

# Laboratorijska medicina u šećernoj bolesti: *Conditio sine qua non* kvalitetnog standarda zdravstvene zaštite

MARIJANA VUČIĆ LOVRENČIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Odjel za laboratorijsku medicinu, Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu, Klinička bolnica Merkur*

**Sažetak** Harmonizirana i racionalna laboratorijska medicina utemeljena na znanstvenim dokazima jest *conditio sine qua non* kvalitetnog standarda zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću. U ovom pregledu prikazane su aktualne mogućnosti laboratorijske medicine u ostvarenju ciljeva Nacionalnog programa zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću 2015.-2020. Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske te prijedlog aktivnosti za unaprjeđenje kvalitete područja nužne za svrhovito i racionalno postizanje ciljeva. S obzirom na preventivnu prirodu Nacionalnog programa, fokus pregleda je na široko zastupljenim pretragama iz područja opće medicinske biokemije. Ovaj pregled svjedoči o dugogodišnjim strukturiranim aktivnostima koje laboratorijska medicina, zalaganjem prije svega kliničkog laboratorija Referentnog centra za šećernu bolest Republike Hrvatske, u tom smislu poduzima, no problematizira i brojna područja koja još uvijek zahtijevaju značajno i žurno unaprjeđenje kvalitete.

Šećerna bolest je paradigma nužnosti suradnje kliničke i javnozdravstvene medicine s laboratorijskom medicinom jer jedino zajednička nastojanja u strukturiranim programima daju optimalna rješenja. Nacionalni program predstavlja poticaj za unaprjeđenje kvalitete i daljnje usklađivanje laboratorijske prakse u Hrvatskoj s međunarodnim standardima, na dobrobit oboljelih od šećerne bolesti.

**Ključne riječi.** Šećerna bolest, laboratorijska medicina, kvaliteta, zdravstvena zaštita

## 1. Uvod

Uloga laboratorijske medicine u zdravstvenoj zaštiti oboljelih od šećerne bolesti nadilazi okvire dijagnostičkog medicinskog servisa. Šećerna bolest obuhvaća heterogenu skupinu kroničnih metaboličkih poremećaja koji nastaju zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka hormona inzulina. Kronična hiperglikemija i s njom povezani poremećaji intermedijarnog metabolizma uzrokom su kroničnih komplikacija šećerne bolesti s teškim kliničkim, psihosocijalnim, javnozdravstvenim i ekonomskim posljedicama. U tom smislu, uz kontinuirani porast prevalencije i visok udio nedijagnosticiranih bolesnika, zdravstvena skrb za oboljele od šećerne bolesti danas predstavlja jedan od najvećih izazova sustava zdravstvene zaštite<sup>1,2,3,4</sup>.

Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću 2015.-2020. Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske (u daljnjem tekstu Nacionalni program) svojom je misijom proglasio “unaprjeđenje zdravlja osoba sa šećernom bolešću uz provođenje učinkovitih mjera ranog otkrivanja, praćenja, liječenja i sprječavanja komplikacija šećerne bolesti”<sup>5</sup>.

Međutim, iako se dijagnoza, procjena učinkovitosti terapije i rizika za razvoj komplikacija šećerne bolesti postavlja temeljem rezultata laboratorijskih pretraga<sup>6,7</sup>, mjesto laboratorijske medicine u ostvarenju općih i specifičnih ciljeva Nacionalnog programa nije na odgovarajući način definirano.

Kvalitetna i harmonizirana laboratorijska medicina odavno je prepoznata kao bitan čimbenik zdravstvene zaštite za oboljele od šećerne bolesti na globalnom i nacionalnom planu. U okviru Međunarodne federacije za kliničku kemiju (engl. *International Federation of Clinical Chemistry – IFCC*) još 2003. godine pokrenut je program “Globalna kampanja IFCC o šećernoj bolesti” koji objedinjava aktivnosti na unaprjeđenju kvalitete laboratorijske dijagnostike vezane uz šećernu bolest<sup>8</sup>. S druge strane, Američko udruženje za kliničku kemiju (engl. *American Association of Clinical Chemistry – AACC*), u suradnji s Američkim dijabetološkim udruženjem (*American Diabetes Association – ADA*), 2011. godine izdalo je dosada najopširnije, na dokazima utemeljene smjernice i preporuke za laboratorijsku dijagnostiku u šećernoj bolesti, koje su ubrzo postale globalno prihvaćenim standardom<sup>9</sup>.

Na nacionalnom planu, transfer međunarodno prihvaćenih standarda kontinuirano se provodi kroz zajedničke aktivnosti kliničkog laboratorija Referentnog centra za šećernu bolest, Hrvatskog društva medicinskih biokemičara i Hrvatske komore medicinskih biokemičara, što je rezultiralo visokim stupnjem usklađenosti domaće prakse s međunarodnim standardima u jednom dijelu laboratorijske dijagnostike<sup>10</sup>. Međutim, u perspektivi rastuće prevalencije šećerne bolesti i zahtjeva preventivnih programa s jedne strane te stupnja standardiziranosti i kvalitete laboratorijskih postupaka s druge, područje laboratorijske medicine u šećernoj bolesti i nadalje je suočeno s brojnim izazovima.

U ovom pregledu prikazane su aktualne mogućnosti laboratorijske medicine u ostvarenju ciljeva Nacionalnog programa te prijedlog aktivnosti za unaprjeđenje kvalitete ovog područja zdravstvene zaštite za oboljele od šećerne bolesti. S obzirom na preventivnu prirodu Nacionalnog programa, fokus pregleda je na široko zastupljenim pretragama iz područja opće medicinske biokemije (Tablica 1).

Opći ciljevi Nacionalnog programa	Sredstva laboratorijske medicine
1. povećanje broja novootkrivenih slučajeva šećerne bolesti u ranoj fazi, akcijom ranog otkrivanja šećerne bolesti unutar sustava primarne zdravstvene zaštite za 80% pet godina nakon početka provođenja programa uz praćenje kroz preventivne panele.	Glukoza u plazmi HbA1c Oralni test opterećenja glukozom (oGTT)
2. smanjenje učestalosti komplikacija šećerne bolesti za 20% pet godina nakon početka provođenja programa, a posebno: <ul style="list-style-type: none"> <li>• amputacije donjih okrajina,</li> <li>• sljepoće,</li> <li>• kroničnog zatajenja bubrega,</li> <li>• bolesti srca i krvnih žila</li> </ul>	HbA1c Albuminurija Kreatinin/eGFR
3. približavanje rezultata ishoda trudnoća u žena sa šećernom bolešću onima u zdravih žena, uz uspostavljanje sustava adekvatnog praćenja i nadzora nad ishodima trudnoća kod žena sa šećernom bolešću	HbA1c Glukoza u plazmi oGTT u trudnoći

Tablica 1. Ključne laboratorijske pretrage za ostvarenje ciljeva Nacionalnog programa zdravstvene zaštite za osobe sa šećernom bolešću 2016.-2020.

## 2. Glukoza i oGTT

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se temeljem rezultata mjerenja glukoze u plazmi, u skladu s međunarodno preporučenim dijagnostičkim kriterijima. Važno je napomenuti da se populacijski referentni intervali za glukozu razlikuju od dijagnostičkih kriterija te stoga nisu prikladni za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti.

Svjetska zdravstvena organizacija od 1965. g. objavljuje i periodički revidira smjernice za dijagnozu i klasifikaciju šećerne bolesti. Zadnja revizija objavljena je 2006. g.<sup>11</sup> i obuhvaća granice tzv. normalne tolerancije glukoze, kriterije za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, te kriterije koji definiraju granične hiperglikemije, odnosno poremećaje metabolizma glukoze smještene u "sivoj zoni" između normoglikemije i dijabetesa<sup>11</sup>. Mjerenje glukoze u plazmi i oralni test opterećenja sa 75 g glukoze uz mjerenje glikemije neposredno prije i točno dva sata nakon unosa glukoze, ključni su laboratorijski testovi u dijagnostici šećerne bolesti i graničnih hiperglikemija. Unatoč zahtjevnosti izvedbe i lošoj reproducibilnosti, oGTT je još uvijek preporučena dijagnostička metoda za šećernu bolest i poremećaj tolerancije glukoze kod pacijenata čija glikemija natašte ne prelazi dijagnostičku granicu od 7.0 mmol/L.

Kod izvođenja oGTT ključno je pridržavati se preporučenog postupka Svjetske zdravstvene organizacije, koji u sažetom obuhvaća: pripremu bolesnika uz uobičajeni režim prehrane/unosa ugljikohidrata i fizičke aktivnosti 3 dana prije testiranja, obustavu interferirajuće terapije na dan izvođenja testa (kortikosteroidi, tiazidi, estrogene, tiroksin), te strogu apstinenciju od hrane, pića, pušenja i kretanja tijekom dvosatnog testa<sup>11</sup>.

Prema suvremenim preporukama, mjerenje koncentracije glukoze u dijagnostičke svrhe, kako samostalno, tako i u okviru oGTT potrebno je provesti u akreditiranom laboratoriju, uz rigorozno poštivanje preanalitičkih i analitičkih kriterija kvalitete<sup>9</sup>.

Laboratorijsko mjerenje glukoze u plazmi u analitičkom smislu danas je dobro standardizirano, a rutinski primjenjive enzimске metode (heksokinaza, glukoza-oksidaža) na automatskim analizatorima, po svojim značajkama udovoljavaju kriterijima analitičke prihvatljivosti temeljenim na biološkim kriterijima. Međutim, značajan problem laboratorijskog mjerenja glukoze u plazmi predstavljaju predanalitičke varijacije, prije svega gubitak glukoze u uzorcima krvi koji nastaje kontinuiranim procesom glikolize *in vitro*. Dinamičke studije su pokazale prosječan gubitak od 5%-7% (0.6 mmol/L) glukoze/h u punoj krvi na sobnoj temperaturi<sup>9</sup>. Dodatak klasičnih inhibitora glikolize (NaF, jodoacetat), koji se nalaze u komercijalnim vakuum-epruvetama za uzimanje uzoraka krvi, djelotvoran je u zaustavljanju glikolize tek nakon prvog sata. Utjecaj procesa glikolize na koncentraciju glukoze *in vitro* može se spriječiti na nekoliko načina: trenutnim centrifugiranjem i odvajanjem plazme od staničnog dijela krvi, trenutnim stavljanjem epruvete na led ili zakiseljavanjem uzorka dodatkom natrijeva citrata i odvajanjem plazme u roku od 30 minuta nakon oduzimanja krvi<sup>9,11</sup>. Radi nepraktičnosti, ovi se postupci u laboratorijima veoma rijetko izvode, što može imati značajan utjecaj na konačni rezultat i ugroziti dijagnostički postupak. Upravo radi mogućnosti brze separacije plazma je, a ne serum, preporučeni uzorak za laboratorijsko mjerenje koncentracije glukoze.

Naše istraživanje predanalitičke faze procesa mjerenja glukoze u hrvatskim laboratorijima pokazalo je zabrinjavajuće nizak stupanj sukladnosti nacionalne prakse s međunarodnim stručnim smjernicama<sup>12</sup>. Više od 60% laboratorija mjeri glukozu u venskom serumu, umjesto venske plazme, a svega 20% koristi inhibitor glikolize. Separaciju plazme u roku od 30 minuta nakon uzimanja uzorka izvodi samo 34% laboratorija, dok se uzorci krvi nakon uzimanja pohranjuju na sobnoj temperaturi u čak 75% laboratorija. Ovi rezultati upućuju na nužnost žurnog unaprjeđenja predanalitičke faze određivanja glukoze u Republici Hrvatskoj, koja je samo djelomično područje odgovornost laboratorija. Naime, uzorkovanje krvi u ordinacijama liječnika obiteljske medicine daje značajan doprinos ovim rezultatima jer je vrijeme trajanja predanalitičkog procesa u toj kategoriji lokacije uzorkovanja (47%) neprihvatljivo dugačko (37% > 1 sata i 9% > 2 sata). S obzirom na navedenu veličinu utjecaja glikolize *in vitro*, razumno je zaključiti da ovakva praksa ne može biti korisna za ostvarivanje ciljeva Nacionalnog programa i zahtijeva nužnu reviziju.

Mjere unaprjeđenja obuhvaćaju usklađivanje nacionalne prakse s profesionalnim standardima i znanstvenim dokazima, uz edukaciju svih sudionika uključenih u uzorkovanje krvi za određivanje glukoze u svrhu postavljanja dijagnoze šećerne bolesti. U tom smislu, valjalo bi uzorkovanje u ordinacijama liječnika obiteljske medicine svesti na minimum, a sve pacijente kod kojih postoji sumnja na postojanje šećerne bolesti uputiti na pretragu u medicinsko-biokemijski laboratorij. Valja naglasiti da opremanje ordinacija obiteljske medicine centrifugama i hladnjacima u našim uvjetima nije racionalno, s obzirom na postojeću mrežu opremljenih medicinsko-biokemijskih laboratorija u sustavu primarne zdravstvene zaštite. Umjesto toga, u dislociranim ordinacijama liječnika obiteljske medicine na teško dostupnim područjima (otoci, brdsko-planinska područja) djelotvorno bi bilo uspospostaviti sustav pretraživanja šećerne bolesti pomoću validiranog uređaja za mjerenje glukoze u plazmi uz bolesnika (engl. Point-of-care – POC). Radi se o ručnim uređajima koji omogućavaju trenutno mjerenje glukoze u kapilarnoj plazmi bez predanalitičkih varijabilnosti, no za razliku od sličnih uređaja namijenjenih pacijentima za samokontrolu glikemije, POC-uređaji udovoljavaju kriterijima analitičke točnosti laboratorijskog analizatora.

Nedavna istraživanja potvrdila su dijagnostičku učinkovitost POC-tehnologije u postavljanju dijagnoze šećerne bolesti tipa 2, što otvara mogućnost njene primjene u programima pretraživanja šećerne bolesti mjerenjem glukoze u asimptomatskoj populaciji<sup>13</sup>. Neprijeporna kvaliteta POC-tehnologije i novi dokazi o njejoj učinkovitosti trebali bi poslužiti za reviziju uvriježene upotrebe glukometara namijenjenih samokontroli glikemije za namjenu pretraživanja šećerne bolesti u javnozdravstvenim akcijama, a koja se u suvremenim smjernicama izriječno ne preporuča<sup>9</sup>.

### 3. HbA1c

Hemoglobin A1c (HbA1c) nastaje post-translacijskom modifikacijom molekule adultnog hemoglobina, odnosno neenzimskim kovalentnim vezanjem glukoze na N-terminalni valin beta-globinskih lanaca<sup>14</sup>. Uz pretpostavku da je koncentracija hemoglobina konstantna, HbA1c izravno odražava prosječnu koncentraciju glukoze u cirkulaciji tijekom životnog vijeka eritrocita (2-3 mjeseca). S obzirom na veliku biološku varijabilnost, dnevne oscilacije i ograničenja u mjerenju glukoze u krvi, mogućnost da se mjerenjem jednog biokemijskog biljega dobije objektivni uvid u prosječnu glikemiju tijekom jednog duljeg razdoblja otvorila je novu dimenziju kontrole i praćenja šećerne bolesti.

Paralelni razvoj analitičke metodologije omogućio je široku primjenu HbA<sub>1c</sub> u u laboratorijskoj i kliničkoj medicini, a dugogodišnji napori na području standardizacije doveli su do globalne harmonizacije mjerenja i izvještavanja o HbA<sub>1c</sub><sup>15,16,17</sup>. Rezultati intervencijskih istraživanja u tipu 1<sup>18</sup> i tipu 2 šećerne bolesti<sup>19</sup> utvrdili su neprijepornu vezu između razine glikemije i razvitka kasnih komplikacija šećerne bolesti. U navedenim istraživanjima HbA<sub>1c</sub> je korišten kao indikator glikemije, što je utemeljilo međunarodno prihvaćene terapijske smjernice i preporuke u kojima je kao cilj dobre regulacije glikemije definirana vrijednost HbA<sub>1c</sub> ≤7% (≤53 mmol/mol).

S ciljem proširenja i unaprjeđenja dijagnostičkih mogućnosti, Svjetska zdravstvena organizacija 2011.g. preporučila je korištenje HbA<sub>1c</sub> kao novog testa u dijagnostici šećerne bolesti, pod uvjetom da laboratorij izdaje rezultate sljedeće prema međunarodnim standardima, i da nema bioloških i/ili analitičkih interferencija koje bi bile preprekom točnom mjerenju koncentracije HbA<sub>1c</sub><sup>20</sup>. Mala biološka varijabilnost, stabilnost analita i jednostavnost uzorkovanja bez posebne pripreme ispitanika ključne su prednosti HbA<sub>1c</sub>, osobito u provedbi programa pretraživanja šećerne bolesti u asimptomatskoj populaciji. Granična vrijednost HbA<sub>1c</sub> (6.5%; 48 mmol/mol) za dijagnozu šećerne bolesti određena je analizom epidemioloških podataka. Međutim HbA<sub>1c</sub> <6.5% (<48 mmol/mol) ne isključuje mogućnost postavljanja dijagnoze šećerne bolesti mjerenjem koncentracije glukoze u plazmi. Također, kao i kod „glikemijskih kriterija“, preporuča se potvrda ponovljenim mjerenjem HbA<sub>1c</sub> ili glukoze kod svih asimptomatskih ispitanika kod kojih je nađena vrijednost HbA<sub>1c</sub> >6.4% (>46 mmol/mol)<sup>20</sup>. Preliminarni rezultati istraživanja na hrvatskoj populaciji pokazali su da glukoza i HbA<sub>1c</sub> identificiraju različite populacije oboljelih od šećerne bolesti<sup>21</sup>, no dijagnostičku učinkovitost HbA<sub>1c</sub> u različitim populacijama pacijenata tek treba validirati. Laboratorijsko određivanje HbA<sub>1c</sub> u Hrvatskoj uvedeno je prije više od 30 godina, no niz normativnih, organizacijskih i stručnih čimbenika utjecali su na slabu dostupnost i kliničku utilizaciju pretrage<sup>22</sup>. Početkom 2004. godine, Referentni centar za šećernu bolest Republike Hrvatske, u suradnji s Hrvatskim društvom (HDMB) i Hrvatskom komorom medicinskih biokemičara (HKMB) pokrenuo je nacionalni program standardizacije laboratorijskog određivanja HbA<sub>1c</sub><sup>14</sup>.

Ovaj program je, do svog okončanja 2012.g., kroz niz stručno-znanstvenih i edukacijskih aktivnosti, polučio specifičan cilj: osiguranje kvalitetnog, standardiziranog, dostupnog i racionalnog laboratorijskog određivanja HbA<sub>1c</sub> u Hrvatskoj<sup>10</sup>. Pritom je posebna pozornost posvećena edukaciji, uspostavi programa redovne vanjske kontrole kvalitete i implementaciji međunarodnog standarda najvišeg reda, tzv. „Globalnog konsenzusa o HbA<sub>1c</sub>“ u nacionalni okvir, o čemu je 2011. godine izdana odgovarajuća preporuka Hrvatske komore medicinskih biokemičara<sup>23</sup>. Navedene aktivnosti polučile su unaprjeđenjem kvalitete i harmonizacije rezultata, znatno većom dostupnošću pretrage u laboratorijima specijalističko-konzilijarne i bolničke zdravstvene zaštite te dale značajan doprinos harmonizaciji laboratorijske medicine u Hrvatskoj<sup>10</sup>. Široka dostupnost pretrage dodatno je osnažena ugovaranjem odgovarajućeg dijagnostičko-terapijskog postupka (DTP) na razini primarne zdravstvene zaštite 2013. godine, što je omogućilo uspostavu mjerljivog indikatora kvalitete skrbi i pružilo mogućnost za značajan napredak u medicinskom zbrinjavanju oboljelih od šećerne bolesti<sup>24</sup>.

Međutim, ostvarenje općih i specifičnih ciljeva Nacionalnog programa u narednom razdoblju moguće je samo pod uvjetom održavanja i trajnog unaprjeđenja analitičke kvalitete i harmonizacije HbA<sub>1c</sub>. Uz uspostavljeni sustav vanjske kontrole kvalitete i preporučenu harmonizaciju izvještavanja, trebalo bi revidirati model ugovaranja jer rascjepkanost laboratorijskih kapaciteta u sustavu PZZ ne pogoduje racionalnom i kvalitetnom korištenju pretrage. Naime, financijska djelotvornost, uz održavanje kvalitete, može se postići samo u laboratorijima s većim brojem zahtjeva za izvođenjem HbA<sub>1c</sub><sup>24,25</sup>.

S obzirom na stabilnost HbA<sub>1c</sub>, nema prepreka da se njegovo izvođenje organizira po modelu terenskog uzorkovanja u ordinacijama obiteljske medicine i/ili dislociranim PZZ-laboratorijima i analitike u regionalnim centralnim laboratorijima koji imaju uvjete za kvalitetnu dijagnostiku uz trošak prihvatljiv zdravstvenom sustavu. Informatizacija zdravstva (CEZIH) i ugovaranje plaćanja usluga kroz DTP, pruža mogućnosti elektroničke dostave nalaza i postizanje smanjenja materijalnih troškova uz istovremeno podizanje kvalitete dijabetološke skrbi. Slični organizacijski modeli postoje u razvijenim europskim zemljama, čija iskustva svjedoče o sustavnom unaprjeđenju kvalitete, racionalizaciji i koherentnoj implementaciji znanstvenih spoznaja u kliničku praksu na dobrobit bolesnika i zdravstvenog sustava<sup>25</sup>.

S druge strane, analitička harmonizacija, postignuta kroz primjenu smjernica „Globalnog konsenzusa o HbA<sub>1c</sub>“, odnosno sljedivost svih analitičkih postupaka prema međunarodno priznatom standardu najvišeg reda, nije riješila immanentan problem analitičkih i bioloških interferencija koje, u specifičnim kliničkim situacijama, mogu značajno utjecati na rezultat HbA<sub>1c</sub> i posljedične medicinske odluke<sup>24,26</sup>. Trudnoća, kronične bubrežne bolesti, anemije i hemoglobinopatije samo su neka od stanja koja, ovisno o primijenjenoj metodologiji, mogu prouzročiti klinički nepouzdan rezultate i predstavljati veliki izazov u interpretaciji nalaza HbA<sub>1c</sub>, osobito u slučajevima kod kojih postoji nesukladnost u odnosu na nalaze samokontrole glikemije<sup>26</sup>. U takvim okolnostima, na razini specijalističkih i kliničkih laboratorija sekundarnih i tercijarnih zdravstvenih ustanova, postoji potreba za jednom analitičkom procedurom višeg reda – referentnom metodom koja bi, prema indikaciji liječnika specijalista endokrinologije i dijabetologije, omogućila potvrdu nesukladnih nalaza HbA<sub>1c</sub> dobivenih rutinski dostupnom harmoniziranom metodologijom. Referentna metoda<sup>27</sup>, odnedavno automatizirana i validirana za rad u rutinskom medicinskom laboratoriju<sup>28</sup>, zahtijeva odgovarajuću opremu i, najvažnije, ekspertnu interpretaciju rezultata na razini educiranog specijalista medicinske biokemije i laboratorijske medicine, što bi trebalo formalizirati u odgovarajućem dijagnostičko-terapijskom postupku. Implementacija referentne metode za HbA<sub>1c</sub> na razini specijalističkih i kliničkih laboratorija koji djeluju kao specijalističko-konzilijarni dijagnostički komplement kliničkoj dijabetologiji, omogućila bi diferencijalno-dijagnostičku potvrdu u slučajevima postojanja analitičkih i/ili bioloških interferencija koje utječu na točnost rezultata drugim metodama, s moguće značajnim kliničkim (neadekvatno liječenje, razvoj komplikacija) i financijskim (ponavljanje pretrage, dodatna dijagnostika, veći troškovi samokontrole glikemije) posljedicama<sup>29</sup>.

#### 4. Albuminurija (stari naziv “mikroalbuminurija”)

Izlučivanje albumina u mokraći preporučeni je test za pretraživanje dijabetičke nefropatije, odnosno oštećenja bubrega izazvanog šećernom bolešću<sup>6,9</sup>. Dijabetička nefropatija razvija se u 20-40% oboljelih od šećerne bolesti i najučestaliji je uročnik završne bolesti bubrega. Suvremene dijabetološke preporuke navode da je albuminuriju potrebno odrediti jednom godišnje u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 ako je od postavljanja dijagnoze proteklo više od 5 godina, u svih oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 te u svih oboljelih koji uz šećernu bolest imaju i hipertenziju<sup>6</sup>. Temeljem rezultata albuminurije može se klasificirati stupanj bubrežnog oštećenja sukladno odgovarajućim dijagnostičkim kategorijama što je izuzetno važan klinički i prognostički pokazatelj<sup>30</sup>.

Albumin se može mjeriti u jednokratnom uzorku mokraće, uz istodobno određivanje koncentracije kreatinina ili kvantificirati u 24-satnoj mokraći. U prvom slučaju rezultati albuminurije izražavaju se u obliku omjera albumin/kreatinin (mg/mmol), a istodobnim mjerenjem kreatinina umanjuje se biološka varijabilnost prouzročena dnevnim oscilacijama u bubrežnom koncentriranju mokraće. Kvantitativna albuminurija (mg/dan) u 24-satnoj mokraći referentni je postupak, no iz razloga nepraktičnosti i pogrešaka kod skupljanja mokraće tijekom 24 sata ne preporuča se za pretraživanje, već za potvrdu u okviru specijalističke obrade<sup>30</sup>. Preporučeni uzorak za pretraživanje prva je jutarnja mokraća, radi male intra-individualne varijabilnosti i dobre korelacije s kvantitativnom albuminurijom, no prihvatljivo je i mjerenje omjera albumin/kreatinin u jednokratnom slučajnom uzorku mokraće ako je jutarnji uzorak nedostupan<sup>9,30</sup>.

S analitičke strane, preporuča se mjeriti albuminuriju u laboratoriju, imunokemijskom metodom visoke osjetljivosti i preciznosti u području niskih, i zadovoljavajućom linearnošću u klinički relevantnom području koncentracija<sup>9,30</sup>. Većina laboratorija u svijetu i u Hrvatskoj koristi imunoturbidimetrijske postupke koji u ovom trenutku nisu standardizirani. Osim nedostatka referentne metode, analitički nedostaci uključuju i nekomutabilan referentni materijal jer je većina laboratorijskih metoda standardizirana preko serumskog kalibratora (CRM470). Nedavno je utemeljena međunarodna radna skupina koja bi trebala iznaći rješenje za standardizaciju i harmonizaciju laboratorijskog određivanja albuminurije na globalnoj razini<sup>30</sup>.

POC-uređaji za određivanje albuminurije pomoću reagens-traka odgovarajuće osjetljivosti također su dostupni za pretraživanje albuminurije, a dosada prikupljeni rezultati, iako ohrabrujući, nedovoljni su za konačni zaključak o njihovoj učinkovitosti u pretraživanju dijabetičke nefropatije. Osim analitičkih čimbenika, i brojne predanalitičke varijable utječu na pouzdanost rezultata albuminurije.

Njihovo poznavanje iznimno je značajno za pravilnu interpretaciju rezultata, a kreću se u rasponu od genetski predisponirane biološke varijabilnosti, do niza (pato)fizioloških stanja koja mogu utjecati na izlučivanje albumina i kreatinina mokraćom<sup>9,30</sup>.

Mjerenje albuminurije je u Hrvatskoj trenutno dostupno na razini laboratorija sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite. Za ostvarivanje ciljeva Nacionalnog programa nužno je omogućiti izvođenje pretrage na razini primarne zdravstvene zaštite<sup>31</sup>, no osim administrativnog okvira, potrebno je osigurati odgovarajuću edukaciju liječnika obiteljske medicine i magistara medicinske biokemije te uspostaviti stručni nadzor i vanjsku kontrolu kvalitete kako bi se osigurala kvalitetna dijagnostika uz prihvatljiv trošak.

## 5. Kreatinin i glomerularna filtracija

Važeće preporuke za kontrolu kreatinina u serumu i glomerularne filtracije (GF) izračunate pomoću prediktivne jednadžbe iz kreatinina dinamikom slijede one za albuminuriju<sup>6,9</sup>. Procjena glomerularne filtracije omogućava brzu i jednostavnu procjenu funkcije bubrega, odnosno stupnjevanje kronične bubrežne bolesti<sup>30</sup>. Procijenjena glomerularna filtracija pouzdaniji je klinički pokazatelj od klirensa kreatinina, no za njezinu primjenu potrebna su dva preduvjeta: laboratorijsko određivanje kreatinina u serumu specifičnom metodologijom, sljedivom prema referentnoj metodi i referentnom materijalu (izotopna dilucija/masena spektrometrija) i implementacija preporučene CKD-EPI jednadžbe za procjenu glomerularne filtracije u laboratorijski informatički sustav, uz automatsko izvještavanje GF na laboratorijskom nalazu<sup>30</sup>. Za razliku od prethodne MDRD-jednadžbe, CKD-EPI jednadžba omogućava točnu procjenu glomerularne filtracije u području  $>60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> što je iznimno značajno za praćenje dinamike promjena funkcije bubrega u oboljelih od šećerne bolesti, kod kojih je prva faza bubrežne bolesti praćena hiperfiltracijom, odnosno povećanom glomerularnom filtracijom<sup>32</sup>.

Nedavno istraživanje statusa laboratorijske dijagnostike kronične bubrežne bolesti u Hrvatskoj otkrilo je u najmanju ruku nedostatnu usklađenost domaće prakse s međunarodnim smjernicama, uz veliku neujednačenost metoda, referentnih intervala i mjernih jedinica<sup>31</sup>. Čak 40% laboratorija koristi nestandardiziranu metodologiju, unatoč činjenici da su standardizirani postupci dostupni a nacionalni referentni intervali usklađeni sa standardizacijom<sup>33</sup>. Nadalje, više od 70% laboratorija koji mjere kreatinin na nalazima ne izdaju vrijednost GF, iako izračun GF ne zahtijeva materijalne troškove, a CKD-EPI jednadžba implementirana je i validirana u najzastupljenijem laboratorijskom informatičkom sustavu čime je omogućena potpuna automatizacija<sup>34</sup>. Evidentno je da nacionalna laboratorijska medicina u ovom području mora žurno unaprijediti svoju praksu, prije svega na razini laboratorija primarne zdravstvene zaštite. Nedavno uspostavljena agilna radna skupina Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore medicinskih biokemičara pokrenula je niz aktivnosti usmjerenih k usklađivanju nacionalne prakse s međunarodnim standardima u području dijagnostike kronične bubrežne bolesti što će svakako doprinijeti i ostvarenju ciljeva Nacionalnog programa<sup>34</sup>.

## 6. Laboratorijska dijagnostika šećerne bolesti u trudnoći

Šećerna bolest u trudnoći (gestacijski dijabetes, GD) poremećaj je metabolizma glukoze koji se prvi put pojavi ili otkrije tijekom trudnoće<sup>1</sup>. Postavljanje dijagnoze, temeljem međunarodno preporučenih kriterija i odgovarajuća skrb o trudnici s gestacijskim dijabetesom od iznimnog su značenja za zdravlje majke i djeteta.

Kriteriji za postavljanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa donedavno nisu bili ujednačeni. Godine 2010., temeljem rezultata multicentričnog istraživanja „Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes“ (HAPO) koje je na velikom uzorku trudnica dokazalo jaku, kontinuiranu vezu između štetnih ishoda trudnoće i razine glikemije<sup>35</sup>, međunarodna udruga radnih skupina za istraživanje šećerne bolesti u trudnoći (engl. *International Association for the Diabetes and Pregnancy Study Groups-IADPSG*) objavila je preporuke za primjenu novih kriterija za dijagnozu gestacijskog dijabetesa<sup>36</sup> koje je ubrzo prihvatilo Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu<sup>37</sup>. Svjetska zdravstvena organizacija je, nakon rigorozne provjere dostupnih znanstvenih dokaza, u kolovozu 2013.g. prihvatila dijagnostičke kriterije IADPSG, te definirala dvije kategorije hiperglikemijskih poremećaja u trudnoći: šećernu bolest u trudnoći i gestacijski dijabetes<sup>38</sup>.



Dijagnostika se temelji na mjerenju glukoze u plazmi i oGTT (75g) uz mjerenje glikemije u tri točke: natašte, 1 i 2 sata nakon peroralnog unosa glukoze.

Prilagodba i harmonizacija laboratorijske prakse, nužna za kvalitetnu primjenu novih preporuka u Republici Hrvatskoj izvršena je nizom strukturiranih aktivnosti koje je vodila Radna skupina za dijagnostiku šećerne bolesti u trudnoći Hrvatske komore medicinskih biokemičara, u suradnji s Referentnim centrom za dijabetes u trudnoći<sup>39</sup>. Aktivnosti su obuhvatile edukaciju kroz tečajeve trajnog usavršavanja i publikacije u stručno-znanstvenoj periodici te izradu nacionalnog Standardnog operativnog postupka za laboratorijsku dijagnostiku šećerne bolesti u trudnoći u kojem je detaljno opisana dijagnostička procedura kroz sve tri faze laboratorijskog procesa – predanalitičku, analitičku i poslijeanalitičku te su izdani predlošci laboratorijskog nalaza i uputa za pripremu testa namijenjenih pacijenticama<sup>40</sup>. Navedeno je osiguralo preduvjete za standardiziranu laboratorijsku dijagnostiku šećerne bolesti u trudnoći koja je u cijelosti usklađena s međunarodnim preporukama.

## 7. Zaključak

Harmonizirana i racionalna laboratorijska medicina utemeljena na znanstvenim dokazima jest *conditio sine qua non* kvalitetnog standarda zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću. Ovaj prikaz svjedoči o dugogodišnjim strukturiranim aktivnostima koje laboratorijska medicina, zalaganjem prije svega kliničkog laboratorija Referentnog centra za šećernu bolest Republike Hrvatske, u tom smislu poduzima, no problematizira i brojna područja koja još uvijek zahtijevaju značajno i žurno unaprjeđenje kvalitete.

Kvaliteta laboratorijskih pretraga osigurava se kroz sustav unutarnje i vanjske kontrole kvalitete te akreditacijom prema međunarodnoj normi ISO15189:2012 „Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence“<sup>41</sup>. Preporučena izrada laboratorijskih pretraga namijenjenih dijagnostici i praćenju šećerne bolesti u akreditiranom laboratoriju cilj je kvalitete kojemu svakako treba težiti<sup>9</sup>. Trenutna situacija, s malim brojem akreditiranih laboratorija u Hrvatskoj upućuje na potrebu šire potpore zdravstvene nomenklature akreditaciji kao vjerodostojnom i međunarodno prepoznatljivom modelu dokazivanja kompetencija i kvalitete laboratorijske medicine.

Šećerna bolest paradigma je nužnosti suradnje kliničke i javnozdravstvene medicine s laboratorijskom medicinom jer jedino zajednička nastojanja u strukturiranim programima daju optimalna rješenja. U tom smislu, valja osnažiti prepoznatljivost i vidljivost laboratorijske medicine u budućim strateškim dokumentima.

Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću 2015.-2020. Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske predstavlja poticaj za unaprjeđenje kvalitete i daljnje usklađivanje laboratorijske prakse u Hrvatskoj s međunarodnim standardima, na dobrobit oboljelih od šećerne bolesti.

## 8. Reference

- <sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
- <sup>2</sup> Poljičanin T, Šekerija M, Boras J, Kolarić B, Vuletić S, Metelko Z. Cumulative incidence of self reported diabetes in Croatian adult population in relation to socioeconomic status and lifestyle habits. *Coll Antropol.* 2012;36(Suppl1):41-46.
- <sup>3</sup> Metelko Ž, Pavlić-Renar I, Poljičanin T, Szirovitca L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diab Res Clin Practice.* 2008 Aug;81(2):263-7.
- <sup>4</sup> Šarić T, Poljičanin T, Metelko Z. Cost of diabetes complications treatment: effect of improving glycemic control, blood pressure and lipid status on the occurrence of complications and costs of disease treatment. *Liječ Vjesn.* 2013;13:162-71.
- <sup>5</sup> Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću 2015.-2020. Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, 2015. [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-program-zdravstvene-za%C5%A1tite-osoba-sa-%C5%A1e%C4%87ernom-bole%C5%A1%C4%87u-2015\\_2020.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-program-zdravstvene-za%C5%A1tite-osoba-sa-%C5%A1e%C4%87ernom-bole%C5%A1%C4%87u-2015_2020.pdf)
- <sup>6</sup> American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes-2016. *Diabetes Care.* 2016;39:S1-S109.
- <sup>7</sup> Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix.* 2011;XVII(Supl.2):8-34.
- <sup>8</sup> International Federation of Clinical Chemistry. IFCC Handbook. Milan, Italy: International Federation of Clinical Chemistry, 2003.
- <sup>9</sup> Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS i sur. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2011 Jun;57(6):e1-e47.
- <sup>10</sup> Vučić Lovrenčić M, Juretić D, Flegar-Meštrić Z, Metelko Ž. Standardization of HbA1c in Croatia (2004- 2013). Contribution of laboratory medicine to the quality of diabetes care in Croatia. *Diabetol Croat.* 2014;43:3-9.
- <sup>11</sup> World Health Organisation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
- <sup>12</sup> Vučić Lovrenčić M, Božičević S, Radišić Biljak V, Mesić R, Poljičanin T, Metelko Ž. Implications of variable preanalytical procedures for the diagnosis of diabetes mellitus in Croatia. *Biochemia Medica.* 2012;22:A92-A93.
- <sup>13</sup> Vučić Lovrenčić M, Radišić Biljak V, Božičević S, Pape-Medvidović E, Ljubić S. Validation of Point-of-Care Glucose Testing for Diagnosis of Type 2 Diabetes. *International journal of endocrinology.* 2013;206309-1-206309-6.
- <sup>14</sup> Vučić Lovrenčić M, Topić E. Hemoglobin A1c: Standardization of the „gold standard“. *Biochemia Medica.* 2006;16(1):25-36.
- <sup>15</sup> Sacks DB. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem.* 2005 Apr;51(4):681-3.
- <sup>16</sup> Hanas R, John WG. On behalf of the International HbA1c Consensus Committee. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. *Clin Chem.* 2010;51:1362-64.

