenska medicinska naklada. Jumea, Zagreb 1988; 121-156.
11. Majkić-Singh N.: Medicinska biohemija.DMBJ, Birografika, Subotica, 1994; 103-169
12. Majkić-Singh N, Đurđević J, Kavarić J.: Razvoj medicinske biohemije u Jugoslaviji. DMBJ; Beograd, 1998.
13. Majkić-Singh H: Društvo medicinskih biohemičara Srbije i Crne Gore – 50 godina postojanja i rada. *Jugoslovenska Medicinska Biohemija* 24: 157-170, 2005.
14. Jesenovec N.: Izabrani postupci analiza u kliničko-biohemijskim laboratorijama; Jugoslavenska medicinska biokemija, godište 6 Supplement 1: 1-41, Novi Sad, 1987
15. E. Barrett-Connor: The Oral Glucose Tolerance Test, revisited. *European Heart Journal* (2002) 23, 1229–1231.
16. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, Radna grupa za dijabetes: Nacionalni vodič kliničke prakse – Diabetes mellitus. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; Epos, Beograd, 2002; 03-10.