Utjecaj FreeStyle Libre® sustava za kontinuirano mjerenje glikemije na glukoregulaciju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

Buntić, Antoneta-Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:219112

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Antoneta-Marija Buntić

UTJECAJ *FREESTYLE LIBRE*® SUSTAVA ZA KONTINUIRANO MJERENJE GLIKEMIJE NA GLUKOREGULACIJU U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 1

Diplomski rad

Akademska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc Višnja Kokić Maleš

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Antoneta-Marija Buntić

UTJECAJ *FREESTYLE LIBRE*® SUSTAVA ZA KONTINUIRANO MJERENJE GLIKEMIJE NA GLUKOREGULACIJU U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIPA 1

Diplomski rad

Akademska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc Višnja Kokić Maleš

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1 ŠEĆERNA BOLEST 2
1.1.1 Epidemiologija šećerne bolesti 2
1.1.2 Patogeneza šećerne bolesti tip 1 2
1.1.3 Dijagnoza i klinički simptomi ŠBT1 4
1.1.4 Komplikacije šećerne bolesti 5
1.1.4 Liječenje šećerne bolesti tip 1 6
1.2 KONTINUIRANO MJERENJE GLUKOZE 8
1.2.1 Što je to kontinuirano mjerenje glukoze? 8
1.2.2 Interpretacija podataka dobivenih FreeStyle Libre® sustavom 10
1.2.3 Tko ostvaruje pravo na FreeStyle Libre® sustav? 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15
3. MATERIJALI I METODE 17
3.1 Ispitanici 18
3.2 Metode prikupljanja podataka 18
3.3 Obrada podataka 19
4. REZULTATI 20
5. RASPRAVA 27
6. ZAKLJUČCI 32
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 34
8. SAŽETAK 39
9. SUMMARY 41

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Višnji Kokić Maleš na predanoj pomoći tijekom izrade i pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, koja je uvijek vjerovala u mene i upućivala me na pravi put.

Hvala mojim prijateljima koji su godine studiranja učinili ljepšim i bezbrižnijim.

POPIS KRATICA

ŠBT1- šećerna bolest tipa 1

ŠBT2- šećerna bolest tipa 2

HbA1c- glikozilirani hemoglobin

OGTT- (engl. *oral glucose tolerance test*)- oralni test tolerancije glukoze

CGM- (engl. *continuous glucose monitoring*)- kontinuirano mjerenje glukoze

TIR- (engl. *time in range*)- vrijeme provedeno u ciljnim vrijednostima

TAR- (engl. *time above range*)- vrijeme provedno iznad ciljnih vrijednosti

TBR- (engl. *time below range*)- vrijeme provedenog ispod ciljnih vrijednosti

1. UVOD

1.1 ŠEĆERNA BOLEST

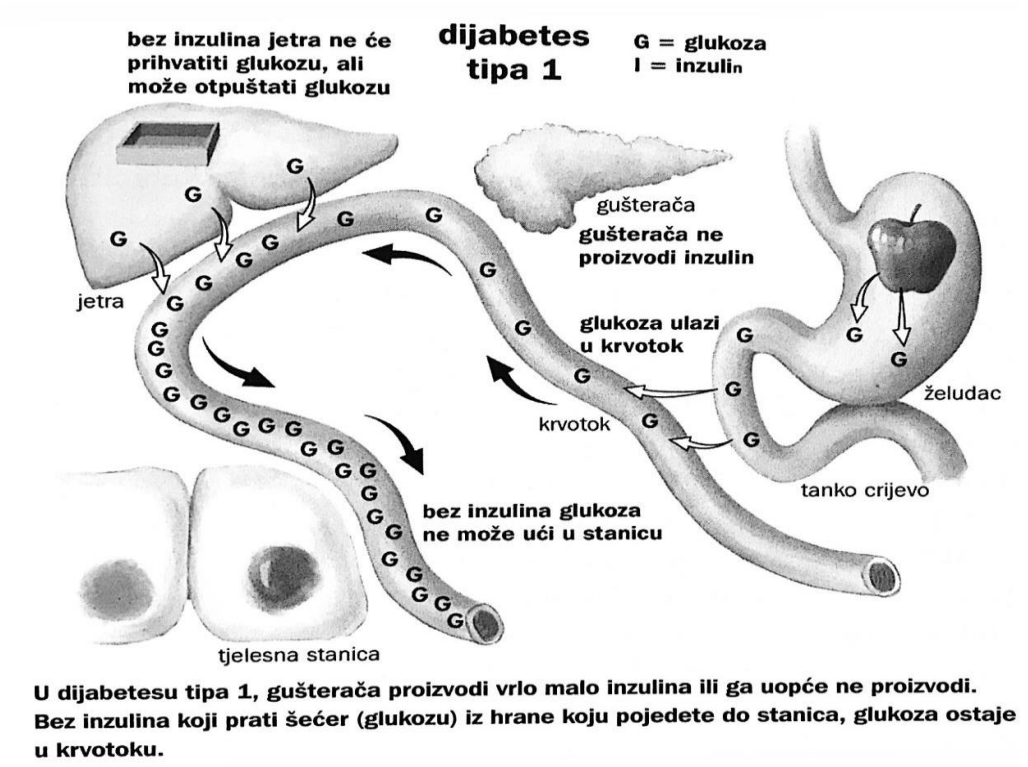
1.1.1 Epidemiologija šećerne bolesti

Šećerna bolest (ŠB) spada među češće kronične bolesti današnjice te je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Javlja se kada gušterača ne proizvodi dovoljno hormona inzulina ili kada tijelo ne može iskoristiti inzulin koji se proizvodi. Prema WHO (engl. *World health organisation*) broj bolesnika sa šećernom bolesti je porastao sa 108 milijuna 1980. na 422 milijuna 2014. godine (1). Prevalencija ŠB je brže rasla u niže i srednje razvijenim zemljama nego u visoko razvijenim (1). Najnovije izvješće IDF-a (engl. *International diabetes federation)* govori kako je u 2021. godini od ŠB bolovalo približno 537 milijuna osoba (2). Također je predviđen porast na 643 milijuna do 2030. te do 783 milijuna do 2045. godine (2). U 2019. godini ŠB je bila 9. po redu uzrok smrti u svijetu te je bila direktnim uzrokom ukupno 1,5 milijuna smrti (2). Etiološki je šećerna bolest klasificirana na četiri glavna tipa: tip 1, tip 2, gestacijska šećerna bolest te svi ostali sekundarni uzroci šećerne bolesti (1). Šećerna bolest tip 1 (ŠBT1) određena je smanjenom produkcijom inzulina i ovisnošću o terapiji inzulinom. U 2017.g u svijetu je bilo 9 milijuna osoba sa ŠBT1 (1). Prema podatcima HZJZ i CroDiab (Nacionalni registar osoba sa šećernom bolesti) registra u Hrvatskoj je 2021. od šećerne bolesti bolovalo 327 785 osoba te je šećerna bolest 3. po redu uzrok smrti sa udjelom od 8,2% u 2020 (3). U Hrvatskoj se na godinu otkrije prosječno oko 120 novih bolesnika sa ŠBT1 u dobi od 0-14 godina (4).

1.1.2 Patogeneza šećerne bolesti tip 1

ŠBT1 je kronična autoimuna bolest endokrinog sustava koja nastaje razaranjem β-stanica gušterače koje je posredovano imunološkim sustavom. Posljedica toga je smanjena ili nedostatna proizvodnja inzulina. U patogenezi ŠBT1 okolina igra veću ulogu nego genetska komponenta, iako ni ona nije zanemariva (4). Rizik za razvoj ŠBT1 raste za 6% za djecu oboljelih, 5% za braću i sestre oboljelih te 50% za monozigotne blizance (5). Genski biljezi vezani za ŠBT1 smješteni su u glavnom kompleksu histokompatibilnosti, MHC (eng. *major histocompatibility complex*), na kratkom kraku kromosoma 6, to su HLA-DR3 i HLA-DR4 (4). Pored genetske komponentne postoje i neki autoantigeni koji sudjeluju u autoimunim reakcijama na β-stanice gušterače kao što su dekarboksilaza glutaminske kiseline, sami inzulin te protein sličan inzulinomu (6).

Ove se bjelančevine oslobađaju za vrijeme oštećenja β-stanica gušterače te dovode do imunološkog odgovora i razaranja stanica (inzulitis). Tako se u bolesnika sa ŠBT1 mog naći protutijela na inzulin, IAA (engl. *insulin associated antibodies*), protutijela na tirozin fosfatazu, IA2 (engl. *islet cell antigen-2*), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu, GAD (engl. *glutamic acid decarboxylase*), protutijela na Langerhansove otočiće, ICA (eng. *islet cell antibody*) (4). Izgleda da protutijela na autoantigene predstavljaju odgovor na ozljedu β-stanica, a ne uzrok njihova razaranja (6). S nastankom ŠBT1 se povezuje i niz virusa (uključujući rubeolu, coxsackie virus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus i retroviruse) koji mogu izravno inficirati i razoriti beta-stanice ili neizravno, izlaganjem autoantigena, potaknuti imunološki odgovor (7). Inzulin ima važnu ulogu u nizu metaboličkih procesa što je vidljivo iz teškog metaboličkog poremećaja koji se razvija u njegovom nedostatku. Javlja se hiperglikemija u krvi zbog ponajprije smanjenje oksidacije glukoze u mišićnom i masnom tkivu što je izravna posljedica nedostatka inzulina (Slika 1). Od drugih uzroka hiperglikemije tu su pojačana produkcija glukoze iz aminokiselina aktivacijom glukoneogeneze u jetri te kontinuirani unos glukoze hranom (4). Nakon što koncentracija glukoze prijeđe bubrežni prag izlučivanja dolazi do glukozurije, koje je onda odgovorna za niz klasičnih simptoma bolesti: poliuriju, polidipsiju i polifagiju.