- 17 Hanas R, John WG. 2013 Update on the worldwide standardization of the HbA1c measurement. *Diabet Med.* 2013 Jul;30(7):885-6.
- 18 DCCT. 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;329:977-86.
- 19 UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet.* 1998;352:854-865.
- 20 World Health Organisation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2011.
- 21 Vučić Lovrenčić M, Radišić Biljak V, Božičević S, Ljubić S. HbA1c as a diagnostic tool in subjects with high risk for developing type 2 diabetes. *Biochimica Clinica.* 2013;37:S86-S87.
- 22 Vučić M, Božičević S, Mesić R, Ročić B, Metelko Ž. Implications of the glycohemoglobin /HbA1c testing for health care of patients with diabetes mellitus. *Diabetol Croat.* 1999;28:173-178.
- 23 Vučić Lovrenčić M, Metelko Ž. Standardization of the hemoglobin A1c reporting: transferring global consensus to the local community - Special report. *Biochemia Medica.* 2011;21(1):53-54.
- 24 Vučić Lovrenčić M, Smirčić Duvnjak L, Rahelić D. Hemoglobin A1c and the quality of diabetes care. *Lijec Vjesn.* 2015 Sep-Oct;137(9-10):292-6.
- 25 Killpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Barth JH. Glycemic control in the 12 months following a change to SI hemoglobin A1c reporting units. *Clin Chem.* 2013 Oct;59(10):1457-60.
- 26 Little RR, Rohlfing CL. The long and winding road to optimal HbA1c measurement. *Clin Chim Acta.* 2013 Mar 15;418:63-71.
- 27 Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Jan;40(1):78-89.
- 28 Marinova M, Altinier S, Caldini A, Passerini G, Pizzagalli G, Brogi M, et al. Multicenter evaluation of hemoglobin A1c assay on capillary electrophoresis. *Clin Chim Acta.* 2013 Sep 23;424:207-11.
- 29 Vučić Lovrenčić M, Božičević S, Krhač M, Radišić Biljak V, Prašek M. Capillary electrophoresis significantly improves clinical utility of hemoglobin A1c in gestational diabetes. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:S652.
- 30 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;Suppl. 3:1–150.
- 31 Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, Knežević B, Vojak Šimić S. Laboratory diagnostics of chronic kidney disease in Croatia: State of the art. *Biochemia Medica.* 2015;25(1):73-83.
- 32 Vučić Lovrenčić M, Radišić Biljak V, Božičević S, Prašek M, Pavković P, Knotek M. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria. *Clinical biochemistry.* 2012 Dec;45(18):1694-6.
- 33 Flegar-Meštrić Z, Perkov S, Šimonović B, Juretić D. Applicability of common reference intervals for serum creatinine concentrations to the Croatian population. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2010 Feb;48(2):231-5.
- 34 Radišić Biljak V, Ožvald I, Radeljak A, Majdenić K, Lasić B, Šiftar Z, Vučić Lovrenčić M, Flegar-Meštrić Z. Validation of a laboratory and hospital information system in a medical laboratory accredited according to ISO 15189. *Biochemia Medica.* 2012;22(1):86-91.

- <sup>35</sup> The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991-2002. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>.
- <sup>36</sup> Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
- <sup>37</sup> Đelmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol*. 2010;19(2):86-89.
- <sup>38</sup> World Health Organisation. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2013.
- <sup>39</sup> Vučić Lovrenčić M, Honović L, Kralik S, Matica J, Prašek M, Pape-Medvidović E, Ivanišević M, Đelmiš J. Redefinition of gestational diabetes mellitus: implications for laboratory practice in Croatia. *Biochemia Medica*. 2013;23(1):7-11.
- <sup>40</sup> Vučić Lovrenčić M, Honović L, Kralik S, Matica J. Prilagodba medicinsko-biokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj novoj klasifikaciji šećerne bolesti u trudnoći. *Gynaecol Perinatol*. 2012;21(Suppl. 1):S6-S9.
- <sup>41</sup> Flegar-Meštrić Z, Perkov S, Vučić- Lovrenčić M, Škegro D. Accreditation of medical biochemistry laboratories in Croatia and its role in improving patient safety. *Diabetologia Croatica*. 2013;42(4):94-102.