

Suvremena laboratorijska dijagnostika i praćenje šećerne bolesti

Marinčić, Mihaela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:056642>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mihaela Marinčić

**Suvremena laboratorijska dijagnostika i praćenje
šećerne bolesti**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Roberte Petlevski.

Zahvaljujem se profesorici prof.dr.sc. Roberti Petlevski na mentorstvu i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Također zahvaljujem se obitelji, prijateljima i kolegama na podršci i pomoći tokom studiranja.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest.....	1
1.2. Dijagnoza šećerne bolesti	2
1.2.1. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa melitusa	2
1.3. Predijabetes i probir na šećernu bolest	3
1.4. Kontrola glikemije.....	4
1.5. Hipoglikemija.....	6
1.6. Glukoza u urinu	7
1.7. Ketonska tijela.....	7
1.8. Genetski markeri	8
1.9. Auto-antitijela.....	8
1.10. Albuminurija	8
1.11. Potencijalni analiti.....	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME	9
3. MATERIJALI I METODE	10
4. REZULTATI I RASPRAVA	11
4.1. HbA1c	11
4.2. Fruktozamin, glikirani albumin i 1,5-anhidroglucitol	15
4.3. Samokontrola glukoze u krvi	17
4.4. Kontinuirano praćenje glukoze	19
4.5. Nukleinske kiseline kao biomarker početka dijabetesa	25
4.6. Drugi mogući uzorci u praćenju i probiru dijabetesa	27
5. ZAKLJUČCI	29
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	30
7. LITERATURA	32
8. SAŽETAK/SUMMARY	37

1.UVOD

1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (lat. diabetes mellitus) označava grupu metaboličkih poremećaja čija je karakteristika pojava hiperglikemije ako se poremećaj ne regulira lijekovima. Hiperglikemija može biti posljedica poremećaja u inzulinskoj sekreciji, djelovanju inzulina ili oboje, dolazi i do poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masnih kiselina i proteina. Komplikacije bolesti uključuju retinopatiju, nefropatiju, neuropatiju i drugo. Uz to ljudi s dijabetesom imaju i povećan rizik kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, pretilosti, katarakte, erektilne disfunkcije, nealkoholne masne bolesti jetre.

Postoji više vrsta dijabetesa. Dijabetes tipa 1 je oblik dijabetesa kod kojeg dolazi do autoimunog uništenja β -stanica gušterače i posljedičnog nedostatka inzulina. Uobičajeno nastaje u djetinjstvu i ranoj odrasloj bobi. Dijabetes tipa 2 je najčešći oblik te se povezuje s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću. Dolazi do nepravilnog rada β -stanica gušterače i inzulinske rezistencije. Uz dijabetes tipa 1 i 2, postoje i hibridne forme dijabetesa i druge specifične vrste te dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći koji može biti dijabetes tipa 1 i 2 prvi puta dijagnosticiran u trudnoći ili gestacijski dijabetes melitus (Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019).

Dijabetes tipa 1 karakterizira nedovoljna proizvodnja inzulina i zahtijeva svakodnevnu primjenu inzulina. 9 milijuna ljudi je u 2017. imalo dijabetes tip 1. Većina njih živi u zemljama s visokim dohotkom. Simptomi uključuju prekomjerno izlučivanje urina (poliurija), žeđ (polidipsija), stalnu glad, gubitak težine, promjene vida i umor (www.who.int).

Više od 95% osoba s dijabetesom ima dijabetes tipa 2. Simptomi mogu biti slični onima kod dijabetesa tipa 1, ali su često manje izraženi. Zbog toga se bolest dijagnosticira i nekoliko godina nakon početka, nakon što su već nastale komplikacije. Donedavno se ovaj tip dijabetesa viđao samo kod odraslih, a sada se sve češće javlja i kod djece (www.who.int).

Prema svjetskim procjenama 537 milijuna ljudi boluje od dijabetesa u dobi od 20 do 79 godina, a procjenjuje se da će do 2045. broj porasti na 783 milijuna. Čak polovica oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu i ne prima liječenje. Osim toga 541 milijuna ljudi ima poremećenu toleranciju glukoze. Na svjetskoj razini troškovi za zdravstvenu zaštitu vezanu za dijabetes iznose 966 milijardi dolara (www.hzjz.hr). I uz visoke troškove, šećerna bolest je u 2019. bila 9. uzrok smrti (www.who.int). Godišnje nešto više od 6,7 milijuna ljudi umre zbog dijabetesa, a svaka treća osoba je mlađa od 60 godina. Prema podacima CroDiab Registra

osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2021. bilo 327785 osoba sa šećernom bolesti. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60 % oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. U 2021. je šećerna bolest bila 4. vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj s 4743 umrlih osoba (www.hzjz.hr).

1.2. Dijagnoza šećerne bolesti

Dijagnoza šećerne bolesti se postavlja se na temelju vrijednosti: 1) koncentracija glukoze u venskoj plazmi natašte $\geq 7,0$ mmol/L; 2) koncentracija glukoze u venskoj plazmi 2 sata nakon opterećenja glukozom $\geq 11,1$ mmol/L; ako su prisutni simptomi dijabetesa i ako je slučajna koncentracija glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L; 4) ako je vrijednost HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Ako bilo koja vrijednost zadovoljava kriteriji testiranje treba ponoviti za konačno postavljanje dijagnoze, testiranje se ne treba ponoviti ako pacijent ima koncentraciju glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L te simptome hiperglikemije. Natašte se definira kao nedostatak kalorijskog unosa najmanje 8 sati. Test opterećenja glukozom (oral glucose tolerance test, OGTT) je test u kojem se unosi 75 g bezvodne glukoze otopljene u vodi te se nakon 2 sata mjeri koncentracija glukoze u venskoj plazmi. Slučajna koncentracija se definira kao koncentracija u bilo koje doba dana bez obzira na vrijeme od prethodnog obroka. Klasični simptomi hiperglikemije uključuju poliuriju, polidipsiju i neobjašnjivi gubitak težine (Sacks i sur., 2011).

1.2.1. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa melitusa

U dijagnostici gestacijskog dijabetesa melitusa koriste se dvije strategije. Kod prve, „One step“, se izvodi OGTT sa 75-g te se mjeri glukoza u plazmi natašte, nakon jednog sata i nakon dva sata. Pretraga se provodi u 24-28 tjednu trudnoće kod žena koje nemaju dijabetes. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja ako je izmjerena vrijednost veća ili jednaka jednoj od sljedećih vrijednosti: glukoza natašte 5.1 mmol/L, nakon jednog sata 10.0 mmol/L, nakon dva sata 8.5 mmol/L. Druga strategija je „Two step“ kod koje je prvi korak test s opterećenjem glukoze u količini 50 g, nema mjerenja natašte već se glukoza u plazmi mjeri nakon jednog sata. Mjerenja se također vrše kod 24-28 tjedna trudnoće kod žena koje nemaju dijagnozu dijabetesa. Ako je vrijednost glukoze u plazmi nakon jednog sata od uzimanja glukoze $\geq 7,2$, 7.5, ili 7.8 mmol/L potrebno je napraviti drugi korak. U drugom koraku je potrebno napraviti OGTT sa 100 g s time da je potrebno napraviti i mjerenje glukoze natašte. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja ako su dvije ili više od sljedećih vrijednosti veće ili jednake od: koncentracija glukoze natašte 5.3 mmol/L, glukoza 1 sat nakon

opterećenja glukozom 10.0 mmol/L, nakon 2 sata 8.6 mmol/L, nakon 3 sata 7.8 mmol/L (American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes,2021).

1.3. Predijabetes i probir na šećernu bolest

Predijabetes je izraz koji se koristi za pojedince čije razine glukoze ne zadovoljavaju kriterije za dijabetes, ali su previsoke da bi se smatrale normalnima. Predijabetes se definira prisutnošću poremećene glukoze natašte i/ili poremećene tolerancije glukoze i/ili HbA1c 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol). Predijabetes predstavlja povećani rizik za dijabetes i kardiovaskularne bolesti (American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes,2021).

Stanje koje se naziva poremećena tolerancija glukoze (impaired glucose tolerance, IGT) označava koncentraciju glukoze u plazmi natašte ≥ 7 mmol/L odnosno koncentraciju glukoze u plazmi 2 sata nakon OGTT $\geq 7,8$ i $< 11,1$ mmol/L. IGT ukazuje na povećan rizik razvoja dijabetesa te se povezuje s mišićnom inzulinskom rezistencijom i poremećenom sekrecijom inzulina što dovodi do manje učinkovitog odlaganja glukoze u stanice za vrijeme OGTT. Poremećena glikemija natašte (impaired fasting glucose, IFG) je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (World Health Organization, WHO) određena koncentracijom glukoze u plazmi 6,1-6,9 mmol/l, dok je Američko udruženje za dijabetes (American Diabetes Association, ADA) definira koncentracijom 5,6-6,9 mmol/L. Kao i IGT, IFG označava rizik razvoja dijabetesa. Povezuje se s poremećenim izlučivanjem inzulina i poremećenom supresijom izlučivanja glukoze iz jetre (WHO-Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia).

Testiranje na predijabetes i dijabetes kod asimptomatskih osoba treba razmotriti kod osoba povećane tjelesne mase i pretilih ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) koji uz to imaju rizične čimbenike. Rizični čimbenici su rođaci prvog koljena s dijabetesom, povijest kardiovaskularnih bolesti, hipertenzija ($\geq 140/90$ mmHg ili terapija za hipertenziju), HDL kolesterol < 0.90 mmol/L i/ili trigliceridi > 2.82 mmol/L, žene s policističnim jajnicima, tjelesna neaktivnost, stanja koja se povezuju s inzulinskom rezistencijom, rasa/etnicitet. Pacijenti s predijabetesom se trebaju godišnje testirati, žene kojima je dijagnosticiran gestacijski dijabetes se trebaju testirati barem svake tri godine, za ostale pacijente bi testiranje trebalo započeti u dobi većoj od 45 godina. Ako su rezultati normalni, testiranje se ponavlja svake tri godine. Predijabetes i dijabetes tipa 2 predstavljaju teret i za pacijenta i za javnozdravstveni sustav te je rano dijagnosticiranje bolesti poželjno. Ipak, još nisu proveden klinička ispitivanja koja bi dokazala učinkovitost

takvog probira pacijenata (American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes,2021).

Tablica 1. Koncentracija glukoze u plazmi koja određuje dijabetes, poremećen toleranciju glukoze i poremećenu glikemiju natašte.

Dijabetes	
Glukoza u plazmi natašte	$\geq 7,0 \text{ mmol/l}$
Glukoza 2 sata nakon opterećenja glukozom	$\geq 11,1 \text{ mmol/l}$
Poremećena tolerancija glukoze	
Glukoza u plazmi natašte	$\geq 7,0 \text{ mmol/L}$
Glukoza 2 sata nakon opterećenja glukozom	7,8-11,1 mmol/L
Poremećena glikemija natašte	
Glukoza u plazmi natašte	6,1-6,9 mmol/l
Glukoza 2 sata nakon opterećenja glukozom	$< 7,8 \text{ mmol/l}$

1.4. Kontrola glikemije

Kontrola glikemije se vrši mjerenjem glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), samokontrolom glukoze u krvi (self-monitoring of blood glucose, SMBG) i kontinuiranim praćenjem glukoze (continuous glucose monitoring, CGM). HbA1c ukazuje na prosječnu glikemiju posljednja 3 mjeseca (American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetesd, 2021.). HbA1c se koristi kao pokazatelj prosječne glikemije i kao mjerilo rizika razvoja komplikacija dijabetesa. Preporuke za ciljnu vrijednost HbA1c se kreću od 6,5 do 7% s time da se vrijednost individualizira ovisno o stanju pacijenta (Sacks i sur., 2011). Ciljna vrijednost HbA1c $< 8\%$ je primjerena kod pacijenata s očekivanim kraćim životnim vijekom. HbA1c se mjeri barem dva puta godišnje kod pacijenata koji ostvaruju terapijske ciljeve i barem četiri puta godišnje i prema potrebi ako ne postižu terapijske ciljeve te ako se mijenja terapija (American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetesd, 2021.).

