

Utjecaj korištenja FreeStyle Libre sustava za kontinuirano praćenje glukoze na kontrolu glikemije - iskustva Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Kovačević, Vedran

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:040060>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vedran Kovačević

UTJECAJ KORIŠTENJA FREESTYLE LIBRE SUSTAVA ZA KONTINUIRANO
PRAĆENJE GLUKOZE NA KONTROLU GLIKEMIJE – ISKUSTVA KLINIČKOG
BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Vedran Kovačević

UTJECAJ KORIŠTENJA FREESTYLE LIBRE SUSTAVA ZA KONTINUIRANO
PRAĆENJE GLUKOZE NA KONTROLU GLIKEMIJE – ISKUSTVA KLINIČKOG
BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med (predsjednik Povjerenstva)

2. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med

3. prof. dr. sc. Ines Mrakovčić Šutić, dr. med.

Rad sadrži 39 stranica, 9 slika, 7 tablica i 22 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović na stručnom vodstvu, savjetima i velikoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji koja je tijekom svih 6 godina moga studiranja bila uz mene na mom putu, hrabrila me, pružala mi podršku i razumijevanje.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama na svakom pruženom savjetu i lijepoj riječi.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

DM1 – šećerna bolest tipa 1 (eng. type 1 diabetes mellitus)

DM2 – šećerna bolest tipa 2 (eng. type 2 diabetes mellitus)

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GAD – dekarboksilaza glutaminske kiseline (eng. glutamic acid decarboxylase)

IA-2 – antigen otočića 2 (eng. islet antigen 2)

HLA – ljudski leukocitni antigen (eng. human leukocyte antigen)

ITM – indeks tjelesne mase (eng. body mass indeks BMI)

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (eng. oral glucose tolerance test)

GUP – glukoza u plazmi

CGMS – kontinuirani glukozni monitoring (eng. continuous glucose monitoring system)

FGMS – (eng. flash glucose monitoring system)

HbA1c – hemoglobin A1c

eHbA1c – procijenjeni A1c

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

TIR – vrijeme provedeno unutar raspona (eng. time in range)

TAR – vrijeme provedeno iznad raspona (eng. time above range)

TBR – vrijeme provedeno ispod raspona (eng. time below range)

GMI – indikator upravljanja glukozom (eng. glucose management indicator)

K-ATP – kalijevi (kanali) ovisni o adenzin trifosfatu

PPAR- γ – peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama

DDP-4 – dipeptidil peptidaza-4

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1 (eng. glucagon-like peptide 1)

GIP – inzulinotropni peptid ovisan o glukozi (eng. glucose dependant insulinotropic peptide)

SGLT-2 – suprijenosnik natrija i glukoze-2 (eng. sodium-glucose cotransporter 2)

IBIS – integrirani bolnički informacijski sustav

ANOVA – analiza varijance (eng. analysis of variance)

ANCOVA – analiza kovarijance (eng. analysis of covariance)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Etiologija i patogeneza šećerne bolesti.....	2
1.1.1 Šećerna bolest tipa 1.....	2
1.1.2 Šećerna bolest tipa 2.....	3
1.2 Epidemiologija šećerne bolesti	4
1.3 Klinička slika šećerne bolesti.....	5
1.4 Dijagnoza šećerne bolesti	6
1.4.1 Glukometrija	7
1.4.2 Kontinuirano mjerenje glukoze.....	8
1.4.2.1 FreeStyle libre flash sustav	9
1.5 Liječenje šećerne bolesti.....	11
1.5.1 Terapija šećerne bolesti tipa 1	12
1.5.2 Terapija šećerne bolesti tipa 2	12
2. SVRHA RADA	15
3. ISPITANICI I METODE.....	16
3.1 Ispitanici	16
3.2 Metode.....	16
4. REZULTATI	18
4.1. Opis uzorka	18
4.2. Glikemijski parametri praćeni kroz period od 12 mjeseci.....	21
4.2.1. Prosječna glukoza.....	21
4.2.2. HbA1c i eA1c	22
4.2.3. Vrijeme unutar, iznad i ispod ciljnog raspona (TIR, TAR, TBR).....	23
4.2.4. Broj hipoglikemija	24
4.3. Trakice i skeniranja.....	24
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK	30
7. SAŽETAK	31
8. SUMMARY	33
9. LITERATURA	35
10. ŽIVOTOPIS	39

1. UVOD

Šećerna bolest (*diabetes mellitus*) predstavlja kompleksan metabolički poremećaj kronične naravi kojemu je etiologija mnogostruka, a obilježen je kronično povišenim vrijednostima glukoze u krvi te poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina zbog neadekvatnog lučenja inzulina ili njegove nedjelotvornosti. Višegodišnji učinak tih procesa ogleda se u karakterističnim promjenama u vidu oštećenja, disfunkcije te zatajenja određenih organa, odnosno u komplikacijama same bolesti na čije se liječenje odnosi najveći postotak troškova liječenja dijabetesa. Upravo zbog tih činjenica sve se više ukazuje na važnost ranog djelovanja, odnosno na primarnu prevenciju šećerne bolesti kojom bi se izmijenilo pravilo polovice gdje bi broj dijagnosticiranih slučajeva bio što sličniji stvarnom broju oboljelih. U svijetu, pa tako i u Hrvatskoj, broj osoba oboljelih od šećerne bolesti iz godine u godinu postaje sve veći te doseže razine koje su prije samo nekoliko desetljeća bile nezamislive, stoga je opravdano šećernu bolest smatrati ozbiljnom prijetnjom svjetskom zdravlju. Brojni su uzroci ovakvome trendu, a među njima se izdvaja promijenjeni način života povezan sa smanjenjem tjelesne aktivnosti, unosom visokokalorične hrane i porastom učestalosti debljine. Postoji više vrsta šećerne bolesti, a najčešće su šećerna bolest tipa 1 (DM1), šećerna bolest tipa 2 (DM2) te gestacijski dijabetes (GDM) koje se razlikuju u patofiziologiji. U manjem je postotku zastupljena šećerna bolest tipa 1 koja je obilježena apsolutnim manjkom inzulina te su bolesnici ovisni o inzulinu. S druge strane, šećerna bolest tipa 2 prisutna je u puno većem broju slučajeva te je obilježava periferna rezistencija tkiva na inzulin, a nerijetko je udružena s debljinom. Gestacijski dijabetes jest onaj koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći, a nastaje uslijed hormonalnih promjena koje se javljaju u trudnoći i genetske predispozicije. (1)

1.1 Etiologija i patogeneza šećerne bolesti

1.1.1 Šećerna bolest tipa 1

Glavni uzrok nastanka šećerne bolesti tipa 1 predstavlja interakcija između genetskih, okolišnih i autoimunih faktora. Posljedično, dolazi do autoimune reakcije posredovane T-limfocitima kojom se uništavaju β -stanice gušterače, a koje proizvode inzulin. Tipični simptomi bolesti očituju se kada se uništi oko 90 % β -stanica. Serološki markeri autoimunog procesa – antitijela na stanice otočića gušterače, zatim antitijela na membranski protein dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase*; GAD), potom antitijela na protein tirozin fosfatazu (engl. *islet antigen 2*; IA-2) te inzulinska antitijela, prisutni su u 85 – 90 % oboljelih. Činjenica koju je važno istaknuti jest ta da je šećerna bolest tipa 1 poligenski uzrokovana; više od 40 različitih genskih lokusa udruženo je s rizikom za razvoj bolesti. Kao i druge autoimune bolesti specifične za organe, dijabetes tipa 1 ima veze s ljudskim antigenom leukocita (HLA). Dvije kombinacije HLA gena (ili haplotipova) od posebne se važnosti: DR4-DQ8 i DR3-DQ2 prisutni su u 90% djece s dijabetesom tipa 1. Treći haplotip, DR15-DQ6, nalazi se u manje od 1% djece s dijabetesom tipa 1, u usporedbi s više od 20% opće populacije, te se smatra zaštitnim. Genotip koji kombinira 2 haplotipa osjetljivosti (DR4-DQ8/DR3-DQ2) doprinosi najvećem riziku od bolesti i najčešći je u djece kod kojih se bolest razvija vrlo rano u životu. Najvažniji okolišni čimbenici za koje se smatra da posreduju u autoimunom oštećenju β stanica gušterače jesu enterovirusi i antigeni kravljeg mlijeka. Kao čimbenici rizika također se spominju manjak vitamina D i cjepiva. Enterovirusi mogu izravno uništiti β stanice gušterače, također mogu inicirati autoimunu reakciju ili lokalnu upalnu citokinsku reakciju s povećanom koncentracijom slobodnih radikala koji uništavaju β stanice. Hipoteza molekularne mimikrije govori da postoje okolišni antigeni koji su slični antigenima β stanice gušterače te se u njihovoj prisutnosti javlja reakcija imunog sustava na vlastite antigene, uz određeni HLA tip1. U patofiziologiji, inzulin je neophodan za utilizaciju hranjivih sastojaka te u njegovom

