

OSNOVNE METABOLIČKE PRETRAGE: INDIKACIJE I EVALUACIJA

IVO BARIĆ¹, MARTIN ČUK¹, MILJENKA MARADIN², KSENIA FUMIĆ²

U radu su s etiološko-dijagnostičkog aspekta obrađena odstupanja u rezultatima nekih osnovnih metaboličkih pretraga u dječjoj dobi (hipoglikemija, hiperamonijemija, hiperlaktatemija, ketoza). Opisuju se problemi definicije tih stanja, indikacije za pretrage, problemi interpretacije rezultata, njihova diferencijalna dijagnoza i smjernice za daljnji postupak. Posebna je pažnja posvećena novorođenačkoj dobi.

Deskriptori: NASLJEDNE METABOLIČKE BOLESTI, OSNOVNE DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE, HIPOGLIKEMIJA, HIPERAMONIJEIJA, LAKTACIDOZA, KETOZA

Mnogo je metaboličkih pretraga koje se mogu proglasiti osnovnim po tome što upućuju na postojanje metaboličkih poremećaja, ali ne otkrivaju njihov točan uzrok. One bi za razliku od specifičnih metaboličkih pretraga koje nam služe u dokazivanju nasljednih metaboličkih bolesti trebale biti šire dostupne, zahtijevaju što hitniju daljnju obradu u svrhu što boljeg liječenja, ali često i terapijski pristup i prije nego je osnovni uzrok otkriven. U drugim dijelovima ovog broja časopisa obrađene su metabolička acidoza i jednostavni orijentacijski metabolički testovi s urinom (tzv. metabolički skrining). U ovom radu detaljnije će biti riječi o hipoglikemiji, hiperamonijemiji, hiperlaktatemiji i ketozi s nešto više pažnje na novorođenačkoj dobi.

HIPOGLIKEMIJA

Definicija

Nije točno definirano koja je donja granica normalnog raspona koncentracije glukoze u krvi u djece. Nedvojbeno je da je ta granica niža i da je hipoglikemija češća što je dijete mlađe. Mnogi uzimaju vrijednost od 1,7 mmol/L kao donju granicu normalnog za djecu u prva tri dana života, a nakon toga 2,5 mmol/L. Za nedonoščad i nedostaščad obično se kao granična prihvaća koncentracija od 2,2 mmol/L (1-3). Sa značajnom se vjerojatnošću može prihvatiti da su gornje granice umjetne i u stvarnosti individualne tj. ovisne o brojnim individualnim čimbenicima (zalihe glikogena i masnog tkiva, zrelost enzima i izlučivanje hormona koji sudjeluju u regulaciji koncentracije glukoze i dr.) i okolnostima u kojima je dijete (bolest, temperatura okoline, unos hrane itd.).

Važnost prepoznavanja hipoglikemije

Najvažnija klinička posljedica hipoglikemije je neuroglikopenija tj. smanjena koncentracija glukoze u mozgu. Što je hipoglikemija dulja i dublja to je vjerojatnije da će posljedični stanični manjak energije i depolarizacija membrana dovesti do propadanja živčanih stanica. Rezultati toga mogu biti smrt pacijenta, poremećaji razvoja,

epilepsija ili neki drugi neurološki simptomi. Zanimljivo je da su istraživanja pokazala da 50% novorođenčadi s glikemijom između 0,7 i 2,5 mmol/L i abnormalnim somatosenzornim potencijalima moždanog debla nije imalo kliničkih znakova hipoglikemije i da su se abnormalnosti povukle nakon primjene glukoze (4). Iz toga se može zaključiti da je hipoglikemiji, posebno u novorođenačkoj dobi nužno posvetiti posebnu pažnju.

Indikacije

za traženje hipoglikemije u krvi

S obzirom na važnost otkrivanja hipoglikemije, na njeno ponekad asimptomatsko postojanje i dostupnost pretrage, glukozu treba mjeriti u sve novorođenčadi. U zdravih ju je preporučljivo provjeriti bar jednom prije prvog obroka. U rizičnih to treba činiti mnogo češće. U rizičnu skupinu ulaze nedonoščad, nedostaščad, djeca majki dijabetičarki, novorođenčad s cijanotičnim srčanim greškama i hipoksijom drugih uzroka, djeca s hepatocelularnom lezijom, pothlađena djeca, novorođenčad s hemolitičnom bolešću zbog fetomaterne izoimunizacije i općenito sva teže bolesna djeca (1, 2). U djece nakon novorođenačke dobi indikacija je bilo koji simptom hipoglikemije ili poznata bolest udružena s hipoglikemijom. Kad

¹ Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet u Zagrebu
Klinika za pedijatriju

² Klinički bolnički centar Zagreb
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Ivo Barić
Klinički bolnički centar Zagreb
Zavod za genetiku i bolesti metabolizma
Referentni centar Ministarstva zdravstva
Republike Hrvatske za genetiku
i bolesti metabolizma u djece
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: ibaric@rebro.mef.hr

Tablica 1.