Prijenosni mjerači za mjerenje koncentracije glukoze u krvi koriste se: 1) u ustanovama za akutnu i kroničnu skrb, uključujući jedinice intenzivne njege; 2) u liječničkim ordinacijama; i 3) pacijenti kod kuće, na poslu i u školi što je poznato kao samokontrola glukoze u krvi. Preporuča se da se SMBG provodi ≥ 3 puta dnevno kod pacijenata koji koriste višestruke injekcije inzulina ili terapiju inzulinskom pumpom (Sacks i sur., 2011). Što podrazumijeva

testiranje kada je to prikladno na temelju njihovog režima davanja inzulina. To može uključivati testiranje tijekom gladovanja, prije obroka i međuobroka, prije spavanja, prije tjelovježbe, kada se sumnja na nisku glukozu u krvi, nakon liječenja niske glukoze u krvi do normoglikemije te prije i tijekom obavljanja kritičnih zadataka kao što je vožnja (American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021). Preporuča se da većina osoba s dijabetesom pokuša postići i održati koncentracije glukoze u krvi što je moguće bliže onima u osoba bez dijabetesa (Sacks i sur., 2011). Iako se samokontrola glukoze u krvi u bolesnika koji nemaju inzulin u terapiji nije pokazala klinički značajna u smanjenju HbA1c, ona može biti od pomoći kada se mijenja prehrana, tjelesna aktivnost i/ili lijekovi (osobito lijekovi koji mogu uzrokovati hipoglikemiju) (American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021). Kod mjerenja glukometrima uzorak je puna krv, ali je većina prijenosnih mjerača programirana za izvještavanje koncentracije glukoze u plazmi. Na rezultate mjerenja utječu hematokrit, nadmorska visina, temperatura i vlaga, hipotenzija, hipoksija, visoke koncentracije triglicerida te neki lijekovi (Sacks i sur., 2011). Interferirajuće tvari mogu biti mokraćna kiselina, galaktoza, ksiloza, paracetamol, L-dopa, askorbinska kiselina, ikodekstrin. Glukometri koji su na tržištu u Europi trebaju zadovoljavati standarde Internacionalne Organizacije za Standardizaciju (ISO) (ISO 15197:2013). Točnost samokontrole glukoze u krvi ovisi o instrumentu i korisniku, stoga je važno procijeniti tehniku mjerenja pacijenta. Ključno je da samo izvođenje SMBG ne snižava razinu glukoze u krvi. Da bi bile korisne, informacije moraju biti integrirane u kliničke planove i planove samoliječenja. Rezultati mjerenja glukometra koji se čine neskladnim s kliničkim stanjem pacijenta treba ponovno testirati ili ispitati u laboratoriju. Neki mjerači daju poruke o pogrešci ako je vjerojatno da su očitavanja mjerača lažna (American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021).

Uređaji za kontinuirano praćenje glukoze mjere glukozu u intersticijskoj tekućini (koja je u korelaciji s glukozom u plazmi, iako ponekad može zaostajati ako razine glukoze brzo rastu ili padaju). Rezultati koncentracije glukoze su vidljivi pacijentu i liječniku. Postoji više vrsta uređaja za kontinuirano praćenje glukoze. Uređaj kontinuirano mjeri glukozu te se rezultat mjerenja kontinuirano prikazuje (real –time continous glucose monitoring, rtCGM). Druga vrsta uređaja kontinuirano mjeri koncentraciju glukoze, ali se rezultat prikazuje samo kada pacijent očita rezultat pomoću čitača ili pametnog mobilnog telefona (intermittently scanned continous glucose monitoring, isCGM). Treća vrsta uređaja su profesionalni uređaji za kontinuirano praćenje glukoze (professional CGM) koje pacijenti koriste 7-14 dana kako bi se

uočila generalna kretanja glukoze kod pacijenta. Za rad nekih rtCGM uređaja je potrebna kalibracija, učestalost kalibracija ovisi o uređaju. Uz to, FDA za neke uređaje preporuča dodatno mjerenje glukometrom kada se donose terapijske odluke (American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021). Kada se glikemija procjenjuje iz vrijednosti dobivenih kontinuiranim praćenjem glukoze, ključna je vrijednost vrijeme u rasponu (postotak vremena u rasponu koncentracije glukoze 3.9–10.0 mmol/L) te vrijeme ispod raspona (postotak vremena kada je koncentracija glukoze <3.9 i <3.0 mmol/L) i iznad raspona (postotak vremena kada je koncentracija glukoze >10.0 mmol/L) koji su korisni parametri kod razmatranja terapije. Ciljna vrijednost vremena u rasponu je 70%, a vremena ispod raspona <4%. Kako bi se brojni podaci koje omogućava kontinuirano praćenje glukoze što bolje iskoristili podaci se prezentiraju u obliku ambulantnog profila glukoze (ambulatory glucose profile, AGP) koji omogućava bolju interpretaciju podataka (American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021).

Samokontrola glukoze u krvi i kontinuirano praćenje glukoze mogu biti korisni za usmjeravanje prehrane i tjelesne aktivnosti, sprječavanje hipoglikemije i doziranje lijekova. Iako je HbA1c trenutačno primarna mjera za upravljanje glukozom i vrijedan pokazatelj rizika za razvoj komplikacija dijabetesa, indikator upravljanja glukozom (glucose management indicator, GMI) zajedno s drugim parametrima kontinuiranog praćenja glukoze omogućuje personaliziraniji plan upravljanja dijabetesom (American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021).

1.5. Hipoglikemija

Hipoglikemija se dijeli na 3 razine. Prva razina hipoglikemije se definira koncentracijom glukoze u krvi <3.9 mmol/L, ali ≥ 3.0 mmol/L. Drugu razinu hipoglikemije predstavlja koncentracija glukoze u plazmi <3.0 mmol/L kod koje je potrebno hitno djelovati kako bi osoba izašla iz hipoglikemije. Treća razina hipoglikemije je definirana poremećenim mentalnim i/ili fizičkim statusom te zahtijeva pomoć druge osobe za oporavak. Simptomi hipoglikemije su drhtavost, razdražljivost, zbunjenost, tahikardija i glad. Hipoglikemija razine 3 može biti prepoznata ili neprepoznata i može napredovati do gubitka svijesti, napadaja, kome i smrti. Hipoglikemija se liječi primjenom brzodjelujuće glukoze ili glukagona (kada pacijent ne može ili ne želi oralno uzeti ugljikohidrate). Nakon što se glukoza vrati na normalnu razinu, pacijent bi trebao pojesti obrok ili međuobrok kako bi se spriječila ponovna hipoglikemija. Pacijenti bi trebali razumjeti situacije koje povećavaju rizik od hipoglikemije,

kao što su gladovanje radi pretraga, kada ne jedu obrok prema planu, tijekom i nakon konzumacije alkohola, tijekom i nakon intenzivne tjelovježbe te tijekom spavanja. Kod dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2 s teškim nedostatkom inzulina, nesvjesnost hipoglikemije (ili autonomno zatajenje povezano s hipoglikemijom) može ozbiljno ugroziti strogu kontrolu dijabetesa i kvalitetu života. Ovaj sindrom je karakteriziran nedostatnim proturegulacijskim otpuštanjem hormona, osobito u starijih odraslih osoba, i smanjenim autonomnim odgovorom (American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021.).

1.6. Glukoza u urinu

Polukvantitativni testovi glukoze u urinu su zamijenjeni SMBG te se koriste samo kada samokontrola nije dostupna ili kada je osoba odbija koristiti. Polukvantitativni testovi ne odražavaju koncentraciju glukoze u plazmi te ne daju informaciju o glukozi u plazmi koja je manja od 10 mmol/L (bubrežni prag za glukozu) također ne razlikuju euglikemiju i hipoglikemiju (Sacks i sur., 2011).

1.7. Ketonska tijela

Ketonska tijela su acetoacetat, aceton i β -hidroksimaslačna kiselina te nastaju kao produkti razgradnje slobodnih masnih kiselina. Mjerenje ketonskih tijela u urinu i krvi se koristi kao dodatno mjerenje u dijagnostici i praćenju dijabetičke ketoacidoze (DKA). Glavna ketonska tijela, β -hidroksimaslačna kiselina i acetoacetat, obično su prisutna u približno ekvimolarnim količinama. Aceton, obično prisutan u malim količinama, nastaje spontanom dekarboksilacijom acetoacetata. Ravnoteža između acetoacetata i β -hidroksimaslačne kiseline pomiče se prema stvaranju β -hidroksimaslačne kiseline u bilo kojem stanju koje mijenja redoks stanje jetrenih mitohondrija radi povećanja koncentracije NADH, kao što su hipoksija, gladovanje, metabolički poremećaji (uključujući DKA) i alkoholna ketoacidoza. Stoga metode ispitivanja ketona koje ne uključuju mjerenje β -hidroksimaslačne kiseline mogu pružiti pogrešne kliničke informacije podcjenjivanjem ukupne koncentracije ketonskih tijela. Takva je kolorimetrijska metoda s nitroprusidom kod koje acetoacetat i nitroprusid daju ljubičastu boju. Ta se metoda koristi u obliku trakica i tableta za mjerenje u urinu i krvi. Ako je među reagensima i glicin metoda mjeri i aceton. Mjerenje ketona u urinu se ne preporuča za dijagnosticiranje i praćenje dijabetičke ketoacidoze, mjerenje ketona u krvi reakcijom s nitroprusidom se preporuča kao dodatno mjerenje u dijagnostici, ali ne i za praćenje dijabetičke ketoacidoze (koncentracija acetoacetata i acetona može porasti kada koncentracija

β -hidroksimaslačne kiseline padne za vrijeme uspješne terapije). Mjerenje β -hidroksimaslačne kiseline u krvi se može koristiti za dijagnosticiranje i praćenje dijabetičke ketoacidoze (Sacks i sur., 2011).

1.8. Genetski markeri

Mjerenje genetskih markera trenutno nema vrijednost u dijagnostici i liječenju pacijenata s dijabetesom tipa 1. Kod određenih sindroma kao što je neonatalni dijabetes definiranje mutacija povezanih s dijabetesom može biti korisno. Kod dijabetesa tipa 2, rutinska genetska testiranja još nemaju ulogu (Sacks i sur., 2011).

1.9. Auto-antitijela

Testiranje na prisutnost autoantitijela na antigene beta stanica Langerhansovih otočića (Islet cell autoantibodies, ICA) se preporuča kada članovi obitelji žele donirati dio gušterače za transplantaciju, kada je pacijent u terminalnoj fazi dijabetesa tipa 1. Testiranje na ICA se ne preporuča za rutinsku dijagnostiku i praćenje dijabetesa, ali se može koristiti za klasifikaciju dijabetesa kod odraslih (Sacks i sur., 2011).

1.10 Albuminurija

Prisutnost albuminurije (prije mikroalbuminurija) predstavlja kardiovaskularni rizik te se razvoj povezuje s bubrežnom bolesti i povećanim rizikom progresije do terminalne bubrežne bolesti (end-stage renal disease). Rano otkrivanje albuminurije omogućuje ranije intervencije kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik i odgodio nastanak dijabetičke nefropatije. Testiranje na albuminuriju kod pacijenata bez kliničke proteinurije se preporuča provoditi jednom godišnje. S testiranjem treba započeti u pubertetu odnosno pet godina nakon dijagnoze dijabetesa tipa 1 ako je pacijent prošao pubertet. Kod dijabetesa tipa 2 godišnja testiranja treba započeti nakon postavljanja dijagnoze. Kako bi se postavila dijagnoza albuminurije dva od tri testa moraju pokazati povišene vrijednosti, testovi se provode u razmaku od 3-6 mjeseci. Kako bi se spriječio razvoj i prevenirala albuminurija potrebno je kontrolirati krvni tlak (uz inhibitore renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava), imati dobru kontrolu glikemije te terapiju za povišene lipide (Sacks i sur., 2011).

1.11. Potencijalni analiti

Kod većine pacijenata s dijabetesom nema uloge za rutinsko testiranje na inzulin, C-peptid ili proinzulin. Također testiranje na antitijela na inzulin još nije dio rutinske njege pacijenata s dijabetesom (Sacks i sur., 2011).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Dijabetes je bolest s velikim utjecajem kako na život pacijenta tako i na društvo. Kako bi kontrola bolesti bila uspješna važno je rano postavljanje dijagnoze i praćenje bolesti kako bi se spriječile akutne i kronične komplikacije. Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled dijagnostike i praćenja šećerne bolesti te se upoznati s prednostima i nedostacima pojedinih metoda. Uz to ukazati na nove vrijednosti koji se vežu uz novije metode praćenja dijabetesa.

3. MATERIJALI I METODE

Diplomski rad je teorijskog tipa te je istraživanje provedeno pregledom dostupne literature. Literatura je pretražena elektroničkim putem korištenjem baze podataka PubMed. U detaljnom pretraživanju baze podataka korištene su ključne riječi "diabetes mellitus", "monitoring", "diagnosis", "laboratory".