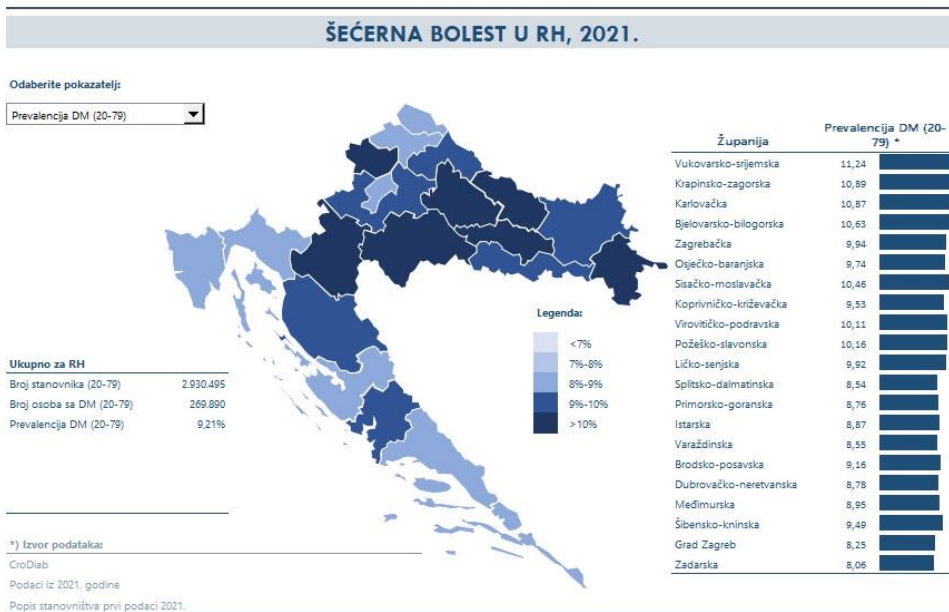
nedostatku dolazi do glikogenolize, lipolize i proteinolize kao i glukoneogeneze u jetri što rezultira hiperglikemijom u početku, a kasnije i ketonemijom, ketonurijom i acidozom. (2, 3)

1.1.2 Šećerna bolest tipa 2

Ovaj tip šećerne bolesti dominira među osoba oboljelima od šećerne bolesti dosežući u nekim krajevima svijeta prevalenciju od čak 90%. Osnovni patofiziološki mehanizam nastanka bolesti jest smanjena osjetljivost ciljnih tkiva (mišića, masnog tkiva, jetre) na inzulin. Kako bi se rezistencija na inzulin nadvladala, β stanice gušterače stvaraju sve veće količine inzulina, što dovodi do njihovog postupnog iscrpljivanja. Porastom tjelesne mase disfunkcija β stanica gušterače pogoršava se, kao i neosjetljivost tkiva na inzulin, što tijekom vremena može dovesti do porasta razine glukoze u krvi i drugih manifestacija šećerne bolesti. Stoga, te osobe, barem u početku, ne trebaju inzulin kao obaveznu terapiju. Općenito se vjeruje da je energetska bogata prehrana zapadnjačkog stila u sprezi sa sjedilačkim načinom života primarni uzrok DM tipa 2. Ova dva čimbenika također se smatraju odgovornima za trenutnu globalnu epidemiju pretilosti, koja je usko povezana s porastom stope DM tipa 2. Istraživanja ukazuju da riziku od DM tipa 2 više doprinosi visceralna pretilost odnosno suvišak ektopičnog masnog tkiva u odnosu na indeks tjelesne mase (BMI) odnosno ukupnu količinu masnog tkiva u organizmu. U novije se vrijeme saznalo da masno tkivo, osim uloge mehaničkog i toplinskog izolatora, ima i ulogu endokrinog organa koji izlučuje brojne bioaktivne peptide, tzv. adipokine, koji djeluju ne samo autokrino i parakrino već i endokrino poput pravih hormona. Adipokini moduliraju apetit i potrošnju energije, osjetljivost na inzulin te imunski odgovor. Neki adipokini poput TNF- α , IL-6, leptina i rezistina djeluju proupalno i dovode se u vezu s razvojem kronične sistemske upale niskog intenziteta, endotelne disfunkcije, inzulinske rezistencije i hiperkoagulabilnog stanja. (4, 5)

1.2 Epidemiologija šećerne bolesti

Već je odavno šećerna bolest dobila karakter globalne epidemije što se ogleda u sve većim brojkama novooboljelih osoba. Ako se sagleda bilo kakva projekcija unatrag desetak i više godina dolazi se do zaključka da su sve itekako nadmašene što smješta šećernu bolest među sami vrh javnozdravstvenih problema današnjice. Prema procjenama, u svijetu od šećerne bolesti boluje 537 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina, a polovina oboljelih osoba nema postavljenu dijagnozu bolesti te, posljedično, ne prima nikakvu terapiju. Godišnje od šećerne bolesti umre 6,7 milijuna osoba, a svaka treća osoba mlađa je od 60 godina. Sve se to odražava i na troškove zdravstvene zaštite te oni iznose 966 milijardi dolara na svjetskoj razini. U europskoj populaciji 61 milijun osoba u dobi od 20 do 79 godina boluje od šećerne bolesti, a više od 1 milijuna umre od njezinih posljedica. Ako se spustimo na razinu Republike Hrvatske, brojke govore da je u 2021. godini prema podacima CroDiab Registra živjelo 327.785 osoba sa šećernom bolesti. Pretpostavlja se da tek 60% oboljelih ima postavljenu dijagnozu što nas upućuje na ukupan broj oboljelih od 500.000. Šećerna bolest treći je vodeći uzrok smrti s udjelom od 8,2 % u 2020. godini. Sve ove brojke u korelaciji sa samim trendom porasta bolesti dovode do zaključka da je šećerna bolest već postala veliki izazov javnom zdravstvu 21. stoljeća. (6)



Slika. 1 CroDiab registar osoba sa šećernom bolešti (6)

1.3 Klinička slika šećerne bolesti

Osnovni trijas simptoma prema kojima se može posumnjati na prisutnost šećerne bolesti čine poliurija, polifagija i polidipsija. Poliurija označava pojačano mokrenje koje se događa zbog visoke razine glukoze u krvi i posljedične osmotske diureze. Polifagija predstavlja pretjeranu glad koja se javlja kada se glukoza ne može transportirati u stanice i iskoristiti se za dobivanje energije, a to se događa upravo zbog osnovnog patofiziološkog mehanizma šećerne bolesti – nedostatka inzulina ili inzulinske rezistencije. I konačno, polidipsija upućuje na pojavu pretjerane žeđi zbog povećane razine glukoze u krvi i prekomjerne diureze. Kako bi se sumnja na šećernu bolest upotpunila, u kliničkoj slici mogu se javiti još i gubitak na tjelesnoj masi, umor, slabost, zamućeni vid, česte površinske infekcije i slabije cijeljenje rana. U ranoj fazi, klinički se prezentira s diskretnije izraženim simptomima koji obično uključuju umor, slabije cijeljenje rana i parestezije. Upravo je nedostatak jasnih simptoma razlog što se šećerna bolest ne dijagnosticira na vrijeme. Osim iscrpno uzete anamneze u vidu prisutnih simptoma i rizičnih

faktora, dijagnoza se postavlja na temelju nalaza glikemije u testu probira ili u sklopu laboratorijskih nalaza učinjenih iz drugih razloga. Ponekad se oboljeli od šećerne bolesti manifestiraju i već nastalim akutnim komplikacijama bolesti – dijabetičkom ketoacidozom kod ŠB tipa 1 te hiperglikemijskim hiperosmolarnim stanjem kod ŠB tipa 2. Kronične komplikacije uključuju promjene na mnogim organskim sustavima, a to su dijabetička retinopatija, kronična bubrežna bolest, neuropatija, gastropareza, koronarna bolest srca, kongestivno zatajenje srca, ulceracije na stopalima i sl. (7,8)

1.4 Dijagnoza šećerne bolesti

S obzirom na svjetske razmjere šećerne bolesti, potrebno je dijagnozu šećerne bolesti postaviti što ranije kako bi se na vrijeme krenulo s liječenjem, odnosno održavanjem glikemije u zadanoj razini. Sumnja na bolest postavlja se uočavanjem subjektivnih tegoba, dok se potvrđuje testovima mjerenja glukoze u krvi. Temeljne testove čine glukoza u plazmi (GUP) natašte, OGTT (eng. *oral glucose tolerance test*) s korištenjem 75 g glukoze, slučajna glukoza i HbA1c (glikirani hemoglobin).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze svih tipova šećerne bolesti osim GDM su sljedeći:

1. GUP $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) natašte, gdje gladovanje označava suzdržavanje od jela u vremenu od najmanje osam sati
2. GUP $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) pri OGTT-u, gdje se razina glukoze mjeri dva sata nakon unosa 75 g glukoze otopljene u vodi
3. Slučajni GUP $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL)
4. HbA1c $\geq 6,5$ %

Ukoliko su prisutni simptomi hiperglikemije dovoljan je samo jedan od navedenih kriterija za postavljanje dijagnoze dok kod asimptomatskih osoba trebaju biti zadovoljena najmanje dva kriterija ili jedan, ali ponovljen dva puta.