Laboratorijske pretrage u hipoglikemiji

Table 1

Laboratory investigations in hypoglycemia

Acidobazni status
Slobodne masne kiseline, ketonska tijela, ukupni i slobodni karnitin i profil acil-karnitina u plazmi (potonje uzeti na filter papir kao za Guthriejev test)
Aminokiseline u plazmi
Organske kiseline u urinu (prvi uzorak nakon hipoglikemije)
CRP, elektroliti (K, Na, Cl), ALT, trigliceridi, amonijak, kreatin kinaza, laktat, urat
Kortizol, hormon rasta, inzulin (drži se da bi inzulin trebao biti manji od 3 mU/L)
Razmotriti potrebu za toksikološkim analizama
Radi mogućih dodatnih analiza dobro je u ledu pohraniti uzorke urina i odvojene plazme.

se u kapilarnoj krvi izmjeri hipoglikemija, treba nalaz provjeriti i u uzorku venske krvi. Jedan od češćih nedostataka naprava za kapilarno mjerenje je za novorođenačku dob relativno visoka donja granica mjerljivog raspona, nerijetko oko 2 mmol/L. Takvo mjerenje je razumljivo neprimjereno za tu dob jer ne omogućava detekciju niskih vrijednosti u prvih par dana života niti točnu procjenu dubine hipoglikemije ni u drugim dobnim skupinama.

Klinička slika

Klinička slika hipoglikemije razlikuje se ovisno o dobi. Najčešći simptomi u novorođenčadi su u različitim kombinacijama: tremor, hipotonija, razdražljivost, konvulzije, tahipneja, apneja, cijanoza, somnolencija, koma, hipotermija i slabo sisanje. U starije djece vide se poremećaji ponašanja i različiti vegetativni simptomi (tahikardija, varijacije krvnog tlaka, preznojavaње, drhtanje). Hipoglikemija se ne mora uvijek očitovati i klinički. Jedan od razloga je i individualna raspoloživost alternativnih izvora energije (ketoni, laktat) što ovisi o vrsti bolesti, unosu hrane, građi tijela i drugim činiteljima.

Diferencijalna dijagnoza hipoglikemije

U novorođenačkoj dobi hipoglikemija je većinom prolazni metabolički poremećaj u djece iz gore navedenih rizičnih skupina u koje postoji posebna sklonost hipoglikemiji.

To ne znači da je i manje opasna. U manjeg dijela bolesnika u podlozi hipoglikemije je endokrinološki ili nasljedni metabolički poremećaj kojeg treba što prije otkriti kako bi se što ranije poduzelo primjereno liječenje. Na njega upućuje odsustvo drugih stečenih faktora rizika za hipoglikemiju, sklonost recidivima hipoglikemije i niz elemenata anamneze, statusa i ostalih laboratorijskih pretraga koji sugeriraju postojanje nasljedne metaboličke pogreške. U anamnezi važan putokaz može biti postojanje sličnih slučajeva u obitelji ili srodstvo roditelja. Od velike je važnosti javlja li se hipoglikemija ubrzo nakon obroka (npr. u fruktozemiji ili leucinskoj hipoglikemiji), nakon određenog razdoblja gladovanja (glikogenoze, poremećaji ketogeneze, poremećaji glukoneogeneze) ili u nepravilnom odnosu prema obrocima (većina slučajeva hiperinzulinizma) (5-8). Ako je vezana za obroke važna je vrsta hrane. U statusu hepatomegalija može sugerirati glikogenoze ili bolesti u kojima oštećenje jetre uzrokuje hipoglikemiju. Dječaci s manjkom hormona rasta mogu imati malo spolovilo, a u djevojčica s adrenogenitalnim sindromom spolovilo može biti dvosmisleno. Beckwith-Wiedemannov sindrom očituje se hepatomegalijom, omfalokelom, makroglosijom i karakterističnim zarezom na uski. Što se biokemijskog razvrstavanja hipoglikemija tiče optimalno je već u početku probati odrediti je li posrijedi (normo)ketotična (glikogenoze, organske acidurije, manjak kortizola, manjak hormona

rasta) ili hipoketotična hipoglikemija (poremećaji beta oksidacije masnih kiselina, karnitinskog ciklusa, ketogeneze u užem smislu, hiperinzulinizam) (5, 7-9). U tu svrhu provjera test-trakicom u urinu samo je orijentacija, a pouzdanije je određivanje omjera slobodnih masnih kiselina i ketonskih tijela u plazmi.

Ukoliko je uz hipoglikemiju povišen laktat u krvi u diferencijalnu dijagnozu ulaze poremećaji glukoneogeneze, jetrene glikogenoze, intolerancija fruktoze, neke organske acidurije i poremećaji respiratornog lanca. Osnovne pretrage koje treba učiniti u djeteta s hipoglikemijom navedene su u Tablici 1. Njihovi rezultati najinformativniji su ako je uzorak uzet u trenutku hipoglikemije odnosno metaboličke krize. Inače, mogu biti zbunjujući odnosno nepouzdaniji. Tako je mjerenje inzulina ili omjera slobodnih masnih kiselina prema ketonima kad nema hipoglikemije od male koristi.

Dobro je imati pripremljenu listu pretraga koje u trenutku hipoglikemije treba učiniti kao i odgovarajući pribor. Nakon tih početnih pretraga dolazi u obzir dopunska specifična metabolička obrada. Provokacijski testovi (npr. opterećenje fruktozom, leucinom ili uljem, gladovanje itd.) vrše se tek ako ispitivanja u "bazalnim" uvjetima nisu dala rezultata. S obzirom da se neke bolesti očituju hipoglikemijom samo nakon gladovanja, a novorođenče normalno jede vrlo često, u svrhu izbjegavanja neočekivanih hipoglikemičnih kriza kad dijete prvi put preskoči obrok (npr. noćni) preporučljivo je u svakog novorođenčeta koje je imalo hipoglikemiju kratko testirati podnošenje gladovanja tako da ga se prije otpusta uz pažljiv nadzor, kontrolu glukoze i infuziju fiziološke otopine pusti gladovati bar 6 sati.

Zbog spomenutih varijabilnosti neophodno je u svrhu postavljanja točne dijagnoze i optimalnog liječenja u svakog bolesnika vrlo kritično, individualno i fleksibilno procijeniti sve pojedinosti anamneze, statusa i laboratorijske obrade.

HIPERAMONIJEVIJA

Definicija

Hiperamonijemijom se smatra koncentracija amonijaka u plazmi iznad 110 $\mu\text{mol/L}$ u novorođenčadi i iznad 80 $\mu\text{mol/L}$ u starije djece. Budući da granice nisu sasvim jasne, često se kompromisno piše da koncentracija iznad 150 $\mu\text{mol/L}$ u novorođenčadi i 100 $\mu\text{mol/L}$ u starije djece svakako zahtijeva etiološku obradu (3, 6). U definiranju hiperamonijemije nezaobilazno pitanje je pouzdanost mjerenja koja je, uglavnom ovisno o predanalitičkim čimbenicima, u praksi često nedostatna i rezultira lažno visokim vrijednostima. Uzorak krvi treba uzimati iz arterije ili nepodvezane vene u epruvetu koja se odmah stavlja u ledenu vodu i unutar 20 minuta dostavlja u laboratorij. Tamo uzorak treba odmah centrifugirati i u odvojenoj plazmu što prije napraviti analizu. Po potrebi se odvojena plazma može duboko zamrznuti, no i nakon toga je dobro pretragu što prije dovršiti. Hemoliza i stajanje uzorka na sobnoj temperature može znatno povišiti koncentraciju amonijaka.

Opasnosti hiperamonijemije

Povišena koncentracija amonijaka u načelu je povezana s povišenom koncentracijom aminokiselina glutamina. Posljedica toga je edem astrocita, odnosno edem mozga sa svim poznatim štetnim učincima. Računa se da je u sve djece koja su u novorođenačkoj dobi imala značajniju hiperamonijemiju u trajanju duljem od dan ili dva velika vjerojatnost da su doživjela oštećenja mozga koja će se na različite način poslije očitovati neovisno o osnovnom uzroku. Iz toga je jasno da je preduvjet uspješnog ishoda bolesti što ranije prepoznavanje hiperamonijemije.