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. HbA1c

Hemoglobin A1c je standardni biomarker kontrole glikemije. Od 2010. osim za praćenje koristi se i u dijagnostici gdje vrijednost HbA1c $\geq 6,5\%$ označava diabetes. Prihvaćen je kao dijagnostički parametar jer ima prednosti naspram mjerenja glukoze. Ukazuje na rizik od komplikacija, manji je utjecaj biološke varijabilnosti, bolja analitička stabilnost, nije pod utjecajem akutnih stanja kao što su bolest i stres te se ne mjeri se natašte. Hemoglobin je metaloprotein u eritrocitima, sadrži željezo i služi za prijenos kisika. Protein je tetramerne strukture s dva para proteinskih lanaca, dva alfa globinska lanca i dva ne-alfa globinska lanca. Normalna molekula hemoglobina (HbA) kod odraslih se sastoji od dva alfa i dva beta lanca te čini oko 97% hemoglobina kod odraslih. Ostatak hemoglobina prolazi kroz posttranslacijske modifikacije, HbA1a, HbA1b, HbA1c. HbA1c je najzastupljeniji od njih. (Radin, 2013). Nastaje neenzimatski iz hemoglobina i glukoze. Nastanak ovisi o koncentraciji glukoze. Razina glikoziliranog hemoglobina ukazuje na prosječnu glikemiju u prethodnih 120 dana, koliki je životni vijek eritrocita. Pokazano je da na se na temelju HbA1c vrijednosti može predvidjeti razvoj komplikacija dijabetesa. Mjeriti se treba barem dva puta godišnje kod pacijenata koji imaju dobru kontrolu bolesti te češće kod onih koji ne postižu terapijske ciljeve ili mijenjaju terapiju (Kovacs, 2002). Smanjenje koncentracije HbA1c na 7% pokazuje značajno smanjenje stope kardiovaskularnih komplikacija dijabetesa i preporučuje se da se razina HbA1c kod pacijenata treba zadržati ispod 7% (točnije 6,5%) i 8% kod ljudi s određenim stanjima i bolestima (Jalali i sur., 2020).

Četiri najčešće korištene metode za mjerenje HbA1c su ionska izmjena tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti, borat afinitetna tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, imuno testovi, enzimatski testovi. Zbog različitih testova za mjerenje HbA1c i nedostatka standardizacije nije bilo moguće uspoređivati rezultate različitih mjerenja.

Nacionalni program za standardizaciju glikohemoglobina (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) osnovan je 1996. kako bi se rezultati HbA1c standardizirali prema onima iz DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) i UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) studija koje su utvrdile povezanost HbA1c i vaskularnih komplikacija. Kada se HbA1c mjeri u laboratoriju s NGSP certifikatom, promjena HbA1c od 0,5% se smatra statistički i klinički značajnom. Prema NGSP se rezultat izražava u postotku, a prema Internacionalnoj federaciji kliničke kemije i laboratorijske

medicine (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) izražava se u milimol HbA1c prema molu HbA. Novina je mjerenje HbA1c izvan laboratorija u npr. ordinaciji što daje brže rezultate te je potrebna manja količina krvi. Iako je pokazano da takva mjerenja imaju pozitivan utjecaj na HbA1c još nedostaju rezultati randomiziranih kliničkih istraživanja te je njihova točnost i preciznost upitna (Radin 2013). Takva mjerenja su korisna u praćenju pacijenata, ali i u probiru ponajviše u područjima gdje je otežan pristup laboratoriju. Za dijagnostiku je još uvijek potrebno mjerenje HbA1c u laboratoriju standardnim metodama (Berbudi i sur., 2020).

Rezultati mjerenja HbA1c mogu biti lažno povećana. Svako stanje koje produljuje život eritrocita ili je povezano sa smanjenom izmjenom crvenih krvnih stanica izlaže stanicu glukozi dulje vrijeme, što rezultira višim razinama HbA1c. Anemija zbog nedostatka željeza je stanje koje se povezuje s lažno povećanim vrijednostima HbA1c, dok terapija takvih stanja snižava HbA1c. Stanja koja su povezana s manjom zamjenom crvenih krvnih stanica i lažno povećanim vrijednostima HbA1c su anemije s nedostatkom vitamina B12 i folata te asplenija. Još nije utvrđeno kako nedavna transfuzija utječe na HbA1c te se tada rezultati ne mogu interpretirati. Teška hipertrigliceridemija (koncentracije > 19,77 mmol/L), teška hiperbilirubinemija (koncentracije > 342 μ mol/L) i uremija također mogu lažno povišiti HbA1c. Lijekovi i tvari koje mogu lažno povišiti vrijednosti HbA1c su otrovanje olovom, alkoholizam, salicilati, opiodi. Vitamin C može povećati vrijednost HbA1c kada se mjeri elektroforezom, a smanjiti kada se mjeri kromatografijom. Kod procjene pacijenata s dijabetesom koji ima neko od ovih stanja, treba se uzeti u obzir da HbA1c rezultat može biti lažno povišen i ne odražavati pacijentovu stvarnu razinu prosječne glikemije. Tada se prije promjene terapije može pratiti samokontrola glukoze ili izmjeriti alternativni parametar procjene glikemijske kontrole (Radin, 2013).

Slično, svako stanje koje skraćuje život eritrocita ili je povezano s povećanom zamjenom crvenih krvnih stanica skraćuje izloženost stanice glukozi, što rezultira nižim razinama HbA1c. Stanja kao što su akutni i kronični gubitak krvi, hemolitička anemija i splenomegalija. Pacijenti s terminalnom bubrežnom bolesti uglavnom imaju lažno niske vrijednosti HbA1c te se treba razmotriti mogućnost mjerenja alternativnih parametara. HbA1c ne daje pravu sliku glikemije za vrijeme trudnoće primarno zbog kraćeg životnog vijeka eritrocita sa 120 dana na 90 dana te zbog povećane proizvodnje eritropoetina. Za vrijeme trudnoće dijagnostika i probir dijabetesa se treba provoditi oralnim testom tolerancije glukoze, a praćenje samokontrolom koncentracije glukoze u krvi. Vitamin E, ribavirin i interferon alfa mogu lažno smanjiti vrijednosti HbA1c. Kod procjene pacijenta, ukoliko su prepoznata stanja

koja utječu na vrijednosti HbA1c, treba se procijeniti poklapaju li se vrijednosti s vrijednostima glukoze u krvi te se mogu mjeriti alternativni parametri za procjenu kontrole glikemije (Radin, 2013).

Varijante hemoglobina otežavaju interpretaciju vrijednosti HbA1c jer pacijenti imaju ili lažno veće ili lažno snižene vrijednosti HbA1c. Najpoznatije varijante su hemoglobin S i hemoglobin C. Hoće li vrijednost biti veća ili manja ovisi o varijanti, metodi mjerenja i testu koji se koristi. Općenito, mjerenje HbA1c nije pouzdano u bolesnika s homozigotnim varijantama hemoglobina (tj. HbS ili HbC), dok se mjerenje HbA1c može koristiti u bolesnika s heterozigotnim varijantama hemoglobina (tj. HbAS, HbAC) sve dok se koristi odgovarajući test. Na prisutnost varijante hemoglobina može se posumnjati u različitim situacijama, uključujući nesklad između samokontrole glukoze i izmjerenih vrijednosti HbA1c, rezultat HbA1c >15 %, značajno drugačiji rezultat HbA1c u odnosu na prethodnu vrijednost kada se koristila druga metoda za mjerenje HbA1c ili prisutnost anemije s abnormalnim indeksima crvenih krvnih zrnaca na kompletnoj krvnoj slici (Radin, 2013). Laboratoriji bi trebali birati metodu mjerenja ovisno o lokalno prisutnim varijantama hemoglobina. Kod HPLC metoda za mjerenje HbA1c razdvajanje se temelji na razlici u naboju te dolazi do interferencija s varijantama hemoglobina. Varijante hemoglobina imaju manji utjecaj kod imunokemijskih metoda (Lorenzo-Medina i sur., 2014).

Iako HbA1c ostaje referentni marker za procjenu kontrole glikemije i predviđanje rizika od razvoja dugoročnih komplikacija, on ima nekoliko ograničenja: HbA1c 1) daje samo prosječne razine glukoze u posljednja 2-3 mjeseca; 2) ne otkriva hipoglikemiju ili hiperglikemiju svakodnevno; 3) nepouzdana je mjera u bolesnika s anemijom, hemoglobinopatijama ili nedostatkom željeza i tijekom trudnoće; 4) ne odražava brze promjene u dnevnoj kontroli glukoze; i 5) ne pruža podatke o tome kako prilagoditi režim liječenja kada su razine HbA1c povišene. Stoga, iako se HbA1c pokazao iznimno vrijednim u liječenju pacijenata, vrijedna je mjera zdravlja populacije i ostaje validirani pokazatelj glikacije kao čimbenika rizika za komplikacije, nije toliko koristan za personalizirano praćenje dijabetesa (Danne i sur., 2017). Ako se HbA1c koristi za procjenu kontrole glikemije, neophodno je znati pacijentovu stvarnu srednju glukozu kako bi se razumjelo koliko je HbA1c dobar pokazatelj pacijentove kontrole glikemije. Poznavajući srednju vrijednost glukoze, procijenjeni HbA1c (eA1C) se može izračunati radi usporedbe s izmjerenim HbA1c. Procjena kontrole glikemije samo na temelju HbA1c je u biti primjena prosjeka populacije na pojedinca. Stoga, pacijentov profil kontinuiranog praćenja glukoze ima značajnu vrijednost za optimizaciju upravljanja dijabetesom (Beck i sur., 2017).

Svakodnevna samokontrola dijabetesa vrši se mjerenjem koncentracije kapilarne glukoze (miligrami po decilitru ili milimoli po litri). U istraživanju se pokušalo definirati matematički odnos između HbA1c i prosječne razine glukoze i odrediti je li moguće HbA1c izraziti kao prosječnu razinu glukoze u istim jedinicama koje se koriste u SMBG. Pokazano je da se HbA1c vrijednosti mogu izraziti kao procijenjena vrijednost prosječne razine glukoze za većinu pacijenata s dijabetesom tipa 1 i 2. Dobiven je linearni pravac odnosa HbA1c i prosječne koncentracije glukoze (eAG) $eAG_{\text{mmol/l}} = 1.5944 \times \text{HbA1c} - 2.594$ (Nathan i sur., 2008).

U studiji koja je istraživala odnos HbA1c i prosječne koncentracije glukoze kod djece s dijabetesom tipa 1 dobivena je jednadžba $\text{HbA1c} = 0.0494 \text{ MG} - 2\text{E}-14$ (MG-mean glucose, prosječna koncentracija glukoze u 5 dana) (Sayed i sur., 2018).

Zbog ključne uloge HbA1c u dijagnostici i praćenju dijabetesa važno je razumjeti promjene vrijednosti HbA1c ovisno o dobi kako bi se utvrdile granične i referentne vrijednosti. Iako su zabilježene razlike u vrijednostima HbA1c ovisno o dobi, kliničke smjernice to još uvijek ne uzimaju u obzir kod definiranja ciljnih vrijednosti. Iako je poznato da je kod starijih osoba veća prevalencija poremećaja tolerancije glukoze, poremećaja glukoze natašte i dijabetesa tipa 2, starenjem se mijenja i glikemija i kontrola metabolizma te studije pokazuju povećane vrijednosti HbA1c i kod starijih osoba bez dijabetesa. Kod starenja se mijenja i životni vijek eritrocita što utječe na vrijednosti HbA1c. U istraživanju su dobivene gornje granice vrijednosti HbA1c za dob 20-39 godina 6,0% (42,1 mmol/mol), za dob 40-59 godina 6,1% (43,2 mmol/mol) te za dob ≥ 60 godina 6,5% (47,5 mmol/mol). Potvrđena su prethodna opažanja povećanja vrijednosti HbA1c s dobi kod ljudi koji nemaju dijabetes. Povezanost je bila neovisna o BMI. Kada se ova povezanost ne uzima u obzir ljudi mogu imati neprimjerenu terapiju ili krivu dijagnozu (Masuch i sur., 2019).

Pandemija COVID-19 je nanijela brojne izazove na zdravstveni sustav. Jedan od odgovora na te izazove bio je povećana upotreba telemedicine. Telemedicina nije novost u liječenju dijabetesa. Kada se koristi u liječenju dijabetesa tipa 1, pokazalo se da je isplativa, povećava dolaske na zakazane preglede i poboljšava zadovoljstvo pacijenata. Također može poboljšati kliničke ishode kao što su HbA1c, krvni tlak i stopa događaja hipoglikemije. Ipak telemedicina nije bila široko prihvaćena, ali je upotreba za vrijeme pandemije bila neophodna. Metoda pomoću osušene krvi (dried blood spot, DBS) se pokazala kao metoda kojom se može pratiti kontrola glikemije odnosno HbA1c kod pedijatrijskih pacijenata s dijabetesom putem telemedicine (Roberts i sur., 2021).