Ako su vrijednosti glukoze natašte povišene (5,6 – 6,9 mmol/L) i ako su razine glukoze nakon OGTT-a u vrijednostima od 7,8 do 11,1 mmol/L, govori se samo o povećanom riziku za ŠB tipa 2 i kardiovaskularne bolesti u budućnosti. S druge strane, hemoglobin A1c ima puno veću vrijednost za praćenje učinkovitosti terapije, dok se za probir i dijagnosticiranje manje preporučuje. Probir određivanjem razine glukoze u krvi natašte preporuča se učiniti svake 3 godine osobama starijim od 45 godina, kao i mlađim osobama s prekomjernom tjelesnom masom ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$) i s još jednim ili više dodatnih čimbenika rizika. (7, 9)

1.4.1 Glukometrija

Metoda mjerenja razine glukoze u krvi koja je od iznimne pomoći u dijagnosticiranju, ali i u održavanju željenih razina glukoze u krvi jest samokontrola pomoću glukometra. Ta mogućnost dobivanja informacije o razini glukoze u krvi u svakom trenutku pomaže u preveniranju posljedica vrlo visokih i vrlo niskih koncentracija u krvi. Činjenica koju je potrebno naglasiti jest ta da određivanje glukoze u krvi pomoću glukometra nije referentna metoda kojom bi se dijagnosticirala šećerna bolest, već su to odgovarajući laboratorijski testovi jer analizatori u laboratorijima imaju strogo definirane standarde za većinu parametara potrebnih za dobivanje točnih rezultata te su dopuštena odstupanja vrlo mala. Trenutno dostupni glukometri na tržištu moraju zadovoljavati određene standarde koji omogućavaju ispravnu kućnu samokontrolu glukoze u krvi. To znači da pri vrijednostima glukoze iznad 4,2 mmol/L 95% svih rezultata mjerenja glukometrom ne smije prelaziti odstupanje od +/- 20 % u odnosu na rezultat dobiven laboratorijskim mjerenjem, odnosno za vrijednosti ispod 4,2

mmol/L, ne smije prelaziti +/- 15 %. Također, potrebno je voditi računa o ispravnom načinu mjerenja glukoze pomoću glukometra. Nužno je oprati ruke sapunom i toplom vodom, ubodno mjesto dezinficirati alkoholom i dobro ga osušiti te pripremiti lancetu i glukometar s test-trakama. Nakon dobivanja kapljice krvi potrebno ju je aplicirati na test-trakicu i pričekati očitavanje glukometra. (10, 11)

1.4.2 Kontinuirano mjerenje glukoze

Za razliku od mjerenja glukoze iz kapilarne krvi pomoću glukometra, uređaji za kontinuirano mjerenje glukoze (eng. *continuous glucose monitoring system*, CGMS) predstavljaju značajni napredak u dijabetologiji omogućujući kontinuirani uvid u kretanje razine glukoze u međustaničnoj tekućini, a bez potrebe za neugodnim ubodima u jagodicu prsta. Velika prednost ovih uređaja jest ta da oni mogu otkriti ona razdoblja koja se klasičnom glukometrijom ne bi uvijek otkrila, a to su razdoblja neprepoznatih hiperglikemija ili asimptomatskih hipoglikemija na koja se onda može terapijski djelovati. Velik je značaj ovih uređaja u tome što pružaju mogućnost neograničenog broja mjerenja, a neki od njih i mogućnost praćenja "na daljinu" te upozorenja u vidu alarma u slučaju razvoja hipoglikemije. Osim toga pomoću posebnih aplikacija podaci pohranjeni u sustavu mogu se retrogradno analizirati i pružiti korisne informacije i pacijentu i liječniku omogućujući na taj način donošenje vjerodostojnih terapijskih odluka. Postoje CGMS uređaji koji pomoću transmitera šalju podatke dobivene senzorom kontinuirano na zaslon čitača, pametnog telefona ili inzulinske pumpe tzv. "real-time" CGMS uređaji te oni koji također mjere razinu glukoze kontinuirano, ali se podatak o aktualnoj vrijednosti glukoze na zalonu čitača dobije tek nakon što se čitačem skenira senzor. Primjer takvog "flash" CGM sustava (eng. *flash glucose monitoring system*, FGMS) je FreeStyle Libre sustav. (12, 13)

1.4.2.1 FreeStyle libre flash sustav

FreeStyle Libre flash sustav predstavlja znatnu pomoć oboljelima od šećerne bolesti u kontroli bolesti i prilagodbi terapije. Odlikuju ga jednostavnost korištenja i brzina mjerenja razine glukoze u međustaničnoj tekućini. Svakodnevne ubode iglom, kako bi se glukometrom izmjerila razina glukoze u krvi, zamijenila je metoda kod koje je dovoljno samo čitačem skenirati senzor kako bi se dobio uvid u vrijednost glukoze, i to neograničen broj puta u danu. Sastoji se od dva glavna dijela, a to su ručni čitač te senzor koji se na nosi na stražnjem dijelu nadlaktice te se mijenja svakih 14 dana. Važna značajka ovog *flash* sustava jest ta da osigurava cjeloviti prikaz kretanja glukoze te osim trenutačne razine glukoze, daje uvid u povijest izmjerenih vrijednosti te podatak koji je od posebne važnosti pacijentima, a to je trend kretanja razine glukoze koji može imati uzlazan, silazan ili stabilan tijek, a na zaslonu čitača prikazuje se strelicom. Korištenjem ovog sustava može se doznati kako različita hrana, tjelesna aktivnost te drugi okolišni čimbenici uključujući vrstu i dozu inzulina utječu na razinu glukoze tijekom dana i noći. Potrebno je naglasiti da sustav mjeri i pohranjuje podatke i onda kada pacijent ne očitava vrijednosti odnosno kada čitačem ne skenira senzor. Preduvjet da bi podaci ostali pohranjeni u uređaju je da pacijent skenira čitačem senzor najmanje svakih 8 sati. Tada se ti podaci mogu korištenjem odgovarajuće aplikacije preuzeti na računalo te se može generirati ambulantni glukozni profil s važnim pokazateljima kontrole glikemije koji su usaglašeni međunarodnim konsenzusom. Ključni pokazatelji glukoregulacije su vrijeme provedeno unutar ciljnog raspona glukoze (TIR, *eng. time in range*), vrijeme ispod ciljnog raspona (TBR, *eng. time below range*), vrijeme iznad ciljnog raspona (TAR, *eng. time above range*), broj hipoglikemija, te indikator upravljanja glukozom (GMI, *eng. glucose management indicator*) koji se naziva i procijenjeni A1c (eA1c, *eng. estimated A1c*). Također moguće je dobiti podatak o prosječnom broju skeniranja dnevno. Međunarodnim konsenzusom iz 2019. godine dogovoreni su određeni ciljevi u glukoregulaciji. Naime, preporučuje se da bi osobe sa

šećernom bolesti tip 1 trebale najmanje 70% svih mjerenja glukoze tijekom 14 dana imati unutar ciljnog raspona od 3,9 – 10,0 mmol/L, dok vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona tj. u hipoglikemiji ne bi smjelo prelaziti 4%. Preporuke također naglašavaju postavljanje manje strogih ciljeva za starije i/ili visokorizične osobe, ali uz usredotočenost na smanjenje postotka vremena provedenog u hipoglikemiji i na sprečavanje pretjerane hiperglikemije. Skupina za konsenzus također je naglasila da je jedan od važnih načina uvođenja ovih novih ciljeva u kliničku praksu da budu sadržani u standardnom izvješću poput ambulantnog profila glukoze (AGP izvješće).

Smjernice o ciljnom TIR-u	<i>Time In Range (TIR)</i> Vrijeme unutar ciljnog raspona		<i>Time Below Range (TBR)</i> Vrijeme ispod ciljnog raspona		<i>Time Above Range (TAB)</i> Vrijeme iznad ciljnog raspona	
	% očitavanja vrijeme/dan	Ciljani raspona	% očitavanja vrijeme/dan	Ispod ciljanog raspona	% očitavanja vrijeme/dan	Iznad ciljanog raspona
Tip 1 / Tip 2	>70% >16h, 48 min	3,9 - 10,0 mmol/L	<4% <1h	<3,9 mmol/L	<25% <6 h	>10 mmol/L
			<1% <15min		<3 mmol/L	
Stariji / Visoko rizični Tip 1 / Tip 2	>50% >12 h	3,9 - 10,0 mmol/L	<1% <15min	<3,9 mmol/L	<10% <2 h, 24 min	>13,9 mmol/L
Trudnoća Tip 1 / Tip 2 / Gestacijski	>70% >16h, 48min	3,5 - 7,8 mmol/L+	<4% <1h	<3,5 mmol/L+	<25% <6h	>7,8 mmol/L
			<1% <15min		<3 mmol/L+	
+ koncentracije glukoze fiziološki su niže tijekom trudnoće Svako povećanje od 5% u TIR-u povezano je za značajnim kliničkim prednostima.						

Slika 2. Ciljne vrijednosti novih parametara glukoregulacije (19)

Međutim, za FreeStyle Libre Flash sustav mora postojati indikacija prema kojoj će osigurane osobe putem doznake HZZO-a ostvariti pravo na njega. Indikacije uključuju djecu koja boluju od DM tipa 1 od navršene 4. godine do navršene 18. godine života, zatim trudnice sa DM tipa 1 i one koje boluju od DM tipa 2 tijekom trudnoće i ako su na bazal-bonus terapiji inzulinom (s 4 ili više doza inzulina). Tu su još i slijepe osobe sa DM tipa 1 i one sa DM tipa 2 ako su na terapiji inzulinom, zatim bolesnici s DM tipa 1 na bazal-bonus terapiji inzulinom (s 4 ili više doza inzulina), s najmanje tri dokumentirane hipoglikemije u zadnjih mjesec dana, te bolesnici

nakon totalne pankreatektomije i bolesnici s cističnom fibrozom koji se liječe bazal-bolus terapijom.

Indikaciju za ostvarivanje prava na ovaj sustav postavlja specijalist endokrinologije i dijabetologije, dok se evaluacija ishoda primjene pomagala obavezno mora provoditi najmanje jedanput u prvom tromjesečju, a zatim nakon 6 i 12 mjeseci od početka korištenja pomagala, a u daljnjem praćenju jedanput na godinu. (14, 15, 19)

1.5 Liječenje šećerne bolesti

Glavni cilj terapije šećerne bolesti jest uspješna regulacija glikemije, odnosno sprječavanje nastanka ili pogoršanja raznih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Jedan od objektivnih pokazatelja uspješne regulacije glikemije jest i glikirani hemoglobin (HbA1c) čije vrijednosti ispod ili oko 7 % dokazano smanjuju pojavu komplikacija šećerne bolesti. Kod pojedinih osoba teži se i nešto strožim vrijednostima HbA1c koje iznose 6.0 – 6.5 %. To su prvenstveno osobe mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih značajnih komorbiditeta, u vidu bolesti kardiovaskularnog sustava. S druge strane, kod osoba starije životne dobi, koje imaju već razvijene komplikacije ili komorbiditete, i kod kojih bolest traje već duže vrijeme, teži se nešto umjerenijim vrijednostima HbA1c, od 7,5 do 8 %.

