

Heikki Koistinen ja Henna Cederberg-Tamminen

HbA_{1c}:n tuolle puolen – aika glukoositavoitteessa ja insuliininpuutosdiabeteksen hoidon optimointi

Teknologian kehitys mahdollistaa uudenlaisen lähestymistavan diabeteksen hoitoon. Tavanomaisesti glukoositasapainoa arvioidaan määrittämällä glykoituneen hemoglobiinin, HbA_{1c}:n, pitoisuus (1). HbA_{1c} heijastaa glukoosimolekyylien passiivista tarttumista punasolujen hemoglobiiniin, ja siten HbA_{1c}-pitoisuus riippuu siitä, kuinka sokerisessa veressä punasolut elinaikansa viettävät. Mitä suurempi HbA_{1c}-pitoisuus on, sitä huonompi on potilaan glukoositasapaino. DCCT (the Diabetes Control and Complications Trial) -tutkimus osoitti suurentuneen HbA_{1c}-pitoisuuden yhteyden diabeteksen komplikaatioihin tyypin 1 diabeteksessa (2). HbA_{1c}-tavoite määritellään yksilöllisesti. Yleensä insuliininpuutosdiabetesta sairastavilla pyritään HbA_{1c}-pitoisuuteen alle 7,0 % (53 mmol/mol) (3).

HbA_{1c}:llä on kuitenkin rajoituksia, joista kliinikon on tärkeää olla tietoinen. HbA_{1c} heijastaa keskimääräistä glukoosipitoisuutta edeltävän 2–3 kuukauden ajalta eikä kuvaa potilaan hypo- tai hyperglykemiassa viettämää aikaa tai glukoosipitoisuuden vaihteluväliä. HbA_{1c} on epäluotettava glukoositasapainon arvioimisessa, mikäli potilaalla on anemia, hemoglobiнопатia, tai raudanpuute tai potilas on raskaana. HbA_{1c} ei heijasta nopeita muutoksia päivittäisessä glukoosipitoisuudessa, eikä HbA_{1c}:stä voi suoraan päätellä, miten hoitoa pitäisi muuttaa, mikäli HbA_{1c}-pitoisuus on suurentunut (1). Samalla HbA_{1c}-arvolla potilaan vuorokauden glukoosiprofiili saattaa olla hyvinkin erilainen (4). Niinpä samaan hyvää glukoositasapainoa heijastavaan HbA_{1c}-lukemaan 7,0 % (53 mmol/mol) pääsee insuliininpuutosdiabetesta sairastava, jonka glukoosipitoisuudet vaihtelevat väin vähän, ja toisaalta henkilö, jonka glukoosipitoisuudet vaihtelevat vuoristoratamaisesti hypoglykemiasta hyperglykemiaan.

Olisi tärkeää pystyä erottamaan saman HbA_{1c}-pitoisuuden omaavista ne, joille kehittyy komplikaatioita. Suurentunut glukoosivaihtelu

lisää hyper- ja hypoglykemioiden riskiä (5) ja on yhteydessä lisääntyneisiin vakaviin hypoglykemioihin sekä lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen (6). Suuren glukoosipitoisuuden vaihtelun on ehdotettu lisäävän diabeteksen elinkomplikaatioiden riskiä, joskin lopullinen tutkimusnäyttö vielä puuttuu (6).

Insuliininpuutosdiabeteksessa on välttämätöntä seurata veren glukoosipitoisuutta useita kertoja päivässä, mutta näitä lukuisia mittaustuloksia ei ole tähän saakka täysin kyetty hyödyntämään. Time in range (TIR) eli aika glukoositavoitteessa kuvaa sitä aikaa, jonka potilaan veren glukoosipitoisuus on asetetussa tavoitteessa, yleensä 3,9–10 mmol/l (1,7). DCCT-tutkimusaineistossa aika glukoositavoitteessa ennusti tyypin 1 diabeteksen komplikaatioiden kehittymistä. Jos aika glukoositavoitteessa oli alle 10 %, retinopatia eteni 58 %:lla ja mikroalbuminuria 27 %:lla. Jos aika glukoositavoitteessa oli 70 % tai enemmän, retinopatia eteni vain 5 %:lla ja mikroalbuminuria 3 %:lla (8). Raskausaikana tyypin 1 diabetesta sairastavien äitien lisääntyneen ajan glukoositavoitteessa on osoitettu olevan yhteydessä vähentyneisiin vastasyntyneen komplikaatioihin (9).

TIETOLAATIKKO. Termejä ja käsitteitä määritelmineen.

Suure	Määritelmä
HbA _{1c}	Glykoitunut hemoglobiini, heijastaa keskimääräistä glukoosipitoisuutta edeltävän 2–3 kuukauden ajalta
Aika glukoositavoitteessa (TIR)	Prosentuaalinen osuus ajasta, jolloin glukoosipitoisuus on tavoitealueella 3,9–10,0 mmol/l
Glukoosipitoisuuden vaihtelu (CV)	Glukoosipitoisuuden vaihtelun keskihajonta/glukoosipitoisuuden keskiarvo (x 100)
Aika hyperglykemiassa	Prosentuaalinen osuus ajasta, jolloin glukoosipitoisuus ylittää 10,0 mmol/l
Aika hypoglykemiassa	Prosentuaalinen osuus ajasta, jolloin glukoosipitoisuus alittaa 3,9 mmol/l

On tärkeää määritellä myös se aika, jolloin glukoosipitoisuus on tavoitealuetta pienempi tai suurempi (1,7). Hypo- tai hyperglykemiassa vietetyn ajan sekä hypo- tai hyperglykemian asteen tarkempi määrittely (lievissä tilanteissa glukoosipitoisuuden tarkistus ja tarvittaessa korjaus; vaikeassa tilanteessa välitön korjaava toimenpide) auttaa tehostamaan potilaan omaa hoitoa sekä arvioimaan kliinistä hoitovastetta. Päämääränä on minimoida niin hypo- kuin hyperglykemijaksotkin.

Arviota ajasta glukoositavoitteessa ei voi tehdä luotettavasti sormenpääveren sokerin omamittauksista, vaan tarvitaan jatkuvaa kudosten glukoosipitoisuuden sensorointia. Sensorointi voidaan toteuttaa joko jatkuvalla ajantasaisella kudosten glukoosiseurannalla tai jatkuvalla jaksottaisella (flash) glukoosiseurannalla (1,10). Luotettavaan analyysiin ja hoidon ohjaukseen tarvitaan sensorituloksia vähintään 14 peräkkäiseltä päivältä, joilta on käytettävissä minimissään 70 % glukoosisensoroinnista. Tuloksista arvioidaan muun muassa aika glukoositavoitteessa, sekä aika hypo- tai hyperglykemiassa (11). Sensorointijakso kerran vuodessa ei riitä, vaan optimitilanteissa jokaisella insuliinipuutosdiabetesta sairastavalla tulisi olla mahdollisuus jatkuvaan glukoosiseurantaan.

Glukoosipitoisuuden vaihtelu sisältää vaihtelun laajuuden, tiheyden sekä keston (1). Glukoosipitoisuuden vaihtelun kuvaamisessa suositellaan käyttämään glukoosipitoisuuden vaihtelun CV:tä (coefficient of variation, variaatiokerroin), eli vaihtelun keskihajontaa jaettuna glukoosipitoisuuden keskiarvolla. Se on yksi luotettavimmista ja havainnollisimmista suureista havainnoida glukoosipitoisuuden vaihtelun amplitudia. Glukoosipitoisuuden CV alle 36 % kuvastaa tasaista glykemiaa, kun taas glukoosipitoisuuden suuren vaihtelun aikaan CV on yli 36 % (1,6).

Parantuneen HbA_{1c}:n lisäksi insuliinipuutosdiabeteksen hoidon optimoinnissa pyritään lisäämään aikaa glukoositavoitteessa (tuoreen kansainvälisen hoitosuosituksen mukaisesti tavoite > 70 %), vähentämään glukoosipitoisuuden vaihtelua sekä vähentämään hypoglykemia- ja hyperglykemijaksotia (11). Insuliinipuutosdiabetesta sairastavien glukoositasapainoa tulisi arvioida kokonaisvaltaisemmin ja systemaattisesti merkitä sairauskertomukseen HbA_{1c}:n

lisäksi jatkuvan ajantasaisen tai jaksottaisen kudoslukoosin seurannan keskiarvo ja keskihajonta, glukoosipitoisuuden vaihtelu (CV), aika glukoositavoitteessa (TIR) sekä hypo- ja hyperglykemiassa vietetyn ajan prosentuaalinen osuus. Nämä suureet tulisi myös ottaa osaksi diabeteksen hoidon laadun seurantaa alueellisissa ja kansallisissa diabetesrekistereissä. ■



HEIKKI KOISTINEN, LT, sisätautiopin dosentti, kliininen opettaja, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
HUS, HYKS, sisätaudit ja kuntoutus, Meilahden sairaala
Helsingin yliopisto ja lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva



HENNA CEDERBERG-TAMMINEN, LT, dosentti, endokrinologian erikoistuva lääkäri
HYKS Vatsakeskus, Meilahden sairaala
Endokrinologia, HUS

SIDONNAISUUDET

Heikki Koistinen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Ipsen, Novo Nordisk), luento-/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Sanofi Aventis)

Henna Cederberg-Tamminen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Novo Nordisk, MSD, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Sanofi)

KIRJALLISUUTTA

1. Danne T, Nimri R, Battelino T, ym. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40:1631–40.
2. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45–53.
3. Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 07.02.2018]. www.kaypahoito.fi.
4. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, ym. The fallacy of average: how using HbA_{1c} alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–9.
5. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, ym. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832–8.
6. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221–30.
7. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, ym. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA_{1c} for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40:1622–30.
8. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, ym. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400–5.
9. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, ym. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347–59.
10. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, ym. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388:2254–63.
11. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, ym. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593603.