4.2. Fruktozamin, glikirani albumin i 1,5-anhidroglucitol

Kada HbA1c ne može točno odraziti kontrolu glikemije poželjno je koristiti alternativne parametre kao što su fruktozamin, glikirani albumin, 1,5-anhidroglucitol i kontinuirano praćenje glukoze (Radin, 2013). Njihov je cilj prevladati nedostatke HbA1c, dati dodatne informacije o kratkoročnoj kontroli glukoze, pomoći u prepoznavanju rizika dijabetesa i komplikacija (Parrinello i Salvin, 2014).

Fruktozamin i glikirani albumin nastaju neenzimatskim procesom vezanja glukoze na serumske proteine. Kod stanja visoke koncentracije glukoze, kao što je dijabetes, serumski proteini su izloženi većoj koncentraciji glukoze te dolazi do povećane glikozilacije. Mjerenje fruktozamina mjeri ukupne glikozilirane serumske proteine dok test glikoziliranog albumina mjeri samo glikozilirani albumin od ukupne koncentracije albumina. Obzirom da imaju kraće poluvrijeme života, reflektiraju prosječnu glikemiju otprilike posljednjih dva do tri tjedna (Parrinello i Salvin, 2014).

Mjerenje fruktozamina se odnosi na mjerenje produkta reakcije šećera i proteina odnosno glukoze i proteina plazme. Ukazuje na kontrolu glikemije prethodna dva do tri tjedna odnosno ukazuje na nedavne promjene kontrole glikemije. Ako pacijent ima hipoproteinemiju/hipoalbuminemiju kao kod nefrotskog sindroma ili tešku bolest jetre vrijednosti mogu biti lažno snižene. Interferencije uključuju i uremiju, lipemiju i askorbinsku kiselinu. Zbog ovih ograničenja, fruktozamin se ne smatra zamjenom za HbA1c. Njegova korist kao mjera kontrole glikemije rezervirana je za slučajeve kada HbA1c može biti netočan ili za procjenu nedavnih promjena u kontroli glikemije (Radin, 2013).

Glikirani albumin je produkt glikozilacije albumina i koristan je biomarker kod stanja kada HbA1c nije primjenjiv kao što je kronično zatajenje bubrega, gestacijski dijabetes, komplikacije kod dijalize, hemoragije, nedavne transfuzije, hemolitička anemija, varijante hemoglobina. Nadalje, kod pacijenata s lošom kontrolom dijabetesa i postprandijalnom hiperglikemijom kako bi se kontrolirale fluktuacije glukoze u kraćem periodu. Također kod praćenja odgovora na terapiju i otkrivanja predijabetesa i kada je koncentracija glukoze normalna. U nekim specifičnim patološkim stanjima, osobito onima koje karakteriziraju promjene u metabolizmu albumina (npr. s povećanim metabolizmom albumina, kao što je nefrotski sindrom i hipertireoza), vrijednost glikiranog albumina može podcijeniti stvarnu vrijednost glikemije. Naime, u bolesnika s bubrežnom bolešću vrijednost glikiranog albumina je pouzdana ako koncentracija albumina u mokraći ne prelazi 3,5 g/24 h. Druge promjene glikiranog albumina zbog kronične upale mogu se uočiti kod pušača, u bolesnika s nealkoholnom bolešću jetre, hipertrigliceridemijom i hiperuricemijom. S druge strane, u svim

stanjima u kojima je metabolizam albumina smanjen (kao što su ciroza i hipotireoza), razine glikiranog albumina su veće od realne srednje glikemije i pokazuju ograničenja u praćenju glikemijskog statusa zbog smanjene sinteze albumina. Iako literaturni dokazi podupiru upotrebu glikiranog albumina kao pouzdanog biomarkera za procjenu glikemijskog statusa, ne postoji konsenzus o vrijednostima koje bi se koristile za različita klinička stanja (Giglio i sur., 2020).

HbA1c ne može vjerno prikazati koncentraciju glukoze u plazmi kod pacijenata s aplastičnom anemijom (AA) ili aplastičnom anemijom i dijabetesom tipa 2 (AA+DT2). Rezultati su pokazali da glikirani albumin nije pod utjecajem anemije te bi mogao biti indikator kontrole glukoze kod pacijenata s AA+DT2. Ograničenje glikiranog albumina je da je pod utjecajem razine albumina, brzine metabolizma albumina te kod stanja kod kojih je struktura i poluvijek albumina promijenjen. Daljnja istraživanja potrebna za potvrdu korištenja glikiranog albumina u praćenju kontrole glukoze kod pacijenata s AA+DT2 (Suo i sur., 2020).

Kada se procjenjuje kontrola glikemije pomoću glikiranog albumina, stvarna razina glukoze u plazmi može biti podcijenjena u pretilih pacijenata ili pacijenata s centralnom pretilošću. U bolesnika koji imaju odgovarajući indeks tjelesne mase, ali povišen sadržaj tjelesne masti, glikirani albumin također može biti niži od stvarne razine glukoze u plazmi. Učinci pretilosti i tjelesne masti na glikirani albumin se trebaju razmotriti kada se glikirani albumin koristi kao pokazatelj kontrole glikemije (Wang i sur., 2012).

1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) je monosaharid koji se uglavnom unosi hranom. Ukazuje na glikemiju posljednjih dva do 14 dana. Kod normalnih koncentracija glukoze gotovo 100% se reapsorbira iz renalnih tubula. Kod visoke koncentracije glukoze (~8,9-10 mmol/L) glukoza kompetitivno inhibira reapsorpciju 1,5-AG te se 1,5-AG izlučuje urinom što mu smanjuje koncentraciju u krvi (Parinello i Salvin, 2014). Na ovaj test utječe bubrežna hemodinamika i može biti nepouzdan pokazatelj glikemije kod zatajenja bubrega (lažno visoka vrijednost), trudnoće (lažno niska vrijednost) ili kronične teške bolesti jetre (Radin, 2013).

U slučajevima kada je testiranje HbA1c problematično, fruktozamin i glikozilirani albumin bi mogli biti zamjena. Međutim još nema kliničkih graničnih vrijednosti te testovi još nisu standardizirani. Radi se i na razvoju jednadžbi pomoću kojih bi se na temelju vrijednosti glikiranog albumina i fruktozamina procijenila vrijednost HbA1c odnosno ekvivalent HbA1c. Studije ukazuju da su vrijednosti glikiranog albumina od 16 do 22% te vrijednosti fruktozamina oko 312 μ mol/L ekvivalentne HbA1c 7%. Ipak najveća korist bi bila koristiti ove markere kao dopunu u kontroli glikemije, ne kao zamjenu. Fruktozamin i glikirani albumin mogu pomoći u identifikaciji osoba s rizikom razvoja dijabetesa te za procjenu

odgovora na intervencije za snižavanje glukoze. Ipak još ima nepoznanica te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo prognostičku vrijednost, granične vrijednosti te poboljšavaju li uistinu skrb i ishode bolesti (Parrinello i Salvin, 2014).

4.3. Samokontrola glukoze u krvi

Poznavanje koncentracije glukoze u plazmi ili krvi koriste pacijenti kojima je potreban inzulin, osobito oni s dijabetesom tipa 1, kao pomoć pri određivanju odgovarajućih doza inzulina u različito doba dana. Bolesnici prilagođavaju količinu inzulina prema koncentraciji glukoze u plazmi ili krvi. Gotovo svi mjerači glukoze koriste trake koje sadrže enzime, kao što su glukoza oksidaza ili glukoza dehidrogenaza. Kap pune krvi nanese se na traku koja sadrži sve reagense potrebne za analizu. Neki mjerači imaju poroznu membranu koja odvaja eritrocite, a analiza se provodi na dobivenoj plazmi. Proizvođači tvrde da je raspon koncentracije koji se može izmjeriti čak 33,3 mmol/L, npr. 0–33,3 mmol/L (Sacks i sur., 2011).

Točnost uređaja za mjerenje glukoze u krvi se obično procjenjuje prema Smjernicama Međunarodne organizacije za standardizaciju (ISO). Minimalni prihvatljivi zahtjevi za točnost sustava za mjerenje glukoze u krvi je da se $\geq 95\%$ rezultata mjerača glukoze ne smije razlikovati više od $\pm 0,8 \text{ mmol/L}$ od referentne metode pri koncentracijama glukoze $< 5,6 \text{ mmol/L}$ i $\pm 15\%$ pri koncentracijama glukoze $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$. Nadalje, određeno je da $> 99\%$ izmjerenih vrijednosti glukoze mora pasti u zone A i B mreže konsenzusnih pogrešaka (Hasslacher i sur., 2014). Samokontrola glukoze u krvi je sastavni dio skrbi pacijenata s dijabetesom posebno onih na terapiji inzulinom stoga je iznimno važno da su mjerenja pouzdana, točna i jednostavna. Razlozi pogrešaka su mnogi, a neki od njih su problemi s trakicama, okolišni čimbenici, kemijske interferencije (druge tvari u krvi, hematokrit), pogreške od strane osobe koja izvršava mjerenje. Jedna od značajki uređaja je volumen krvi koji je potreban za mjerenje. Razvojem tehnologija smanjivao se i potreban volumen te je sada potrebno 1 μl ili manje ovisno o različitim uređajima. Kod pravilnog uboda prsta dobiva se i više nego dovoljno krvi za mjerenje te bi u protivnom uređaji trebali alarmirati korisnika da je volumen uzorka nedovoljan za mjerenje. Manji volumen uzorka može biti rezultat okolišnih uvjeta, smanjenog kapilarnog toka krvi, nedovoljno dubokog uboda. Nedovoljan volumen uzorka predstavlja potencijalni izvor netočnosti i pogreške u samokontroli glukoze u krvi bolesnika. Stoga je potrebno educirati pacijente kako pravilno koristiti uređaje za samokontrolu dijabetesa (Pfützner i sur, 2013). Vrijednost hematokrita utječe na rad prijenosnih glukometara te je pogotovo kod ekstremnih vrijednosti hematokrita nužno

prepoznati potrebu za mjerenjem koncentracije glukoze u krvi pomoću laboratorijskih metoda (Daves i sur., 2011). Uređaji bi se trebali koristiti kada su vrijednosti hematokrita unutar specifičnog raspona vrijednosti, 30-50%. Međutim, uređaji se često koriste i kada je hematokrit izvan referentnih vrijednosti. Vrijednosti hematokrita mogu biti izvan normalnog intervala zbog životnog stila (pušenje, duge tjelovježbe), okolišnih čimbenika (visoke nadmorske visine, sezonske promjene), dobi, bolesti, stanja povezanih s lijekovima (hematološki poremećaji, hipermenoreja, trudnoća, bubrežne bolesti). Iako se zna da hematokrit utječe na točnost mjerenja glukometara, u praksi se taj utjecaj podcjenjuje jer se smatra da je vrijednost hematokrita u normalnoj populaciji pacijenata relativno stalna s vrijednosti 40-45%. Ipak studije pokazuju da se vrijednosti hematokrita mogu kretati i od 20 do 60% kod pacijenata te od 10-70% kod hospitaliziranih pacijenata. Vrijednosti hematokrita niže od normalnih ($<30\%$ do $<35\%$) rezultiraju većim koncentracijama glukoze od glukoze izmjerene u laboratoriju, vrijednosti hematokrita više od normalnih ($>45\%$) rezultiraju manjim koncentracijama glukoze od koncentracije glukoze izmjerene u laboratoriju. Utjecaj hematokrita na točnost uređaja se može popraviti tehnologijom uređaja odnosno dodatnim mjerenjem hematokrita i korištenjem korekcijskog faktora ili korištenjem jednadžbi koje ispravljaju signal prije konačnog rezultata (Ramljak i sur., 2013).

Samokontrola koncentracije glukoze u krvi se pokazala učinkovitom u kontroli dijabetesa tipa 1, ali još nije utvrđena definitivna učinkovitost kod pacijenata s dijabetesom tip 2 koji nisu na terapiji inzulinom. Meta analiza iz 2016. je pokazala da samokontrola koncentracije glukoze u krvi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji nisu na terapiji inzulinom dovodi do smanjenja vrijednosti HbA1c kratkoročno (≤ 6 mjeseci) i dugoročno (≥ 12 mjeseci) i to neovisno o trajanju dijabetesa. Također kontrola dijabetesa je bila bolja neovisno o početnoj vrijednosti HbA1c s time da je samokontrola učinkovitija kod vrijednosti HbA1c $< 8\%$ nego kod HbA1c $\geq 8\%$ (Zhu i sur., 2016).