Liječenje šećerne bolesti sastoji se od nefarmakoloških i farmakoloških mjera. Promjena životnih navika osnova je nefarmakoloških mjera, a u prvom redu odnosi se na promjenu načina prehrane i povećanje razine tjelesne aktivnosti. Vrlo je važno imati plan prehrane koji bi uključivao zdrave i raznovrsne namirnice, s naglaskom na unos ugljikohidrata niskog glikemijskog indeksa, dok tjelesna aktivnost mora biti svakodnevna ili takva da između ne prođe više od dva dana. Osnovu medikamentnog liječenja DM tipa 1 čini inzulin sa svojim

različitim farmakokinetičkim svojstvima. S druge strane, osnovu medikamentnog liječenja DM tipa 2 čine oralni antihiperглиkemiци, dok se inzulin primjenjuje kada su iscrpljene druge terapijske mogućnosti ili u slučaju kontraindikacije za primjenu drugih oralnih ili injektibilnih lijekova. (16, 18)

1.5.1 Terapija šećerne bolesti tipa 1

Temelj liječenja DM tipa 1 jest nadoknada inzulina u obliku bazal-bolus liječenja gdje se nastoji imitirati prirodno lučenje inzulina koje je u bazalnim uvjetima nisko, dok u vrijeme obroka poraste. Posljedično tomu, za bazalne potrebe primjenjuje se inzulin produljenog djelovanja, čije je trajanje učinka između 10 i 24 sata, dok se prije svakog obroka aplicira inzulin kratkog djelovanja, čiji učinci u prosjeku traju od 2 do 4 sata. Ukupna dnevna doza u pravilu je od 0,5 do 1 jedinice po kilogramu tjelesne mase. Posljednjih se godina dominantno upotrebljavaju inzulinski analozi čijom je primjenom značajno smanjena pojavnost hipoglikemija u odnosu na pripravke humanog inzulina. Prilagodba doze inzulina sukladno unosu ugljikohidrata i tjelesnoj aktivnosti počiva na redovnim samokontrolama glikemije u čemu veliku ulogu imaju uređaji za kontinuirano mjerenje glukoze. (17)

1.5.2 Terapija šećerne bolesti tipa 2

Kao prva linija liječenja šećerne bolesti tipa 2 primjenjuju se dijetetske mjere i fizička aktivnost. Sukladno smjernicama ukoliko ne postoje kontraindikacije odmah se u terapiju uvodi i metformin. Ako se time ne postigne zadovoljavajuća razina glikemije prelazi se na farmakološku terapiju oralnim ili injektibilnim antihiperглиkemicima. Više je skupina tih lijekova, a uključuju derivate sulfonilureje, meglitinide, bigvanide, tiazolidindione, inhibitore

alfa-glukozidaze kao predstavnike starijih generacija lijekova te novije skupine, DPP-4 inhibitore, agoniste GLP-1 receptora te SGLT2 inhibitore.

Derivati sulfonilureje djeluju na način da stimuliraju β stanice gušterače na lučenje inzulina bez obzira na vrijednosti glukoze; u hiperglikemiji, ali i u normoglikemiji i hipoglikemiji. Vežu se na kalijeve kanale osjetljive na adenozin trifosfat (K-ATP kanale) u β stanicama gušterače, dolazi do inhibicije tih kanala, mijenja se potencijal membrane stanica u mirovanju uzrokujući ulazak kalcijevih iona u stanicu i stimulaciju izlučivanja inzulina. Imaju snažan učinak na snižavanje glikemije, ali glavna nuspojava jesu hipoglikemije i porast tjelesne mase. Osim toga pogoršanje disfunkcije β stanica nastupa znatno brže nego primjenom drugih lijekova. Neke su studije pokazale da glibenklamid, stariji lijek iz ove skupine, ima negativan učinak na srce i veći mortalitet od bolesti srca.

Meglitinidi ili glinidi svoju funkciju obavljaju slično derivatima sulfonilureje uzrokujući porast izlučivanja inzulina, međutim to se postiže znatno brže, uz kraći i intenzivniji učinak pa se daju neposredno prije ili uz obrok. Takav način doziranja može predstavljati i manu jer uključuje uzimanje većeg broja tableta tijekom dana.

Glavni predstavnik skupine bigvanida jest metformin koji je ujedno i zlatni standard u liječenju DM tipa 2 uz ostale nefarmakološke mjere. Djeluje na način da smanjuje proizvodnju glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize, povećava osjetljivost na inzulin u mišiću te poboljšava ulazak i iskorištavanje glukoze u perifernim stanicama, ali i odgađa apsorpciju glukoze u crijevu. Dakle, mehanizam djelovanja nije mu posredovan inzulinom što se odražava na vrlo rijetke hipoglikemije. Doza kojom se postiže odgovarajuća regulacija glikemije jest od 500 do 1000 mg dva puta dnevno. Nuspojave u većine samo su prolazne, a najčešće su one gastrointestinalne; gubitak teka, mučnina, nadutost, proljev te metalni okus u ustima. Tiazolidindioni, čiji je predstavnik pioglitazon, svoju funkciju obavljaju aktivirajući

peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor gama (PPAR- γ), nuklearni receptor, čime povećava osjetljivost na inzulin i rezultira većim perifernim unosom glukoze, ali također povećava i razinu adiponektina što povećava ne samo broj adipocita osjetljivih na inzulin, nego potiče i oksidaciju masnih kiselina.

Inhibitori alfa-glukozidaze djeluju tako da smanjuju apsorpciju glukoze u tankom crijevu na način da inhibiraju alfa-glukozidazu što utječe na smanjenu razgradnju složenih šećera i time smanjenu apsorpciju. Glavna nuspojava jest potreba za češćim pražnjenjem crijeva te se danas rijetko koriste.

DPP-4 inhibitori čine inhibiciju enzima dipeptidil peptidaze-4 te tako pojačavaju učinak endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Inkretinski učinak oponašaju agonisti GLP-1 receptora koji kao i DPP-4 inhibitori kontroliraju razinu glukoze na način da smanjuju oslobađanje glukagona i povećavaju oslobađanje inzulina ovisno o glukozi. Međutim ova skupina lijekova djeluje puno duže i jače od endogenih inkretina te za razliku od DPP-4 inhibitora djeluje i na smanjenje pražnjenja želuca i povećanje sitosti te se danas koriste ne samo u liječenju šećerne bolesti tip 2 nego i debljine.

SGLT-2 inhibitori najnovija su skupina lijekova za liječenje DM tipa 2. Oni inhibiraju suprijenosnik natrija i glukoze 2 (eng. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT-2). Na taj način smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze, smanjuju bubrežni prag za glukozu i tako povećavaju izlučivanje glukoze urinom. Dokazano je njihovo kardioprotektivno i renoprotektivno djelovanje te osim važne uloge u liječenju šećerne bolesti pojedini predstavnici ove skupine lijekova su dobili indikaciju i za liječenje zatajivanja srca i kronične bubrežne bolesti. Na posljetku, kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih antihiperглиkemika ne postigne zadovoljavajuća regulacija glikemije prelazi se na terapiju inzulinom. (16, 17, 18)

2. SVRHA RADA

Cilj ovog diplomskog rada jest istražiti utjecaj korištenja FreeStyle libre sustava za kontinuirano mjerenje glukoze na pojedine parametre glukoregulacije osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 1 u razdoblju od godine dana nakon početka korištenja sustava, a koje su prethodno samokontrolu provodile mjerenjem glukoze iz kapilarne krvi pomoću klasičnog glukometra i trakica.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Ispitivanu skupinu čine odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 1 koje se kontroliraju u Dijabetološkoj ambulanti Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a koje koriste FreeStyle Libre sustav za kontinuirano mjerenje glukoze najmanje godinu dana te su bile uključene u sustav praćenja 1, 3, 6 i 12 mjeseci od početka korištenja uređaja. Ispitanici su prethodno samokontrolu provodili isključivo mjerenjem glukoze iz kapilarne krvi pomoću klasičnog glukometra i trakica.

3.2 Metode

Ispitivane su sljedeće varijable – prosječna glukoza, HbA1c, vrijeme unutar ciljnog raspona (TIR), vrijeme iznad ciljnog raspona (TAR), vrijeme ispod ciljnog raspona (TBR), broj hipoglikemija, prosječni broj skeniranja dnevno, prosječni broj korištenih trakica dnevno.

Svi parametri su praćeni 1, 3, 6 i 12 mjeseci nakon početka korištenja FreeStyle Libre sustava izuzev HbA1c koji je praćen prije te 3, 6 i 12 mjeseci nakon početka korištenja FreeStyle Libre sustava.

Ispitivani podaci su dobiveni retrospektivnim pregledom baze podataka integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Podaci su statistički obrađeni pomoću SPSS programskog paketa (*IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.*). Deskriptivnim pokazateljima opisane su karakteristike uzorka te sve ispitivane varijable. Normalnost distribucije provjerena je Shapiro-Wilk testom. Za kontinuirane varijable prikazana je aritmetička sredina i standardna varijacija

za normalno distribuirane varijable te medijan i interkvartilno raspršenje za varijable koje statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele, dok su za kategorijske varijable prikazane frekvencije i postotak ispitanika.

Obzirom da se radi o ponovljenim mjerenjima, jedino ANCOVA s ponovljenim mjerenjima može kontrolirati eventualni utjecaj početnog stanja te su za HbA1c i broj hipoglikemija početni podaci tretirani kao kovarijati. Iako su neke varijable u svakom praćenju odstupale od normalne raspodjele, što je gotovo uvijek slučaj kad se radi o specifičnoj podskupini bolesnika/ispitanika, korišten je parametrijski postupak, uz kontrolu Mauchleyevog testa sfericiteta te je u slučaju $p < 0,05$ očitavana korigirana vrijednost F-omjera (Greenhouse-Geisser F omjer). Korištena je i Bonferonni korekcija za višestruke usporedbe. Binarna varijabla udjela ispitanika koji skeniraju minimalno 8 puta dnevno ili manje testirana je kroz zavisna mjerenja Cochran's Q testom.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzorka

U istraživanje je uključeno 127 ispitanika, od čega 52 (40.9 %) muškog i 75 (59.1 %) ženskog spola. Prosječno trajanje šećerne bolesti iznosi 18 ($\pm 12,3$) godina, a prosječna dob je 29 godina ($29.97 \pm 15,7$ godina). Deskriptivni podaci o ispitanicima prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Opis uzorka

		n	%
Početna dob (rekodirana)	do 15 godina	29	(24.4%)
	16-25 godina	22	(18.5%)
	26-40 godina	33	(27.7%)
	41+	35	(29.4%)
Ukupno		119	(100.0%)
Spol	muški	52	(40.9%)
	ženski	75	(59.1%)
Ukupno		127	(100.0%)
Trajanje dijabetesa (rekodirana)	do 5 godina	23	(19.2%)
	6-10 godina	17	(14.2%)
	11-15 godina	21	(17.5%)
	16-25 godina	22	(18.3%)
	26-35 godina	26	(21.7%)
	više od 35 godina	11	(9.2%)
Ukupno		120	(100.0%)

Na početku praćenja prosječni HbA1c je iznosio 8,06% ($\pm 1,80$), dok je broj hipoglikemija iznosio 4,32 ($\pm 4,54$). Sve distribucije statistički značajno odstupaju od normalne raspodjele (provjereno Shapiro-Wilkovim testom).

Tablica 2. Deskriptivni pokazatelji na početku praćenja

	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
<i>Početna dob</i>	29.97	15.67	29.00	16.00	42.00	5.00	63.00	119	0.059
Trajanje dijabetesa	18.04	12.33	15.00	7.00	28.00	0.00	50.00	120	0.002
Početni HbA1c	8.06	1.80	7.60	6.80	8.70	5.80	16.00	114	0.000
SMBG/dan	4.64	1.68	4.00	4.00	6.00	1.00	10.00	112	0.001
Hipoglikemije (tjedno)	4.32	4.54	3.00	2.00	5.00	0.00	21.00	103	0.000
Noćne hipoglikemije (tjedno)	1.29	3.95	0.00	0.00	1.00	0.00	27.00	96	0.000

Nadalje, deskriptivni pokazatelji koji se odnose na glikemijske parametre u kontrolnim periodima nakon 1 mjeseca, 3, 6 i 12 mjeseci prikazani su u Tablicama 3-6.

Tablica 3. Deskriptivni pokazatelji koji se odnose na glikemijske parametre nakon jednog mjeseca

	Aritm. sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
Prosječna glukoza	8.83	1.72	8.50	7.50	9.85	5.80	13.50	109	0.000
eA1c	7.27	1.11	7.00	6.38	7.93	5.50	10.10	86	0.000
Time in range (TIR,%)	62.00	17.29	63.50	52.00	73.00	15.00	95.00	110	0.161
% iznad (TAR)	32.58	18.25	29.50	18.75	45.00	2.00	85.00	110	0.011
% ispod (TBR)	5.68	7.13	4.00	1.00	8.00	0.00	54.00	109	0.000
Hipoglikemije	4.83	5.02	3.00	1.00	7.00	0.00	37.00	106	0.000

Tablica 4. Deskriptivni pokazatelji koji se odnose na glikemijske parametre nakon 3 mjeseca

	Aritm. Sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
Prosječna glukoza	8.79	1.75	8.50	7.28	10.05	5.70	13.30	94	0.115
eA1c	7.27	1.11	7.20	6.30	8.00	5.50	10.00	78	0.085
Time in range (TIR,%)	62.30	18.33	62.50	48.00	77.00	25.00	95.00	94	0.097
% iznad (TAR)	32.65	19.11	31.50	16.75	49.00	2.00	75.00	94	0.073
% ispod (TBR)	5.59	7.69	2.50	1.00	8.00	0.00	57.00	94	0.000
Hipoglikemije	4.10	4.77	3.00	1.00	6.00	0.00	37.00	90	0.000
HbA1c nakon 3 mjeseca	7.48	0.92	7.40	6.80	8.10	5.80	9.30	67	0.156

Tablica 5. Deskriptivni pokazatelji koji se odnose na glikemijske parametre nakon 6 mjeseci

	Aritm. Sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
Prosječna glukoza	8.93	1.88	8.60	7.60	10.20	5.50	14.70	79	0.021
eA1c	7.21	1.10	7.00	6.45	7.95	5.30	10.90	81	0.024
Time in range (TIR,%)	62.10	18.16	60.50	49.00	75.25	23.00	96.00	86	0.295
% iznad (TAR)	32.95	19.34	31.00	16.75	47.25	2.00	77.00	86	0.063
% ispod (TBR)	4.94	4.79	3.00	1.00	7.00	0.00	23.00	86	0.000
Hipoglikemije	5.27	7.34	3.00	1.25	5.00	0.00	57.00	84	0.000
HbA1c	7.39	1.04	7.10	6.60	8.20	5.30	10.80	68	0.044

Tablica 6. Deskriptivni pokazatelji koji se odnose na glikemijske parametre nakon 12 mjeseci

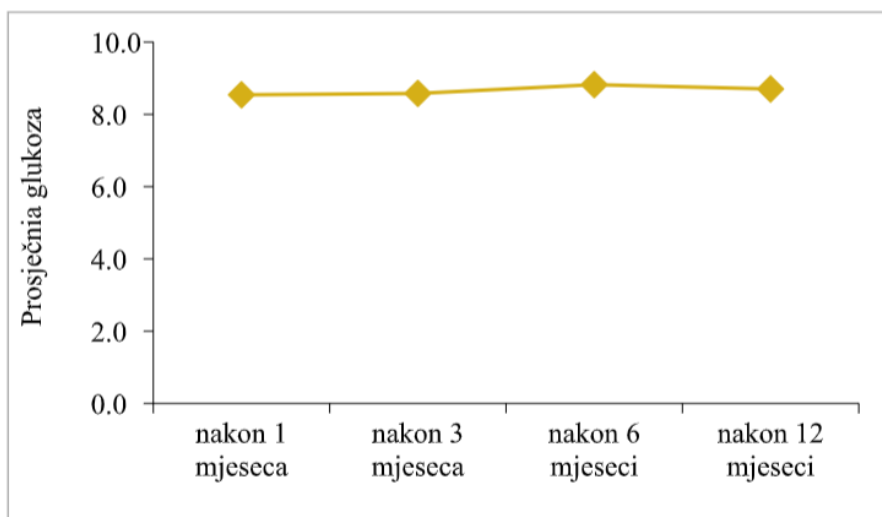
	Aritm. Sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
Prosječna glukoza	8.68	1.57	8.50	7.40	9.60	5.50	12.90	67	0.504
eA1c	7.05	0.95	6.90	6.38	7.53	5.10	9.70	66	0.422
Time in range (TIR,%)	64.37	16.71	68.00	52.00	77.00	21.00	92.00	67	0.058
% iznad (TAR)	30.46	18.02	29.00	15.00	44.00	3.00	75.00	67	0.044
% ispod (TBR)	5.16	4.05	4.00	2.00	7.00	0.00	21.00	67	0.002
Hipoglikemije	6.29	8.34	5.00	2.00	7.50	0.00	57.00	65	0.000
HbA1c	7.37	1.09	7.15	6.48	8.30	5.70	10.00	50	0.028

Potrebno je naglasiti kako je broj ispitanika (N) za svaku pojedinu varijablu drugačiji, pretežito manji na svakom sljedećem kontrolnom pregledu, zbog toga što za pojedine ispitanike neke vrijednosti nije bilo moguće dobiti ili se nisu pojavili na određenom kontrolnom pregledu.

4.2. Glikemijski parametri praćeni kroz period od 12 mjeseci

Statistička značajnost promjena u prosječnim vrijednostima praćenih parametara kroz period od početka praćenja do kontrolnog perioda od 12 mjeseci, provjerena je postupkom analize varijance (ANOVA) s ponovljenim mjerenjima, uz kontrolu početnog mjerenja kad su podaci bili na raspolaganju za početno praćenje – u tim slučajevima učinjena je analiza kovarijance (ANCOVA) radi kontrole utjecaja početne razine parametara, iako neke varijable odstupaju od normalne raspodjele. Vođeno je računa je li zadovoljen uvjet sfericiteta te je u slučaju statistički značajnog Mauchleyevog testa očitavana korigirana vrijednost Greenhouse-Geisserovog F-omjera.

4.2.1. Prosječna glukoza

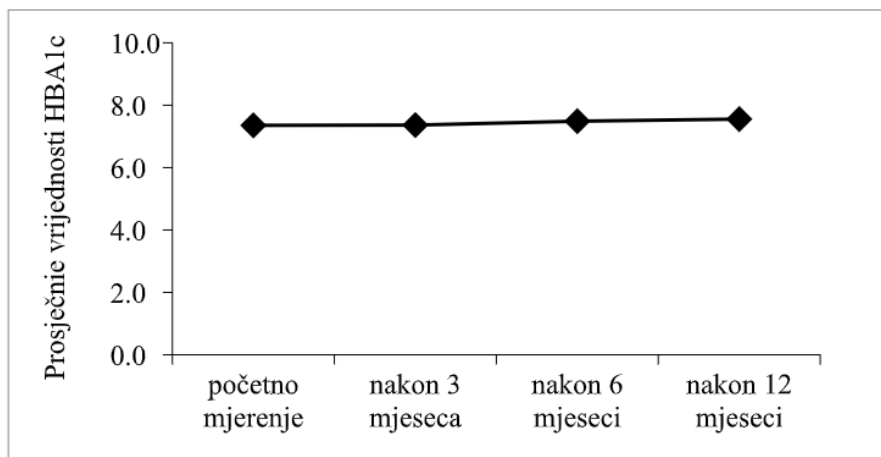


Slika 3. Prosječna razina glukoze kroz kontrolna praćenja

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima ne pronalazi statistički značajnu razliku u prosječnim razinama glukoze kroz kontrolna praćenja ($F(3,162)=1.035$, $p=0.379$).