Slika 1. Šećerna bolest tip 1

1.1.3 Dijagnoza i klinički simptomi ŠBT1

Šećerna bolest tip 1 se uglavnom javlja kod djece i mlađih od 18 godina, međutim može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Početak bolesti je obično nagao, iako se bolest razvija nekoliko godina unaprijed. Klinički početak ŠBT1 je najčešće stimuliran nekim događajem koji zahtjeva velike količine inzulina npr. infekcijom (8). Vodeći simptomi su posljedica hiperglikemije: osmotska diureza uzrokovana glukozurijom koja vodi do poliurije i posljedične polidipsije. Poliurija i polidipsija dalje vode do ortostatke hipotenzije i dehidracije. Polifagija se zna javljati uz hiperglikemiju, ali nije vodeći simptom. Hiperglikemija također može uzrokovati gubitak tjelesne težine, mučninu i povraćanje, zamućen vid te sklonost bakterijskim i gljivičnim infekcijama (8). Bolesnici sa ŠBT1 tipično se javljaju kod liječnika u simptomatskoj hiperglikemiji, ponekad i u dijabetičkoj ketoacidozi (8). U pacijenata je potrebno uzeti iscrpnu anamnezu s naglaskom na promjene tjelesne težine u skorije vrijeme, obiteljsku anamnezu, funkcije i navike te skorašnje događaje koji su mogli dovesti do nagle pojave simptoma. Prilikom fizikalnog pregleda važno je obratit pozornost na oko i očnu pozadinu, te stopala i neurološki status udova (oštećenje perifernih živaca) budući da oni mogu biti povezani s mnogim simptomima.

Dijagnostički kriteriji za šećernu bolest:

- Glukoza u plazmi natašte ≥ 7,0 mmol/L
- Simptomi dijabetesa i slučajni nalaz glukoze u krvi ≥ 11,0 mmol/L
- Razine glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L 2 h nakon preoralnog uzimanja 75 g glukoze (OGTT- test opterećenja glukozom)
- Hemoglobin A1c > 6,5 %

Za dijagnozu šećerne bolesti potrebna su dva abnormalna testa ili u dva navrata ponovljen isti test. U bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije dovoljna je jednom izmjerena glikemija ≥ 11,1 mmol/L (9, 10)

Dvije prijelazne kategorije (predijabetes):

- Povišena vrijednost glukoze natašte (PGN) → glukoza u plazmi natašte 5,6-6,9 mmol/L
- Razine glukoze u plazmi 7,8-11,1 mmol/L 2 h nakon OGTT-a

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti i oštećenja glukoregulacije

PRETRAGA	NORMALA	POREMEĆENA GLUKOREGULACIJA	DIJABETES
FPG	<5,6	5,6-6,9	≥7
OGTT	<7,7	7,8-11,1	≥11,1

Preuzeto i prilagođeno prema: MSD priručnik. Endokrinologija. [Internet]. Placebo. Zagreb. 2014. [citirano 01.05.2022] Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus

FPG =glukoza u plazmi natašte, OGTT = test opterećenja glukozom. Navedene vrijednosti odnose se na razinu glukoze u mmol/L.

1.1.4 Komplikacije šećerne bolesti

Ako se šećerna bolest ne kontrolira redovito i ako glikemija nije regulirana dolazi do razvoja komplikacija. Komplikacije šećerne bolesti dijelimo na akutne i kronične.

Akutne komplikacije: dijabetička ketoacidoza (najčešće povezana s ŠBT1), hiperosmolarna koma (ŠBT2) i hipoglikemija (9).

Kronične komplikacije se razvijaju s dugogodišnjom nereguliranom glikemijom. Njih djelimo na mikrovaskularne i makrovaskularne.

- Makrovaskularne komplikacije (oštećenja velikih krvnih žila): koronarna bolest srca, infarkt miokarda i moždani udar
- Mikrovaskularne komplikacije (oštećenja malih krvnih žila): retinopatija, nefropatija i neuropatija (9).

1.1.4 Liječenje šećerne bolesti tip 1

Liječenje ŠBT1 uključuje više entiteta, a to su:

- Terapija inzulinom
- Praćenje unosa ugljikohidrata, masti i proteina
- Redovito mjerenje glukoze u krvi
- Zdrava prehrana
- Tjelovježba i održavanje tjelesne težine (6).

Cilj liječenja je održavati razine glukoze što bliže normali da bi se spriječila ili u najmanju ruku odgodila pojava komplikacija. Ciljne vrijednosti dnevne glukoze između obroka su 4,4-7,2 mmol/L, dok one postprandijalne ne bi trebale prelaziti 10 mmol/L 2 sata nakon obroka (6).

Bilo tko, tko boluje od ŠBT1 mora doživotno primati inzulin. Postoji nekoliko vrsta inzulina s obzirom na duljinu trajanja njihova djelovanja:

- Kratkodjelujući inzulini (regularni)
- Brzo-djelujući inzulini
- Ultra-brzo-djelujući inzulini
- Srednje-djelujući inzulini
- Dugo-djelujući inzulini
- Ultra-dugo-djelujući inzulini

Primjeri regularnih inzulina su Humalin R i Novolin R, u brzo-djelujuće spadaju glulizin (Apidra®), lispro (Humalog®) te inzulin aspart (Novorapid®). Ultra-brzo-djelujući inzulini su inzulin aspart (Fiasp®) i lispro (Lyumjev®) kombinirani sa tvarima koje poboljšavaju i ubrzavaju njihovu apsorpciju u subkutane kapilare. Dugo-djelujući inzulini danas dostupni su inzulin glargin (Lantus®, Abasaglar®, Semglee®) i inzulin detemir (Levemir®). Ultra-dugodjelujući inzulini su degludek (Tresiba®) i U-300 glargin (Toujeo®). Srednje-djelujući inzulin je inzulin NPH. Inzulin se daje ili injekcijama ili putem inzulinske pumpe. Davanjem analoga inzulina pokušavamo oponašati dvije komponente fiziološke sekrecije inzulina: kontinuirani bazalni inzulin i inkrementalnu sekreciju inzulina nakon obroka. Ovu posljednju najbolje oponašaju ultra-brzo-djelujujući (Fiasp®) ili brzodjelujući inzulini (Humalog®, Novorapid®, Apidra®) koji se uzimaju prije svakog obroka inhalacijom, putem injekcija ili brizgalica te putem inzulinske pumpe. Doze preprandijalnog inzulina prilagođavaju se razini

glukoze krvi prije obroka i samom obroku. Bazalno lučenje inzulina oponašaju dugo- i ultra-dugo-djelujući inzulini (Lantus®, Toujeo®, Tresiba®) koji se daju u injekcijama. Najtočniji način administracije inzulina jeste putem inzulinske pumpe koja najbolje oponaša fiziološko lučenje inzulina. Pumpa kontinuirano ubrizgava ultra-brzo- ili brzo-djelujući inzulin i tako oponaša bazalno izlučivanje.

Osobe sa ŠBT1 zahtijevaju režim inzulina sa višednevnim ubrizgavanjem (intenzivirana terapija) koji oponaša fiziološko lučenje inzulina. Kombinira se bazalni inzulin s prandijalnim inzulinom koji sprječava hiperglikemiju nakon obroka. Kod tipičnog pacijenta sa ŠBT1 koji je unutar 20% svoje idealne kilaže i u odsutnosti infekcija ili nekih drugih uzroka poremećaja metabolizma dnevna doza inzulina koja je potrebna za euglikemiju je 0,3-1,0 IU/kg/dan (11). Te doze su nešto manje (npr. 0,2-0,6 IU/kg/dan) za vrijeme faze medenog mjeseca koja se javlja na početku liječenja i kada je lakše kontrolirati glikemiju zbog ostatnog lučenja inzulina (11). Za vrijeme infekcija, puberteta ili trudnoće, kada metabolizam zahtjeva veće količine inzulina, doze se značajno povećavaju, čak i dvostruko (11).

Hipoglikemija

Hipoglikemija (glukoza < 2,5-2,8 mmol/L) je jedna od akutnih komplikacija ŠBT1 i terapije inzulinom. Događa se najčešće prilikom preskakanja obroka, smanjenog unosa ugljikohidrata u pojedinom obroka ili povećane fizičke aktivnosti, a sve to uz neodgovarajuću dozu inzulina. Važno je znati prepoznati znakove i simptome hipoglikemije (6) :

- Znojenje
- Drhtanje
- Glad
- Vrtoglavica
- Ubrzana srčana frekvencija
- Glavobolje
- Smetnje vida

Hipoglikemija se akutno liječi primjenom glukoze per os ili brzoapsorbirajućim šećerom (npr. voćni sok) ili s 25 g 50% glukoze intravenskim putem. (9). Za sprječavanje pojave hipoglikemije jako je važna redovita kontrola razine glukoze u krvi (poželjno prije administracije inzulina), čak četiri puta dnevno, te isto tako prilagođavanje doze inzulina obroku i planiranoj tjelesnoj aktivnosti.

1.2 KONTINUIRANO MJERENJE GLUKOZE

1.2.1 Što je to kontinuirano mjerenje glukoze?

Kontinuriano mjerenje glukoze (CGM prema engl. *continous glucose monitoring*) je način praćenja glukoze u krvi u kojem s pomoću mjernih uređaja mjerimo koncentraciju glukoze u subkutanoj intestricijskoj tekućini svakih 1-5 minuta. Mjerenje omogućuje subkutana elektroda s enzimom ili fluorescentnom tehnologijom (senzor glukoze).

Najčešće se CGM uređaji sastoje od transkutanog senzora s transmitorom koji je bežično povezan s ručnim čitačem, na čijem ekranu očitavamo razinu glukoze i razne druge podatke. Senzori mogu biti višekratni, a isto tako i implatabilni, trenutno za Europu odobren na 180 dana (Eversense, Senseonic) (11). Čitači mogu biti mali samostalni uređaji ili ugrađeni u inzulinske pumpe, pametne telefone i satove. Očitavanje glukoze u intersticijskoj tekućini može biti ili u realnom vremenu, kontinuirano, RT-CGM (engl. *real time*) ili može biti u trenutku kada pacijent odluči očitati podatke prelazeći čitačem preko senzora, IS-CGM (engl. *intermittently scaned*), što se još naziva i *flash* (11). Uz ova dva sustava postoji i profesionalni CGM koji je u biti samo senzor koji se postavlja pacijentu isključivo za dobivanje podataka o vrijednostima glukoze kao vrsta dijagnostičke metode i nosi se 2 tjedna (11). Pacijenti u ovome slučaju ne mogu vidjeti svoje podatke u realnom vremenu (maskirano ili slijepo) te isto tako ne postoje upozorenja za previsoke ili preniske razine glukoze. RT-CGM uređaji automatski očitavaju razinu glukoze svakih 5 minuta i prikazuju te podatke na čitaču te na temelju istih podataka upozoravaju bolesnika ako je u pitanju previsoka ili preniska vrijednost glukoze. IS-CGM (Free Style Libre®) također automatski mjeri razinu glukoze, međutim ta vrijednost se prikazuje na zaslonu čitača tek nakon što pacijent prijeđe čitačem preko senzora (skeniranje). Svaki put kada pacijent to napravi, na čitaču se prikaže smjer kretanja buduće vrijednosti glukoze i prethodnih 8 sati retrospektivnih vrijednosti glukoze. 2020.g Američka agencija za lijekove i hranu, FDA (eng. *Food and drug agency*) odobrila je Libre 2 sustav u kojem postoji opcija slična RT-CGM gdje pacijenti dobivaju upozorenja za previsoku ili prenisku razinu glukoze, međutim i dalje moraju očitavati podatke prelaskom čitača preko senzora (11).

CGM je u današnje vrijeme postao rutinski način praćenja i kontrole šećerne bolesti tip 1 kod odraslih i kod djece. Pokazano je da CGM ima slične benefite kod ljudi sa ŠBT1 kao i intenzivirana inzulinska terapija i inzulinske pumpe (12). CGM omogućuje bolju sveobuhvatnu kontrolu šećerne bolesti. U Tablici 2 prikazane su preporuke za skeniranje u različitim uvjetima i dijelovima dana.

Tablica 2. Preporuke za skeniranje CGM podataka

Scenarij	Preporučeno vrijeme	Obrazloženje
Jutro	Nakon buđenja	Odraz noćnih kolebanja glukoze
Preprandijalno	Prije svakog obroka	Pravilno izračunavanje preprandijalne doze inzulina
Postprandijalno	2 sata nakon svakog obroka	Izračunavanje korektivnih doza inzulina ako su potrebne
Večer	Prije spavanja	Sprječavanje noćnih hiper- ili hipoglikemija
Bolest	Svaka 4 sata	Utjecaj bolesti na razine glukoze
Tjelovježba	Svakih 15-30 minuta	Sprječavanje hipoglikemije tijekom i poslije tjelovježbe

Preuzeto i prilagođeno prema: Miller EM. Using continuous glucose monitoring in clinical practice. Diabetes technology feature article. 2020;38:429-38

IS-CGM sustav (FreeStyle Libre®), kao što je već spomenuto, zahtijeva redovito očitavanje čitačem, odnosno potrebno je očitavati vrijednosti najmanje svakih 8 sati da bi se mogao prikazati 24-satni profil glukoze. Ovo može stvarati probleme kod osoba koje spavaju duže od 8 sati, koji su zaboravljivi ili koji vode užurban život (13). Redovito učitavanje podataka vodi ka boljoj kontroli glikemije tako što se povećava vrijeme provedeno u ciljnim vrijednostima glukoze te se smanjuje HbA1C i broj hipoglikemijskih epizoda (13). Internacionalna studija je pokazala da pacijenti koji skeniraju prosječno 16 puta dnevno imaju

bolju glikemijsku kontrolu za razliku od onih koji u prosjeku rjeđe učitavaju podatke(14).. Prednost IS-CGM i mnogih modernih RT-CGM sustava je ta što su unaprijed tvornički kalibrirani, što je posebno privlačno pacijentima jer se ne moraju "bockati" iglama. Također, za pacijenta postoje i ekonomske prednosti za korištenje CGM sustava. CGM sustav ne zahtjeva svakodnevno trošenje lanceta i test trakica, koje su potrebne kod svakog mjerenja razine glukoze u krvi iz jagodice prsta.

1.2.2 Interpretacija podataka dobivenih FreeStyle Libre® sustavom

Prije nego krenemo s pregledom CGM podataka, važno je da pravilno skupimo te podatke. Pokazano je da 14 dana prikupljanja podataka i izračunavanja parametara iz istih, najbolje korelira s laboratorijskom vrijednosti HbA1C (13). Tako sakupljeni podatci se prikazuju u obliku AGP izvješća (eng. *ambulatory glucose profile*) koji omogućuje kliničarima brzi uvid u vremena u danu kad je glukoza najniža i najviša te kad se najčešće događa ta varijabilnost (13). Ovakvo AGP izvješće sažeto na jednu stranicu, odličan je način prikazivanja svih parametara mjerenih CGM-om jer omogućuje pristup svim važnim podatcima u samo jednoj stranici dokumenta (15). AGP izvješće se može interpretirati skupa s pacijentom u ordinaciji ili putem telemedicinskih platformi npr. pacijenti mogu povezati FreeStyle Libre® sustav sa svojim pametnim telefonima putem kojih podatke mogu automatski dijeliti sa svojim liječnikom(15).

Parametri koji se mjere FreeStyle Libre sustavom i prikazuju u AGP izvješću su:

- Vrijeme provedeno u ciljnim vrijednostima (TIR- prema eng. *time in range*)
- Vrijeme provedeno iznad ciljnih vrijednosti (TAR- prema eng. *time above range*)
- Vrijeme provedeno ispod ciljnih vrijednosti (TBR- prema eng. *time below range*)
- Indikator upravljanja glukozom (GMI- prema eng. *glucose management indicator*)
- Varijabilnost glukoze (CV- prema eng. *coefficient of variation*)

Za većinu osoba koje boluju od ŠBT1, pa tako i ŠBT2, ciljne vrijednosti za **TIR** su 3,9-10,0 mmol/L te bi ovi pacijenti trebali svoje vrijednosti glukoze >70% vremena dnevno održavati u ovome rasponu (11). Za svakih dodatnih 10% vremena provedenog u TIR, očekuje se smanjenje HbA1C za otprilike 0,8% (16). Uglavnom vrijedi pravilo da, ako je TIR 50%, tada

je HbA1C približno 8%, a ako je pacijentu TIR 70% onda je HbA1C približno 7% (16). Kako bilo, ciljne vrijednosti moraju biti individualizirane, što se posebno odnosi na starije pacijente i one s velikim rizikom za hipoglikemiju (npr. dementne osobe, srčani bolesnici, bubrežni bolesnici itd.). Kod njih se koristi konzervativniji pristup i ciljne vrijednosti nisu tako strogo određene; npr. kod njih je dovoljno da >50% vremena provedu u TIR (11).

Hipoglikemija ili **TBR** je podijeljena u tri razine:

- **Razina 1-** vrijednosti glukoze 3,0-3,9 mmol/L
- **Razina 2-** vrijednosti glukoze < 3,0 mmol/L
- **Razina 3-** epizoda teške hipoglikemije sa simptomima

Poželjno bi bilo da pacijent < 4% vremena provodi u TBR razine 1 i < 1% vremena u TBR razine 2 (11).

Hiperglikemija ili **TAR**, također je podijeljena u tri razine:

- **Razina 1-** vrijednosti glukoze 10,0-13,9 mmol/L
- **Razina 2-** vrijednosti glukoze > 13,9 mmol/L
- **Razina 3-** vrijednosti glukoze > 13,9 mmol/L uz pozitivne ketone

Poželjno bi bilo da pacijent < 25% vremena provodi u TAR razine 1 i < 5% vremena u TAR razine 2 (11).

FreeStyle Libre® sustav također mjeri i prosječnu glukozu te pomoću nje može izračunati **GMI** kojim se može procijeniti HbA1C u slučaju da je dostupno ≥70% podataka (10 od 14 dana). Međutim ovako procijenjen HbA1C se razlikuje od laboratorijski dobivenog. To se događa zbog toga što laboratorijsko mjerenje HbA1C ne uvažava hipoglikemije ni varijabilnost glukoze, a uz to postoje i problemi s točnosti ovih vrijednosti kod osoba koje boluju od hemoglobinopatija, kroničnog bubrežnog zatajenja, nedostatka željeza, jetrenih bolesti itd (17). Ciljna vrijednost za GMI je < 7% (11).

Varijabilnost glukoze je parametar koji je veoma bitan, a koji je često zanemarivan (18). Ona predstavlja kolebanja glukoze tijekom dana. Kako varijabilnost raste, povećava se rizik za pojavu hipo- i hiperglikemija. Osim toga, visoka varijabilnost ukazuje na krvožilne komplikacije šećerne bolesti te lošu kvalitetu života.

Postoji više metoda kojima se određuje varijabilnost glukoze, no najčešće se prikazuje kao **CV** (standardna devijacija/prosječna glukoza). Što je CV niži, to je niža varijabilnosti glukoze. Cilj za pacijente koji boluju od ŠBT1 je CV < 36% (11).

Kao što je već prije navedeno, RT-CGM sustavi uz ove gore obrazložene parametre, upozoravaju pacijente na previsoke ili preniske vrijednosti glukoze, te omogućuju uvid u razine glukoze u sljedećih 30 minuta. IS-CGM sustavi, kakav je FreeStyle Libre®, nisu prije imali opciju alarmiranja pacijenata, međutim novi sustav FreeStyle Libre 2® posjeduje svojstva slična RT-CGM sustavima (11). U Tablici 3 prikazane su strelice trenda za FreeStyle Libre® sustav i njihovo značenje. Da bi pacijenti imali koristi od ovakvih sustava za upozoravanje moraju biti dobro upućeni u čitanje ovih znakova i djelovanje prema istim (11). Koristeći ove podatke, naročito poslije obroka, pacijenti mogu bolje procijeniti dozu inzulina koju su si odredili i tako držati glikemiju pod boljom kontrolom.

Tablica 3 Interpretacija strelica trenda za FreeStyle Libre sustav

STRELICA TRENDA	ZNAČENJE TRENDA	RAZINA GLUKOZE ZA 30 MINUTA
↑	Glukoza raste brzo; > 0,1mmol/L/min	Za > 3,3 mmol/L viša
↗	Glukoza raste za 0,05-01 mmol/L/min	Za 1,7-3,3 mmol/L viša
→	Glukoza se polako mjenja; < 0,05mmol/L/min	Za < 1,7 mmol/L viša
↘	Glukoza pada za 0,05-01 mmol/L/min	Za 1,7-3,3 mmol/L niža
↓	Glukoza pada brzo; za >0,1mmol/L/min	Za >3,3 mmol/L niža

Preuzeto i prilagođeno prema: Miller EM. Using continuous glucose monitoring in clinical practice. Diabetes technology feature article. 2020;38:429-38

1.2.3 Tko ostvaruje pravo na FreeStyle Libre® sustav?

Idealni kandidati za FreeStyle Libre® sustav, i općenito CGM sustav, su osobe koje trebaju i/ili žele više sudjelovati u upravljanju svojom šećernom bolešću. Pacijenti koje imaju veći rizik za hipoglikemiju kao oni što su na terapiji sulfonilureama, bazalnim inzulinom, inzulinskim pumpama imaju više koristi od CGM sustava koji nude upozorenja i alarme o trendovima glukoze (13). Isto tako stariji pacijenti ili pacijenti s puno komorbiditeta koji imaju povećani rizik za hipoglikemije su dobri kandidati (13). Na kraju svi pacijenti koji imaju lošu kontrolu bolesti i lošu glikemiju bi imali koristi od RT-CGM sustava uz dodatnu edukaciju o odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i terapiji. CGM nije prikladan za pacijente koji su dehidrirani, hipotenzivni, u šoku, u dijabetičkoj ketoacidozi ili hiperosmolarnoj komi (13). Međutim, sustav je takav da Hrvatski zavod za osiguranje (HZZO) postavlja indikacije za ostvarivanje prava na FreeStyle Libre sustav.

Za osigurane osobe koje boluju od šećerne bolesti:

1. djeca koja boluju od ŠBT1 od navršene 4. do navršene 18. godine života (nakon 18. godine provodi se evaluacija o uspješnosti liječenja),
2. trudnice koje boluju od ŠBT1 i one koje boluju od ŠBT2 tijekom trudnoće i ako su na bolus-dozama inzulina (4 i više doza inzulina),
3. slijepe osobe sa ŠBT1 i one sa ŠBT2 koje su na terapiji inzulinom,
4. bolesnici sa ŠBT1 na bazal-bolus terapiji inzulinom (4 i više doza), s najmanje tri dokumentirane hipoglikemije u zadnjih mjesec dana (GUK < 3,9 mmol/L) prema podatcima iz uređaja za očitovanje koncentracije glukoze u krvi kod osigurane osobe i/ili laboratorijskih nalaza,
5. bolesnici nakon totalne pankreatektomije,
6. bolesnici s cističnom fibrozom koji se liječe bazal-bolus terapijom inzulinom (4 i više doza) (19).

Indikaciju za CGM sustav može postaviti, odnosno obaveznu evaluaciju ishoda primjene pomagala provodi, bolnički doktor specijalist endokrinologije i dijabetologije, koji se bavi liječenjem šećerne bolesti, a koji je u nalazu obavezan obrazložiti razlog za postavljanje indikacije za početak korištenja CGM sustava.

Za svako nastavno propisivanje pomagala potrebno je priložiti odgovarajuću medicinsku dokumentaciju. Pacijent ne može ostvariti pravo na nastavak korištenja CGM sustava ako nije došlo do očekivanog ishoda primjene istog, što se utvrđuje time da:

- nakon 6 mjeseci od početka korištenja nije postignut porast TIR za 5% i/ili smanjenje TBR za 1%
- prvi svakoj kontroli nije moguće utvrditi da je bolesnik provodio najmanje 8 skeniranja dnevno ili da upotreba senzora nije više od 80% vremena (19).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju smo uspoređivali podatke bolesnika sa ŠBT1 nakon uvođenja sustava za kontinuirano praćenja glikemije (FreeStyle Libre®).

Primarni ciljevi su bili usporediti TIR (engl. *time in range*), TBR (engl. *time below range*), odnosno TAR (engl. *time above range*) nakon 3. odnosno 6. mjeseca od početka korištenja sustava za kontinuirano praćenje glikemije (Freestyle Libre®).

Sekundarni ciljevi su bili uspoređivanje GMI (eng. *glucose managment indicator*) i glukovarijabilnosti (GV) bolesnika nakon 3. odnosno 6.mjeseca od početka korištenja sustava za kontinuirano praćenje glikemije (Freestyle Libre®).

Kao hipotezu istraživanja smo postavili da će bolesnici sa ŠBT1 nakon uvođenja kontinuiranog praćenja glukoze imati bolji postotak vremena provedenog u ciljnim vrijednostima (TIR), manji postotak vremena provedenog u hipoglikemiji (TBR), odnosno manji postotak vremena provedenog u hiperglikemiji (TAR).

Također se očekuje niži GMI, koji odražava vrijednosti HbA1C, i manji postotak glukovarijabilnosti, 3. odnosno 6.mjeseca od početka korištenja Freestyle Libre sustava.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ispitanici

U naše retrospektivno istraživanje su bili uključeni bolesnici koji boluju od šećerne bolesti tip 1 i kojima je uveden sustav za kontinuirano praćenje glikemije (FreeStyle Libre®). Bolesnici su liječeni na poliklinici Zavoda za endokrinologiju i dijabetes. Parametri glukoregulacije su praćeni retrogradno drugi tjedan od postavljanja sustava za kontinurano mjerenje glikemije, potom 3 i 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava. Dijagnoza šećerne bolesti tipa 1 postavljena je na temelju anamnestičkih podataka uvidom u prethodnu medicinsku dokumentaciju. FreeStyle Libre® sustav je striktno propisan bolesnicima koji su imali indikacije za uvođenje CGM-sa prema smjernicama HZZO-a (Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

3.2 Metode prikupljanja podataka

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije i podataka dobivenih iz FreeStyle Libre® sustava, prikupljeni su podatci za istraživanje. Za svakog ispitanika prikupljeni su podatci:

- dob i spol
- duljina trajanja ŠBT1
- komplikacije šećerne bolesti (mikrovaskularne, makrovaskularne)
- TIR
- TAR
- TBR
- GMI
- glikemijska varijabilnost
- prosječna glukoza
- broj hipoglikemija

3.3 Obrada podataka

Za potrebe ovog istraživanja podaci su prikupljeni u bazama podataka KBC-a Split, te su uneseni u elektroničke tablice podataka i analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2010.U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih varijabli.

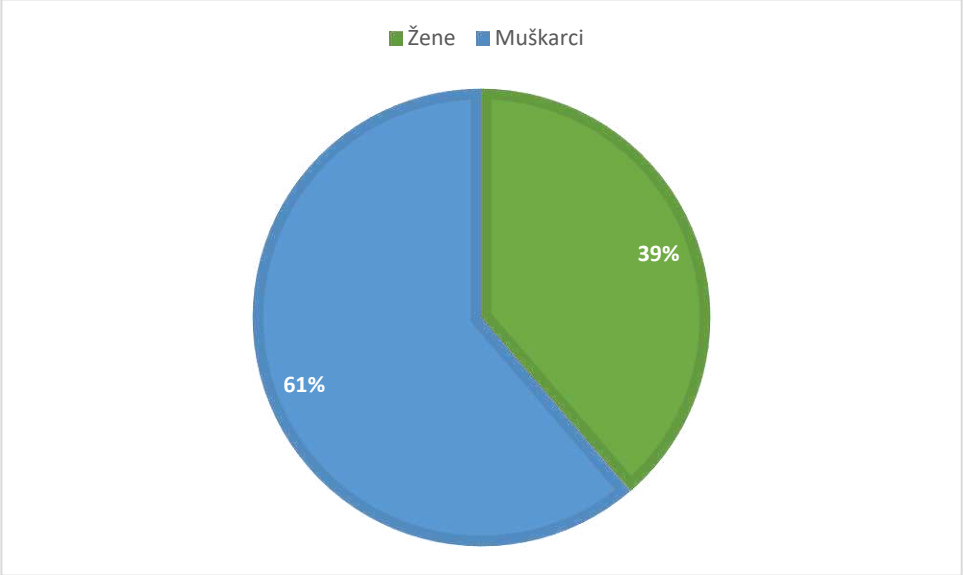
Normalnost razdiobe parametara ispitivali smo po Kolmogorov-Smirnov testu. Za usporedbu triju ponovljenih mjerenja svakog pojedinog parametra koji slijedi normalnu raspodjelu koristili smo Repeated measure ANOVA (ANOVA za ponovljena mjerenja). Za usporedbu triju ponovljenih mjerenja svakog pojedinog parametra koji ne slijedi normalnu raspodjelu koristili smo Friedman test. Za usporedbu 2 ponovljena mjerenja koristili smo Wilcoxonov test.

Parametre koji slijede normalnu raspodjelu prikazali smo aritmetičkom sredinom ± SD, a one koji ne slijede normalnu raspodjelu medijanom (Q1-Q3; min-maks).

Obrada je napravljena u statističkom paketu SPSS20, a rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P < 0,05$.

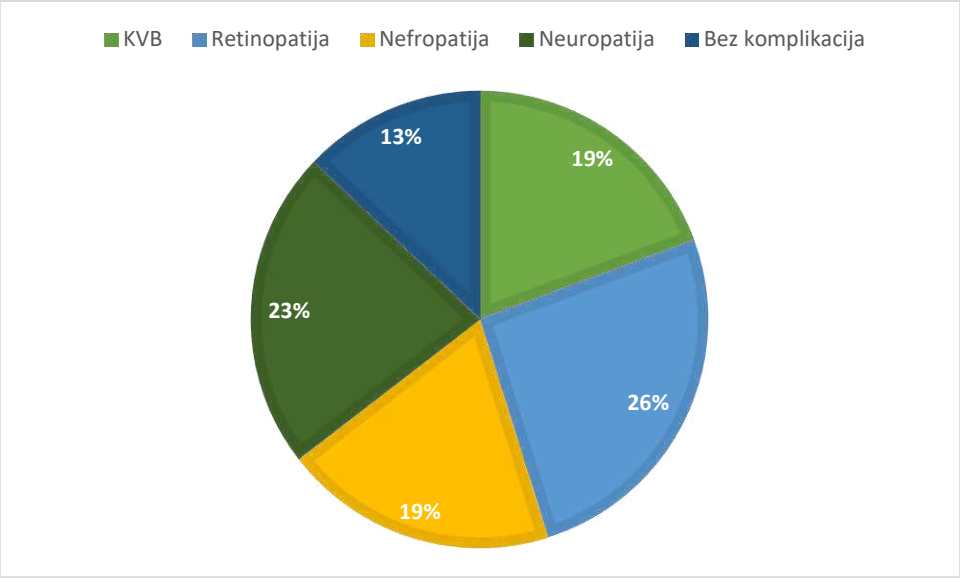
4. REZULTATI

Istraživanjem smo obuhvatili 31-og ispitanika koji boluje od šećerne bolesti tip 1. Medijan životne dobi bolesnika je iznosio 54 godine (Q1-Q3: 29-66 godine; min-maks: 22-82 god.). Medijan duljine trajanja njihove bolesti iznosi 23 godine (Q1-Q3: 4-35 godine; min-maks: 2-59 godine). U skupini je bilo 12 (39%) žena i 19 (61%) muškaraca, što prikazuje slika 2.

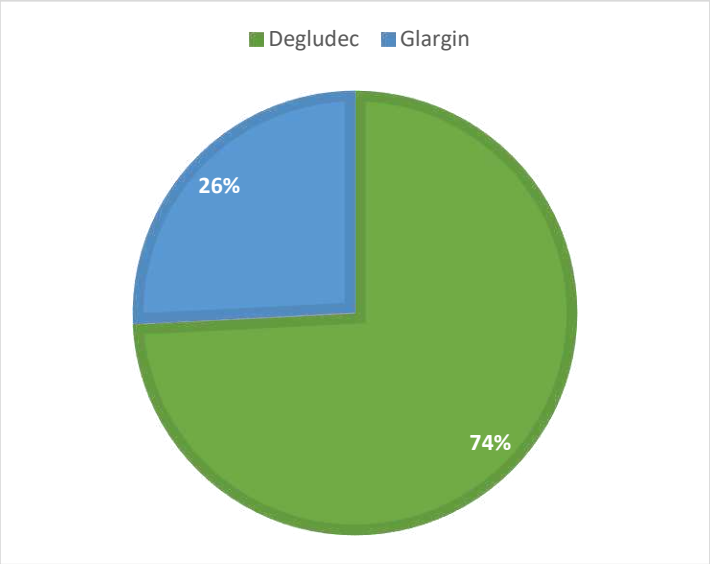


Slika 2. Raspodjela ispitanika s obzirom na spol (N=31)

U skupini je bilo 6 (19%) ispitanika s kardiovaskularnim bolestima; 8 (26%) s retinopatijom; 6 (19%) s nefropatijom; 7 (23%) s neuropatijom, što je prikazano na slici 3. Od ukupnog broja ispitanika njih 23 (74%) je bilo na degludek inzulinu, a 8 (26%) na glargin inzulinu (slika 4).



Slika 3. Raspodjela komplikacija ŠB kod ispitanika



Slika 4. Raspodjela inzulinske terapije kod ispitanika

U tablici 4 prikazani su podatci parametara mjerenih 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava za kontinuirano mjerenje glikemije. Nismo dokazali statistički značajnu razliku vrijednosti triju ponovljenih mjerenja prosječne glukoze (F=1,37; p=0,261); GMI (F=0,430;0,652); glukovarijabilnosti (F=0,567; p=0,570); TIR (χ2=4,0;p=0,134); TAR (χ2=3,7;p=0,154); TBR (χ1,04; p=0,593) i broja hipoglikemija (χ2=0,579;p=0,748).

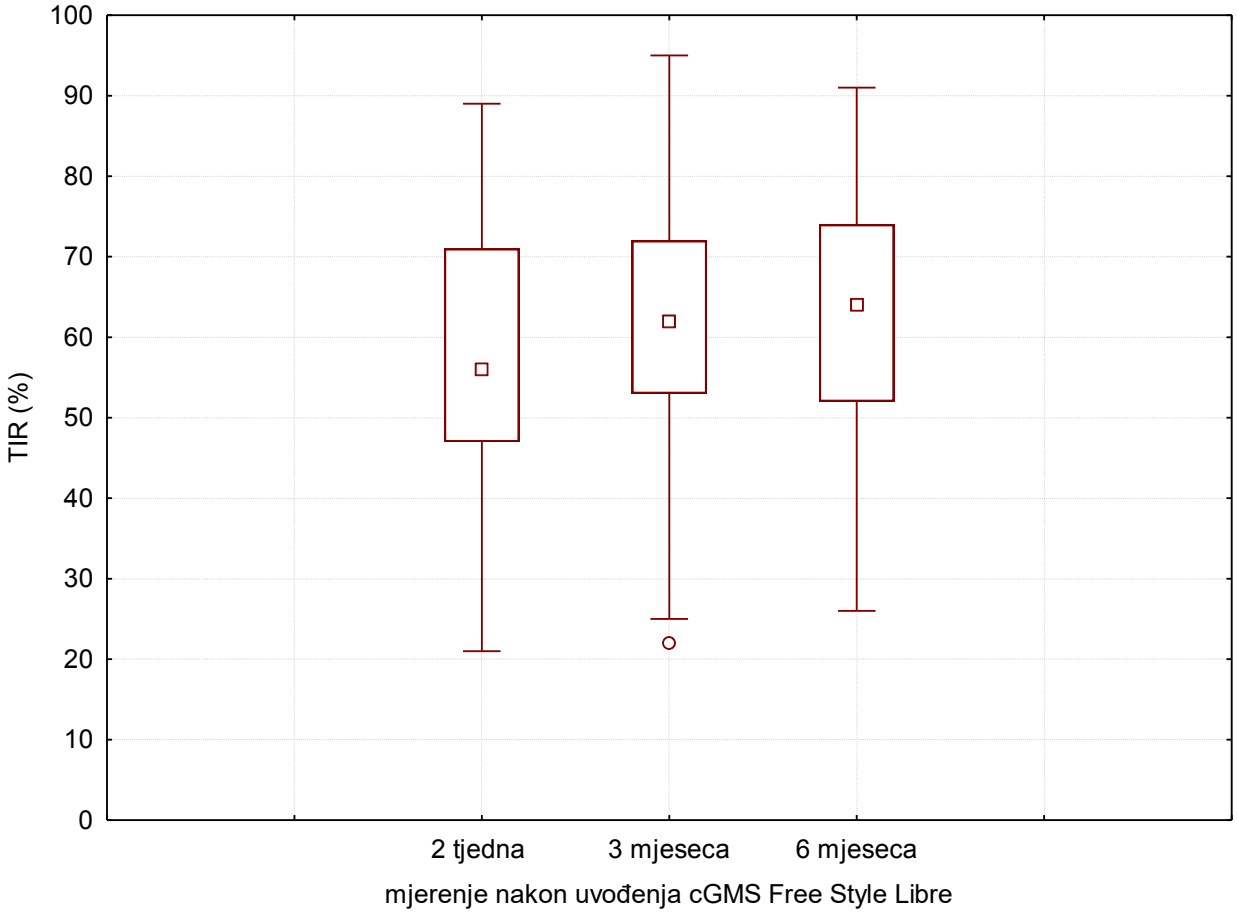
Tablica 4. Prikaz aritmetičkih sredina ± SD ili medijana (Q1-Q3;min-maks) mjerenih parametara 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava

	Mjerenje			
	2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre®	3 mjeseca nakon uvođenja FreeStyle Libre®	6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre®	P
TIR (%)	56 (47-71; 21-89)	62 (53-72; 22-95)	64 (52-74; 26-91)	0,134†
TAR (%)	36 (26-45; 6-79	32 (21-44; 4-78)	26 (20-38; 2-73)	0,154†
TBR (%)	6 (2-9; 0-17)	4 (1-10; 0-24)	4 (2-10; 0-51)	0,593†
GMI (%)	6,9±1,4	7,2±0.75	7,0±0,86	0,652*
Glukovarijabilnost (%)	38,6±8,6	37,5±8,3	37,6±7,2	0,570*
Prosječna glukoza (mmol/L)	9,1±1,8	8,9±1,7	8,7±1,98	0,261*
Broj hipoglikemija	12 (4-17; 0-26)	7 (5-17; 0-26)	8 (3-18; 0-33)	0,748†

*Repeated measure ANOVA; †Friedman test

TIR (engl. *time in range*)-vrijeme provedeno u ciljnim vrijednostima; TAR (engl. *time above range*)-vrijeme provedeno iznad ciljnih vrijednosti; TBR (engl. *time below range*)- vrijeme provedeno ispod ciljnih vrijednosti; GMI (engl. *glucose managment indicator*)- indikator kontrole glukoze

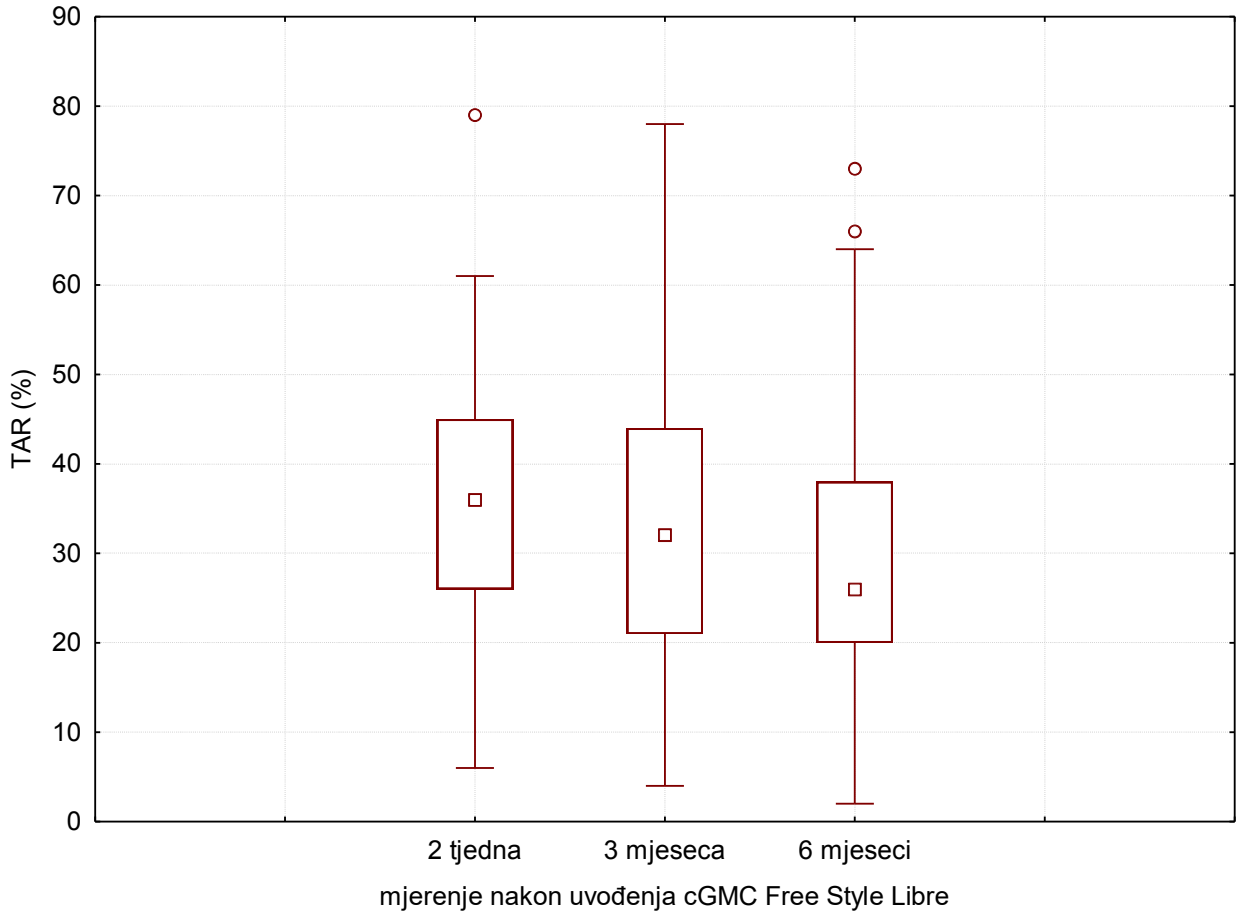
Razlika medijana TIR-a 6. mjeseca i 2. tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre iznosi 8% što je klinički značajno, ali ne i statistički, na razini značajnosti od 91% (Z=1,7 ; P= 0,086). Iz podataka je vidljivo da je: u 11 ispitanika od njih 31 je došlo do pada vrijednosti TIR-a 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre® u odnosu na 2 tjedna nakon uvođenja sustava, u 19 ispitanika TIR vrijednosti su porasle, a kod jednog ispitanika je TIR ostao isti 6 mjeseci nakon uvođenja u donosu na 2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava (slika 5).



Slika 5. Prikaz medijana (Q1-Q3; min-maks) 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja CGMs-a za parametar TIR (%)

TIR -engl. *"Time above range"*

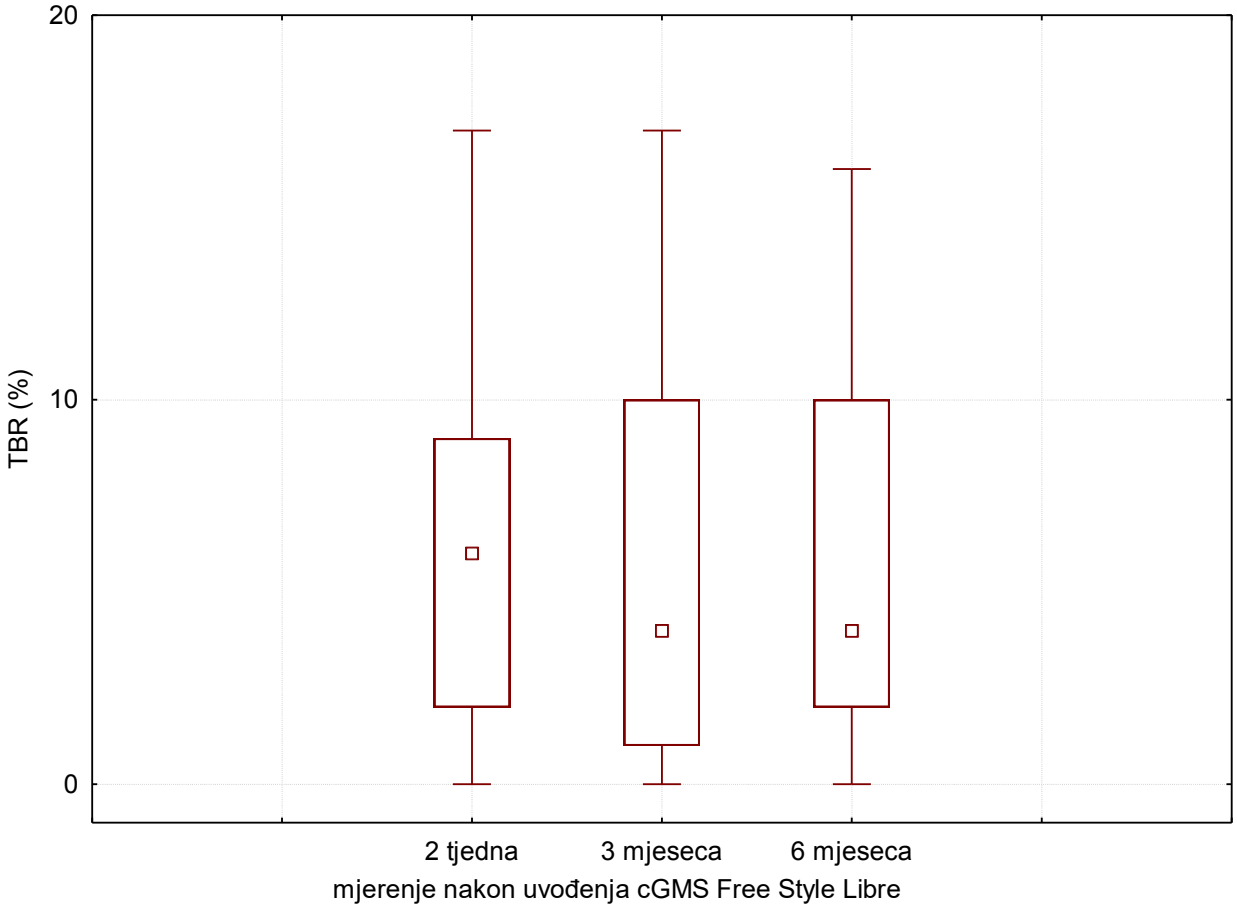
Isto tako vrijednosti medijana TAR-a 6. mjeseca za 10% je manji nego 2. tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava što je opet klinički značajno, ali statistički ne (Z=1,5 ; P= 0,128). Usporedbom vrijednosti TAR-a nakon 6 mjeseci u odnosu na TAR nakon 2 tjedna dobili smo da je: kod 19 ispitanika od njih 31 je došlo do pada TAR vrijednosti 6 mjeseci nakon uvođenja u odnosu na 2 tjedna nakon uvođenja FreStyle Libre® sustava, a u 12 ispitanika do porasta TAR vrijednosti 6 mjeseci nakon uvođenja u odnosu na 2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava (slika 6).



Slika 6. Prikaz medijana (Q1-Q3; min-maks) 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja CGMs-a za parametar TAR (%)

TAR- engl. *"Time above range"*

Iako nismo dokazali statistički značajnu razliku vrijednosti TBR-a nakon 6 mjeseci u odnosu na 2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre sustava (Z=0,433; P= 0,665), uočili smo da je: u 12 ispitanika došlo do pada vrijednosti TBR, u 14 ispitanika do porasta vrijednosti TBR mjerenih 6 mjeseci nakon primjene Libre u odnosu na vrijednosti mjerene 2 tjedna nakon primjene FreeStyle Libre sustava, a u 5 ispitanika vrijednost TBR nakon 6 mjeseci je ostala ista kao i nakon 2 tjedna od primjene FreeStyle Libre sustava (slika 7).



Slika 7. Prikaz medijana (Q1-Q3; min-maks) 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja CGMs-a za parametar TBR (%)

TBR- engl. *"Time below range"*

5. RASPRAVA

Cilj ovoga rada bio je pokazati korisnost tj. učinkovitost CGM sustava kod bolesnika sa ŠBT1, odnosno koliko korištenje CGM sustava (u našem slučaju FreeStyle Libre® sustava) poboljšava kontrolu glikemije kod ispitivanih bolesnika. U istraživanje je bio uključen 31 bolesnik sa Zavoda za endokrinologiju i dijabetes na Klinici za unutarnje bolesti KBC Split. Bolesnike smo pratili u 3 kontrolne točke; dva tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja sustava. Da je FreeStyle Libre® precizan u praćenju glikemije pokazali su Tsoukas i suradnici, čija je studija uspoređivala točnost FreeStyle Libre® senzora različitih starosti sa razinom glukoze mjerene u plazmi (20).

Budući da su brojne studije dokazale značajno bolji TIR (21, 22, 23) odnosno značajno manji TAR i TBR (24,25) htjeli smo dokazati isti uspjeh u naših ispitanika. Rezultati koje smo dobili nažalost nisu postigli statističku značajnost, međutim vidjeli smo kliničku značajnost promatrajući određene parametre CGM sustava.

Kod naše promatrane populacije ispitanika medijan duljine trajanja bolesti bio je 23 godine. Od 31 ispitanika, 6 (19%) ih je imalo makrovaskularne komplikacije, a 21 (68%) mikrovaskularne, što je i za očekivati s obzirom na duljinu trajanja bolesti (26, 27). U sličnom radu u kojem se gledao utjecaj CGM na glukoregulaciju, Ruedy i suradnici su analizirali znatno veću populaciju bolesnika sa ŠBT1 čiji je medijan trajanja ŠBT1 bio 21 godinu (21). U istom radu postotak ženskih ispitanika je bio 54, a muških 56% (21), što se razlikuje od naše populacije ispitanika gdje je postotak ženskih ispitanika bio 39, a muških 61%.

Jedan od najvažnijih parametara kojim se interpretira kontrola šećerne bolesti je hemoglobin A1c. Poznata Landmark studija, DCCT studija (engl. *Diabetes control and complications trial*) nam je pokazala da stroga glukoregulacija i postizanje što nižih vrijednosti HbA1c u bolesnika sa novonastalom ŠBT1, smanjuje pojavnost mikrovaskularnih komplikacija (28). HbA1c je dugi niz godina bio glavni i jedini parametar praćenja bolesnika sa ŠB, te se prema vrijednosti glikoziliranog hemoglobina donosio zaključak o promjeni terapije (29). Ekvivalent glikoziliranom hemoglobinu u CGMS-u je GMI (29). Budući da kod laboratorijskog mjerenja HbA1c postoji mnogo zapreka koje dovode do nepreciznih rezultata, GMI je bolji pokazatelj, te može uz pomoć statističkih metoda izračunati prosjek glikemije analizirajući podatke unutar 2 tjedna (29). Na vrijednosti HbA1c utječu brojni čimbenici poput raznih lijekova, hemoglobinopatija, anemija, kroničnih bolesti poput kronične bubrežne bolesti, hormonalnih disbalansa itd (30). Bergenstal i suradnici u svom radu su naveli kako bi, sa povećanjem korištenja CGMS-a i sa sve većim brojem dokaza povezanosti CGM-a i

dugoročnih komplikacija ŠB, moglo doći do zamjene HbA1c, kao vodećeg parametra u kontroli šećerne bolesti, za GMI (29).

Naš primarni cilj je bio usporediti i pratiti vrijednosti TIR, TAR i TBR 2.tjedna , 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava kod bolesnika sa ŠBT1 s pretpostavkom da će doći do poboljšanja, odnosno povećanja postotka vremena provedenog u ciljnim vrijednostima za ove parametre. Andrew Advin u svom članku navodi kako je TIR glavni parametar kvalitete kontrole glikemije te kako postoji sve više dokaza koji upućuju kako povećanje postotka vremena provedenog u TIR vrijednosti smanjuje pojavnost komplikacija ŠB (31,32,33,34). Babaya i suradnici su u svom radu prikazali statistički značajnu obrnuto proporcionalnu povezanost između TIR-a i HbA1c (P <0,001) gdje je postotak HbA1c od 7% odgovarao vremenu provedenom u ciljnim vrijednostima od 74%. (35).

U našem radu smo pokazali da je razlika medijana TIR-a u 6. mjesecu, u odnosu na TIR drugi tjedan po uvođenju FreeStyle Libre® 8% veća, što je itekako klinički značajno. Međutim, Ruedy i suradnici su u svom radu pokazali i statistički značajno poboljšanje vrijednosti TIR-a kod bolesnika sa ŠBT1 tijekom 6-mjesečnog praćenja (P<0,01) (21). Kako bi se povećao postotak vremena provedenog u TIR-u poželjno je fokusirati se na smanjenje postotka vremena provedenog u TBR-u odnosno smanjiti broj hipoglikemija i s njima povezanih komplikacija (36). Također, nedavne studije pokazuju povezanost TIR-a s dijabetičkim komplikacijama bez obzira na HbA1c, odnosno smanjenje postotka vremena provedenog u TIR-u povećava rizik za razvoj mikrovaskularnih komplikacija (33, 37, 38).

Iako su Ruedy i suradnici u svom radu dokazali statistički značajno smanjenje vrijednosti TAR-a (P< 0,06) (21), naši rezultati su pokazali da je razlika medijana TAR-a u 6. mjesecu, u odnosu na TAR drugi tjedan po uvođenju FreeStyle Libre® 10% manja. Ovaj rezultat, iako nije postigao statističku značajnost, bitan je klinički. Babaya i suradnici su pokazali da smanjenje TAR vrijednosti za 19%, vodi do smanjenja HbA1c od 1% (35).

Ruedy i suradnici u svom radu (21) nisu dokazali statistički značajno smanjenje TBR vrijednosti tijekom 6 mjeseci (P <0,11). Također u našem radu nismo postigli statističku, a ni kliničku značajnost u smanjenju postotka vremena provedenog u hipoglikemijama nakon 6 mjeseci u odnosu na 2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava.

Naši sekundarni ciljevi su bili usporediti GMI i glukovarijabilnost (GV) 2.tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre sustava kod bolesnika sa ŠBT1 s pretpostavkom da će doći do poboljšanja vrijednosti ovih parametara. Nažalost nismo našli ni statistički ni klinički značajnu razliku vrijednosti za ove parametre u promatranom vremenu.

Dosada su mnoge studije prikazale učinkovitost i svrsishodnost CGM sustava, pa tako i i FreeStyle Libre® sustava (12, 39, 40, 41). Točnost, pouzdanost i robustnost CGM sustava dopušta i preporučava njihovo korištenje u svrhu reguliranja doze bazalnog i prandijalnog inzulina te korekcijskih doza bez potrebe za glukometrom (42) GOLD studija je pokazala značajno poboljšanje kvalitete života u bolesnika kojima je uveden CGM sustav naprema kontroli (41). Osobe sa ŠBT1 koje ne postižu ciljne vrijednosti glikemije korištenjem glukometra, a imaju indikaciju za CGM, oslanjaju se na CGM sustav u svrhu postizanja bolje glukoregulacije i izbjegavanja hipoglikemija (43). Slattery i suradnici u svome radu navode kako je CGM postao važna dijagnostička i terapijska opcija u poboljšanju kontrole šećerne bolesti (44). Bez obzira na sve potencijalne koristi koje nude CGM sustavi u kliničkoj praksi, postoji zabrinutost za točnost ovih uređaja i suradljivost pacijenata, koji mogu sprječavati da se postigne prava klinička učinkovitost CGM sustava(44). U nastavku se spominje kako CGM iako vrijedna terapijska opcija ipak nije za svakog pacijenta (44). Wong i suradnici su u svom radu na 1662 bolesnika sa ŠBT1 kojima je uveden CGM sustav, naveli kako je njih 675 prestalo koristiti CGM nakon godine dana (45). Glavni razlozi su bili neugodnost pri nošenju senzora, postavljenje i adherencija senzora na kožu te alarmi (45). Budući da su ovakvi uređaji skupi, bolesnici koji su ostvarili pravo na njih trebaju opravdati njihovu korisnost.

Prema smjernicama HZZO-a bolesnici ne mogu ponovo ostvariti pravo na FreeStyle Libre® uređaj ako: nakon 6 mjeseci od početka korištenja pomagala nije postignut porast TIR (vrijeme u ciljnom rasponu) za 5 % i/ili smanjenje TBR (vrijeme ispod ciljnog raspona) za 1 %, pri svakoj kontroli nije moguće utvrditi da je bolesnik provodio najmanje 8 skeniranja dnevno ili da upotreba senzora nije više od 80 % vremena, kada je praćenje glukoze aktivno u periodu od najmanje tri mjeseca (19).

S obzirom na rezultate ovog rada ne možemo govoriti o korisnosti i utjecaju CGM sustava (FreeStyle Libre®) na kontrolu glikemije u naših ispitanika, jer se radi o malom broju ispitanika koji su praćeni retrogradno kroz kratki vremenski period. U dosadašnjim studijama bolesnici su praćeni prospektivno te su znali da su uključeni u kliničko istraživanje, dok su naši bolesnici analizirani obradom prethodnih podataka, što također utječe na rezultate. Da bi se eventualno postigla statistička značajnost valjalo bi pratiti ove bolesnike duži vremenski period, te povećati promatranu populaciju. Uzevši u obzir da se na bolesnike nije utjecalo, jer su se koristili podatci retrogradno, ipak smo pokazali skromno, ali klinički značajno poboljšanje TIR-a, što je ubiti i cilj svakom dijabetologu u liječenju bolesnika sa ŠBT1, a sve to u svrhu prevencije kroničnih komplikacija ŠB.

6. ZAKLJUČCI

1. Rad je obuhvatio 31-og ispitanika koji boluje od ŠBT1. Medijan trajanja bolesti ispitanika bio je 23 godine. U skupini je bilo 12 (39%) žena i 19 (61%) muškaraca.
2. Od ukupnog broja ispitanika (31) njih 6 (19%) je imalo kardiovaskularne bolesti, 8 (26%) je imalo retinopatiju, 6 (19%) ispitanika je imalo nefropatiju, a njih 7 (23%) neuropatiju.
3. Od ukupnog broja ispitanika njih 23 (74%) je bilo na degludek inzulinu, a 8 (26%) na glargin inzulinu.
4. Promatrajući ispitanike kojima je uveden FreeStyle Libre sustav kroz vremenski period od 6 mjeseci uočili smo klinički značajno poboljšanje za parametre TIR (engl. *Time in range*) i TAR (engl. *Time above range*)
5. Vrijednosti medijana TIR-a 6 mjeseci nakon uvođenja FreeStyle Libre sustava za 8% je veća od vrijednosti medijana TIR-a 2 tjedna nakon uvođenja sustava
6. Razlika vrijednosti medijana TAR-a 6 mjeseci i 2 tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre sustava iznosi 10%

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. World health organisation. Diabetes. [Internet]. Geneva. World Health organisation (WHO). 2021. [citirano 26.04. 2022.] Dostupno na: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes
2. International diabetes federation. About diabetes. [Internet]. International diabetes federation (IDF). Brussels. 2022. [citirano 26.04.2022] Dostupno na: https://idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Nacionalni registar osoba za šećernom bolesti CRODIAB. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Zagreb. Izvješće za 2021. [citirano 26.04.2022.] Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/03/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2021.-godinu.pdf
4. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. dopunjeno izdanje. Zagreb. Školska knjiga. 2016.
5. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Endocr Connect. 2018;7:38-46.
6. Mayo clinic. Type 1 Diabetes. [Internet]. Mayo clinic. 2022. [citirano 01.05.2022]. Dostupno na: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20353017
7. MSD priručnik. Endokrinologija. [Internet]. Placebo. Zagreb. 2014. [citirano 01.05.2022] Dostupno na: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus
8. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5.izdanje. Zagreb. Medicinska naklada. 2018. 516-522.
9. Jameson JL, Fauci SA, Kasper DL i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20.izdanje. SAD: McGraw-Hill Education, 2018. 904-8.
10. Desai SP. Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini: praktični pristup. 3. izdanje. 2. hrvatsko izdanje. Split: Placebo, 2006.
11. American Diabetes Association. Intensive diabetes managment. 7.izadnje. SAD,Virginia. 2021. 106-33.
12. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S i sur. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. JAMA. 2017;317:371-8.
13. Miller EM. Using continuous glucose monitoring in clinical practice. Diabetes technology feature article. 2020;38:429-38.

14. 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.
15. Johnson ML, Martens TW, Criego AB. Utilizing the ambulatory glucose profile to standardize and implement continuous glucose monitoring in clinical practice. Diabetes Technol Ther. 2019;21:217-25.
16. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019;21:81-5.
17. Wright EE, Morgan K, Fu DK, Wilkins N, Guffey WJ. Time in range: How to mesure it, how to report it, and its practical application in clinical decision-making. 2020;38:439-46.
18. Ceriello A, Monier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7:221-30.
19. FreeStyle Libre. Sustav za kontinuirano mjerenje glukoze. [Internet]. Abbot. Zagreb. 2022. [citirano 12.05.2022.] Dostupno na: https://www.freestyle.abbott/hr-hr/kupi-proizvod/indikacije-za-freestyle-libre.html
20. Tsoukas M, Rutkowski J, El-Fathi A, Yale JF, Bernier-Twardy S, Bossy A i sur. Accuracy of FreeStyle Libre in Adults with Type 1 Diabetes: The Effect of Sensor Age. Diabetes Technol Ther. 2020;22:203-7.
21. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring in Older Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Using Multiple Daily Injections of Insulin: Results From the DIAMOND Trial. J Diabetes Sci Technol. 2017;11:1138-46.
22. Ramírez-Mendoza F, González JE, Gasca E, Camacho M, Cruz M, Caraveo D i sur. Time in range and HbA_{1C} after 6 months with a multidisciplinary program for children and adolescents with diabetes mellitus, real world data from Mexico City. Pediatr Diabetes. 2020;21:61-8.
23. Sekiguchi S, Yamada E, Nakajima Y, Matsumoto S, Yoshino S, Horiguchi K i sur. The Optimal "Time in Range" and "Time below Range" are Difficult to Coordinate in Patients with Type 1 Diabetes. Tohoku J Exp Med. 2021 255:221-7.
24. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care. 2020 May;43:1146-56.

25. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycemic control in type 1 diabetes during real-time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta analysis of randomized controlled trials using individual patient dana. BMJ. 2011;343:3805.
26. Bjerg L, Gudbjörnsdottir S, Franzén S, Carstensen B, Witte DR, Jørgensen ME, Svensson AM. Duration of diabetes-related complications and mortality in type 1 diabetes: a national cohort study. Int J Epidemiol. 2021;50:1250-9.
27. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jørgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. Diabetologia. 2019;62:633-43.
28. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. Diabetes Care. 1987;10:1-19.
29. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A i sur. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2018;41:2275-80.
30. Jia W. Standardising HbA1c-based diabetes diagnosis: oportunities and challenges. Expert Rev Mol Diagn. 2016;16:343-55.
31. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. Diabetologia. 2020;63:242-52.
32. Runge AS, Kennedy L, Brown AS, Dove AE, Levine BJ, Koontz SP i sur. Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes. Clin Diabetes. 2018;36:112-9.
33. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care. 2018;42:400-5.
34. Lu J, Ma X, Zhou J, Mo Y, Ying L, Lu W i sur. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2018;41:2370-6.
35. Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual β-cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. Sci Rep. 2021;11:4006.

36. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM. Clinical targets for continuous glucose monitoring dana interpretation: recomendations from the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42:1593-603.
37. Lu J, Ma X, Zhou J. Mo J, Ying L. Association of time in range, assesed by contiuous glucose monitoring, with diabetes retinopathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2018;41:2370-6.
38. Guo Q, Zang P, Xu S. Time in range, as a novelmetric of glycemic control, is reversly associated with presence of cardiovascular autonomic neuropathy independent of HbA1c in Chinese type 2 diabetes. J Diabetes Res. 2020,2020:5817074.
39. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type1 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1464-76.
40. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE) : a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391:1367-77.
41. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. JAMA 2017;317:379-87.
42. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. Diabetes Technol Ther. 2017;19:25-37.
43. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW, DIAMOND Study Group. The imapctof continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. Diabetes Care. 2017;40:734-41.
44. Slattery D, Choudhary P. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2017;19:55-61.
45. Wong JC, Foster NC, Maahs DM. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. Diabetes Care. 2014;37:2702–9

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: U ovom istraživanju uspoređivali smo podatke bolesnika sa ŠBT1 2 tjedna, 3 mjeseca i 6 mjeseci nakon uvođenja sustava za kontinuirano praćenje glikemije (FreeStyle Libre®). Cilj je pokazati kako će bolesnici nakon uvođenja CGM sustava imati bolji postotak vremena provedenog u ciljnim vrijednostima (TIR), manji postotak vremena provedenog u hipoglikemiji (TBR), odnosno manji postotak vremena provedenog u hiperglikemiji (TAR). Također se očekuje niži GMI i manji postotak glukovarijabilnosti.

Metode i materijali: U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji boluju od ŠBT1 i kojima je uveden sustav za kontinuirano praćenje glikemije (FreeStyle Libre®). Bolesnici su liječeni na poliklinici Zavoda za endokrinologiju i dijabetes. Podatci za istraživanje prikupljeni su retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije i podataka dobivenih iz FreeStyle Libre sustava. U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura promatranih varijabli u odabranom razdoblju.

Rezultati: Istraživanjem smo obuhvatili 31-og ispitanika koji boluju od šećerne bolesti tip 1. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 54 godine, a medijan duljine trajanja njihove bolesti 23 godine. U skupini je bilo 12 žena (39%) i 19 muškaraca (61%). Od njih 31, 6 ispitanika je imalo kardiovaskularne bolesti (19%), 8 retinopatiju (26%), 6 nefropatiju (19%), a 7 neuropatiju (23%), kao komplikacije šećerne bolesti. Od ukupnog broja ispitanika, njih 23 (74%) je na terapiji inzulinom degludek, a 8 (26%) na terapiji inzulinom glarginom. Razlika medijana TIR-a 6. mjeseca i 2. tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava iznosi 8%, što nosi kliničku značajnost, ali ne i statističku. Isto tako vrijednost medijana TAR-a 6. mjeseca za 10% je manja nego 2.tjedna nakon uvođenja FreeStyle Libre® sustava, što je opet klinički značajno, ali ne i statistički. Za vrijednosti parametara TBR, GMI i GV nismo pokazali ni statistički, niti klinički značajnu razliku kroz promatrano razdoblje.

Zaključak: Prateći ispitanike koji boluju od ŠBT1, a kojima je uveden FreeStyle Libre sustav, kroz vremenski period od 6 mjeseci uočili smo kliničko poboljšanje u parametrima TIR i TAR, dok za ostale parametre nismo uspjeli prikazati nikakvo poboljšanje. Međutim daljnjom analizom, praćenjem bolesnika duži period i povećanjem broja ispitanika smatramo da bi pokazali kako sustavi za kontinuirano praćenje glikemije (FreeStyle Libre u ovom slučaju) pokazuju bolju kontrolu šećerne bolesti u odnosu na dosadašnju klasičnu samokontrolu glikemije pomoću glukometra.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: The influence of the FreeStyle Libre system for continuous glucose monitoring on glucoregulation in patients with type 1 diabetes.

OBJECTIVES: In this study we were comparing the data from patients with DM type 1, 2 weeks, 3 months and 6 months after the introduction of CGMs (FreeStyle Libre). Our goal was to show how these patients will have an increase in the percentage of time spent in TIR, a reduction of percentage of time spent in hypoglycemia (TBR) and a reduction of percentage of time spent in hyperglycemia. We also expected a lower GMI and lower percentage of glucose variability.

METHODS AND MATERIALS: Patients with DM type 1 and with a CGMs (FreeStyle Libre) were included in this study. All patients were treated at the Endocrinology and diabetes polyclinic at KBC Split. The data for this study were sampled through a retrospectiv analysis of medial documentation and data from the FreeStyle Libre system. The study uses methods of graphical and tabular presentation that present the structure of the observed variables in the selected period.

RESULTS: This study included 31 patients with type 1 diabetes. The media of patient age was 54 years and the median of diabetes duration was 23 years. There where 12 women (39%) and 19 men (61%) in the group. As a complication of their diabetes, 6 of them had cardiovascular disease (19%); 8 had retinopathy (26%), 6 kad nephropathy (19%) and 7 of them had neuropathy (23%). Out of 31 patients, 23 (74%) of them were on therapy with degludec insulin and 8 (26%) on therapy with glargin insulin. The median value difference of TIR between the 6th month and the 2nd week after CGMs (FreeStyle Libre) introduction is 8%,which has a clinical significance, but not a statistical one. Also the median value difference of TAR between the 6th month and the 2nd week after CGMs (FreeStyle Libre) introduction is 10%, which again is improtant for a clinican, but has no statistical significance. For the values of the parameters TBR, GMI and GV, we did not show either statistically or clinically significant difference over the observed period.

CONCLUSION: Following the subjects suffering from DMT1, who were introduced to the FreeStyle Libre system, over a period of 6 months, we observed a clinical improvement in the TIR and TAR parameters, while we were unable to show any improvement for other papameters. However, further analysis, monitoring of patients for a longer period and increasing the number of subjects, we believe would show that systems for continuous glucose monitoring (in this case FreeStyle Libre) show better control of diabetes compared to previous classic glycemic self-monitoring with a glucometer.