Point-of-care testiranje (POCT) je mjerenje na mjestu brige o pacijentu, tehnika koja se koristi izvan laboratorija, uz krevet pacijenta, testiranje provodi medicinsko osoblje, pacijenti i obitelj. Budući da je jednostavno za korištenje i daje brze rezultate, može ubrzati donošenje kliničkih odluka i poboljšati prognozu pacijenata. Najrašireniji POCT sustav je za mjerenje glukoze u krvi. POCT sustav može koristiti samo kao probirni test ili dopunska hitna mjera središnjem laboratoriju, a ne kao standardni test za postavljanje dijagnoze. Ako se POCT sustav koristi za ispitivanje preniskih ili previsokih koncentracija glukoze u krvi u kliničkoj dijagnostici, može dovesti do pogreške. POCT sustav treba uspoređivati sa središnjim

laboratorijem i redovito ga kalibrirati kako bi se poboljšala točnost rezultata (Wei i sur., 2017).

Nepreciznost rezultata, zajedno sa značajnim razlikama među mjeračima, onemogućuje korištenje mjerača glukoze za dijagnosticiranje dijabetesa i ograničava njihovu korisnost u probiru dijabetesa. Samokontrola koncentracije glukoze u plazmi se preporuča svim bolesnicima s dijabetesom koji se liječe inzulinom. U bolesnika s dijabetesom tipa 2 liječenih dijetom i oralnim lijekovima, samokontrola koncentracije glukoze u plazmi može pomoći u postizanju bolje kontrole, osobito kada se terapija započne ili promijeni. Podaci su, međutim, nedostatni za poboljšanje zdravstvenih ishoda. Uloga samokontrole koncentracije glukoze u plazmi kod bolesnika sa stabilnim dijabetesom tipa 2 kontroliranim samo dijetom nije poznata. Bolesnike treba poučiti o pravilnoj upotrebi mjerača glukoze, uključujući kontrolu kvalitete. Usporedbu između koncentracije glukoze u plazme dobivene mjeračima glukoze i istodobne laboratorijske analize glukoze treba provoditi u redovitim intervalima (Sacks i sur., 2011).

4.4. Kontinuirano praćenje glukoze

Mjerenje glukoze je ključno za učinkovitu kontrolu dijabetesa. Iako je mjerenje vrijednosti HbA1c standardna metoda za procjenu kontrole glikemije ona ne pokazuje fluktuacije glukoze kroz vrijeme koje mogu dovesti do hipoglikemije i hiperglikemije koje su povezane s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama. Nadalje, iako samokontrola glukoze u krvi dovodi do bolje kontrole glikemije i kod pacijenata na terapiji inzulinom i kod onih koji nisu na terapiji inzulinom one ne može predvidjeti i upozoriti na hipoglikemiju (Danne i sur., 2017). Uzimanje uzorka krvi više puta dnevno oduzima vrijeme, nepraktično je i bolno te može dovesti do neredovitog mjerenja. Nadalje, pošto pacijenti sami bilježe izmjerene vrijednosti, podaci mogu biti namjerno ili slučajno pogrešni. Osim toga potrebno je pacijente naučiti koristiti glukometar te kontrolirati njihovu tehniku mjerenja kako bi sami na temelju ispravnih vrijednosti mogli prilagoditi terapiju. Uz to samokontrolom glukoze se dobiva samo jedna vrijednost glukoze u vrijeme mjerenja iz koje ne znamo kretanja koncentracije glukoze u vremenu (Ajjan i sur., 2019). Na te nedostatke može odgovoriti kontinuirano praćenje glukoze. Kontinuiranim praćenjem glukoze (continuous glucose monitoring, CGM) mjeri se koncentracija glukoze u intersticijskoj tekućini u stvarnom vremenu. Prati se vrijeme provedeno u određenom rasponu koncentracija glukoze (time in range, TIR). Također, određeni uređaji mogu upozoriti korisnika na trendove kretanja koncentracije glukoze prema hipoglikemiji ili hiperglikemiji. Uređaji za kontinuirano praćenje glukoze mogu pratiti

glukozu u gotovo stvarnom vremenu (real-time CGM, rtCGM) ili mogu pokazivati koncentraciju glukoze kada se senzor uređaja skenira čitačem (intermittently viewd CGM, iCGM). Kontinuirano praćenje glukoze se može koristiti u kombinaciji s mjerenjem HbA1c za praćenje dijabetesa kod svih pacijenata s dijabetesom tipa 1 i kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji su na intenzivnoj terapiji inzulinom, a ne postižu terapijske ciljeve. Važno je educirati pacijente kako koristiti uređaji i interpretirati podatke dobivene mjerenjem (Danne i sur., 2017).

Pomoću CGM se može pratiti dnevne profile kretanja glukoze, trenutno daje informaciju o utjecaju promjene terapije ili promjene životnih navika. Neke od poteškoća su da kako bi bilo učinkovito, CGM se treba redovito koristiti, može dovesti do anksioznosti, zakašnjelo registrira promjene glukoze kod dinamičnih situacija te može uzrokovati alergije. Sve veći broj ljudi koristi CGM međutim iskorištavanje podataka CGM u praksi je još uvijek malo. To može biti rezultat nedostatka postavljenih ciljnih vrijednosti prema kojima bi pacijenti i zdravstveni radnici trebali težiti. U veljači 2019. je održan ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) kongres s ciljem definiranja ciljnih vrijednosti za interpretaciju podataka koji se dobivaju kontinuiranim praćenjem glukoze. Odabrano je 10 vrijednosti za koje se smatra da bi bile najkorisnije u kliničkoj praksi. Koliko se dana nosio uređaj za CGM s time da je optimalno 14 dana. Zatim koliko je vremena, u postocima, uređaj bio aktivan za vrijeme nošenja, optimalno >70%. Također srednja vrijednost glukoze, indikator kontrole glukoze (glucose management indicator, GMI), glikemijska varijabilnost (%CV, koeficijent varijacije) čija je ciljna vrijednost $\leq 36\%$. Vrijednosti kojima se daje posebna važnost je vrijeme u rasponu (time in range). Prema specifičnim potrebama se definira ciljni raspon vrijednosti glukoze te se u postocima ili satima i minutama izražava vrijeme koje je provedeno u određenom rasponu. Mjerni se vrijeme u ciljnom rasponu (time in range, TIR), vrijeme ispod ciljnog raspona (time below range, TBR), vrijeme iznad ciljnog raspona (time above range, TAR). Cilj je povećati vrijeme u ciljnom rasponu glukoze, a smanjiti vrijeme izvan tog raspona. Granične vrijednosti ciljnog raspona za dijabetes tipa 1 i dijabetes tipa 2 su 3,9-10,0 mmol/L, a za trudnice 3,5-7,8 mmol/L, unutar tog raspona bi trebalo biti >70% vremena odnosno >16 h i 48 min. Vrijeme u rasponu se koristi u praćenju bolesti jer pokazuje korelaciju s komplikacijama dijabetesa, vrijednostima HbA1c. Za vrijeme u rasponu 70% i 50 %, vrijednost HbA1c je oko 7% odnosno 8%. Također za povećanje TIR od 10% HbA1c se smanji za 0,5%. Podaci se moraju prezentirati ambulantnim profilom glukoze (ambulatory glucose profile, AGP) koji vizualno pokazuje podatke dobivene mjerenjem (Battelino i sur.,

2019). Postizanje preporučenog raspona 3,9-10 mmol/L raspona kod djece i adolescenata je teško. U istraživanju kod djece i adolescenata s dijabetesom tipa 1 u Japanu je vrijeme u rasponu bilo 50,7% (HbA1c 7,4%) s velikim interindividualnim varijacijama (23-75%). Vrijeme iznad raspona 37,5%, vrijeme ispod raspona 11,8% dok je preporučeno manje od 5%. Pokazano je da je srednja vrijednost vremena u rasponu obrnuto proporcionalna srednjoj vrijednosti HbA1c. U istom istraživanju je HbA1c 7,0% odgovaralo vremenu u rasponu 55,1%, a vrijeme u rasponu 70% je odgovaralo HbA1c 6,1%. Uz to vrijeme iznad raspona 32,2% je odgovaralo vrijednosti HbA1c 7,0%. Što znači da je postizanje optimalnog vremena u rasponu 70% teško kod djece i adolescenata u Japanu usprkos optimalnim vrijednostima HbA1c. Vrijednosti parametara dobivenih kontinuiranim praćenjem glukoze trebaju biti individualizirane pojedinom pacijentu (Urakami i sur., 2020).

Pojam glikemijska varijabilnost se odnosi na oscilacije koncentracije glukoze u krvi. Obično se definira mjerenjem fluktuacija glukoze ili drugih parametara u određenom periodu (unutar jednog dana, nekoliko dana ili duži period). Unatoč kliničkom značaju još nije postignut dogovor o optimalnoj metodi za karakterizaciju glikemijske varijabilnosti. Dugoročna glikemijska varijabilnost se odnosi na vrijednosti HbA1c, glukoze natašte i postprandijalne glukoze odnosno mjerenje standardne devijacije i koeficijenta varijacije kod redovitih kontrola. Kratkoročna glikemijska varijabilnost se odnosi na nagle i brze promjene glukoze unutar jednog ili nekoliko dana. Mjeri se samokontrolom glukoze odnosno sve više kontinuiranim mjerenjem glukoze. Izražava se različitim vrijednostima kao što su standardna devijacija i koeficijent varijacije, srednja amplituda varijacije glukoze (Zhou i sur., 2020). Koeficijent varijacije je mjera kratkotrajne dnevne varijacije gdje vrijednost od <36% označava stabilnost, a $\geq 36\%$ nestabilnost s povećanim rizikom hipoglikemije (Ajjan i sur., 2019). Sve je više dokaza da je glikemijska varijabilnost klinički značajan glikemijski pokazatelj te ima učinak na štetne kliničke ishode, uključujući dijabetičke makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije, hipoglikemiju i smrtnost (Zhou i sur., 2020). Veća glikemijska varijabilnost se povezuje s nepovoljnim kliničkim ishodima te je smanjenje glikemijske varijabilnosti terapijski cilj. Kontinuirano praćenje glukoze daje sveobuhvatan pregled glikemijske varijabilnosti te omogućava da se fluktuacije glukoze povežu s određenim događajima kao što su obrok, tjelovježba, spavanje, unos lijekova (Ajjan i sur., 2019). Međutim još nisu poznati mehanizmi koji povezuju glikemijsku varijabilnost i komplikacije. Potrebno je jasno definirati glikemijsku varijabilnost, poduzeti mjere koje će popraviti glikemijsku varijabilnost kao npr. lijekovi, prehrana i tjelovježba kako bi se popravila kontrola i upravljanje dijabetesom (Zhou i sur., 2020).

Iz podataka kontinuiranog praćenja glukoze u trajanju 10 do 14 dana može se dobiti reprezentativna srednja vrijednost glukoze iz koje se pomoću formule može izračunati procijenjeni HbA1c (estimated eA1c). Cilj procijenjenog HbA1c je da daje približnu vrijednost laboratorijski izmjerenog HbA1c. Iako mnogi eA1C smatraju korisnim pokazateljem, može doći do zbunjenosti kada se eA1C iz kontinuiranog praćenja glukoze ne poklapa s laboratorijski izmjerenim HbA1c. Također ime eA1C daje naslutiti da je u direktnoj povezanosti s HbA1c što nije slučaj. Zato se javila potreba za promjenom naziva eA1C u pokazatelj upravljanja glukozom (glucose management indicator, GMI). Novi termin treba odgovoriti na nedostatke eA1C, ali i prenijeti važnost procijene HbA1c iz srednje vrijednosti glukoze u kontroli dijabetesa. GMI se računa iz formule izvedene iz regresijskog pravca čije su točke definirane srednjom vrijednosti glukoze mjerene kontinuiranim praćenjem glukoze na x-osi i HbA1c vrijednosti mjerene u laboratoriju na y-osi. Formula koja je dobivena uzimajući u obzir 4 randomizirane studije je $GMI (mmol/mol) = 12.71 + 4.70587 \times [srednja\ glukoza\ u\ mmol/L]$. Formule se mogu koristiti za izračun GMI iz srednje vrijednosti glukoze izmjerene kontinuiranim praćenjem glukoze kada se uređaj nosio 10-14 dana. GMI će biti veći od HbA1c za vrijeme kratkotrajne akutne epizode hiperglikemije (bolest, korištenje steroida, dijabetička ketoacidoza). GMI će biti manji od HbA1c kod kratkotrajno manje koncentracije glukoze (manji unos ugljikohidrata, intenzivna tjelovježba, na početku intenzivne terapije lijekovima koji smanjuju koncentracije glukoze). Usprkos tim stanjima ako osoba nema akutne i značajne promjene u uobičajenoj koncentraciji glukoze, razlika u GMI i HbA1c može pomoći u kontroli dijabetesa i postavljanju ciljnih vrijednosti za HbA1c. Ako pacijent ima niži GMI od onoga što bi se pretpostavilo iz vrijednosti HbA1c, ciljni HbA1c ne smije biti prenizak jer postoji rizik od hipoglikemije. Ako je GMI viši od onoga što bi se pretpostavilo iz HbA1c, ciljni HbA1c može biti niži kako bi se smanjila hiperglikemija. U literaturi je zabilježeno da je za svakog pojedinca razlika u GMI i HbA1c stabilna što može biti zbog dužeg životnog vijeka eritrocita od uobičajenog, više stope glikozilacije od uobičajenog ili iz razloga koji još nije poznat. Na temelju GMI se može pratiti i utjecaj nove terapije (Bergenstal i sur., 2018).

Studija iz Španjolske u realnim uvjetima pokazala je pozitivnu povezanost između češćeg skeniranja i kontrole glikemije. Odnosno pokazano je da se glikemijska varijabilnost, vrijeme u hipoglikemijskom i hiperglikemijskom rasponu smanjuju, a vrijeme u rasponu raste s češćim skeniranjem senzora. S time da i ako se skeniralo više od 20 puta dnevno, nije bilo stvarnog smanjenja vremena u hipoglikemijskom rasponu, a promjene u HbA1c i vremenu u rasponu su bile minimalne (Gomez-Peralta i sur., 2020).

Pokazana je povezanost učestalosti mjerenja glukoze pomoću uređaja za kontinuirano praćenje glukoze i parametara koji određuju kontrolu dijabetesa, u realnim uvjetima. Pokazano je da se s kontinuiranim praćenjem glukoze učestalije provjerava koncentracija glukoze nego s glukometrima. Većinom se skenira u periodu između šest ujutro od ponoći iako je zabilježena i značajna aktivnost noću. Učestalije testiranje se povezuje s boljim parametrima kontrole glikemije uključujući manje vrijednosti procijenjenog HbA1c, kraće vrijeme provedeno u hipoglikemijskom i hiperglikemijskom rasponu te duže vrijeme provedeno u euglikemijskom rasponu (Dunn i sur., 2017).

HbA1c je indirektni biomarker prosječne koncentracije glukoze u krvi te povezuje glikemijsku kontrolu i kronične komplikacije dijabetesa. Kontinuirano praćenje glukoze daje informaciju o trenutnoj vrijednosti glukoze te uvid u odgovor na intervenciju. Postoji povezanost između vrijednosti izvedenih iz kontinuiranog mjerenja glukoze i HbA1c, ponajviše između srednje vrijednosti glukoze i HbA1c. Također između izloženosti hiperglikemiji i vremenu u rasponu (time in range) i HbA1c. Za svaku promjenu od 10% u vremenu u rasponu HbA1c se promjeni za 0,8%. Izloženost hipoglikemiji se slabo odražavala u vrijednostima HbA1c. Pokazalo se da nije učinkovito imati opuštenije ciljeve HbA1c kako bi se prevenirala hipoglikemija jer su i kod osoba s vrijednostima HbA1c $\geq 8.5\%$ izmjerene vrijednosti glukoze < 3.0 mmol/l. Ljudi sa sličnim vrijednostima HbA1c mogu imati različitu izloženost hiperglikemiji i hipoglikemiji stoga je važno uključiti vrijednosti kontinuiranog praćenja glukoze u procjenu pacijenata (Hirsch i sur., 2019).

Meta analiza je pokazala da kod pacijenata s dijabetesom tip 1 koji su koristili kontinuirano praćenje glukoze u periodu od dva mjeseca do dvije godine prosječno smanjenje laboratorijski izmjerenih vrijednosti HbA1c bilo 0,4%. Veća promjena je uočena kod studija koje su uključivale pacijente s nekontroliranim vrijednostima HbA1c nego kod studija koje su uključivale pacijente s kontroliranim vrijednostima HbA1c ($\leq 7,5\%$) (Gordon i sur., 2020). Na temelju rezultata kontinuiranog praćenja glukoze se donose terapijske odluke te je stoga od iznimne važnosti da su rezultati mjerenja točni. U Europskoj uniji (EU) sustavi za samokontrolu koncentracije glukoze u krvi se ocjenjuju i uspoređuju prema tome koliko dobro zadovoljavaju minimalne standarde za točnost i pouzdanost mjerenja glukoze kako je navedeno u ISO 15197:2013.9. Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) objavio je smjernice o vrijednostima parametara za kontinuirano praćenje intersticijske glukoze (POCT05-A) koje definiraju neke aspekte CGM testiranja. Ove smjernice istaknule su važnost procjene točnosti ne samo u mirovanju, već i tijekom razdoblja brze promjene glukoze i pri različitim koncentracijama glukoze, uključujući ekstremne razine glukoze.

Međutim, ne postoji univerzalno prihvaćeni protokol za usporedbu performansi među senzorima koji mjere koncentraciju glukoze u intersticiju bez ispitivanja koja se temelje na istovremenom nošenju dva uređaja. Točnost mjerenja kontinuiranog praćenja glukoze se procjenjuje na temelju podudaranja s vrijednostima glukoze u krvi. Jedna od najčešćih vrijednosti kojima se izražava točnost uređaja za kontinuirano praćenje glukoze je srednja apsolutna relativna razlika (mean absolute relative difference, MARD) vrijednosti dobivenih kontinuiranim praćenjem glukoze i vrijednosti glukoze u krvi. MARD se izražava kao postotak, niža vrijednost predstavlja bolju točnost te se smatra da ako je MARD 10% to je dovoljna točnost uređaja da se na temelju izmjerenih vrijednosti dozira inzulin odnosno da se uređaj može koristiti bez samokontrole glukoze u krvi. MARD ovisi o tome koliko je vrijednosti uzeto u izračun odnosno što je više vrijednosti uzeto u izračun dobiveni MARD je pouzdaniji. Također MARD ovisi o referentnom sistemu prema kojem se vrijednosti kontinuiranog praćenja uspoređuju. Osim toga, MARD ovisi i o promjenama koncentracije glukoze. Točnost je manja kako je koncentracija glukoze bliže hipoglikemijskim vrijednostima. Kako bi se spriječile pogreške u terapiji uređaji strelicama pokazuju kretanje trendova glukoze. Točnost se iskazuje i grafikonima (consensus error grid, CEG) koji povezuju vrijednosti glukoze izmjerene uređajem za kontinuirano praćenje i vrijednosti dobivene referentnom metodom. Dobivene točke padaju u zone A-E, ako su točke u zonama A i B može se na temelju mjerenja donositi kliničke odluke. Uređaji za kontinuirano praćenje glukoze se sve više koriste i na temelju izmjerenih vrijednosti se donose terapijske odluke ipak kod određenih stanja se preporuča dodatna provjera uz samokontrolu koncentracije glukoze u krvi. To se odnosi na prvih 24 sata od postavljanja senzora, kod hipoglikemijskih vrijednosti ili kada se pojave simptomi hipoglikemije, a uređaj ne pokazuje hipoglikemijske vrijednosti glukoze, kod vožnje, kod uzimanja lijekova koji interferiraju s mjerenjem glukoze u intersticiju kao što je paracetamol i vitamin C (Ajjan i sur., 2018).

Razvojem uređaja za kontinuirano praćenje glukoze popravila se točnost senzora ipak još nije sigurno je li MARD stabilan kod dinamičkih promjena glukoze kao kod tjelovježbe i obroka. Također kod kontinuiranog praćenja glukoze postoji vrijeme kašnjenja između koncentracije glukoze u krvi i u intersticijskoj tekućini kod brzih promjena koncentracije glukoze. Kako tehnologija i točnost uređaja za kontinuirano praćenje glukoze napreduju, nekoliko uređaja dobiva status standarda u kontroli dijabetes tipa 1, a ne samo dodatne kontrole. Tada se odluke o doziranju inzulina i terapiji hipoglikemije donose samo na temelju vrijednosti kontinuiranog praćenja glukoze, a ne uz dodatnu samokontrolu. Istraživanje je bilo s ciljem provjere točnosti novih tehnologija kontinuiranog praćenja glukoze u usporedbi sa

samokontrolom koncentracije glukoze u plazmi za vrijeme duže aerobne tjelovježbe i za vrijeme obroka nakon tjelovježbe. U studiji su vrijednosti MARD bile veće za vrijeme tjelovježbe (13 (6–22)%) nego za vrijeme obroka (8 (5–14)%). Pokazano je da je točnost senzora promjenjiva pogotovo za vrijeme dužih tjelovježbi kada se koncentracija glukoze brzo mijenja. Kako bi se osigurala točnost autori preporučaju korištenje glukometra uz kontinuirano praćenje glukoze za vrijeme tjelovježbe (Zaharieva i sur., 2019).

Glukoza se slobodno prenosi preko endotela kapilara u intersticij. Taj proces nije posredovan prijenosnikom glukoze, već vjerojatno jednostavnom transcelularnom i/ili paracelularnom difuzijom. Neki vjeruju da postoji vrijeme potrebno za uspostavljanje ravnoteže između koncentracije glukoze u intersticiju i glukoze u krvi (tj. vrijeme kašnjenja). Uočeno vrijeme kašnjenja može biti rezultat bioloških procesa, ali i rezultat analitičkog vremena senzora. U istraživanju se pokazalo da vrijeme kašnjenja postoji neovisno o tome raste li koncentracija glukoze ili pada te je iznosili 4-10 minuta (Boyne i sur., 2003).

Kod hospitaliziranih pacijenata je potrebno vršiti kontrolu glukoze ovisno o status pacijenta od četiri puta na dan do jednom svakih sat vremena. Kontrola se vrši glukometrima što može biti neugodno za pacijenta i oduzimati puno vremena medicinskom osoblju. Stoga je kontinuirano praćenje glukoze poželjno i u bolničkim uvjetima te je potreba za tim bila povećana u pandemiji COVID-19. Literatura ukazuje na slaganje rezultata mjerenja glukometrima i uređajima za kontinuirano praćenje glukoze kod hospitaliziranih pacijenata s time da se još mora istražiti ekonomska isplativost takvih mjerenja (Murray-Bachmann i sur., 2021).

Ne samo da se upotrebom CGM smanjuju vrijednosti HbA1c i epizode hipoglikemije, ali se smanjuje i strah od hipoglikemije te poboljšava kvaliteta života. Ipak neka od ograničenja su točnost, potrebna edukacija, alarmi koji mogu uznemiravati pacijente, bol kod aplikacije i skidanja, utjecaj na svakodnevni život. Preporuča se uz mjerenje HbA1c za procjenu glikemijskog statusa i procjenu za promjenu terapije kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 te kod pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji primaju intenzivnu terapiju inzulinom, a ne uspijevaju postići terapijske ciljeve. Iako ima sve više dokaza o učinkovitosti, mali broj pacijenata ima pristup CGM. Potrebne su dodatne studije o isplativosti kako bi se opravdalo rutinsko korištenje CGM (Ajjan i sur., 2019).