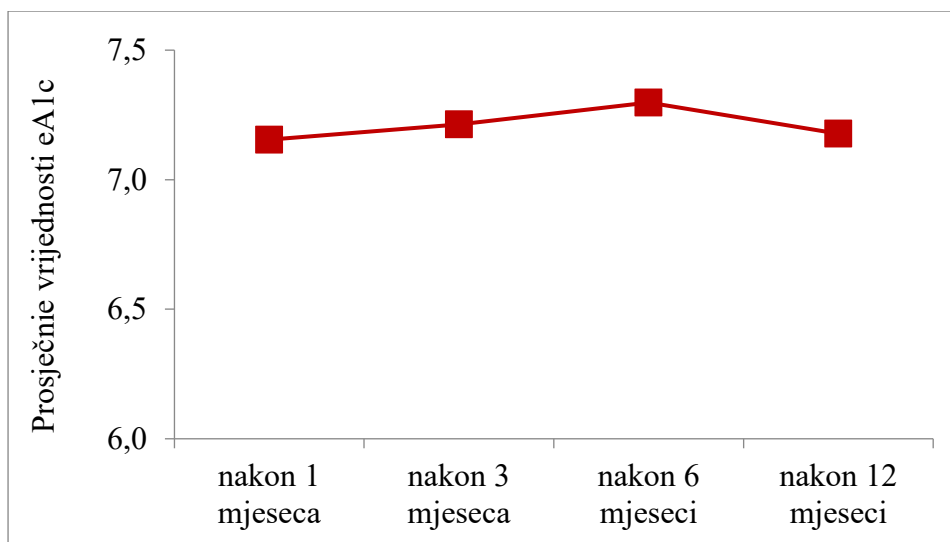
4.2.2. HbA1c i eA1c

Za HbA1c postoji početno mjerenje koje je tretirano kao kovarijat, kako bi se kontrolirao utjecaj početnog stanja na kasnije promjene kroz kontrolna praćenja, stoga je računata ANCOVA.



Slika 4. Prosječna razina HbA1c kroz početno te kontrolna praćenja nakon 3, 6 i 12 mjeseci

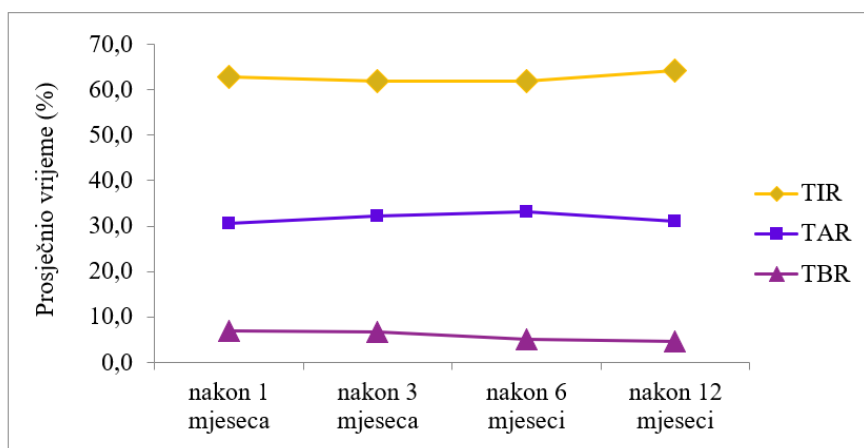
ANCOVA ne pronalazi statistički značajnu razliku u prosječnim razinama HbA1c kroz kontrolna praćenja ($F(1.4,44)=0.652$, $p=0.526$).



Slika 5. Prosječna vrijednost eA1c kroz kontrolna praćenja

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima ne pronalazi statistički značajnu razliku u prosječnim razinama eA1c kroz kontrolna praćenja ($F(3,129)=0.542$, $p=0.654$).

4.2.3. Vrijeme unutar, iznad i ispod ciljnog raspona (TIR, TAR, TBR)

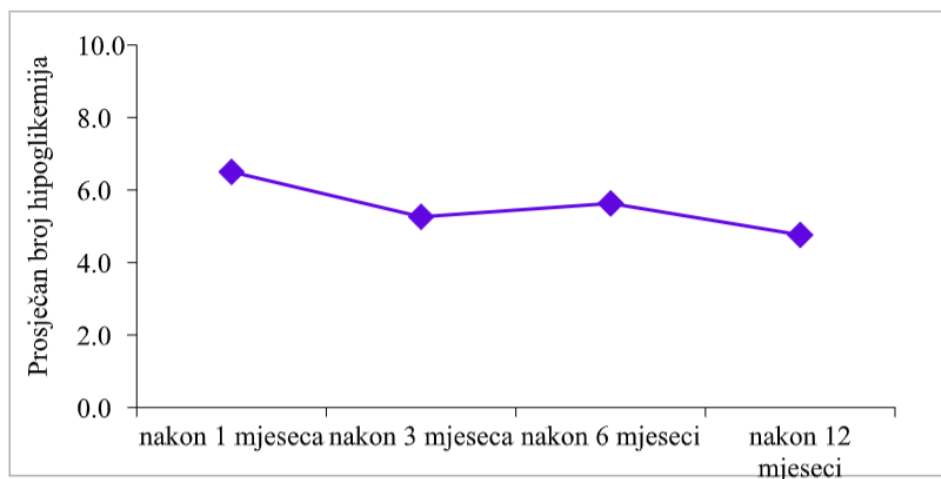


Slika 6. Prosječni postotak vremena u ciljnom rasponu (TIR), iznad (TAR) ili ispod (TBR) ciljnog raspona kroz kontrolna praćenja

Jednosmjerna ANOVA s ponovljenim mjerenjima ne pronalazi statistički značajnu razliku u prosječnim postotcima koje ispitanici provode unutra raspona (TIR) kroz kontrolna praćenja ($F(3,180)=0.958$, $p=0.413$). Također, nisu pronađene niti značajne razlike u promjenama kroz vrijeme u postotku vremena koje provedu iznad raspona (TAR, ($F(3,180)=0.899$, $p=0.443$). Jedino se na razini statističke značajnosti dešavaju promjene u postotku vremena kojeg provode ispod raspona (TBR, ($F(2,120)=2.990$, $p=0.054$).

4.2.4. Broj hipoglikemija

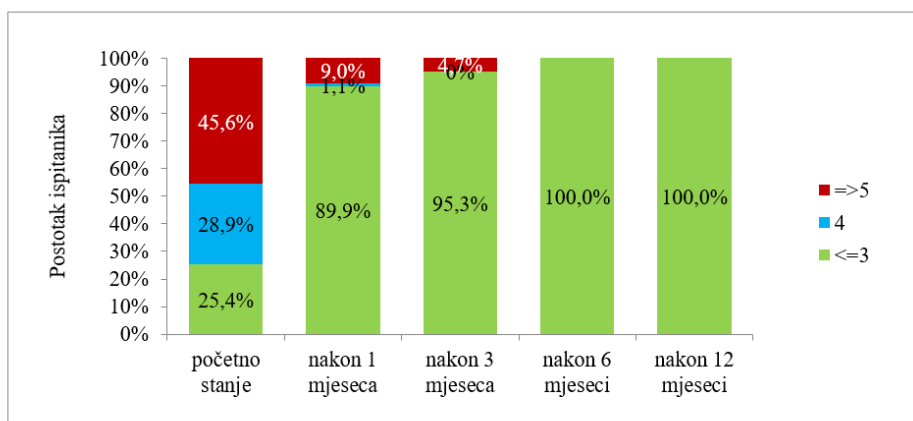
Za hipoglikemije postoji početno mjerenje koje je tretirano kao kovarijat, kako bi se kontrolirao utjecaj početnog stanja na kasnije promjene kroz kontrolna praćenja, stoga je računata ANCOVA. Nije pronađena statistički značajnu razliku u prosječnom broju hipoglikemija kroz kontrolna praćenja, usprkos slučajnim varijacijama ($F(2.5,1096)=0.385$, $p=0.764$).



Slika 7. Prosječan broj hipoglikemija kroz kontrolna praćenja

4.3. Trakice i skeniranja

Broj potrošenih trakica na dan je rekodiran prema HZZO standardu od 4 trakice dnevno.



Slika 8. Postotak ispitanika prema broju trakica koje dnevno koriste (SMBG rekodiran u 3 kategorije)

Vidljivo je kako se naglo smanjuje broj ispitanika koji uz Freestyle Libre koriste klasične trakice za mjerenje glukoze (45.6% vs.9.9%), te nakon 3 mjeseca svi koriste manje od 3 trakice dnevno.

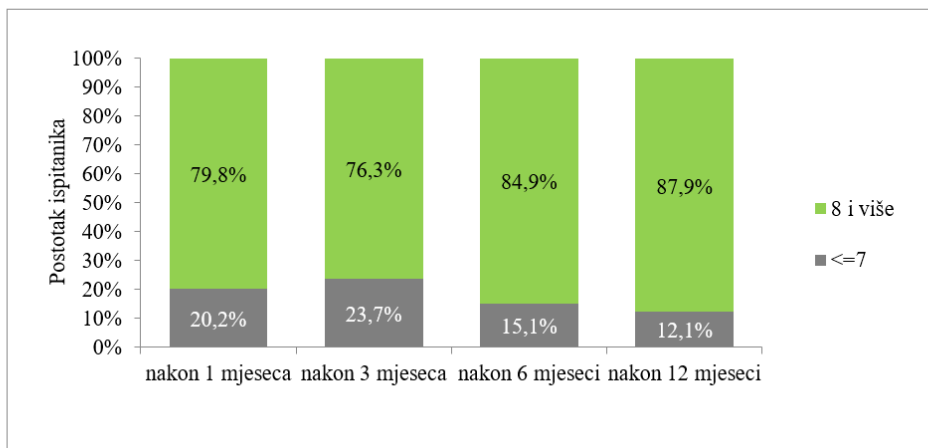
Na kontroli nakon 3 mjeseca 72.9% ispitanika više uopće ne koristi klasične trakice, nakon 6 mjeseci njih 87.7% više ne koristi trakice, a nakon 12 mjeseci to vrijedi za 92.9% njih (taj podatak nije prikazan na grafikonu, samo dopunjuje objašnjenje)

Što se tiče broja skeniranja dnevno, prosječan broj prikazan je u Tablici 7, a udjeli ispitanika koji skeniraju 8 ili više puta dnevno prikazan je na Slici 9.

Tablica 7. Prosječan broj skeniranja dnevno na svim kontrolnim praćenjima

	Aritm. Sredina	SD	Medijan	Prvi kvartil	Treći kvartil	Min	Max	N	Shapiro-Wilk P
nakon 1 mjeseca	15,82	10,24	13,00	8,00	19,50	0	52	109	<0.001
nakon 3 mjeseca	16,15	11,81	12,00	8,00	21,50	0	56	93	<0.001
nakon 6 mjeseci	15,15	9,55	12,50	9,00	18,25	0	57	86	<0.001
nakon 12 mjeseci	17,09	10,86	13,00	9,00	23,00	1	52	66	<0.001

Prosjeak je 13 skeniranja dnevno (medijan je bolja aproksimacija prosjeka zbog ekstremno asimetrične distribucije u svim kontrolnim praćenjima).



Slika 9. Udio ispitanika koji skeniraju 8 ili više puta dnevno

Obzirom da se radi o više zavisnih praćenja i binarnoj (nominalnoj) varijabli, izračunat je Cochran's Q test koji ne pronalazi statistički značajnu razliku ($p=0,506$), no vidljivo je kako od samog početka gotovo 80 % ispitanika skenira barem 8 ili više puta dnevno (imaju potpune podatke) i taj je udio konzistentan u daljnjim praćenjima, s blagom tendencijom pada.

5. RASPRAVA

Uspješna regulacija glikemije predstavlja cilj liječenja osoba oboljelih od šećerne bolesti jer je preduvjet dugoročnih povoljnih ishoda. Kako bi se ona i ostvarila potrebni su suradnja i povjerenje između samog pacijenta i liječnika. Nije dovoljno samo da liječnik propiše određenu terapiju, već ju pacijent treba aktivno i provoditi, ali i reagirati na bilo kakvu promjenu koju primijeti. U velikom broju slučajeva pacijenti svoje liječenje doživljavaju kroz prizmu cjeloživotnog truda i odricanja te nakon nekog vremena dio njih odustane od provođenja samokontrole i pridržavanja temeljnih mjera liječenja. Stoga je od iznimnog značaja potpora liječnika i cijelog zdravstvenog tima koji skrbi o osobi sa šećernom bolešću, ali i obitelji i uže okoline. Modernim tehnologijama uključujući sustave za kontinuirano mjerenje glukoze učinjen je ogroman iskorak kada je u pitanju provođenje samokontrole i općenito postizanje ciljeva glukoregulacije, a time i povoljan utjecaj na kvalitetu života.

U ovom smo istraživanju htjeli analizirati iskustva odraslih bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti koji se kontroliraju u Dijabetološkoj ambulanti Kliničkog bolničkog centra Rijeka te utvrditi utjecaj korištenja FreeStyle libre sustava za kontinuirano mjerenje glukoze na pojedine parametre glukoregulacije u razdoblju od godine dana nakon početka korištenja sustava. U ispitivanje je uključeno 127 ispitanika.

Vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) vrijedan su pokazatelj regulacije glikemije u određenom vremenskom razdoblju, odnosno u posljednja 3 mjeseca. Sukladno tome, upravo su podaci o njegovom kretanju kroz kontrolne preglede ispitanika od važnosti pri donošenju zaključka o utjecaju FreeStyle Libre sustava na kontrolu glikemije. Iako vrijednosti HbA1c u ovom istraživanju pokazuju jasan trend redukcije, od vrijednosti na početku praćenja koja je iznosila 8,06% do vrijednosti nakon 12 mjeseci koja je iznosila 7,37%, navedeno nije doseglo razinu statističke značajnosti. U istraživanju Paris, I. i sur. vrijednosti HbA1c također su

pokazale sniženje (od 8.51% do 7.77%) nakon 3 mjeseca, da bi lagano porasle do 7.92% nakon 12 mjeseci. (21)

Uvođenjem sustava za kontinuirano mjerenje glukoze poput FreeStyle Libre koji pružaju puno više podataka o kretanju glukoze u odnosu na klasične glukometre pojavili su se i novi parametri glukoregulacije među kojima su najvažniji vrijeme provedeno unutar ciljnog raspona (TIR), vrijeme provedeno iznad (TAB) te vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona (TBR) pri čemu ciljni raspon za osobe sa šećernom bolešću tip 1 iznosi 3.9 – 10.0 mmol/L. Zadovoljavajućom glukoregulacijom smatra se TIR > 70% uz <4% TBR. Iako je u ovom istraživanju zamijećen trend povećanja TIR-a navedeno nije doseglo razinu statističke značajnosti. S obzirom da prosječni TIR 12 mjeseci nakon početka korištenja sustava iznosi 64,37% možemo zaključiti da je prosječna glukoregulacija naših ispitanika suboptimalna. Jedini parametar koji je dosegnuo razinu statističke značajnosti je vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona (TBR) koje je nakon 12 mjeseci bilo statistički značajno niže nego mjesec dana nakon početka korištenja sustava, ali i dalje neznatno više od poželjnih <4%.

Iako je vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona bilo značajno reducirano, smanjenje ukupnog broja hipoglikemija nije doseglo razinu statističke značajnosti što bi bilo za očekivati. Prema istraživanju Nana, M i sur. broj hipoglikemijskih epizoda tjedno smanjio se za 3,20, a rezultati su bili statistički značajni. (22)

Kada se gleda broj potrošenih trakica za glukometriju, on je očekivano u padu na svakoj sljedećoj kontroli. Ispitanici uz FreeStyle Libre sustav nemaju više potrebe za određivanjem razine glukoze pomoću trakica klasičnom glukometrijom izuzev u slučajevima nagle promjene razine glukoze kada vrijednosti očitavanja glukoze u međustaničnoj tekućini mogu značajno odstupati od onih u plazmi.

Da bi se iskoristio puni potencijal flash CGM sustava važno je da pacijenti što više skeniraju kako bi dobili uvid u kretanje vrijednosti glukoze te se optimalnim smatra 10-12 skeniranja dnevno. Prosječni broj skeniranja u našem uzorku iznosi 13 skeniranja dnevno i ostaje održan i 12 mjeseci nakon početka korištenja sustava. Navedeni podaci ukazuju da naši ispitanici redovito provode samokontrolu te da i godinu dana nakon početka korištenja ostaju ustrajni u provođenju samokontrole. Upravo stoga su dobiveni rezultati vezano uz kretanje prosječnog HbA1c i TIR-a pomalo razočaravajući jer bi bilo za očekivati da se redovitost u korištenju sustava odrazila na još veću redukciju HbA1c odnosno porast TIR-a od one koja je zabilježena u ovom istraživanju. Moguće je da bi rezultati dosegli razinu statističke značajnosti da je uzorak ispitanika bio veći odnosno da su podaci praćenja kroz vrijeme bili potpuniji.

Iste parametre glukoregulacije pratili su i Canecki Varžić S. i sur. u hrvatskoj multicentričnoj studiji gdje su također zaključili da je došlo do značajnog sniženja vrijednosti HbA1c nakon prva 3 mjeseca (od 7,48 % do 7,30%) bez daljnjih promjena do kraja godine, što bi išlo u prilog tezi da se poboljšanje glukoregulacije u najvećoj mjeri događa u prvim mjesecima korištenja FreeStyle Libre sustava. Također, kao i u našem istraživanju, postotak vremena provedenog unutar raspona (TIR) pokazuje trend povećanja, međutim u navedenoj studiji podatak je i statistički značajan. Kako taj podatak upućuje na suradljivost pacijenata u smislu redovitih samokontrola, za očekivati je bila i veća redukcija HbA1c, međutim korelacijskom analizom otkrivena je negativna korelacija smanjenja HbA1c i TIR-a te pozitivna korelacija s TAR u svim vremenskim točkama. Kada se gledaju podaci o hipoglikemijama, nisu zabilježene značajne razlike u vremenu provedenom u hipoglikemiji (TBR), broju hipoglikemijskih događaja i trajanju hipoglikemije za razliku od drugih slično dizajniranih istraživanja [1–3,10,16], a to bi se moglo objasniti također ranim učinkom korištenja FreeStyle Libre sustava. Prosječan broj skeniranja u navedenoj je studiji bio visok, a iznosio je 17 skeniranja dnevno što upućuje na pridržavanje preporuka odabranih liječnika. (20)

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem pokazalo se kako kontinuirano mjerenje razine glikemije pomoću FreeStyle Libre sustava zaslužuje svoje mjesto u liječenju osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 1. Rezultati bi zasigurno bili još uvjerljiviji da je uzorak ispitanika bio veći s potpunijom podacima kontrolnih praćenja.

Kako šećerna bolest u svijetu uzima sve više maha, potrebno je ulagati, kako u dijagnostiku, tako i u terapiju same bolesti. Napretkom znanosti i tehnologije nedvojbeno je da će standard liječenja biti na visokoj razini, ali kako bi se to i ostvarilo potrebno je i više istraživanja usmjereno na različite komponente terapijskih ciljeva.

7. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog diplomskog rada bio je istražiti utjecaj korištenja FreeStyle Libre sustava za kontinuirano mjerenje glukoze na pojedine parametre glukoregulacije osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 1 u razdoblju od godine dana nakon početka korištenja sustava, a koje su prethodno samokontrolu provodile mjerenjem glukoze iz kapilarne krvi pomoću klasičnog glukometra i trakica.

Ispitanici i postupci: U istraživanje su uključene odrasle osobe sa šećernom bolešću tipa 1 koje se kontroliraju u Dijabetološkoj ambulanti Kliničkog bolničkog centra Rijeka, a koje koriste FreeStyle Libre sustav za kontinuirano mjerenje glukoze najmanje godinu dana te su bile uključene u sustav praćenja 1, 3, 6 i 12 mjeseci od početka korištenja uređaja. Ispitivane su sljedeće varijable – prosječna glukoza, HbA1c, vrijeme unutar ciljnog raspona (TIR), vrijeme iznad ciljnog raspona (TAR), vrijeme ispod ciljnog raspona (TBR), broj hipoglikemija, prosječni broj skeniranja dnevno, prosječni broj korištenih trakica dnevno.

Rezultati: Ispitivani uzorak sastojao se od 127 ispitanika, prosječne dobi 29 godina, prosječnog trajanja dijabetesa 18 godina. Iako vrijednosti HbA1c pokazuju jasan trend redukcije, od vrijednosti na početku praćenja koja je iznosila 8,06% do vrijednosti nakon 12 mjeseci koja je iznosila 7,37%, navedeno nije doseglo razinu statističke značajnosti. Prosječni TIR 12 mjeseci nakon početka korištenja sustava iznosio je 64,37% što ukazuje na suboptimalnu glukoregulaciju. Unatoč zamijećenom trendu povećanja TIR-a kroz period praćenja nije dosegnuta razina statističke značajnosti. Vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona bilo je statistički značajno reducirano, dok smanjenje ukupnog broja hipoglikemija nije doseglo razinu statističke značajnosti. Prosječni broj skeniranja u našem uzorku iznosi 13 dnevno i ostaje održan kroz čitav period praćenja što ukazuje na ustrajnost u provođenju samokontrole.

Zaključak: Ovim istraživanjem pokazalo se kako kontinuirano mjerenje glukoze pomoću FreeStyle Libre sustava zaslužuje svoje mjesto u liječenju osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 1. Rezultati bi zasigurno bili još uvjerljiviji da je uzorak ispitanika bio veći s potpunijim podacima kontrolnih praćenja.

Ključne riječi: CGMS, FreeStyle Libre sustav, šećerna bolest tip 1, TIR

8. SUMMARY

Objective: The aim of this thesis was to investigate the impact of using FreeStyle Libre system for continuous glucose measurement on certain parameters of glucoregulation of persons with type 1 diabetes over a period of one year after starting the system, and who previously conducted self-monitoring using a classic glucometer and strips.

Subjects and procedures: The study includes adults with type 1 diabetes who are monitored in the Diabetic Clinic of the Clinical Hospital Center in Rijeka, and who use FreeStyle Libre system for continuous glucose measurement for at least a year and were included in the monitoring system 1, 3, 6 and 12 months since they started using the device. The following variables were examined - average glucose, HbA1c, time within the target range (TIR), time above the target range (TAR), time below the target range (TBR), number of hypoglycemia, average number of scans per day, and average number of strips used per day.

Results: The sample consisted of 127 subjects, with the average age of 29 years and average duration of diabetes of 18 years. Although HbA1c values show a clear trend of reduction, from the value at the beginning of the monitoring which was 8.06% to the value after 12 months which was 7.37%, it did not reach the level of statistical significance. The average TIR 12 months after the start of use of the system was 64.37% indicating suboptimal glucoregulation. Despite the observed trend of increasing TIR during the monitoring period, the level of statistical significance was not reached. Time spent below the target range was statistically significantly reduced, while the reduction in total number of hypoglycemia did not reach the level of statistical significance. The average number of scans in our sample is 13 per day and remains maintained during the monitoring period, which indicates persistence in conducting self-monitoring.

Conclusion: This study showed that continuous glucose measurement using the FreeStyle Libre system deserves its place in the treatment of people with type 1 diabetes. The results would have been even more convincing if the study sample had been larger with more comprehensive monitoring data.

Key words: CGMS, FreeStyle Libre system, type 1 diabetes, TIR

9. LITERATURA

1. World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
2. Gillespie Kathleen M, Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ [Internet]. 2006 [citirano 27.5.2022.]; 175(2):165-170 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1489998>
3. Severinski S, Butorac Ahel I, Božinović I. Tip 1 šećerna bolest u dječjoj dobi. Medicina Fluminensis [Internet]. 2016 [pristupljeno 27.5.2022.]; 52.(4.):467-476. https://doi.org/10.21860/medflum2016_4ser
4. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC Med [Internet]. 2017 [citirano 29.5.2022.]; 15:131 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516328/>
5. Klobučar Majanović S. Dijabetes i debljina – začarani krug. Medicus [Internet]. 2018 [pristupljeno 5.6.2022.];27(1 Debljina i ...):33-38. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/199416>
6. Dijabetes [Internet]. Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo/Odjel za koordinaciju i provođenje programa i projekata za prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti [ažurirano 13.5.2022.; citirano 27.5.2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
7. Kasper, D. L., & Harrison, T. R. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2018.

8. Ziegler R, Neu Andreas. Diabetes in Childhood and Adolescence: A Guideline-Based Approach to Diagnosis, Treatment, and Follow-Up. *Dtsch Arztebl Int.* [Internet]. 2018 Mar [citirano 30.5.2022.]; 115(9): 146–156. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5876549/>
9. Pippitt K, Li M, Gurgle H. E. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 [citirano 30.5.2022.]; 93(2):103-109. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0115/p103.html>
10. Marium Modhumi Khan R, Jia Yu Chua Z, Chi Tan J, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Sep [citirano 1.6.2022.]; 55(9):546. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780236/>
11. Mjerenje glukoze pomoću glukometra [Internet]. Hrvatska: Zagrebačko Dijabetičko Društvo [citirano 1.6.2022.] Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/novosti/mjerenje-glukoze-pomocu-glukometra/>
12. Weinstock R S. Glucose monitoring in the management of nonpregnant adults with diabetes mellitus. U: UpToDate, Hirsch I B ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 2.6.2022.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/glucose-monitoring-in-the-management-of-nonpregnant-adults-with-diabetes-mellitus?search=glucometer&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1

13. Radanović J, Cerić E, Vinković M. Uređaji za kontinuirano mjerenje koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini. Zbornik radova za medicinske sestre. [Internet] 2019. [citirano 4.6.2022.]; 58-60. Dostupno na:
<https://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2019/sestre/Ses%2012.pdf>
14. FreeStyle Libre flash sustav za praćenje glukoze. Hrvatska: Abbott; Korisnički priručnik
15. Kako do FreeStyle Libre pomagala u Hrvatskoj [Internet]. Hrvatska: Bontech [citirano 5.6.2022.]
Dostupno na: <https://bontech.hr/kako-do-freestyle-libre-pomagala-u-hrvatskoj/>
16. A DiMeglio A, Evans-Molina C, A Oram R. Type 1 diabetes. Lancet [Internet]. 2018 Jun 16 [citirano 6.6.2022.]; 391(10138): 2449–2462. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661119/>
17. Pavlić Renar I. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. Medix [Internet] 2009 [citirano 6.6.2022.]; 100-106. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/102528>
18. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječnički vjesnik [Internet]. 2016 [pristupljeno 7.6.2022.]; 138(1-2). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172812>
19. Predstavljene najnovije vijesti na 79. znanstvenoj konferenciji Američke dijabetičke asocijacije (ADA) glukometra [Internet]. Hrvatska: Zagrebačko Dijabetičko Društvo [citirano 1.6.2022.] Dostupno na: <https://www.zadi.hr/clanci/novosti/preuzeto-iz-casopisa-zadi-broj-2-2019-predstavljene-najnovije-vijesti-na-79-znanstvenoj-konferenciji-americke-dijabeticke-asocijacije-ada/>

20. Canecki Varzic S, Steiner K, Gradinjan Centner M, Grgurevic M, Cigrovski Berkovic M, Klobucar Majanovic S i sur. Assessment of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System Implementation in Real Life Clinical Setting: A Prospective Observational Study. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 Feb [citirano 20.6.2022.] 13;11(2):305. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668675/>
21. Paris, I.; Henry, C.; Pirard, F.; Gérard, A.-C.; Colin, I.M. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol. Diabetes Metab* [Internet]. 2018, [citirano 20.6.2022.] 1, e00023 Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/edm2.23>
22. Nana, M.; Moore, S.; Ang, E.; Lee, Z.; Bondugulapati, L. Flash glucose monitoring: Impact on markers of glycaemic control and patient-reported outcomes in individuals with type 1 diabetes mellitus in the real-world setting. *Diabetes Res. Clin. Pract.* [Internet]. 2019 [citirano 20.6.2022.], 157, 107893, Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669628/>

10. ŽIVOTOPIS

Vedran Kovačević rođen je 2. listopada 1997. u Đakovu, gdje je odrastao i pohađao Osnovnu školu I. G. Kovačića u Đakovu te opći smjer Gimnazije A. G. Matoša, također u Đakovu. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine upisuje 2016. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja pasivno je sudjelovao na nekoliko kongresa te je aktivan član sportske udruge Fakulteta (SOSS). U više akademskih godina predstavljao je Medicinski fakultet na Humanijadi te Sveučilište na završnicama UniSport lige gdje je osvajao i medalje. Aktivno se bavi tenisom. Povremeno je radio na Zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije.