

8. NAČINI SPREMLJANJA GLIKEMIJE IN GLIKEMIČNI CILJI

Špela Volčanšek, Jelka Zaletel

Nadzor nad glikemijo je temelj zdravljenja sladkorne bolezni ter s tem povezanim zmanjševanjem tveganja za kronične zaplete. Zdravstveni strokovnjaki in osebe s sladkorno boleznijo lahko urejenost glikemije spremljajo z več metodami, npr. z določanjem glikiranega hemoglobina (HbA1c) ter z meritvami glukoze v kapilarni krvi oziroma z merjenjem glukoze v medceličnini. Komplementarna raba različnih kazalnikov ureditve glikemije nudi najbolj celovito oceno uspešnosti zdravljenja glikemije. Ciljne vrednosti kazalnikov glikemije določimo individualno, prilagojeno posamezniku; lahko se pri posamezniku tudi spremenijo. Tudi pogostost meritev se določi za vsako osebo posamezno, glede na antihiperglikemično zdravljenje, potrebo po informacijah o ravni glukoze v krvi in zmožnost posameznika, da pridobljene podatke uporabi za samovodenje sladkorne bolezni. Kadar so meritve, ki jih izvaja posameznik, del načrta zdravljenja in je posameznik hkrati opremljen z veščinami, pridobljenimi v sklopu strukturiranega izobraževanja, namenjenega spremembam vedenja, lahko privedejo do doseganja ciljnih vrednosti glukoze v krvi in preprečevanja hipoglikemij.

Samokontrola glikemije pomeni meritve glukoze v krvi ali medceličnini (le izjemoma pa tudi meritve glukoze v urinu in ketonov v krvi ali v urinu), ki jih izvaja oseba s sladkorno boleznijo sama, njeni bližnji oziroma drugi v okolju, kjer živi.

Meritve v kapilarni krvi izvajajo z aparatom za merjenje glukoze (»glukometer«).

Meritve v medceličnini izvajajo z uporabo senzorskega sistema za občasno odčitavanje (pogosta tuja kratica is-CGM) oziroma z uporabo senzorskega sistema za neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (rt-CGM).

Samovodenje pomeni ukrepanje posameznika na osnovi rezultatov samokontrole.

Samooskrba pomeni posameznikovo uspešno samovodenje glikemije, nadzor nad drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, opravljanje sladkorne bolezni ter skrb za splošno zdravstveno in duševno stanje. presejalnih preiskav za odkrivanje kroničnih zapletov.

PRIPOROČILA

HbA1c

1. Glikemijo ocenimo z meritvijo deleža glikiranega hemoglobina (HbA1c), ki je vodilna metoda za oceno dolgoročne urejenosti glikemije in s tem povezanega tveganja za razvoj kroničnih zapletov (1). (A, I)
2. HbA1c določimo pri osebah z novoodkrita sladkorno boleznijo tipa 2 in v sklopu nadaljnje načrtovane ambulantne obravnave: vsaj dvakrat na leto pri osebah, ki dosegajo terapevtske cilje oziroma, pri katerih je glikemija stabilna, in vsaj štirikrat na leto pri ostalih osebah oziroma po spremembah zdravljenja (2,3). (E, I)
3. Izvid HbA1c naj bo na razpolago ob posameznikovem obisku, da ga lahko z njim seznanimo, se pogovorimo o pomenu rezultata, ter se dogovorimo za nadaljnje ukrepanje (4). (E*, I)
4. Osebi s sladkorno boleznijo pojasnimo, da HbA1c ne nudi vpogleda v spremenljivost glikemije in pogostost hipoglikemij (2,3). (E*, I) Zdravstveni strokovnjaki morajo poznati omejitve meritve HbA1c (Tabela 1). V takšnih primerih je treba poudariti velik pomen pravilno izvedene samokontrole (2,3). (E, I)
5. Izvid HbA1c lahko izrazimo z ustrežno vrednostjo ocenjene povprečne vrednosti glukoze (oPG) (5) in s tem nekaterim osebam s sladkorno boleznijo približamo razumevanje pomena HbA1c. (E*, II)

- HbA1c lahko služi kot diagnostični test za sladkorno bolezen, če metoda določitve ustreza strogim standardom kakovosti na nacionalni ravni, je standardizirana na mednarodne referenčne vrednosti, vpeljana v vseh laboratorijih, če ne obstajajo biološka in druga stanja, ki bi motila analitsko metodo (6). Glede umeščanja HbA1c v diagnostiko sladkorne bolezni, glejte poglavje *Diagnoza*. (E*, I)
- Delež HbA1c naj bo izmerjen s standardizirano in certificirano analitsko metodo. Rezultat naj bo izražen v enotah The National Glycohaemoglobin Standardisation Program (NGSP), prilagojeno umeritveni metodi, uporabljeni v raziskavi DCCT { } in v enotah International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) {mmol HbA1c/mol ne-glikiranega hemoglobina} (5,7). (E, I)

Tabela 1. Dejavniki, ki vplivajo na določitev deleža HbA1c. Povzeto po (8).

Dejavnik	Lažno nižji delež HbA1c	Lažno višji delež HbA1c
Eritropoeza	Hemolitične anemije, krvavitve, retikulocitoza	Anemija ob pomanjkanju železa ali vitamina B12, zmanjšana eritropoeza
Hemoglobinopatije	HbS, HbC, HbJ, HbG, Hb Ramadan	HbF, HbE, HbD, HbJ Capetown, HbRaleigh
Spremenjena glikacija	Kronična ledvična bolezen, jetrne bolezni, revmatska obolenja	Kronična ledvična bolezen, alkoholizem, splenektomija, pooperacijsko obdobje (3 mesece)
Spremenjena glikacija zaradi zdravil	Acetilsalicilna kislina, antiretrovirusna terapija, vitamin C in E	Kortikosteroidi, opiat
Motena analitska metoda	Hipertrigliceridemija	Hiperbilirubinemija

Nekatera stanja lahko vplivajo po več različnih mehanizmih.

Samokontrola glukoze v kapilarni krvi

- Samokontrola glukoze v kapilarni krvi je v pomoč pri samovodenju sladkorne bolezni in pri terapevtskih odločitvah (8,9). (E, I)

Samokontrola glukoze je lahko namenjena:

- krepitvi znanja, razumevanja in veščin na področju prehranjevanja in gibanja, ter za podporo ustrežnejšim izbiram v načinu življenja,
- oceni doseganja glikemičnih ciljev in optimizaciji terapije.

Uporablja jo lahko oseba s sladkorno boleznijo za svoje vsakodnevne odločitve, zdravstveni strokovnjak na področju terapije ter celoten zdravstveni tim na vseh teh področjih. *Prerejeno po (4).*

- Ob uvajanju samokontrole moramo poskrbeti za edukacijo; oceniti posameznikovo zmožnost razumevanja pomena meritev in ukrepov, ki naj bi bili osnovani na meritvah, ter se dogovoriti, kako in kdaj naj meritve opravlja (8,9). (E, I)
- Ocenimo stres, duševno zdravje in finančno ali drugačno breme, ki bi lahko predstavljalo ovire pri doseganju dogovorjenih ciljev samokontrole (8,9). (E, I)
- Ob vsakem obisku pregledamo rezultate samokontrole, se o njih pogovorimo z osebo s sladkorno boleznijo in skupaj načrtujemo nadaljnje ukrepe (4,8,9). (E, I)

Samokontrola glukoze pri sladkorni bolezni tipa 2, ki ni zdravljena z inzulinom

Samokontrolo glukoze je smiselno uporabljati le v primeru, če obstajajo tako pri posamezniku kot tudi pri članih zdravstvenega tima znanje, ustrezne veščine in pripravljenost, da vključijo samokontrolo v načrt zdravljenja in prilagajanje terapije, da bi dosegli dogovorjene cilje zdravljenja. Pogosto merjenje je lahko tudi breme, zato naj tim skupaj z osebo s sladkorno boleznijo skrbno načrtuje pogostnost meritev glede na dobrobit, ki jo predstavlja vloženo delo, ter stres, npr. ob občutku neuspešnosti in finančno breme.

Lahko se uvede ob odkritju sladkorne bolezni kot pripomoček pri edukaciji za boljše razumevanje bolezni, za pravočasno nadgradnjo terapije in za optimiziranje odmerjanja zdravil. Samokontrola je lahko sestavni del edukacije o samovodenju tudi v nadaljevanju zdravljenja in lahko pomaga k boljšemu razumevanju bolezni in posamezniku omogoči aktivnejšo vlogo pri načrtovanju in izvajanju nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov.

Samokontrolo odsvetujemo, če ni del edukacije o samovodenju oziroma kadar ni pogojev za spremembo življenjskega sloga ali medikamentozne terapije.

Samokontrola naj bo prilagojena vsakemu posamezniku. Med osebo s sladkorno boleznijo in člani tima mora obstajati dogovor glede namena in ciljev samokontrole, ter kakšni ukrepi sledijo glede na rezultate; dogovor naj bo dokumentiran. Potrebno je redno preverjanje točnosti in natančnosti aparata, s katerim opravlja samokontrolo in meritve same. *Prيرهjeno po (4).*

5. Enkrat letno ocenimo posameznikovo sposobnost samokontrole in preverimo pripomočke za samokontrolo (8,9). (E, I)
6. Priporočena pogostost izvajanja samokontrole je določena glede na njen namen, prilagojena je posamezniku ter vključena v načrt oskrbe, za katerega se dogovori zdravstveni tim skupaj z osebo s sladkorno boleznijo (4). (E, I)
7. **Ne glede na vrsto zdravljenja** se lahko samokontrola glukoze v krvi uporablja za oceno vpliva spremembe življenjskega sloga na glikemijo oziroma spremljanje glikemije med sočasno drugo boleznijo (9), (E, I), med uvedbo zdravil, ki lahko povzročijo hiperglikemijo ali za spremljanje osnovne urejenosti glikemije (10). (C, I)
8. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, **ki se ne zdravijo z inzulinom**, je treba pogostost samokontrole prilagoditi vrsti antihiperglikemičnih zdravil, ravni glikemičnega nadzora in tveganju za hipoglikemijo (9). (E, II)
9. Pri osebah, **ki se zdravijo z inzulinom**, je samokontrola nujno potrebna za zagotavljanje varnosti zdravljenja (4,8,9). (E, I) Zanje je samokontrola bistveni del samovodenja sladkorne bolezni, pogostnost meritev je določena tudi glede na število dnevni odmerkov inzulina in vrste inzulina. (C, I) Za optimizacijo odmerkov inzulina (doseganje glikemičnih ciljev in hkrati znižanje tveganja za hipoglikemije) so lahko potrebne npr. meritve na tešče, pred obroki in 2 uri po obrokih, pred spanjem, pred telesno dejavnostjo, ob sumu na hipoglikemijo, po ukrepih ob hipoglikemiji ter pred in med izvajanjem kritičnih nalog, kot je vožnja (8-14). (B, II)
10. Samokontrola glukoze v krvi **ob novoodkriti** sladkorni bolezni tipa 2 je lahko sestavni del edukacije o načelih urejanja sladkorne bolezni (14). (C, II)
11. Če v sklopu nadaljnje ambulantne obravnave oseba s sladkorno boleznijo **dosega zastavljene glikemične cilje** ali prejema antihiperglikemična zdravila, ki ne predstavljajo tveganja za hipoglikemijo, se temu prilagodi načrt strukturirane samokontrole (8). (E, II)

12. Kadar zastavljeni **cilji glikemije niso doseženi**, je smiselno uvesti strukturirano samokontrolo (15) (B, II), da zagotovimo informacije, potrebne za prilagoditve nefarmakoloških ukrepov oziroma antihiperглиkemičnih zdravil. Ob tem osebo s sladkorno boleznijo vključimo v edukacijo npr. o učinkih spreminjanja vedenjskih navad in ukrepanju ob spremembi koncentracije krvne glukoze zaradi novo uvedenih zdravil (8). (E*, II)

Strukturirana samokontrola je namenjena iskanju vzorcev, s katerimi želimo identificirati, kakšne vrste ukrepanje je potrebno. Nekaj primerov:

Parne meritve: meritve pred obrokom ter 2 uri po njem omogočajo oceno ustreznosti sestave obroka (Slika 1).

Meritve za vrednotenje učinkov telesne dejavnosti: meritve pred telesno dejavnostjo in po njej omogočajo oceno vpliva gibanja na glikemijo; v primeru ocenjevana tveganja za hipoglikemijo pri osebah, ki jemljejo zdravila s takšnim mehanizmom delovanja, je včasih primerna tudi meritev med aktivnostjo (Slika 2).

Meritve ob težavah: meritve, opravljene takrat, kadar posameznik čuti težave, ki bi lahko bile povezane s hipoglikemijo, ter meritve v okoliščinah, kadar hipoglikemijo pričakuje, pomaga pravočasno zaznati hipoglikemijo oziroma jo preprečiti.

Tridnevni profil: celovitejši pregled v povezavi z uspešnostjo samovodenja sladkorne bolezni in doseganja glikemičnih ciljev je lahko zajet z meritvami na tri zaporedne dneve (kar omogoča identifikacijo vzorca, če obstaja, hkrati pa se posameznik dogodkov za 3 dni nazaj običajno še spominja), pred vsemi glavnimi obroki ter dve uri po njih (ob tem lahko zabeleži sestavo in količino obrokov). Vrednotimo tako koncentracijo glukoze na tešče, pred obroki, poraste glikemije po obrokih in absolutne vrednosti. Ob zdravljenju z insulinom so včasih potrebne še dodatne meritve (npr. pred spanjem/ob 22-ih, ob polnoči, med 2. in 3. uro ponoči) (Slika 3).

Če je število meritev za bolnika nesprejemljivo veliko, dogovorjeno število meritev razporedimo glede na namen, ki je za uspešnost doseganja ciljev najbolj učinkovit oziroma bolniku najbolj sprejemljiv. *Prerejeno po (4).*

Slika 1. Prikaz parnih meritev.

PARNE MERITVE	ZAJTRK		KOŠILO		VEČERJA		PRED SPANIEM	PONOČI
	pred	2 uri po	pred	2 uri po	pred	2 uri po		
	✓	✓						
	✓	✓						
			✓	✓	✓	✓		

Kako se spremeni krvni sladkor po tem obroku?

Izmeri pred obrokom in 2 uri po obroku in zabeleži sestavo ter ocenjeno količino obroka.

Slika 2. Prikaz meritev za vrednotenje učinkov telesne dejavnosti.

UČINEK TELESNE DEJAVNOSTI	ZAJTRK		KOŠILO		VEČERJA		PRED SPANIEM	PONOČI
	pred	po	pred	po	pred	po		
	✓	🚴	✓					
					✓	🏃	✓	

meritev krvnega sladkorja pred, med in po vadbi

Slika 3. Prikaz tridnevnega profila.

TRIDNEVNI PROFIL	ZAJTRK		KOŠILO		VEČERJA		PRED SPANIEM	PONOČI
	pred	2 uri po	pred	2 uri po	pred	2 uri po		
PONEDELJEK								
TOREK	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
SREDA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ČETRTEK	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
PETEK								
SOBOTA								
NEDELJA								

Datum pregleda pri zdravniku ali pri diplomirani medicinski sestri

Izmeri pred obrokom in 2 uri po obroku ter pred spanjem, kadar je to pomembno glede na zdravljenje

Meritve glukoze z uporabo občasnega odčitavanja (is-CGM) oziroma neprekinjenega merjenja glukoze v medceličnici (rt-CGM)

1. Uporaba naprednih tehničnih pripomočkov mora biti prilagojena posameznikovim potrebam, željam, sposobnosti samovodenja in razpoložljivosti naprav (9). (E, I)
2. Ob uvajanju naprednih tehničnih pripomočkov v samovodenje moramo za optimalno uporabo le-teh poskrbeti za edukacijo bolnika; zagotoviti moramo razumevanje načel interpretacije odčitane rezultata in zagotoviti trajno sodelovanje z zdravstvenimi strokovnjaki, ki vključuje skupen pregled izsledkov meritev (9). (E, I) Uporabnike je treba usposobiti za varno posredovanje podatkov in varno

ter jasno spletno komuniciranje s člani zdravstvenega tima, vključno z ustrezno zaščito posredovanih informacij v skladu z zakonodajo. (E*, I)

3. Standardizirana poročila (»ambulantni profil glukoze«, s tujo kratico AGP), ki prikazujejo povzetek, koliko časa so bile izmerjene vrednosti glukoze v ciljnem območju z ustaljenim grafičnim prikazom, je priporočen standardni izpis za vse naprave za občasno odčitavanje/neprekinjeno merjenje (2). (E, II) Kazalnik *čas v ciljnem območju* (»time in range«, TIR), se lahko v kliničnem delu uporablja za oceno doseganja glikemičnih ciljev. *Čas pod ciljnimi območjem* (<3,9 mmol/l) in *čas nad ciljnimi območjem* (> 10,0 mmol/l) sta koristna parametra za oceno uspeha zdravljenja (2). (E, II)
4. Priporočeni glikemični cilj je čas v ciljnem območju nad 70 % in čas pod ciljnimi območjem pod 4 % (2). (B, II)
5. Pripomočki, ki združujejo napredno tehnologijo ter spletno poučevanje in komuniciranje, so lahko pri nekaterih posameznikih oziroma v nekaterih okoliščinah s koristjo uporabljeni pri zdravljenju sladkorne bolezni (9). (E, II)
6. Osebam, ki uporabljajo napredne tehnične pripomočke za samovodenje sladkorne bolezni, se omogoči uporaba le-teh tudi v času bolnišnične obravnave, če je na voljo ustrezen nadzor (9). (E, II)

Večina dokazov o uspešnosti uporabe obeh senzorskih sistemov izhaja iz raziskav o sladkorni bolezni tipa 1. Raziskave za sladkorno bolezen tipa 2 so zelo heterogene, tudi glede na vrsto zdravljenja. Kopičijo se dokazi o koristih uporabe rt-CGM (»real time continuous glucose monitoring«, neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnici) za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljene z inzulinom (16-18). Nekatere raziskave so pokazale ugoden učinek na znižanje HbA1c, tako z uporabo rt-CGM, kot is-CGM (»intermittently scanned continuous glucose monitoring«, občasno odčitavanje glukoze v medceličnici) pri določenih skupinah oseb oziroma glede na izhodiščno vrednost HbA1c (16,19-21). Uporaba obeh navedenih senzorskih sistemov je lahko v pomoč pri prepoznavanju vzorcev hiper- in hipoglikemije. V eni od dveh randomiziranih raziskavah z uporabo is-CGM pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je prišlo do znižanja HbA1c (19), ne pa v drugi (21). Je pa v drugi raziskavi ob uporabi is-CGM prišlo do zmanjšanja časa, preživetega v hipoglikemičnem območju in znižanja pojavnosti nočnih hipoglikemij (21).

Raziskave o uporabi rt-CGM pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 so konsistentno pokazale znižanje HbA1c brez vpliva na pojavnost hipoglikemij (16,18,20).

Ciljne vrednosti glikemije

1. Vsaki osebi s sladkorno boleznijo določimo ciljne vrednosti glikemije; terapevtski cilj naj upošteva lastnosti posameznika in naj bo postavljen v dogovoru med zdravstvenim timom in osebo s sladkorno boleznijo. Posameznika spodbujamo k doseganju zastavljenega terapevtskega cilja, razen, če se zaradi posledičnih stranskih učinkov zdravil ali vloženega truda, poslabša kakovost njegovega življenja (Slika 4) (2,3,24,25). (E, I)
2. Ciljna vrednost HbA1c je $\leq 7,0$ % (53 mmol/mol) (2,3,25). (E, II) Znižanje HbA1c pod 7 % je dokazano znižalo pojavnost mikrovaskularnih zapletov in je, če je doseženo zgodaj po postavitvi diagnoze, tudi povezano z dolgotrajnim znižanjem pojavnosti makrovaskularnih bolezni, še posebej v sklopu večfaktorskega pristopa k zdravljenju (1). (E, I)
3. Ciljna vrednost HbA1c pod 6,5 % (48 mmol/mol) je smiselno zastavljena zgolj, če je tveganje za hipoglikemijo sprejemljivo in velja za mlajše bolnike brez srčno-žilnih bolezni in s kratkim trajanjem bolezni oziroma z novoodkrito sladkorno boleznijo tipa 2 (2,3,24,25). (E, I)

4. Manj stroge glikemične cilje, pri katerih naj vrednost HbA1c dosega med 7,1 % (54 mmol/mol) in 8,0 % (64 mmol/mol), zastavimo pri osebah, ki imajo pogoste oziroma hude hipoglikemije, dolgo trajanje sladkorne bolezni, več pridruženih bolezni, napredovale mikro- in makrovaskularne zaplete in znatno skrajšano pričakovano življenjsko dobo, ter pri tistih, ki ne obvladajo samovodenja (2,3,24,25). (E, I)
5. Tudi če zdravstveni tim skupaj z osebo s sladkorno boleznijo ne doseže ciljnih vrednosti HbA1c, posamezniku pojasnimo, da vsakršno znižanje HbA1c zmanjša tveganje za kronične zaplete (2,3,25). (E*, I)
6. Tako koncentracija glukoze v kapilarni krvi na tešče, kot tudi postprandialne vrednosti prispevajo k vrednosti HbA1c in pogojujejo tveganje za specifične zaplete sladkorne bolezni. Ciljna koncentracija glukoze v kapilarni krvi je 5,0–7,0 mmol/l pred obroki in 5,0–10,0 mmol/l dve uri po njih (če je HbA1c ob teh ciljih še nad 7,0 %, razmislimo o znižanju zgornje meje po obroku na 5,0–8,0 mmol/l). (E, I)
7. Ob novih zdravstvenih ali življenjskih okoliščinah oziroma pri starejših ponovno ocenimo in zastavimo cilje glikemije (2). (E, II)
8. Za opredelitev glikemičnih ciljev v času nosečnosti glejte poglavje *Nosečnost*.
9. Za opredelitev glikemičnih ciljev pri starejših glejte poglavje *Starostnik*.

Slika 4. Prikazane so lastnosti posameznika s sladkorno boleznijo in dejavniki bolezni, ki vodijo odločitev o posamezniku prilagojenem ciljnim HbA1c. Značilnosti proti levi upravičujejo strožje glikemične cilje; tiste proti desni predlagajo manj stroga prizadevanja za znižanje HbA1c. HbA1c 7 % = 53 mmol/mol.



Za temeljito branje in povratne informacije se avtorici zahvaljujeva: Jani Klavs, Barbari Jemec Zalar, Danici Rotar Pavlič, Davorini Petek, Deanu Klančiču, Mariji Petek Šter, Mateji Bulc, Draženki Pongrac Barlovič in Andreju Janežju.

UTEMELJITEV

Izvid HbA1c

V zgodovini diabetologije so bile uporabljene različne metode za spremljanje glikemije (16). Meritev deleža glikiranega hemoglobina (HbA1c) kot metoda za oceno dolgoročnega nadzora nad glikemijo je bila prvič uvedena leta 1976 (26) in predstavlja zlati standard za oceno nadzora nad glikemijo zaradi uporabe v velikih raziskavah: the DCCT, UKPDS, ACCORD, ADVANCE in VADT. Izraz glikiran hemoglobin (HbA1c) se uporablja za spojine, ki se tvorijo z vezavo kateregakoli ogljikovega hidrata na hemoglobin v eritrocitu. HbA je sestavljen iz dveh alfa in dveh beta verig in tvori 90 % hemoglobina odraslega človeka. Vsebuje glikirano frakcijo HbA1. HbA1c je subfrakcija glikirane frakcije, pri kateri je prišlo do vezave glukoze na beta verigo hemoglobina. Proces poteka v dveh fazah, počasi in neprekinjeno v času življenjske dobe eritrocita – 120 dni (27). Delež glikiranega hemoglobina (HbA1c) odraža povprečje koncentracije glukoze v krvi v preteklih 2–4 mesecih. Povprečna vrednost glukoze v krvi v zadnjih 30 dneh pred meritvijo prispeva k rezultatu HbA1c 50 %, medtem ko vrednosti pred 90 do 120 dnevi prispevajo 10 % (27,28). HbA1c lahko izmerimo in poročamo z uporabo dveh različnih standardov: metoda The National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) izraža delež (npr. 7 %), medtem ko novejša International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) standardizacija poroča rezultat v mmol/mol (npr. 54 mmol/mol). V letu 2007 so organizacije American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD) in the International Diabetes Federation (IDF) sklenile in izdale dokument, ki nas zavezuje k dvojnemu poročanju (v obeh enotah) oziroma k postopnemu prehodu na poročanje HbA1c v enotah IFCC (mmol/mol). Kljub nekaterim prednostim poročanja v IFCC enotah, se nekatere države še vedno odločajo za poročanje v NGSP enotah (%), kajti potrebno bi bilo veliko vložka v ponovno izobraževanje strokovne in laične javnosti za prevzem in razumevanje novih enot. V Sloveniji ostajamo pri poročanju v obeh enotah in stremimo k postopnemu prehodu na IFCC enote, kot velewa svetovni konsenz. Za pretvorbo se uporablja sledeča formula: $IFCC = (10,93 \times NGSP) - 23,50$ (29,30). V primeru, da se HbA1c določa z namenom postavitve diagnoze sladkorne bolezni, mora biti določitev izvedena v laboratoriju z uporabo metode, ki je NGSP certificirana in DCCT standardizirana (2).

Point-of-care (POC) HbA1c analizatorji

Analizatorji HbA1c so lahko zasnovani tudi kot namizni instrumenti, ki uporabijo vzorec kapilarne krvi, kar ima več potencialnih prednosti pred laboratorijskim določanjem HbA1c, vključno s hitro pridobljenim rezultatom, s tem povezano izboljšano učinkovitostjo zdravstvenega sistema in izboljšanim dostopom do testiranja za osebe z nizko stopnjo oskrbe. V sistematičnem pregledu literature je bilo sicer ugotovljeno, da dokazi o predvidenih prednostih uporabe POC HbA1c niso prepričljivi (31).

Omejitve meritve HbA1c

Tveganje za mikro in makrovaskularne zaplete sladkorne bolezni je povezano z urejenostjo glikemije, ocenjeno z deležem HbA1c, zato ta kazalec dolgoročne urejenosti sladkorne bolezni ostaja glavno vodilo za spremljanje uspeha zdravljenja (2,3). Vendar je izvid HbA1c posredno merilo povprečne glikemije in ima kot takšen določene omejitve. HbA1c ne nudi vpogleda v variabilnost glikemije in pogostost hipoglikemij (2). HbA1c se lahko razlikuje ob različnih meritvah pri istem posamezniku razlikuje, česar bi se morali zdravstveni strokovnjaki zavedati, kadar uporabljajo HbA1c kot edino merilo za oceno glikemičnega nadzora, zlasti če je rezultat blizu praga, ki zahteva spremembo zdravljenja. HbA1c lahko pri posameznikih podcenjuje ali precenjuje povprečno glukozo (32), kar je bilo dokazano s CGM. Zato je smiselno, da imajo posameznikovi izsledki samomeritev z glukometrom ali is-CGM/RT-CGM komplementarno vlogo s HbA1c pri optimizaciji zdravljenja glikemije (32).

K variabilnosti izvida HbA1c prispeva več dejavnikov: predanalitski, analitski, inter- in intra-laboratorijski in biološki, zato je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultata. Vsa biološka stanja, pri katerih gre za skrajšano življenjsko dobo eritrocitov ali nekatere nenormalne variante hemoglobina bodo lažno znižala ali zvišala rezultat HbA1c ne glede na uporabljeno metodo za določanje (Tabela 1) (8,33).

Analitske zahteve za določitev HbA1c so ključne za zagotovitev zanesljivega izvida HbA1c, na katerem bo osnovano zdravljenje sladkorne bolezni. Princip vseh metod je ločevanje glikiranega in n-glikiranega hemoglobina, kar je običajno mogoče zaradi razlike v naboju molekule (z metodo HPLC) ali strukture (imunske metode). HbA1c naj bo določen z metodo HPLC; ki omogoča prepoznavo različic hemoglobina (5). V devetdesetih letih 20. stoletja so se predvsem na Švedskem, Japonskem in v ZDA razvili programi standardizacije metode za določitev deleža HbA1c (33). Najbolj pogosto uporabljan sistem je The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), ki nudi standardizacijo

metod za določanje glikiranega hemoglobina in omogoča poročanje rezultatov kliničnih laboratorijev primerljivim tistim, ki so bili poročani v dveh največjih raziskavah učinkov intenzivnega zdravljenja sladkorne bolezni; the DCCT in UKPDS (7).

Ob razvoju tehnologije za kontinuirano merjenje glukoze se je razvil koncept ocenjene koncentracije plazemske glukoze (oPG) (34). Glede na kombinacijo rezultatov kontinuiranega merjenja glukoze in pogoste samokontrole ima močno povezavo z deležem HbA1c ($r=0.92$) pri populaciji večinoma bele rase (30). Glede na sestavo prebivalstva Slovenije oPG predstavlja dobrodošel pripomoček za lažjo razlago in tolmačenje rezultata HbA1c bolniku.

Laboratorijsko določanje trenutne koncentracije glukoze v plazmi kapilarne krvi ob ambulantnem obisku nima pomembnega mesta, če je zagotovljena kakovostna oskrba z možnostjo uporabe drugih kazalcev urejenosti. Koncentracija glukoze v krvi odraža trenutno stanje in ne stanja glikemije v daljšem časovnem obdobju, vendar je v povezavi z deležem HbA1c in ima napovedno vrednost tveganja za kronične zaplete (3,5).

Samomeritve glukoze v krvi

Pomen samomeritev je velik pri stanjih, ko meritve HbA1c ni povedna, predvsem pa ima pomembno vlogo z vidika varnosti in procesa interakcije med osebo s sladkorno boleznijo in terapevtom. Samomeritve nudijo povratne informacije o učinkovitosti sprememb življenjskega sloga in farmakoloških ukrepov v zdravljenju sladkorne bolezni in s tem povečajo bolnikovo opolnomočenje. Samomeritve glukoze v krvi so edini način za predvidevanje, potrditev in zdravljenje hipoglikemije. Nudijo vpogled v stanje postprandialne glikemije in spremembe v nivoju glukoze v krvi v času akutne bolezni. Predstavljajo osnovo za odločitve terapevta in bolnika pri zdravljenju z inzulinom. Samomeritve glukoze v krvi so najučinkovitejše v sklopu edukacijskega programa, ki opolnomoči osebe s sladkorno boleznijo (35-37). V okviru te edukacije osebe s sladkorno boleznijo pridobijo vedenje kako in kdaj izvajati samokontrolo, kako beležiti rezultate, razlago pomena različnih ravni krvnega sladkorja ter kako vedenje vpliva na ravni krvnega sladkorja. Pomembno je tudi, da ni dokazov, da samokontrola vpliva na zadovoljstvo, splošno počutje ali z zdravjem povezano kakovost življenja (38).

Dokazi koristi samokontrole pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se **zdravijo z inzulinom**, so jasni, vendar v primerjavi s področjem sladkorne bolezni tipa 1 manj prepričljivi (39). V veliki nerandomizirani raziskavi, ki je vključila posameznike s stabilno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 na inzulinski terapiji, je bila samokontrola (opravljena vsaj 3-krat dnevno) povezana z izboljšanim nadzorom glikemije (13). Pogosto so potrebne pogostejše meritve, vključno s predprandialno in 2 uri po obroku (12,13) ter občasnimi meritvami v času noči, ki zagotovijo informacije, potrebne za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo, vključno z neprepoznano nočno hipoglikemijo (40,41).

Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, **zdravljenih z nefarmakološkimi ukrepi in/ali z neinzulinskimi antihiperглиkemčnimi zdravili**, sta učinkovitost in pogostost samokontrole pri izboljšanju glikemičnega nadzora manj jasna (42-44). Glede na heterogene izhodiščne značilnosti bolnikov vključene v te raziskave, so poročani učinki intervencije s samomeritvami z glukometrom nedosledni. Niz nedavnih metaanaliz, ki so uporabljale različne metodologije in vključitvena merila, je pokazal majhno korist (absolutna znižanja HbA1c od 0,2 % do 0,5 %) pri osebah, ki so izvajale samomeritve z glukometrom, v primerjavi s tistimi, ki samomeritev niso izvajali (45-47). Nekateri sistematični pregledi so pokazali, da se razlike v zmanjšanju HbA1c med skupinami gibljejo med 0,1 % do 0,4 % (48-50). Več nedavnih, dobro zasnovanih randomiziranih raziskav, ki pa so vključevale tudi edukacijo, je jasno dokazalo znižanje HbA1c (1,10,14). Večje zmanjšanje HbA1c so beležili pri tistih, ki so izvajali samomeritve z glukometrom ob izhodiščnem HbA1c > 8 % (10).

Prelomne raziskave so pokazale, da lahko ima zgodnji dober nadzor glikemije podaljšan učinek na zmanjšanje tveganja za mikro- in makrovaskularne zaplete, ki traja vsaj 10 let – t.i. presnovni spomin (1). Zato je treba pri osebah z novougotovljeno sladkorno boleznijo čim prej optimizirati nadzor glikemije, da bi v prihodnosti učinkoviteje zmanjšali tveganje za zaplete. Dokazano je, da je samokontrola najučinkovitejša pri **osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 v prvih 6 mesecih po diagnozi** (38). V raziskavo St. Carlos so bile vključene na novo diagnosticirane osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 (14). V intervencijski skupini (ki je izvajala samomeritve z glukometrom) so bile meritve uporabljene kot izobraževalno orodje za spodbujanje sprememb vedenja kot tudi terapevtsko orodje za prilagajanje farmakološke terapije. Pri osebah, ki so izvajale samomeritve z glukometrom, sta se znatno zmanjšala raven HbA1c in indeks telesne mase (ITM) (s 6,6 % na 6,1 %, $p < 0,05$; in z 29,6 kg/m² na

27,9 kg/m², p<0,01 (14). Smernice Mednarodne federacije za sladkorno bolezen (IDF) predlagajo, da se ob ugotovitvi sladkorne bolezni tipa 2, ki je ne zdravijo z inzulinom, uvede samomeritve z glukometrom kot del edukacije (5).

Pogostost izvajanja samomeritev z glukometrom

Priporočena pogostost izvajanja samokontrole je individualizirana. Dejavniki, ki vplivajo na to priporočilo, vključujejo vrsto antihiperглиkemične terapije, nedavne ali pričakovane spremembe antihiperглиkemične terapije, doseganje ciljev nadzora glikemije, želje, motivacijo in veščine osebe s sladkorno boleznijo, posameznikovo nagnjenost k hipoglikemiji, zavedanje hipoglikemije, poklicne potrebe in akutne bolezni (8).

Optimalna pogostost samomeritev z glukometrom za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se ne zdravijo z inzulinom, ni jasno dorečena. Samomeritve glukoze so namenjene preprečevanju, prepoznavanju in zdravljenju hipoglikemije pri osebah, katerih režimi vključujejo sekretagog inzulina, zaradi večjega tveganja za hipoglikemijo, povezanega s tem razredom antihiperглиkemikov. Dodatno pa je treba upoštevati, da je možno s samokonotrolo doseči znižanje HbA1c, če ima bolnik za to zmožnosti in sposobnosti (1). Medtem ko osebam s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se zdravijo izključno z nefarmakološkimi ukrepi in ki dosegajo glikemične cilje, svetujemo izvajanje samokontrole zgolj občasno (8).

Občasno odčitavanje glukoze v medceličnini

Sistemi za občasno odčitavanje in neprekinjeno spremljanje glukoze merijo koncentracijo glukoze v medceličnini, vendar se is-CGM na več načinov razlikuje od tehnologije CGM. Is-CGM je tovarniško kalibriran in ne zahteva dodatne vsakodnevne kalibracije z uporabnikovimi vrednostmi glukoze v krvi (opravljenimi z glukometrom). Ravni krvnega sladkorja se na sprejemniku ne prikažejo stalno, temveč na uporabnikovo zahtevo. Čitalnik is-CGM prikaže gibanje koncentracije glukoze zadnjih 8 ur, ki izhaja iz interpolacije koncentracije glukoze, zabeležene vsakih 15 minut. Ko torej uporabnik opravi ≥ 3 odčitke na dan v intervalih ≤ 8 ur, is-CGM zabeleži 24-urne profile glukoze. Naprava (1. generacije) ne omogoča alarmov za nizko ali visoko glukozo. Sistem 2. generacije ponuja opozorila v realnem času za visoke ali nizke vrednosti glukoze in izboljšano natančnost (8).

V randomizirani raziskavi vpliva is-CGM tehnologije na HbA1c je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 uporaba is-CGM v primerjavi s samomeritvami z glukometrom prinesla primerljiv upad vrednosti HbA1c, vendar znatno zmanjšanje časa preživetega v hipoglikemičnem območju $<3,9$ mmol/l za 43 %, $< 3,1$ mmol/l za 53 %, nižjo pojavnost nočnih hipoglikemij za 54 %, nižjo glikemično variabilnost in izboljšanje kakovost življenja. Pri mlajših od 65 let pa je prišlo do statističnega zmanjšanja vrednosti HbA1c (-0,53 % oziroma -0,20 %) (21).

Neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini

Sistemi za neprekinjeno spremljanje glukoze (rt-CGM) merijo koncentracijo glukoze v medceličnini. Na voljo sta dve vrsti naprav. Rt-CGM "v realnem času" (rt-CGM) (imenovan tudi "osebni") zagotavlja informacije neposredno uporabniku tako, da prikaže trenutne absolutne ravni glukoze in trendne puščice ter opozorila o alarmih, če je raven glukoze nad ali pod prednastavljeno mejo. "Slepi" (imenovan tudi "profesionalni") zajame, vendar ne prikaže odčitkov glukoze, ki jih nato zdravstveni strokovnjak naloži v računalnik za ogled in retrospektivno analizo (običajno skupaj z uporabnikom). Uporaba profesionalnega rt-CGM lahko zniža HbA1c pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (51).

Dokazano je bilo, da rt-CGM znižuje HbA1c pri uporabi oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, v eni izmed raziskav so dokazali tudi skrajšanje časa, preživetega v hipoglikemiji, vendar je bilo izhodiščno trajanje hipoglikemij prekratko, da bi imela raziskava Becka s sodelavci zadostno statistično moč. Raziskave so heterogene zasnove: udeleženci so uporabljali tako inzulin po intenzivirani shemi, bazalni inzulin s peroralnimi antihiperглиkemičnimi zdravili ali izključno peroralna antihiperглиkemična zdravila (16,18-20). Opazovalna raziskava Karterja s sodelavci je pokazala zmanjšanje hospitalizacij zaradi hipoglikemije pri uporabnikih rt-CGM, ki so zdravljeni z inzulinom (17).

Tako kot samomeritve z glukometrom tudi rt-CGM zagotavlja najboljše rezultate, če se uvede v sklopu strukturiranega izobraževalnega programa. Rt-CGM ni nadomestilo za samomeritve z glukometrom, ker je za umerjanje naprave rt-CGM in potrditev hipoglikemije še vedno potrebna samomeritev z glukometrom.

Ciljne vrednosti

Prospektivne randomizirane raziskave, ki so v diabetologiji postavile mejnike (1), so skladno dokazale, da je nadzor nad hiperglikemijo pomembno znižal tveganje za pojavnost in odložil začetek in napredovanje mikrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni. Zato urejanje glikemije predstavlja glavno vodilo pri vodenju bolnikov s sladkorno boleznijo. Med UKPDS je prišlo do 16 % zmanjšanja srčno-žilnih dogodkov v skupini z intenzivno kontrolo glikemije, ki ni dosegla statistične pomembnosti ($P=0,052$). Tri krajše raziskave (ACCORD (52), ADVANCE (53) in VADT (54)) niso dokazale statistično značilnega izboljšanja srčno-žilnih izhodov pri intenzivno zdravljenih osebah s sladkorno boleznijo. Izsledki teh velikih raziskav na podskupini oseb z visoko starostjo in napredovalo sladkorno boleznijo (ACCORD in podskupina VADT) so nakazali, da tveganje za neželene učinke zdravljenja (hipoglikemije) lahko celo pretehta pozitivne učinke strogega nadzora nad glikemijo. Dokazani so bili skromni vplivi na znižanje mikrovaskularnih zapletov, brez učinka na celokupno umrljivost (54).

Nadzor nad glikemijo je torej pomemben v kontekstu zniževanja tveganja za srčno-žilne zaplete, ki mora dodatno vsebovati tudi nasvet za zdrav življenjski slog, vključno z odsvetovanjem kajenja, nadzorom nad arterijsko hipertenzijo in dislipidemijo in v nekaterih primerih uvedbo antiagregacijske terapije. Večfaktorski pristop je pomemben, kajti učinek dobrega nadzora nad sladkorno boleznijo na srčno-žilne zaplete je negotov, prikazani so bili skromnejši učinki, ki se izkažejo šele po 10 do 20 letih (55). Tako DCCT/EDIC kot UKPDS so dokazali presnovni spomin ali učinek zapuščine, s čimer opišemo koristi obdobja intenzivnega nadzora, ki so se nadaljevale desetletja po izteku le-tega. Tako za preprečevanje mikrovaskularnih kot makrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni je pomembno premagovanje terapevtske inertnosti (25).

Srčno-žilne bolezni in sladkorna bolezen tipa 2 – nova dognanja

Podatki večjih nacionalnih registrov za sladkorno bolezen kažejo, da je vse večji delež oseb s sladkorno boleznijo diagnosticiran pri starosti nižji od 40 let in s tem v populacijskem smislu pričakujemo večje breme zaradi bolezni srca in izgubljenih let življenja (56,57). Huda hipoglikemija je močan napovednik velikega absolutnega tveganja za srčno-žilne dogodke in umrljivost (58). Zato pri zdravljenju upoštevamo verjetnost za nastop hipoglikemije in ne poskušamo doseči skoraj normalne ravni HbA1c pri osebah, pri katerih takšnih ciljev ni mogoče varno in razumno doseči. S prihodom novih skupin antihiperglikemičnih zdravil, ki jih ne povezujemo z nastopom hipoglikemij, imajo pa določene kardio-reno protektivne učinke, neodvisne od vpliva na glikemijo, je mogoče uvesti takšno zdravljenje pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in znanimi dejavniki tveganja oziroma že prisotno srčno-žilno boleznijo neodvisno od izhodiščnega ali ciljnega HbA1c. Kot je obrazloženo v poglavju *Zdravljenje hiperglikemije z zdravili*, je za uporabo pri bolnikih z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, kronično ledvično boleznijo in srčnim popuščanjem priporočljivo dodajanje zaviralcev SGLT-2 ali agonistov receptorjev GLP-1, ki imajo za to dokazane koristi.

Ciljne vrednosti HbA1c

Cilj nadzora nad glikemijo je preprečevanje hipoglikemije in hiperglikemije ter zmanjšanje tveganja za kronične zaplete sladkorne bolezni. Zmanjšanje tveganja za srčno-žilne bolezni ima večji pomen kot strog glikemični nadzor. Obstaja mnogo ovir, ki otežujejo konsenz o tarčnih vrednostih HbA1c, vendar je potrebno le-te vendarle opredeliti, kajti glede na izsledke raziskav, je doseganje boljših izhodov za zdravje doseženo le, če se uporablja pristop »treat to target« (2,3,25).

Vse osebe s sladkorno boleznijo naj bi z namenom doseganja ugodnih učinkov na svoje zdravje optimizirale ureditev glikemije glede na svoje lastne prioritete, z uravnoteženim razmerjem med morebitnimi tveganji in koristmi zdravljenja. Zaradi naštetih ciljev zdravljenja ne more obstajati enotna ciljna vrednost HbA1c, temveč ima ta za posameznika s sladkorno boleznijo zvezni razpon med manj (8 %; 64 mmol/mol) in bolj strogimi (6,5 %; 48 mmol/mol) glikemičnimi cilji (2,3,24,25).

Kljub različnim priporočilom v različnih svetovnih priporočilih za osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 je splošno svetovan delež HbA1c $\leq 7,0$ % (53 mmol/L) (2,3,24,25). Upoštevajoč omejitve laboratorijske metode za določanje HbA1c je pri večini laboratorijev ciljna vrednost 7,0 % dosežena z variabilnostjo med 6,5 % - 7,5 % (48 - 58 mmol/mol) (33).

Pri osebah s kratko pričakovano življenjsko dobo se poudarja vidik varnosti, kajti vsaka oseba nima koristi od dolgotrajnega agresivnega urejanja glikemije. Pri vrednosti HbA1c približno 8 % je običajno zelo verjetno pričakovati nadzor nad simptomi hiperglikemije. Manj stroge ciljne vrednosti HbA1c

različne smernice opredeljujejo z vrednostmi med 7,1 % (54 mmol/mol) do 7,5 % (58 mmol/mol) in 8,0 % (63 mmol/mol) do izjemoma 8,5 % (68 mmol/mol) in jih svetujemo bolnikom s pridruženimi obolenji, velikim tveganjem za hipoglikemijo oziroma hudo hipoglikemijo v osebni anamnezi, razvitimi kroničnimi zapleti in pri tistih, ki so slabo opremljeni za samo-vodenje sladkorne bolezni (2,3,24,25).

Pri izbrani populaciji oseb s sladkorno boleznijo z dolgo pričakovano življenjsko dobo, kratkim trajanjem sladkorne bolezni in brez pomembnih srčno-žilnih bolezni je glikemični cilj nižji - do najmanj 6,5 % (48 mmol/mol), če je to moč doseči varno in brez poslabšanja kvalitete življenja bolnika (2,3,24,25).

Ciljne koncentracije glukoze v krvi

Tako koncentracije glukoze v kapilarni krvi na tešče kot postprandialno, prispevajo k deležu HbA1c in imajo napovedno vrednost za kronične zaplete sladkorne bolezni, predvsem pa so meritve pomembne z vidika obvladovanja tveganja za hipoglikemijo. Pomen preprandialnih in postprandialnih koncentracij glukoze je predmet razprave (59). V nekaterih epidemioloških raziskavah so bile povišane koncentracije glukoze (v 2-urnem oralnem glukozno tolerančnem testu) povezane s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni, neodvisno od glukoze v plazmi na tešče, medtem ko intervencijske raziskave niso pokazale, da je glukoza po obroku dejavnik srčno-žilne ogroženosti, neodvisen od HbA1c. Pri osebah s sladkorno boleznijo hiperglikemija po obroku negativno vpliva na posredne kazalce žilne obolenosti, kot je endotelijska disfunkcija. Jasno je, da postprandialna hiperglikemija, tako kot preprandialna hiperglikemija, prispeva k povišani ravni HbA1c, pri čemer je njen relativni prispevek večji pri ravneh HbA1c, ki so bližje 7 % (53 mmol/mol). Raziskave rezultatov pa so jasno pokazale, da je HbA1c glavni napovednik zapletov, čeprav so se prelomne raziskave glikemičnega nadzora, kot sta DCCT in UKPDS, v veliki večini opirale na preprandialne samomeritve. V randomiziranih raziskavah z bolniki z znanimi srčno-žilnimi boleznimi niso ugotovili nobene dodatne koristi režimov zdravljenja z inzulinom, usmerjenim na glukozo po obroku, v primerjavi s tistimi, ki ciljajo na glukozo preprandialno (60). Zato je smiselno, da se postprandialna samokontrola priporoča posameznikom, ki imajo vrednosti glukoze pred obrokom znotraj cilja, vendar vrednosti HbA1c nad ciljno vrednostjo. Poleg tega lahko pri intenziviranju inzulinskega zdravljenja znižanje glukoze v plazmi po obroku 1–2 ure po začetku obroka na < 10,0 mmol/l pripomore k znižanju HbA1c.

Analiza podatkov udeležencev raziskave ADAG (147 s sladkorno boleznijo tipa 2) potrjuje, da se lahko cilji glukoze na tešče sprostijo, ne da bi s tem vplivali na splošno glikemično kontrolo, izmerjeno s HbA1c. Ti podatki so vodili v spremembo cilja glukoze pred obrokom, ki ga priporoča ADA, 4,4–7,2 mmol/l, vendar niso vplivali na opredelitev hipoglikemije. Večina priporočil svetuje doseganje vrednosti glukoze v krvi v razponu med 6–8 mmol/l na tešče in preprandialno in 6–10 mmol/l postprandialno. Izjema so priporočila IDF, ki priporoča raven glukoze v krvi < 6,0 mmol/l na tešče in < 8,0 mmol/l po obroku (5) in kanadska priporočila, ki svetujejo, da naj glukoza v krvi znaša pred obroki 4,0–7,0 mmol/l in dve uri po obroku 5,0–10,0 mmol/l. Smiselno je prilagoditi postprandialno vrednosti pod 8,0 mmol/l, če je HbA1c še nad ciljno vrednostjo (3).

Prikaz ambulantnega profila glukoze (s tujo kratico AGP) in časa v ciljnem območju (s tujo kratico TIR)

Napredni pripomočki za spremljanje glikemije (RT-CGM/is-CGM) se hitro izboljšujejo v natančnosti meritev in hkrati postajajo bolj dostopni. Čas v ciljnem območju (TIR) je koristen kazalec glikemičnega nadzora ter v večini raziskav dobro korelira s HbA1c (61,62). Povezava TIR s tveganjem za kronične zaplete je bila dokazana s podatki presečnih in kohortnih raziskav (63,64), ki dokazujejo, da je TIR sprejemljiv kazalec ureditve glikemije za raziskave in da se lahko uporablja za klinično oceno glikemičnega nadzora. Verjetnost napredovanja retinopatije bi se glede na ocene povečala za 64 % za vsakih 10 % zmanjšanja TIR, razvoj mikroalbuminurije pa za 40 % za vsakih 10 % zmanjšanja TIR. Post hoc analiza nabora podatkov DCCT je pokazala povezavo med glukozo < 3,9 mmol/l in < 3,0 mmol/l ter povečanim tveganjem za hudo hipoglikemijo (23). Meje TIR (3,9–10,0 mmol/l) so določene glede na podatke iz randomiziranih raziskav, na podlagi katerih naj bi TIR 70 % ustrezal HbA1c približno 7 % (53 mmol/mol) oziroma TIR 50 % HbA1c 8 % (64 mmol/mol). Zvišanje TIR za 10 % (2,4 ure na dan) je ustrezalo znižanju HbA1c za približno 0,5 % (5,0 mmol/mol) (23).

Mednarodno soglasje o TIR vsebuje priporočila o standardiziranih prikazih podatkov, zajetih z uporabo is-CGM/RT-CGM in navodila glede klinične interpretacije in oskrbe (23). Da bi bili ti prikazi bolj poenoteni in s tem primerljivi, se priporočajo standardizirana poročila z grafično podobo, kot je ambulantni profil glukoze (AGP) (26), ki lahko bolniku in zdravstvenemu strokovnjaku pomagajo pri hitrejši interpretaciji podatkov in usmerjanje odločitev o zdravljenju (61,62).

LITERATURA

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
2. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;44(Suppl 1):s73-s84.
3. Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42:s42-s6.
4. Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes Recommendations based on a Workshop of the International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce in collaboration with the SMBG International Working Group. Dosegljivo 1.11.2021 s spletne strani: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/85-self-monitoring-of-blood-glucose-in-non-insulin-treated-type-2-diabetes.html>
5. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Dosegljivo 1.11.2021 s spletne strani: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
6. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):299-309.
7. Hanas R, John G, International HbA Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2010;27(7):737-8.
8. Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42:s47-s53.
9. American Diabetes A. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;44(Suppl 1):s85-s99.
10. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262-7.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
12. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care*. 2003;26(6):1759-63.
13. Sheppard P, Bending J, Huber J. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diabetes Int*. 2005;22(1):15-22.
14. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes*. 2010;2(3):203-11.
15. Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2007;50(3):510-5.
16. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(6):365-74.
17. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of Real-time Continuous Glucose Monitoring With Glycemic Control and Acute Metabolic Events Among Patients With Insulin-Treated Diabetes. *JAMA*. 2021;325(22):2273-84.
18. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(22):2262-72.
19. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1178-84.
20. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(3):668-75.

21. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2017;8(1):55-73.
22. Jackson MA, Ahmann A, Shah VN. Type 2 Diabetes and the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(Suppl 1):s27.
23. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603.
24. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-39.
25. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-98.
26. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes.* 1976;25(3):230-2.
27. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1761-73.
28. Calisti L, Tognetti S. Measure of glycosylated hemoglobin. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2005;76 (Suppl 3):59-62.
29. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2399-400.
30. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem.* 2008;54(2):240-8.
31. Hirst JA, McLellan JH, Price CP, English E, Feakins BG, Stevens RJ, et al. Performance of point-of-care HbA1c test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(2):167-80.
32. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994-9.
33. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med.* 2013;33(6):393-400.
34. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473-8.
35. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1159-71.
36. Polonsky WH, Earles J, Smith S, Pease DJ, Macmillan M, Christensen R, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3048-53.
37. Parkin CG, Davidson JA. Value of self-monitoring blood glucose pattern analysis in improving diabetes outcomes. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(3):500-8.
38. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD005060.
39. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2887-94.
40. Gale EA, Tattersall RB. Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. *Lancet Lond Engl.* 1979;1(8125):1049-52.
41. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991;90(4):450-9.
42. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1757-63.
43. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2000;17(11):755-61.

44. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman W a. B, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005060.
45. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(12):775-84.
46. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TME. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications.* 2010;24(2):129-41.
47. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(12):2903-13.
48. Xu Y, Tan DHY, Lee JYC. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019;73(7):e13357.
49. Machry RV, Rados DV, Gregório GR de, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:173-87.
50. Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016;6(9):e010524.
51. Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Dufaitre-Patouraux L, Attali JR, Pariès J, Schaepeelynck-Bélicar P. Multicentre, randomised, controlled study of the impact of continuous sub-cutaneous glucose monitoring (GlucoDay) on glycaemic control in type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab.* 2009;35(4):312-8.
52. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
53. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
54. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
55. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
56. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation.* 2019;139(19):2228-37.
57. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(12):2465-74.
58. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(1):104-11.
59. American Diabetes A. Postprandial Blood Glucose. *Diabetes Care.* 2001;24(4):775-8.
60. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of Prandial Versus Fasting Glycemia on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care.* 2009;32(3):381-6.
61. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia.* 2020;63(2):242-52.
62. Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(3):586-94.
63. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, Park SW, Kim Y, Hur KY, et al. Association Between Continuous Glucose Monitoring-Derived Time in Range, Other Core Metrics, and Albuminuria in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(10):768-76.
64. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000991.