4.5. Nukleinske kiseline kao biomarker početka dijabetesa

Još uvijek nije moguće precizno odrediti početak dijabetesa. Istražuju se molekule koje su dovoljno osjetljive za otkrivanje ranih patofizioloških promjena na početku bolesti. Male,

nekodirajuće molekule, mikroRNA se istražuju kao biomarkeri za praćenje početka i progresije dijabetesa. Smatra se da ekspresija mikroRNA u cirkulaciji ukazuje na patologiju bolesti. Osim u krvi molekule mikroRNA nalaze su i u urinu, slini, suzama, majčinom mlijeku. mikroRNA su jednolančane, nekodirajuće molekule RNA, duge 22-25 nukleotida. Vežu se za 3'netranslatirajuću regiju ciljane mRNA te dovode od inhibicije translacije i/ili mRNA degradacije. Mogu regulirati proliferaciju, diferencijaciju stanica, organogenezu, metabolizam, odgovor na stres. Različiti profili mikroRNA reguliraju različita fiziološka i patofiziološka stanja što može biti korisno za utvrđivanje početka ili progresije bolesti. Kod dijabetesa tipa 1 mikroRNA molekule kontroliraju nastanak i smrt beta stanica, produkciju inzulina, ravnotežu količine alfa i beta stanica. Kod dijabetesa tipa 2 mikroRNA molekule sudjeluju u regulaciji osjetljivosti na inzulin i iskorištavanju glukoze. Prepoznato je da postoje različiti profili mikroRNA molekula u cirkulaciji kod pacijenata s dijabetesom i komplikacija dijabetesa tipa 2 u usporedbi s ljudima koji nemaju dijabetes. Te su molekule uključene u mehanizam produkcije inzulina, osjetljivost na inzulin, homeostazu glukoze, metabolizam lipida koji su uključeni u patologiju dijabetesa tipa 2. Također imaju ulogu u regulaciji homeostaze tkiva koja su zahvaćena u komplikacijama dijabetesa. Ipak istraživanja još uvijek pokazuju različite mikroRNA koje utječu na dijabetes što može biti rezultat etničkih varijanti, različitih kriterija istraživanja, korištenje pune krvi ili plazme, seruma (Chien i sur., 2015). Kako bi kontrola dijabetesa tipa 2 bila bolja potrebno je predvidjeti bolest kod ljudi koji pokazuju poremećaj metabolizma glukoze, ali još nije postavljena dijagnoza. Istražena je mogućnost predviđanja/praćenja progresije do dijabetesa tipa 2 kod takvih ispitanika retrospektivnom kvantificiranjem mikroRNA koje cirkuliraju u plazmi ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze, poremećenom tolerancijom glukoze, podijeljena na neprogresore i progresore na temelju naknadne pojave dijabetesa, i novodijagnosticiranim dijabetesom tipa 2. Pokazano je da je poremećena tolerancija glukoze povezana s globalnim povećanjem mikroRNA koje cirkuliraju u plazmi. Povećanje koncentracije mikroRNA može ovisiti o povećanom broju stanica koje oslobađaju mikroRNA (kao što su stanice masnog tkiva u osoba s prekomjernom težinom), pojačanom oslobađanju mikroRNA iz jedne stanice (uzrokovanom promijenjenom staničnom aktivnošću tijekom bolesti), ili kombinacija oboje. Dok su miR-148 i miR-222 bili specifično modulirani u dijabetičara i korelirali s parametrima tolerancije glukoze, najaglašenija disregulacija mikroRNA pronađena je u ispitanika koji nisu razvili dijabetes, a imaju poremećenu toleranciju glukoze, s povećanom razinom miR-122, miR-99 i sniženom razinom let -7d, miR-18a, miR-18b, miR-23a, miR-27a, miR-28 i

miR-30d u usporedbi s osobama s normalnom tolerancijom glukoze ili pacijentima s dijabetesom tipa 2 (de Candia i sur., 2017).

Kod dijabetesa tip 1 dolazi do uništenja beta stanica posredovano autoimunosti koje dovodi do hiperglikemije. I do 65% beta stanica može biti uništeno kod postavljanja dijagnoze. Potrebno je rano otkrivanje gubitka beta stanica kako bi se na vrijeme moglo započeti s terapijom te po mogućnosti preveniralo bolest. Novi biomarker gubitka beta stanica se temelji na cirkulirajućoj DNA u kombinaciji sa specifičnim uzorcima metilacije DNA. DNA je specifično metilirana na citozinu citozin-gvaninskih otoka ovisno o tkivu iz kojeg dolazi. Inzulinska DNA je jedinstveno nemetilirana u beta stanicama gušterače. Progrijom dijabetesa tipa 1 beta stanice se uništavaju, nemetilirana DNA inzulina se otpušta u cirkulaciju što se može mjeriti. Metoda je specifična jer je uzorak metilacije specifičan za DNA beta stanica gušterače, skupljanje uzorka krvi je minimalno invazivno, DNA je stabilna, u cirkulaciji se nalazi u kompleksima s proteinima ili adsorbirana na krvne stanice. Inzulinska DNA ima poluvrijeme života 2 sata tako da odražava trenutni gubitak beta stanica. Mjerenje cirkulirajuće DNA iz beta stanica se radi različitim PCR pristupima te sekvenciranjem. Klinički se cirkulirajuća nemetilirana DNA iz beta stanica može iskoristiti za ranu detekciju dijabetesa tipa 1, kategorizaciju rizika, praćenje odbacivanja gušterače nakon transplantacije i praćenje odgovora na terapiju (Zhang i sur., 2017).

4.6. Drugi mogući uzorci u praćenju i probiru dijabetesa

Praćenje koncentracije glukoze se vrši samokontrolom pomoću glukometara ili kontinuiranim mjerenjem glukoze u intersticijskoj tekućini. Ove metode iako minimalno invazivne imaju nedostatke koji mogu smanjiti adherentnost pacijenata. Stoga se razvijaju nove metode praćenja koncentracije glukoze. Jedna od tih metoda je praćenje koncentracije glukoze u suznom filmu. NovioSence Glucose Sensor se nosi ispod donjeg kapka te kontinuirano mjeri koncentraciju glukoze u suznom filmu. Klinička ispitivanja uređaja su pokazala da rezultati koreliraju s koncentracijom glukoze u krvi, uređaj ne izaziva bol ni iritaciju te ne reagira na interferencije. Potrebna su dodatna istraživanja posebno kako bi se utvrdila mogućnost detektiranja hipoglikemije (Kownacka i sur., 2018).

Procjena glikacije proteina u noktima je potencijalni marker praćenje dijabetesa ponajviše u siromašnim zemljama zbog lakšeg uzimanja i čuvanja uzorka te jeftinijih reagensa za analizu. Nokat sadrži keratin, protein s puno lizina čiji se ostaci glikiraju. Glikacija proteina nokta se odvija u dubokom sloju noktiju, koji je u bliskom kontaktu s krvnim žilama i intersticijskom tekućinom. Glikacija proteina noktiju može se smatrati reprezentativnim markerom za

oštećenje ciljnog organa povezanog s glikacijom kod dijabetesa kao što je leća oka (Kishabongo i sur., 2015).

Kliničke studije su pokazale da su parodontalne bolesti češće i teže u bolesnika s dijabetesom nego kod nedijabetičara. To se opažanje pokušalo iskoristiti za probir pacijenata u stomatološkim ordinacijama pomoću uređaja za samokontrolu glukoze s uzorkom krvi gingive. Rezultati su pokazali da 64 od 454 (13,2%) pacijenata ima nenormalnu razinu glukoze ($\geq 11,1$ mmol/L) u krvi, koja ukazuje na dijabetes. Kada su isti pacijenti podvrgnuti laboratorijskoj procjeni glukoze u krvi natašte, 36 od 454 pacijenata (8,14%) je pokazalo predijabetički status (glukoza u krvi 5,6-6,9 mmol/L), a 24 od 545 pacijenata (5,43%) je pokazalo dijabetes (glukoza u krvi $\geq 7,0$ mmol/L). Rezultati ove studije pokazali su da je gingivalna krv pouzdan uzorak za provjeru dijabetesa u populaciji s parodontalnim bolestima. Međutim, opažanje se mora potvrditi studijama s većim uzorkom ljudi (Koneru i Tanikonda, 2021).

Ljudska slina ima veliki potencijal za korištenje za procjenu zdravlja. Sastoji se od vode, elektrolita i raznih proteina poput enzima, imunoglobulina, albumina, nekih polipeptida i biomarkera koji mogu biti korisni za brze testove. Istražuje se i dijagnostička vrijednost glukoze u slini zbog neinvazivnosti postupka ispitivanja i njegove potencijalne korelacije s rezultatima mjerenja glukoze u krvi. Iako istraživanja pokazuju da je glukoza u slini usporediva s glukozom u krvi u dijagnostici i praćenju dijabetesa tipa 2 te se smatra povoljnijom od krvi zbog svoje neinvazivne prirode potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila ove tvrdnje (Tiongco i sur., 2018).

5. ZAKLJUČCI

1. HbA1c je standardni biomarker kontrole glikemije koji ukazuje na rizik dugoročnih komplikacija dijabetesa. Osim u praćenju, koristi se i u dijagnostici bolesti. Rezultati mogu biti lažno povišeni ili sniženi kod različitih stanja i bolesti te kod uzimanja određenih lijekova.
2. Fruktozamin, glikirani albumin i 1,5-anhidroglucitol su biomarkeri koji se koriste kao alternativa i dopuna mjerenju HbA1c te odražavaju kontrolu glikemije u kraćem periodu.
3. Samokontrolu glukoze u krvi koriste pacijenti koji su na terapiji inzulinom te drugi pacijenti s dijabetesom posebno kod početka i promjene terapije. Važna je edukacija pacijenata o pravilnom korištenju i interpretaciji rezultata.
4. Kontinuirano praćenje glukoze je način praćenja kretanja glukoze koji odgovara na mnoge nedostatke mjerenja HbA1c i samokontrole glukoze. Mjerenjem se dobiva velik broj informacija koje je potrebno pravilno interpretirati i iskoristiti. Jedna od ključnih vrijednosti je vrijeme u rasponu.
5. Kako bi se bolest čim prije dijagnosticirala istražuju se profili mikroRNA koji ukazuju na dijabetes.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AA - aplastična anemija

AA+DT2 - aplastična anemija i dijabetes tipa 2

ADA – Američko udruženje za dijabetes (American Diabetes Association)

AGP - ambulantni profil glukoze (ambulatory glucose profile)

ATTD - napredne tehnologije i liječenje dijabetesa (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes)

BMI – indeks tjelesne mase (body mass index)

CEG - mreža konsenzusnih pogrešaka (consensus error grid)

CLSI - Institut za kliničke i laboratorijske standarde (Clinical and Laboratory Standards Institute)

COVID-19 - bolest uzrokovana koronavirusom

CV - koeficijent varijacije (coefficient of variation)

DCCT - Ispitivanje kroničnih komplikacija dijabetesa (Diabetes Control and Complications Trial)

DKA – dijabetička ketoacidoza

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

eA1c - procijenjeni HbA1c

FDA - Američka Agencija za hranu i lijekove (Food and Drug Administration)

GMI - indikator upravljanja glukozom (glucose management indicator)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

ICA - autoantitijela na antigene beta stanica Langerhansovih otočića (Islet cell autoantibodies)

IFCC - Internacionalna federacija kliničke kemije i laboratorijske medicine (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

IFG - poremećena glikemija natašte (impaired fasting glucose)

IGT - poremećena tolerancija glukoze (impaired glucose tolerance)

ISO - Internacionalna Organizacija za Standardizaciju (International Organization for Standardization)

isCGM - – intermitentni CGM mjerači (intermittently scanned continuous glucose monitoring)

MARD - srednja apsolutna relativna razlika (mean absolute relative difference)

mikroRNA - mala nekodirajuća molekula ribonukleinske kiseline

NGSP - Nacionalni program za standardizaciju glikohemoglobina (National Glycohemoglobin Standardization Program)

OGTT - test opterećenja glukozom (oral glucose tolerance test)

PCR – lančana reakcija polimeraze (Polymerase chain reaction)

POCT - mjerenje na mjestu brige o pacijentu (Point-of-care testing)

POCTO5-A - smjernice o vrijednostima parametara za kontinuirano praćenje intersticijske glukoze (Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring)

rtCGM – kontinuirano mjerenje glukoze u stvarnom vremenu (real –time continuous glucose monitoring)

SMBG – samokontrola glukoze u krvi (self-monitoring of blood glucose)

TAR - vrijeme iznad raspona (time above range)

TBR - vrijeme ispod raspona (time below range)

TIR - vrijeme u rasponu (time in range)

UKPDS - Prospektivna studija dijabetesa Ujedinjenog Kraljevstva (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization)

1,5-AG - 1,5-anhidroglucitol

7. LITERATURA

Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, 2018, 15, 175–184.

Ajjan R, D Slattery, E Wright. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther*, 2019, 36, 579–596.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*, 2021, 44, 15-33.

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle III FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*, 2019, 42, 1593–1603.

Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergensta RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes care*, 2017, 40, 994-999.

Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Performance of Point-of-Care Testing Compared with the Standard Laboratory Diagnostic Test in the Measurement of HbA1c in Indonesian Diabetic and Nondiabetic Subjects. *J. Diabetes Res.*, 2020, Article ID 2037565, 6.

Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, 2018, 41, 2275–2280.

Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of Changes in Interstitial and Venous Blood Glucose Measured With a Continuous Subcutaneous Glucose Sensor. *Diabetes*, 2003, 52, 2790-2794.

Chien HY, Lee TP, Chen CY, Chiu YH, Lin YC, Lee LS, Li WC. Circulating microRNA as a diagnostic marker in populations with type 2 diabetes mellitus and diabetic complications. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78, 204-211.

Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 2019.,

<https://www.who.int>, pristupljeno: 9.4.2022.

Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle III FJ, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzierl SA, Moshe Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, 2017, 40, 1631-1640.

Daves M, Cemin R, Fattor B, Cosio G, Salvagno GL, Rizza F, Lippi G. Evaluation of hematocrit bias on blood glucose measurement with six different portable glucose meters. *Biochem Med*, 2011, 21, 306–311.

de Candia P, Spinetti G, Specchia C, Sangalli E, La Sala L, Uccellatore A, Lupini S, Genovese S, Matarese G, Ceriello A. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PloS ONE*, 2017, 12.