Indikacije za mjerenje amonijaka

Amonijak treba izmjeriti u svake osobe s nejasnim neurološkim simptomima (uključujući i smetnje ponašanja) ili nejasnim nepodnošenjem hrane, povraćanjem, nenapredovanjem u težini i sličnim simptomima. To također treba napraviti u sve djece s težom bolešću jetre ili stanjima za koja se zna da su udružena s hiperamonijemijom.

Klinička slika

Hiperamonijemija se klinički očituje u različitim kombinacijama promjenom ponašanja, dezorijentiranošću, poremećajem svijesti od somnolencije do kome, nepodnošenjem hrane, mučninom, povraćanjem i hiperventilacijom. U kasnijoj fazi mogući su i drugi neurološki simptomi i zatajenje vegetativnih funkcija. U iole poodmaklom stadiju često je narušeno opće stanje. Mogu dominirati i znaci osnovne bolesti. To nerijetko, posebno u novorođenčadi, onemogućuje kliničko razlikovanje posljedica hiperamonijemije od posljedica osnovne bolesti odnosno posljedica narušenog općeg stanja.

Diferencijalna dijagnoza

Etiološko razjašnjavanje hiperamonijemije mora početi što prije i odvijati se što žurnije, usporedno s mjerama suzbijanja hiperamonijemije i drugim liječenjem. Sve uzorke za pretrage treba uzeti na početku dijagnostičke obrade jer uzimanje u mirnoj fazi bolesti može otežati otkrivanje uzroka. Pretrage koje treba učiniti su acidobazni status, laktat, urea, kreatinin, ALT, protrombinsko vrijeme, glukoza u krvi, kreatin kinaza, organske kiseline u urinu (uključuje orotsku kiselinu), kvantitativnu analizu aminokiselina u plazmi i po potrebi urinu, ukupni i slobodni karnitin u plazmi, profil acil-karnitina, ketoni u urinu i po mogućnosti u plazmi zajedno sa slobodnim masnim kiselinama. Ove pretrage omogućuju otkrivanje bolesti praćenih hiperamonijemijom navedenih u Tablici 2.

HIPERLAKTATEMIJA

Definicija i problemi mjerenja

O gornjoj granici normalne koncentracije laktata u krvi ne može se govoriti ne uzimajući u obzir njegovu značajnu ovisnost o načinu i okolnostima uzimanja uzorka. U optimalnim uvjetima gornja granica u venskoj krvi je oko 1,8 mmol/L. Kako bi se ti uvjeti zadovoljili potrebno je krv uzimati bez podvezivanja vene, u ispitanika koji je bar pola sata mirovao i koji ima dobru tkivnu perfuziju. Krv

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnoza hiperamonijemije

Table 2

Differential diagnosis of hyperammonemia

Nasljedne metaboličke bolesti
Poremećaji ciklusa ureje
Organske acidurije
Poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina
Poremećaji karnitinskog ciklusa
Poremećaji ketogeneze u užem smislu
HHH - sindrom
HH - sindrom
Lizinurična intolerancija proteina
Manjak piruvat karboksilaze (neonatalni oblik)
Poremećaji respiratornog lanca
Druga stečena i prirođena stanja
Tranzitorna hiperamonijemija u novorođenčeta
Reyeov sindrom
Zatajenje jetre bez obzira na uzrok
Liječenje valproatom ili asparaginazom
Infekcije ureaza-pozitivnim bakterijama
Teška sistemska bolest, posebno novorođenčeta
Otvoreni duktus venozus
Rijetko, potpuna parenteralna prehrana dojenčadi

treba kapati u epruvetu s ledenom perklornom kiselinom da se postigne njihov omjer 1:1. Epruvetu je potrebno pola minute tresti, držati na hladnom 5 minuta i nakon toga u hladnom centrifugirati. Supernatant se do mjerenja drži smrznut. Obzirom da se u praksi nerijetko takav postupak ne provodi laktat je često lagano do umjereno viši od normalnog. Spomenuti postupak treba provesti i za mjerenje u likvoru. Kako je u mnogim nasljednim bolestima koje bi se među ostalim trebale prepoznati i po povišenoj koncentraciji laktata ona povišena samo blago ili intermitentno spomenute teškoće u mjerenju i pravilna interpretacija još više dobivaju na važnosti. Laktat može biti povišen u brojnim stanjima koja nemaju neposredne veze s metaboličkim bolestima. Među njima su slaba oksigenacija i perfuzija tkiva bez obzira na uzrok, sepsa, zatajenje jetre, pojačana

mišićna aktivnost (npr. zbog konvulzija), proljev i malapsorpcija sa stvaranjem d-laktata u crijevu te uzimanje nekih lijekova. U nejasnim slučajevima korisno je izmjeriti laktat više puta tijekom dana, posebno prije i nakon obroka, ili nakon opterećenja glukozom u kojem ne bi smio porasti za više od 20%. Sistemska acidoza (laktacidoza) obično nastaje kad laktat poraste iznad 6 do 7 mmol/L. Laktat u urinu ne prikazuje dobro stanje u cirkulaciji i ovisan je o varijabilnoj tubularnoj reapsorpciji, bubrežnom metabolizmu, bakterijama u urinu i drugim činiteljima (3, 6-8).

Indikacije za mjerenje laktata

Hiperlaktatemija zapravo predstavlja prvenstveno ogledalo poremećaja metabolizma piruvata, pa se može raditi primarno o dvije vrste poremećaja. Jedna su poremećaji glukoneogeneze (glikogenoza tipa 1, manjak fruktoza-1,6-difosfataze, manjak piruvat karboksilaze, manjak fosfoenolpiruvat karboksikinaze), a druga oksidacije tj. poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije (manjak piruvat dehidrogenaze, poremećaji Krebsovog ciklusa i respiratornog lanca). Laktat može biti povremeno povišen u još nekim poremećajima metabolizma šećera (glikogenoze tip 0, 3, 6 i 9), poremećajima metabolizma biotina, a sekundarno i u krizama organskih acidurija i poremećajima beta oksidacije masnih kiselina. Indikacije za mjerenje laktata su zato sva stanja u kojima postoji sumnja na navedene bolesti, posebno one koje se ne mogu dokazati drugim metodama (3, 6-8). Grubo bi se moglo pojednostaviti da su to sve nejasne hipoglikemije, nejasna hepatomegalija, nejasna neurološka simptomatologija i nerazjašnjena metabolička acidoza.

Diferencijalna dijagnoza i potrebne pretrage

U diferencijalnu dijagnozu ulaze sve u prethodnom odlomku navedene bolesti. O anamnezi, statusu i

rezultatima drugih pretraga ovisi koje će se od brojnih dopunskih pretraga odabrati. Hepatomegalija i sklonost hipoglikemiji upućuju prvenstveno na glikogenoze i poremećaje glukoneogeneze, a njihovo odsustvo i dominantno neurološka simptomatologija na poremećaje mitohondrijskog stvaranja energije. U prve grupe od koristi mogu biti još ispitivanje tolerancije gladovanja, mjerenje urata u krvi, glukagonski test, test opterećenja fruktozom, glukozom ili galaktozom, biopsija jetre i po potrebi analize DNA.

Za razjašnjavanje mitohondrijskih poremećaja stvaranja energije korisno može biti mjerenje piruvata i ketonskih tijela usporedno s laktatom (ako klinička slika nije posebno sugestivna na manjak piruvat dehidrogenaze ne treba mjeriti piruvat prije nego se uvjerimo da postoji povišeni laktat), mjerenje laktata u likvoru, analiza organskih kiselina u urinu, mjerenje aminokiselina u serumu kvantitativno, a po potrebi histološke, histokemijske i enzimatske analize zahvaćenog tkiva, što je obično mišić. Po potrebi se rade i analize DNA. Poremećaji metabolizma biotina se dokazuju analizom organskih kiselina i mjerenjem katalitičke aktivnosti enzima.

KETOZA

Definicija i način nastanka

Metilketoni (ketonska tijela) su 3-OH-butirat, acetoacetat i aceton. Potonji je hlapljiv, pa se u praksi mjere dva prvo navedena, koja se ujedno ponašaju kao organske kiseline. Ketonska tijela nastaju u jetri iz masnih kiselina i ketogenih aminokiselina. Masne kiseline su glavni izvor energije za vrijeme gladovanja, a ketogene aminokiseline u kataboličkim stanjima. Iskorištavanje ketonskih tijela događa se u ekstrahepatičkim tkivima. Blaže nakupljanje ketonskih tijela fiziološki je odgovor na gladovanje, povraćanje, produljene napore i ketogenu dijetu. Takva "fiziološka" ketoza ne bi smjela uzrokovati sistemska acidoza, niti smije biti praćena hipoglikemijom i/ili hiperlaktatemijom.

Nije jednostavno definirati što je prekomjerna ketoza. Koncentracija ketonskih tijela u plazmi (acetoacetat +

3-OH-butirat) jako varira, posebno ovisno o životnoj dobi i vremenu proteklom od prethodnog obroka, ali i o brojnim drugim činiteljima (zalihe glikogena, brzina bazalnog metabolizma i dr.) Zbog toga, pri ocjenjivanju koncentracije ketonskih tijela u plazmi treba uvijek uzeti u obzir kliničke okolnosti i druge biokemijske nalaze u trenutku mjerenja ketona. U orijentacijske svrhe može se prihvatiti koncentracija od 0,2 mmol/L kao gornja granica normalnog u sitom stanju (3, 7, 8). Kao ketoacidozu definiramo patološko stanje s prekomjernim nakupljanjem ketonskih tijela dovoljnim da izazove sistemska acidozu, što je obično kad njihova koncentracija dosegne 6 do 7 mmol/L.

Procjena stupnja ketoze. Postoji više metoda mjerenja ketona. U urinu se najčešće procjenjuju trakicom koja detektira uglavnom acetoacetat (aceton reagira vrlo slabo, a 3-OH-butirat ne reagira uopće). Zbog toga se trakicom u nekim stanjima s visokim omjerom 3-OH-butirat/acetoacetat (dijabetička ketoacidoza, trovanje alkoholom) ketoacidoza može podcijeniti. U krvi se ketoni najčešće mjere spektrofotometrijski. Vrlo korisne za praksu, posebno u hitnim slučajevima ili kad su potrebne češće kontrole, su spravice za kapilarno mjerenje.

Diferencijalna dijagnoza i preporučljiva laboratorijska obrada

Patološki uzroci prekomjerne ketoze su brojni. Obuhvaćaju intoksikacije (alkohol, salicilati), endokrine poremećaje (šećerna bolest, adrenokortikalna insuficijencija, manjak hormona rasta), nasljedne metaboličke bolesti (organske acidurije, mitohondriopatije, poremećaji glukoneogeneze, glikogenoze, poremećaji ketolize) i slabije definirana, ali relativno česta stanja kao što su ketotična hipoglikemija ili acetonemičko povraćanje. Za prepoznavanje uzroka prekomjerne ketoze neophodno je brižljivo procijeniti anamnezu (posebno pojedinosti prehrane), kliničku sliku i rezultate osnovnih laboratorijskih pretraga.

Početna laboratorijska evaluacija nejasne hiperketoze, koja se obično

detektira trakicom za urin, trebala bi uključivati: acidobazni status, glukozu, ketonska tijela, slobodne masne kiseline, laktat, piruvat, aminokiseline i elektrolite u krvi, organske kiseline u urinu te toksikološki skrining. Korisno je u ledu pohraniti 2 mL plazme i 10 mL urina za kasnije analize (hormoni, karnitin, acilkarnitin i dr.). Ako ove početne pretrage ne otkriju uzrok obično su indicirana višekratna mjerenja tijekom dana glukoze, ketona, slobodnih masnih kiselina i laktata, prije i 1 sat nakon jela. Ponekad je potrebno učiniti i dodatne testove (gladovanje, opterećenje leucinom) (1, 3, 5, 7, 8).

LITERATURA

1. Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. Školska knjiga. Zagreb, 2003; 129-92.
2. Green A, Morgan I. Neonatology & clinical biochemistry. ACB Venture Publications. London, 1993.
3. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolicum. Milupa & Schattauer. Stuttgart, 1999.
4. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. J Pediatr 1999; 134: 499-502.
5. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, ur. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2 izd. Springer, Berlin, 1996.
6. Hoffmann GF, Köhler M, Wagner L. Diagnostik angeborener Stoffwechselerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 1996; 144: 1376-94.
7. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Inherited metabolic diseases. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2002.
8. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill, 2001.
9. Blau N, Duran M, Blaskovics M, Gibson M, ur. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Springer-Verlag, Berlin, 2003.

Summary

BASIC METABOLIC TESTS: INDICATIONS AND EVALUATION

I. Barić, M. Ćuk, M. Maradin, K. Fumić

The topic is etiological and diagnostic point of view of deviations in results of some basic metabolic investigations in children (hypoglycemia, hyperammonemia, lactacidosis and ketosis). Problems related to definitions, indications for investigations, interpretation of the results and differential diagnosis, as well as guidelines for further procedure are discussed. Special concern was given to the neonatal period.

Descriptors: INBORN ERRORS OF METABOLISM, DIAGNOSTIC TESTS, HYPOGLYCEMIA, HYPERAMMONEMIA, LACTACIDOSIS, KETOSIS