Dijabetes, 2022., <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes>, pristupljeno: 12.7.2022.

Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006., <https://www.who.int>, pristupljeno: 11.7.2022.

Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2018, 137, 37-46.

Fact sheets-diabetes, 2022., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, pristupljeno: 12.7.2022.

Giglio RV, Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Maniscalco R, Ligi D, Mannello F, Ciaccio M. Recent Updates and Advances in the Use of Glycated Albumin for the Diagnosis and Monitoring of Diabetes and Renal, Cerebro- and Cardio-Metabolic Diseases. *J. Clin. Med.*, 2020, 9, 3634.

Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diab Res Care*, 2020, 8.

Gordon I, Rutherford C, Makarounas-Kirchmann K, Kirchmann M. Meta-analysis of average change in laboratory-measured HbA1c among people with type 1 diabetes mellitus using the 14 day Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2020, 164.

Hrvatski dan šećerne bolesti, 2022., <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/hrvatski-dan-secerne-bolesti>, pristupljeno: 30.1.2023.

Hasslacher C, Kulozik F, Platten I. Analytical Performance of Glucose Monitoring Systems at Different Blood Glucose Ranges and Analysis of Outliers in a Clinical Setting. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2014, 8, 466–472.

Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puh R, Walker TC, Price DA. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet. Med.*, 2019, 36, 1637–1642.

Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2021. godini, 2022., https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten_Umrli-2021-1.pdf, pristupljeno: 30.1.2023.

Jalali MT, Bavarsad SS, Hesam S, Afsharmanesh MR, Mohammadtaghvaei N. Assessing agreement between the three common clinical measurement methods of HbA1c. *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2020, 19, 273-279.

Koneru S, Tanikonda R. Reliability of Gingival Blood Sample to Screen Diabetes in Dental Hospital. *Int J Prev Med*, 2015.

Kovács GL. Modern aspects of laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *eJIFCC*, 2002, 13, 170-180.

Kownacka, AE, Vegelyte D, Joosse M, Anton N, Toebe B, Lauko J, Buzzacchera I, Lipinska K, Wilson DA, Geelhoed-Duijvestijn N, Wilson CJ. Clinical Evidence for Use of a Noninvasive Biosensor for Tear Glucose as an Alternative to Painful Finger-Prick for Diabetes Management Utilizing a Biopolymer Coating. *Biomacromolecules*, 2018, 19, 4504-4511.

Lorenzo-Medina M, De-La-Iglesia S, Ropero P, Nogueira-Salgueiro P, Santana-Benitez J. Effects of Hemoglobin Variants on Hemoglobin A1c Values Measured Using a High-Performance Liquid Chromatography Method. *J. diabetes Sci. Technol*, 2014, 8, 1168-1176.

Masuch A, Friedrich N, Roth J, Nauck M, Müller UA, Petersmann A. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr. Disord.*, 2019, 20.

Murray-Bachmann R, Leung TM, Myers AK, Murthi S, Sarbanes M, Ziskovich K, Lesser M, Poretsky L. Reliability of continuous glucose monitoring system in the inpatient setting. *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 2021, 25.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes care*, 2008, 31, 1473-1478.

Parrinello CM, Selvin E. Beyond HbA1c and glucose: the role of nontraditional glycemic markers in diabetes diagnosis, prognosis, and management. *Curr Diab Rep.*, 2014.

Pfützner A, Schipper C, Ramljak S, Flacke F, Sieber J, Forst T, Musholt PB. Evaluation of the Effects of Insufficient Blood Volume Samples on the Performance of Blood Glucose Self-Test Meters. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2013, 7, 1522-1529.

Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. *J Gen Intern Med*, 2013, 388–394.

Ramljak S, Lock JP, Schipper C, Musholt PB, Forst T, Lyon M, Pfützner A. Hematocrit Interference of Blood Glucose Meters for Patient Self-Measurement. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2013, 1, 179-189.

Roberts AJ, Malik F, Pihoker C, Dickerson JA. Adapting to telemedicine in the COVID-19 era: Feasibility of dried blood spot testing for hemoglobin A1c. *Diabetes Metab Syndr*, 2021, 433-437.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Brunis GL, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 2011, 34, 61–99.

Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Brunis GL, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Position Statement Executive Summary: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*, 2011, 34, 1419- 1423.

Sadiki Kishabongo A, Katchunga P, Van Aken EH, Speeckaert R, Lagniau S, Coopman R, Speeckaert MM, Delanghe JR. Glycation of Nail Proteins: From Basic Biochemical Findings to a Representative Marker for Diabetic Glycation-Associated Target Organ Damage. *PLoS ONE*, 2015, 10.

Sayed A, Alyafei F, De Sanctis V, Soliman A, Elgamal M. Translating the HbA1c assay into estimated average glucose values in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed*, 2018, 89, 22-26.

Suo M, Wen D, Wang W, Zhang T. Comparative study on hemoglobin A1c, glycated albumin and glycosylated serum protein in aplastic anemia patients with Type 2 diabetes mellitus. *Biosci. Rep.*, 2020.

Tiongco RE, Bituin A, Arceo E, Rivera N, Singian E. Salivary glucose as a non-invasive biomarker of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent*, 2018, 10, 902-907.

Urakami T, Yoshida K, Kuwabara R, Mine Y, Aoki M, Suzuki J, Morioka I. Individualization of recommendations from the international consensus on continuous glucose monitoring-

derived metrics in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocr. J.*, 2020, 67, 1055-1062.

Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2019, 21, 313-321.

Zhang K, Lin G, Han Y, Xie J, Li J. Circulating unmethylated insulin DNA as a potential non-invasive biomarker of beta cell death in type 1 Diabetes: a review and future prospect. *Clin. Epigenetics*, 2017.

Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Zhou Z, i sur. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19:102.

Zhu H, Zhu Y, Leung S-w. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*, 2016, 6.

Wang F, Ma X, Hao Y, Yang R, Ni J, i sur. Serum Glycated Albumin Is Inversely Influenced by Fat Mass and Visceral Adipose Tissue in Chinese with Normal Glucose Tolerance. *PLoS ONE*, 2012, 7, 11.

Wei H, Lan F, He Q, Li H, Zhang F, Qin X, Li S. A Comparison Study Between Point-of-Care Testing Systems and Central Laboratory for Determining Blood Glucose in Venous Blood. *J. Clin. Lab. Anal*, 2017, 31.

8. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Šećerna bolest je heterogena bolest koja dovodi do hiperglikemije. Dugoročne komplikacije bolesti imaju ozbiljne posljedice na zdravlje pacijenta i na troškove u zdravstvenom sustavu. Važno je bolest rano dijagnosticirati, liječiti i kontrolirati. Dijagnoza se postavlja na temelju vrijednosti glukoze u venskoj plazmi natašte, koncentracije u venskoj plazmi 2 sata nakon opterećenja glukozom, vrijednosti slučajne glukoze u plazmi uz prisutne simptome te na temelju vrijednosti HbA1c. Razlikujemo i stanja poremećene glukoze natašte i poremećene tolerancije glukoze kada vrijednosti glukoze još ne označavaju dijabetes, ali su previsoke da bi ih smatrali normalnima. Kontrola glikemije se vrši mjerenjem HbA1c, samokontrolom glukoze u krvi i kontinuiranim praćenjem glukoze. HbA1c je standardi biomarker kontrole glikemije i ukazuje na prosječnu glikemiju posljednjih 120 dana. Samokontrolu glukoze u krvi ponajviše koriste pacijenti koji su na terapiji inzulinom te se koristi više puta dnevno. Kontinuirano praćenje glukoze omogućava praćenje koncentracije i trenda kretanja glukoze u stvarnom vremenu. Iz kontinuiranog praćenja glukoze se dobiva mnogo informacija koje se objedinjuju ambulantnim profilom glukoze te omogućuju personaliziranim plan liječenja dijabetesa. Kako bi se bolest ranije dijagnosticirala te kako bi praćenje bolesti bilo što uspješnije istražuju se i drugi markeri kao što su mikroRNA, suzni film, proteini nokta, slina.

SUMMARY

Diabetes is a heterogeneous disease that leads to hyperglycemia. Long-term complications of the disease have serious consequences on the patient's health and on costs in the health care system. It is important to diagnose, treat and control the disease early. The diagnosis is made on the basis of glucose values in the fasting venous plasma, the concentration in the venous plasma 2 hours after the glucose load, the random glucose values in the plasma with the present symptoms and on the basis of the HbA1c value. We also distinguish between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance when glucose values do not yet indicate diabetes, but are too high to be considered normal. Glycemic control is performed by measuring HbA1c, self-monitoring of blood glucose and continuous glucose monitoring. HbA1c is the standard biomarker of glycemic control and indicates the average glycemia of the last 120 days. Self-monitoring of blood glucose is mostly used by patients who are on insulin therapy and is used several times a day. Continuous glucose monitoring enables monitoring of the concentration and trend of glucose in real time. A lot of information is obtained from continuous glucose monitoring, which is combined into an ambulatory glucose profile and enables a personalized diabetes treatment plan. In order to diagnose the disease earlier and to make the monitoring of the disease as successful as possible, other markers such as microRNA, tear film, nail proteins, and saliva are also being investigated.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Suvremena laboratorijska dijagnostika i praćenje šećerne bolesti

Mihaela Marinčić

SAŽETAK

Šećerna bolest je heterogena bolest koja dovodi do hiperglikemije. Dugoročne komplikacije bolesti imaju ozbiljne posljedice na zdravlje pacijenta i na troškove u zdravstvenom sustavu. Važno je bolest rano dijagnosticirati, liječiti i kontrolirati. Dijagnoza se postavlja na temelju vrijednosti glukoze u venskoj plazmi natašte, koncentracije u venskoj plazmi 2 sata nakon opterećenja glukozom, vrijednosti slučajne glukoze u plazmi uz prisutne simptome te na temelju vrijednosti HbA1c. Razlikujemo i stanja poremećene glukoze natašte i poremećene tolerancije glukoze kada vrijednosti glukoze još ne označavaju dijabetes, ali su previsoke da bi ih smatrali normalnima. Kontrola glikemije se vrši mjerenjem HbA1c, samokontrolom glukoze u krvi i kontinuiranim praćenjem glukoze. HbA1c je standardi biomarker kontrole glikemije i ukazuje na prosječnu glikemiju posljednjih 120 dana. Samokontrolu glukoze u krvi ponajviše koriste pacijenti koji su na terapiji inzulinom te se koristi više puta dnevno. Kontinuirano praćenje glukoze omogućava praćenje koncentracije i trenda kretanja glukoze u stvarnom vremenu. Iz kontinuiranog praćenja glukoze se dobiva mnogo informacija koje se objedinjuju ambulantnim profilom glukoze te omogućuju personaliziranim plan liječenja dijabetesa. Kako bi se bolest ranije dijagnosticirala te kako bi praćenje bolesti bilo što uspješnije istražuju se i drugi markeri kao što su mikroRNA, suzni film, proteini nokta, slina.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 38 stranica, 1 tablica i 48 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: dijabetes, dijagnostika, praćenje, HbA1C, SMBG, CGM

Mentor: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ime i Prezime**, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen:

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Medical Biochemistry and Haematology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Modern laboratory diagnosis and monitoring of diabetes melitus

Mihaela Marinčić

SUMMARY

Diabetes is a heterogeneous disease that leads to hyperglycemia. Long-term complications of the disease have serious consequences on the patient's health and on costs in the health care system. It is important to diagnose, treat and control the disease early. The diagnosis is made on the basis of glucose values in the fasting venous plasma, the concentration in the venous plasma 2 hours after the glucose load, the random glucose values in the plasma with the present symptoms and on the basis of the HbA1c value. We also distinguish between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance when glucose values do not yet indicate diabetes, but are too high to be considered normal. Glycemic control is performed by measuring HbA1c, self-monitoring of blood glucose and continuous glucose monitoring. HbA1c is the standard biomarker of glycemic control and indicates the average glycemia of the last 120 days. Self-monitoring of blood glucose is mostly used by patients who are on insulin therapy and is used several times a day. Continuous glucose monitoring enables monitoring of the concentration and trend of glucose in real time. A lot of information is obtained from continuous glucose monitoring, which is combined into an ambulatory glucose profile and enables a personalized diabetes treatment plan. In order to diagnose the disease earlier and to make the monitoring of the disease as successful as possible, other markers such as microRNA, tear film, nail proteins, and saliva are also being investigated.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 38 pages, 1 tables and 48 references. Original is in Croatian language.

Keywords: diabetes, diagnosis, monitoring, HbA1C, SMBG, CGM

Mentor: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Ime i Prezime, Ph.D.** */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: