

Eveliina Nousiainen

TYYPIN 1 DIABEETIKKOJEN GLUKOOSIN OMASEURANTA UUDELLA FLASH-
SENSORILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Eveliina Nousiainen

TYYPIN 1 DIABEETIKKOJEN GLUKOOSIN OMASEURANTA UUDELLA FLASH-
SENSORILLA

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: LT Minna Soinio

TURUN YLIOPISTO

Kliininen laitos

NOUSIAINEN, EVELIINA: Tyypin 1 diabeetikkojen glukoosin omaseuranta uudella flash-sensorilla

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 34 s., 2 liites.

Sisätautioppi

Maaliskuu 2021

Tässä syventävien opintojen työssä selvitettiin tyypin 1 diabeetikkojen glukoosin omaseurantaa uudella flash-sensorilla. Lisäksi työssä on tarkasteltu laajemmin glukoosin omaseurantaa ja eri mittausmenetelmiä. Erityisesti huomiota on kiinnitetty jatkuvan glukoosiseurannan hyötyihin tyypin 1 diabeetikon hoitotasapainon parantamisessa ja verenglukoositason vaihtelun vähentämisessä.

Syventävien opintojen aikana toteutettiin tutkimus, jossa tarkasteltiin uuden jatkuvan jaksottaisen glukoosisensorin, flash-sensorin (FreeStyle Libre, Abbot Oy) toimintaa tyypin 1 diabeetikoilla. Laitteen kokeilukäyttöön osallistui 52 potilasta 12 viikon ajan aikuisten diabetespoliklinikalla ja tarkoituksena oli selvittää flash-sensorin käytön vaikutus glukoositasapainoon (HbA1c) sekä yöllisiin hypoglykemioihin, ja kartoittaa laitteesta mahdollisesti hyötyvät potilaat.

Tutkimuksen aikana uusi flash-glukoosisensori korvasi verenglukoosimittaukset sormenpäältä lähes kokonaan. Potilaiden HbA1c-arvo parani merkittävästi 0,92 prosenttiyksikköä, niillä jotka mittasivat glukoosiarvoa flash-sensorilla 11-15 kertaa vuorokaudessa. Yöllisten hypoglykemioiden määrä väheni, jos niitä oli alussa enemmän kuin 4/kk tai jos niitä oli yli 2/kk ja HbA1c oli alle < 7,5 %. Aineistossa kokonaisuudessaan yöhypoglykemioiden määrän viitteellinen nousu selittyi niiden tarkemmalla rekisteröitymisellä uudella flash-sensorilla.

Tutkimuksen perusteella flash-glukoosisensori näyttää sopivan epätyytyttävässä hoitotasapainossa oleville diabeetikoille, yöllisistä hypoglykemioista kärsiville diabeetikoille ja luonnollisesti niille, joille sormenpäämittaus on hankala tehdä. Diabeetikon kyky tehdä hoitopäätöksiä mittausten perusteella ja potilasohjaus ovat edellytys hyötyjen saavuttamiseksi.

Avainsanat: tyypin 1 diabetes, HbA1c, yöhypoglykemia, jatkuva glukoosiseuranta, flash-sensori

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. GLUKOOSIN OMASEURANTA TYYPIN 1 DIABETEKSEN HOIDOSSA	3
2.1 Verenglukoosin hoitotavoitteet tyypin 1 diabeetikolla	4
2.2 Omaseurantatulosten kirjaaminen ja hyödyntäminen	6
3. GLUKOOSIN OMASEURANTAMENETELMÄT	9
3.1 Verenglukoosimittaus sormenpäästä	9
3.2 Jatkuva glukoosiseuranta (CGM)	10
3.3 Flash-sensori jatkuvassa glukoosiseurannassa	11
3.4 Sormenpäämittaus ja uudet glukoosiseurannan menetelmät	13
3.5 Jatkuvan glukoosiseurannan hyödyt	14
3.6 Flash-sensori monitoroinnin hyödyt	17
3.7 Jatkuvan glukoosiseurannan haitat	19
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	20
4.1 Potilasvalinta	20
4.2 Strukturoitu kyselylomake	20
5. TULOKSET	21
6. PÄÄTELMÄT	26
LÄHTEET	28
LIITTEET	33

1. JOHDANTO

Diabetes on aineenvaihdunnan häiriö, jossa plasman glukoosipitoisuus on kroonisesti suurentunut. Tässä tutkielmassa käsitellään tyypin 1 diabetesta ja sen omaseurantaa. Suomessa on arviolta jo yli 500 000 diabeetikkoa ja näistä 10-15 % sairastaa tyypin 1 diabetesta. Tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on Suomessa maailman korkein. (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito –suositus, 2020).

Sairauden puhkeamiseen vaikuttavat perimä ja altistavat ympäristötekijät (Ilanne-Parikka ym. 2019). Tyypin 1 diabeteksessa haiman Langerhansin saarekkeissa insuliinia tuottavat beetasolut vaurioituvat, mikä johtaa niiden tuhoutumiseen ja asteittain täydelliseen insuliininpuutukseen. Beetasolut tuhoutuvat autoimmuuniprosessin kautta, kun elimistön omat puolustussolut alkavat muodostaa vasta-aineita ja tuhota omia soluja vieraiden taudinaiheuttajien sijaan (Ilanne-Parikka ym. 2019). Diabeteksen diagnostiikka perustuu kliinisiin oireisiin ja plasman glukoosipitoisuuden määrittämiseen tai oireettomilla vain glukoosipitoisuuden määrittämiseen. HbA1c eli glukohemoglobiini kuvastaa keskimääräistä verenglukoosipitoisuutta edeltävän 6-8 viikon aikana ja sitä käytetään tyypin 1 diabeteksen diagnostiikassa, hoitotasapainon seurannassa ja hoitotavoitteiden määrittelyssä. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Tyypin 1 diabeteksessa hyperglykemia hoidetaan aina insuliinilla. Perushoito koostuu pitkävaikutteisesta insuliinista eli perusinsuliinista ja aterioiden yhteydessä pistettävästä pikavaikutteisesta insuliinista eli monipistoshoidosta tai insuliinipumppuhoidosta. Perusinsuliinia annostellaan pienin määrä, jolla verenglukoosi saadaan pysymään ennen aterioita ja yön yli tavoitetasolla. Insuliinin tarvetta lisäävät muun muassa elimistön stressitilat, akuutti infektio tai yleissairaus, painonnousu ja liikunnan väheneminen. Yksi tärkeimmistä hoidon osa-alueista on glukoosipitoisuuden mittaaminen ja omaseuranta. Näiden avulla voidaan tehdä systemaattisia hoitomuutoksia, ja diabeetikko voi itse säädellä päivittäisiä insuliiniannoksiaan. Hoidon ja glukoosipitoisuuden mittaamisen tarkoituksena on edistää diabeetikon omaa valmiutta huolehtia omasta terveydestään ja hyvinvoinnistaan ilman kohtuuttomia rajoituksia. (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito –suositus, 2020.)

Tutkielmassa selvitetään glukoosin omaseurannan vaikutusta tyypin 1 diabeetikon hoitotasapainoon, ja se esittelee erilaisia menetelmiä, joita voidaan käyttää glukoosin

omaseurannassa. Sormenpäästä verengluukoosia alettiin mitata 1980-luvulla ja ihonalaiskudoksen glukoosipitoisuutta mittaavat sensorit tulivat 2000-luvulla. Verengluukoosin omaseurannasta on tehty runsaasti tutkimustyötä ja jo pidempään alan tavoitteena on ollut kehittää mahdollisimman ei-invasiivisia ja tehokkaita menetelmiä glukoositasapainon seuraamiseen.

Vuonna 2016 markkinoille tuli uusi ihonalaisglukoosia mittaava flash-sensori. Hoitohenkilökunta tai potilas asentaa sensorin asettimella olkavarren taakse ihonalaiskudokseen, josta glukoosipitoisuus luetaan sensorin lähelle vietävällä älypuhelimella tai erillisellä lukulaitteella. Sensorin käyttöaika on 14 vuorokautta ja potilas vaihtaa sensorin tämän jälkeen itse. Flash-sensori näyttää glukoosipitoisuuden trendit käyränä ja suuntanuolina. Tiedot glukoositasosta ja sen muutoksista tallentuvat älypuhelimelle tai lukulaitteelle, ja nämä tiedot vuorokausien tai viikkojen ajalta voidaan tämän jälkeen purkaa tietokoneelle. Tietoja tarkastelemalla hoitohenkilökunta ja potilas voivat yhdessä miettiä glukoositasoa, sen muutoksia ja potilaan hoitotasapainoa. Tutkielma esittelee hyötyjä, joita uudella flash-sensoroinnilla on saatu tyypin 1 diabeteksen omaseurannassa.

Kevään ja kesän 2016 aikana flash-sensori, kauppanimeltään FreeStyle Libre, oli kokeilukäytössä kaksitoista viikkoa kuudessa keskus- ja yliopistosairaalassa (TYKS, HYKS, TAYS, SATKS, KSKS, SEKS) aikuisilla tyypin 1 diabeetikoilla, jotka olivat hoidossa diabetespoliklinikalla. Käytön aikana haluttiin selvittää flash-sensorin vaikutus glukoositasapainoon (HbA1c) ja yöllisiin hypoglykemioihin. Lisäksi haluttiin kartoittaa, miten flash-sensori oli toiminut käytännössä ja millaiset potilaat hyötyivät laitteen käytöstä. Tutkielman jälkimmäinen osa esittelee tämän tutkimuksen tuloksia.

2. GLUKOOSIN OMASEURANTA TYYPIN 1 DIABETEKSEN HOIDOSSA

Glukoosipitoisuuden omaseuranta on diabeetikon työkalu, jolla hän itse seuraa glukoositasapainoaan. Perusseurantaan kuuluu päivittäin tehtävät mittaukset, joiden avulla diabeetikko kerää järjestelmällisesti tietoa elimistön glukoositasapainosta. Tietojen pohjalta pystytään arvioimaan potilaan hoitotasapainoa ja insuliinihoidon sopivuutta sekä tehoa suhteessa ruokailuun ja diabeetikon harrastamaan liikuntaan. Perusseurannan mittauksien lisäksi diabeetikon on tehtävä satunnaisia lisämittauksia tilanteissa, jotka vaikuttavat glukoositasapainoon. Tihennettyä glukoosipitoisuuden seurantaan tarvitaan erityistilanteissa kuten esimerkiksi liikunnan, kuumeisten tulehdustautien yhteydessä, raskauden aikana tai ennen vastaanottoa lääkäriä tai diabeteshoitajalla.

Aiemmin omaseuranta on toteutettu etenkin verenglukoosin mittauksella sormenpäädästä, ja tämä on edelleen käytetty menetelmä tyypin 1 diabeteksen omaseurannassa. Sormenpäämittaukseen liittyy kuitenkin paljon virhetekijöitä ja ongelmia. Se aiheuttaa esimerkiksi mittauksen yhteydessä kipua ja voi pidemmällä tähtämellä kovettaa sormenpäitä ja heikentää sen vuoksi tuntoaistia (Männistö 2002). Vähemmän invasiivisten glukoositasojen seurantalaitteiden tutkimukseen onkin panostettu viime vuosikymmeninä ja uudet glukoosinmääritystekniikat mahdollistavat sen, että diabeetikkojen tarvitsee yhä harvemmin pistää itseään glukoosia mitatessa (Männistö 2002). Nykyään glukoositasojen seurannassa käytetään yhä enenevässä määrin jatkuvia glukoosisensoreja, ja ne ovat tulleet entistä enemmän osaksi diabeteksen hoitoa (Pulkinen ja Tuomaala 2016). Vuonna 2016 markkinoille tuotiin uusi jatkuva jaksottainen glukoosisensori, flash-sensori, johon tämän tutkielman tutkimusosuus paneutuu. Jatkuva glukoosisensorointi on avannut uusia mahdollisuuksia omaseurannan tuloksien ja datan käsittelemiseen, ja diabeetikon glukoositasojen arvioimiseen sekä hoitotavoitteiden asettamiseen. Nämä eri omaseurantamenetelmät esitellään luvussa 3.

Omaseuranta ja diabeteksen hyvä hoitotasapaino vaativat diabeetikolta sitoutumista ja diabetes onkin yksilölle raskas taakka kantaa. Hallitsemattomat hypoglykemia-episodit voivat pelottaa ja johtaa korkeiden verenglukoositasojen ylläpitämiseen hypoglykemioiden ehkäisemiseksi. (Männistö 2002.) Omaseurannalla on merkitystä paitsi pitkäaikaiskomplikaatioiden ehkäisemisessä myös hypo- ja hyperglykemioiden estossa lyhyemmällä tähtämellä (Pulkinen ja Tuomaala 2016). Omaseurantamahdollisuus tuo diabeetikolle turvallisuudentunnetta, kun verenglukoosin muutoksia pystyy ennakoimaan ja ehkäisemään, ja omaa sairauttaan hallitsemaan. Omaseuranta

tietojenperusteella hoitohenkilökunta pystyy paremmin auttamaan potilasta hyvän hoitotasapainon saavuttamisessa. Hyvä hoitotasapaino voi taas motivoida potilasta entistä enemmän parempaan elämänhallintaan diabeteksen kanssa. (Männistö 2002.)

2.1 Verengluukoosin hoitotavoitteet tyypin 1 diabeetikolla

Tyypin 1 diabeetikkojen hoitotavoite voidaan asettaa glukohemoglobiinin, HbA1c, mukaan, joka on perinteinen tapa diabeteksen hoidossa. HbA1c-arvoa on tutkittu eniten diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioiden riskin arvioimisessa, ja se on tällä hetkellä keskeisin arvo seurattaessa diabeteksen hoitotasapainoa ja arvioitaessa pitkäaikaiskomplikaatioiden kehittymistä (Battelino ym. 2019). Hoitotavoitteessa HbA1c-arvo on pääsääntöisesti välillä 47-58 mmol/mol ja prosentteina ilmoitettuna noin 6,5-7,5 %. Hyvässä hoitotasapainossa HbA1c pysyy tällä välillä ilman vakavia hypoglykemioita ja verengluukoosin päivittäistä voimakasta vaihtelua matalien ja korkeiden verengluukoosiarvojen välillä. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

HbA1c-pitoisuuden (mmol/mol, %) ohella hoitotavoitteiden määrittelyssä voidaan käyttää lisäksi glukoosin paastoarvoa (mmol/l) ja aterian jälkeistä glukoosipitoisuutta (noin 2 tuntia aterian jälkeen)(mmol/l). Verengluukoosin omamittausten suhteen yleiset tavoitearvot on määritelty seuraavasti: 1) glukoosipitoisuus ennen aamupalaa, muita aterioita ja yöllä pääsääntöisesti 4-7 mmol/l ja 2) glukoosipitoisuus 1,5-2 tuntia aterian jälkeen alle 8-10 mmol/l. Tavoitetasot asetetaan kuitenkin yksilöllisesti, ja jos diabeetikolla esiintyy muun muassa toistuvasti vakavia hypoglykemioita, voidaan tavoitetasoa keventää esimerkiksi tasolle verengluukoosi 5-8 mmol/l ennen aterioita. (Ilanne-Parikka 2018.)

2000-luvulla jatkuva glukoosiseuranta on lisääntynyt voimakkaasti diabeteksen omaseurannassa, ja tämän teknologian kehittyminen on mahdollistanut uusia tapoja arvioida glukoositasapainoa ja sen päivittäistä vaihtelua. Tyypin 1 diabeetikon hoitotavoitteet voidaankin nykyään määrittellä useamman muuttujan avulla. Uusista muuttujista keskeiseksi on noussut prosentuaalinen osuus ajasta, jonka glukoosipitoisuus on ”normaalin” rajoissa eli tavoitealueella (time in range, TIR). Myös glukoosin vaihtelun seuraaminen on merkityksellistä, ja usein TIR:n yhteydessä tarkastellaankin aikaa, jonka glukoosipitoisuus on ollut tavoitealueen alapuolella (time below target, TBR) tai yläpuolella (time above target, TAR). Tyypin 1 diabeetikolle TIR, TBR ja TAR viitealueet on määritelty taulukossa 1. (Battelino ym. 2019.)

Uusien muuttujien ja HbA1c-arvon välistä suhdetta on tutkittu viime vuosina. Vuonna 2019 kattavassa satunnaistetussa tutkimuksessa osoitettiin, että jos glukoosipitoisuus oli tavoitealueella > 70 % ja > 50 % ajasta (TIR), niin tämä vastaavasti viittasi HbA1c-arvon vahvasti olevan noin 7 % (53 mmol/mol) ja 8 % (64 mmol/mol). Lisäksi osoitettiin, että kun verengluukoosin aika tavoitealueella kasvoi 10% (2,4 tuntia/päivässä), niin HbA1c-arvo vastaavasti laski keskimäärin 0,5 % (5,0 mmol/mol). (Beck ym. 2019.)

Taulukko 1. Glukoositasapainon yleiset tavoitteet jatkuvaa glukoosiseurantaä käyttävillä potilailla. Iäkkäillä ja suuren hypoglykemiariskin potilailla tavoitteet ovat matalammat, ja esimerkiksi aika tavoitealueella on vain > 50% (Battelino ym. 2019).

	Aika tavoitealueella (TIR)		Aika hypoglykemiassa (TBR)		Aika hyperglykemiassa (TAR)	
	% mittauksista aika päivässä	Verengluukoosi n tavoitealue	% mittauksista aika päivässä	Tavoitealueen alapuolella	% mittauksista aika päivässä	Tavoitealueen yläpuolella
Tyypin 1 diabetes	> 70 %	3,9-10,0 mmol/l	< 4 %	< 3,9 mmol/l	< 25 %	> 10,0 mmol/l
	> 16 h, 48 min		< 1h		< 6 h	
			< 1 %	< 3,0 mmol/l	< 5 %	> 13,9 mmol/l
			< 15 min		< 1h 12 min	

Glukoositasapainon tavoitteet asetetaan yksilökohtaisesti tyypin 1 diabeetikolle. Yksilöllisten hoitotavoitteiden määrittely on mahdollista, kun potilas toteuttaa omamittaukset suunnitellusti. Päivittäin vaihteleva insuliinintarve, ravinnon edellyttämät insuliiniannokset sekä liikunnan ja stressin vaikutus potilaan insuliinintarpeeseen voidaan arvioida vain asianmukaisesti tehtyjen omamittausten tai jatkuvan glukoosiseurannan pohjalta. Nykyään tyypin 1 diabeetikkojen glukoositasapainoa arvioidaan entistä kokonaisvaltaisemmin ja sairauskertomukseen merkitään hoitotavoitteeksi yhä useammin HbA1c-arvon lisäksi aika glukoositavoitteessa sekä hypo- ja hyperglykemiassa vietetyn ajan prosentuaalinen osuus. Hoitotavoitteet ohjaavat omahoitoa ja tavoitteena on potilaan oireettomuus ja mahdollisimman normaali verengluukoositaso ilman hypotai hyperglykemioita ja suurta vaihtelua glukoosipitoisuudessa. On tärkeää ehkäistä diabeteksen komplikaatioita, mutta myös tukea potilaan hyvää ja normaalia elämää ilman kohtuuttomia rajoituksia.

2.2 Omaseurantatulosten kirjaaminen ja hyödyntäminen

Tyypin 1 diabeetikon päivittäinen insuliiniannostelu on perinteisesti perustunut verengluukoosin omamittauksiin sormenpäästä, minkä vuoksi mittausten tulee olla riittävän luotettavia. Omaseurannassa käytettävien verengluukoosimittareiden tuloksien laatuvaatimukseksi on määritelty, että tulokset eroavat korkeintaan $\pm 15\%$ laboratoriomenetelmään verrattuna (Ilanne-Parikka ym. 2019). Kun diabeetikolle on löydetty sopiva perusinsuliini- ja pikainsuliiniannostus sekä sopiva hiilihydraattien suhde aterioilla, riittää yleensä mittaaminen aamulla, ennen aterioita sekä nukkumaan mennessä eli 4-5 kertaa vuorokaudessa. Tämän perusseurannan pohjalta diabeetikko tekee päivittäiset hoitopäätökset insuliinihoidon suhteen. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Ajoittain tarvitaan perusseurannan sijasta tehostettua omaseurantaa. Tehostettu seuranta tehdään muun muassa ennen lääkärin tai diabeteshoitajan vastaanottoa, sillä se tarjoaa hyvän perustan arvioida diabeteksen hoitotasapainoa ja tarkistaa insuliinihoidon toimivuus. Tehostetussa omaseurannassa mittauksia tehdään keskimäärin vähintään 8-10 päivässä. Tavallisesti tehostetussa omaseurannassa kirjataan päivittäin pistetty perusinsuliinin annos ja pistosaika, ja mahdolliset muutokset tässä kirjataan kunkin päivän kohdalla. Sen ohella päivittäin merkitään glukoosimittaus aamulla, ennen aterioita ja 1,5-2 tuntia aterioiden jälkeen, ja ainakin kerran tehdään glukoosimittaus yöllä kello 02-04 välillä. Aterioiden yhteydessä merkitään arvio aterian sisältämän hiilihydraattien määrästä, pistetyn ateriainsuliinin määrä ja mahdollisen korjausinsuliinin määrä. Seurannan aikana kirjataan myös diabeetikon harrastama liikunta ja arvio sen voimakkuudesta. Lisätietona voidaan ilmoittaa muut tekijät, jotka ovat mahdollisesti vaikuttaneet glukoositasoon ja sen vaihteluun. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Omaseurannassa voidaan käyttää omaseurantavihkoa tai -lomaketta, mutta yhä useammin älypuhelimet ja eri mobiilisovellukset ovat korvanneet paperiset versiot. Älypuhelimet ja mobiilisovellukset ovat mahdollistaneet mittausten tallentamisen perinteisen vihkoseurannan sijasta laitteiden muistiin. Täältä ne voidaan helposti bluetooth-yhteydellä purkaa hoitoyksikön tietokoneelle tai vastaavasti lähettää kotoa käsin erilaisiin pilvipalveluihin, jolloin hoitomuutoksiin voidaan ottaa hoitoyksikössä kantaa puhelimitse tai suojatun sähköpostin välityksellä. Uuden teknologian myötä glukoosin omaseurannasta on tullut potilaille aiempaa helpompaa ja omamittausten kirjaamisesta vaivattomampaa. Usein mobiilisovelluksiin voi myös asettaa muistutuksia omamittauksista ja hälytyksiä matalista ja korkeista glukoosipitoisuuksista. (Ilanne-Parikka ym. 2019, Honkasalo ym. 2018.)

Nimi		Perusinsuliinin annokset ja ajankohdat											
Päivä	Seurattava asia	Aamupala		Lounas		Välipala		Päivällinen		Iltapala		Yö	Muuta (esim. liikunta, verenpaine, paino, vyötärö)
		ennen	jälkeen	ennen	jälkeen	ennen	jälkeen	ennen	jälkeen	ennen	jälkeen		
Ma	Verensokeri												
	Insuliini												
	Hiihdydraatit												
	Liikunta												
Ti	Verensokeri												
	Insuliini												
	Hiihdydraatit												
	Liikunta												
Ke	Verensokeri												
	Insuliini												
	Hiihdydraatit												
	Liikunta												
To	Verensokeri												
	Insuliini												
	Hiihdydraatit												
	Liikunta												
Pe	Verensokeri												
	Insuliini												
	Hiihdydraatit												
	Liikunta												

Kuva 1. Tehostettu omaseurantalomake insuliinihoitoiselle tyypin 1 diabeetikolle. Yleensä tietoa kerätään 1-2 viikon ajalta ja tämän jälkeen diabeteksen hoidon tilanne arvioidaan lääkärin tai diabeteshoitajan vastaanotolla. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Sähköisen datan ja mobiilisovellusten etu tavanomaiseen vihkoseurantaan verrattuna on etenkin seurantatulosten analytiikka. Älypuhelimien ja mobiilisovellusten avulla mittaustulokset ja seurannan tiedot saadaan siirrettyä helposti tarkasteltavaan muotoon tietokoneille hoitohenkilökunnan analysoitavaksi. Tämän perusteella verengluukoosin trendeistä pystytään muodostamaan nopeastikin johtopäätöksiä. Älypuhelinsovellukset ja jatkuva glukoosiseuranta ovat myös mahdollistaneet, että vanhemmat voivat seurata reaaliajassa lapsensa mittaustuloksia esimerkiksi omasta puhelimestaan koulupäivän aikana. (Pulkinen ja Tuomaala 2016.) Lisäksi

omaseurannan siirtyminen sähköiseen muotoon on tarjonnut taloudellisia säästöjä. Vuonna 2018 Itä-Suomen yliopiston tutkimuksessa raportoitiin, miten verenglukoosin omaseurantatulosten sähköinen siirtäminen hoitohenkilökunnalle, sähköiset palautekäytännöt ja potilaiden itsevalvonta vähensivät merkittävästi diabeteksen hoitokustannuksia (Lemminen ym. 2018).

Tyypin 1 diabeetikoilla glukoositaso vaihtelee eri päivinä ja vuorokaudenaikoina. Verenglukoosin omaseurannasta saatava hyöty edellyttää, että potilas osaa suorittaa omamittaukset asianmukaisesti ja hyödyntää saamaansa tietoa mukauttamalla lääkehoitoaan tai toimintaansa. Tässä edellytyksenä on myös hoitohenkilökunnan kanssa yhdessä mietityt hoitotavoitteet ja keinot hoidon muuttamiseen. Omaseuranta vaatii aina hoidonohjausta, joka on hoitohenkilökunnan vastuulla. Tavoitteena on, että diabeetikko osaa verenglukoosin seurantamenetelmän, hallitsee laitteiston käytön ja osaa muuttaa hoitoaan seurannan tulosten perusteella. (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito –suositus, 2020.) Diabeteksen hyvää hoitotasapainoa ei voida saavuttaa ilman glukoosipitoisuuden omaseurantaa.

3. GLUKOOSIN OMASEURANTAMENETELMÄT

3.1 Verengluukoosimittaus sormenpästä

Perinteinen verengluukoosimittaus sormenpästä on jo pitkään ollut pääsääntöinen tapa päivittäisessä glukoosipitoisuuden omaseurannassa, ja sitä hyödynnetään edelleenkin laajasti. Sormenpäämittauksessa lansettikynällä tehdään pisto sormenpäähän veripisaran ottamiseksi ja veripisara imeytetään verengluukoosimittarin liuskaportissa olevaan liuskaan. Tämän jälkeen verengluukoosimittari antaa näytöllä glukoosiarvon muutaman sekunnin kuluttua mittauksesta. Verengluukoosi mittaaminen perustuu biosensoritekniikkaan, jossa liuskalla tapahtuva entsyymireaktio aiheuttaa hapetusreaktion. Tämä hapetusreaktio saa aikaan sähköjännitteen muutoksen, joka on suhteessa verengluukoosipitoisuuteen. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Liuskat ovat kertakäyttöisiä ja ne tulee säilyttää suojassa liialta, pölyltä ja kosteudelta, sillä nämä voivat häiritä verengluukoosimittarin toimintaa. Verengluukoosimittarin käytön ja mittaustekniikan osaaminen ovat edellytys oikeiden glukoosiarvojen saamiselle. Verengluukoosin mittaamisessa mittausrvirhe voikin johtua laitteesta tai käyttäjästä. Sormenpään voimakas puristelu, liuskojen virheellinen käsittely, huono mittaustekniikka tai mittaaminen likaisesta sormesta käsiä pesemättä voi johtaa virheellisiin tuloksiin. Verengluukoosimittarin tarkkuuden tavoite on, että tarkkuus ei poikkeaisi $\pm 10\%$ laboratorioarvoista ja minimivaatimus on $\pm 15\%$ laboratorioarvoihin verrattuna. Mikäli herää epäily häiriöstä mittarin toiminnassa, voidaan tämä tarkistaa kontrolliliuoksella. Kontrolliliuoksella mittaustuloksen pitää olla kontrolliliuoksen pakkauksessa ilmoitettujen raja-arvojen sisällä. Jos mittaustulos poikkeaa ilmoitetuista raja-arvoista, on selvitettävä ovatko kontrolliliuokset ja testiliuskat kunnossa ja onko mittaus suoritettu ohjeiden mukaisesti. Jos nämä kaikki ovat kunnossa tarkistamisen jälkeen ja tulos on edelleen poikkeava, voi mittarissa olla vikaa. Tällöin otetaan yhteys esimerkiksi laboratorion vieritestihenkilöön tai laitevalmistajaan. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Jatkuva glukoosisensorointi on tullut vahvasti sormenpäämittausten rinnalle tyyppin 1 diabeteksen omaseurannassa, ja se tarjoaa nopean ja helpon vaihtoehdon glukoosipitoisuuden mittaamiseen ja omaseurantaan (Pulkkinen ja Tuomaala 2016). Arjessa sormenpäämittaukseen liittyy edellä mainitut virhelähteet ja sormenpäämittaus ei ole hyvä vaihtoehto, jos sormia käytetään esimerkiksi soittamiseen, elintarvikkeiden käsittelemiseen ilman suojakäsineitä tai työhön, jossa kädet likaantuvat näyte. Toisia menetelmiä verengluukoosin mittaamiseen voidaan myös tarvita,

jos sormet ovat poikkeukselliset arat, sormien verenkierto on huono tai sormenpäiden iho on kovettunut. (Verensokerin mittaaminen kohta kohdalta, www.terveyskyla.fi.) Huolimatta siitä, että verenglukoosin mittaaminen sormenpästä on laitekehityksen myötä tullut vähemmän kivuliaaksi ja laitteiden käyttö vaivattomammaksi, niin iso osa potilaista mittaa verenglukoosia sormenpästä kuitenkin liian harvoin (Rönnemaa ym. 2017).

3.2 Jatkuva glukoosiseuranta (CGM)

Jatkuvassa glukoosiseurannassa (CGM, continuous glucose monitoring) ihon alle asetettava glukoosisensori seuraa jatkuvasti ihonalaisen kudoksen glukoosipitoisuutta, josta tieto välittyy päätelaitteeseen ja täältä lukulaitteeseen. Sensorointi voi olla jatkuva ajantasainen kudoksen glukoosiseuranta tai jatkuva jaksottainen (flash) glukoosiseuranta. Glukoosisensorit eivät siis mittaa verenglukoosia vaan glukoosipitoisuutta ihonalaisen rasvakudoksen kudoksesta, ja lukulaitteen näyttämät arvot eivät siis ilmoita verenglukoosia. Glukoosipitoisuuden muuttuessa sensorin lukeman muutos on noin 10-15 minuuttia verenglukoosia jäljessä ja hyödyllisenä toimintona sensori voidaan säätää hälyttämään matalista tai korkeista glukoosipitoisuuksista. Jatkuvan glukoosiseurannan tarkoituksena onkin saada käsitys glukoositason vaihteluista vuorokauden eri aikoina. Flash-sensoria lukuun ottamatta jatkuvan glukoosiseurannan sensorit on vielä kalibroitava sormenpästä mitatulla verenglukoosiarvolla kahdesti vuorokaudessa, jotta niiden tarkkuus säilyisi (Pulkkinen ja Tuomaala 2016).

Glukoosisensorien tarkkuuden kuvaamiseen käytetään MARD-lukua (mean absolute relative difference). Se kertoo sensorin ilmoittaman glukoosiarvon keskimääräisen poikkeaman sormenpästä mitatusta arvosta ja tulos ilmoitetaan prosentteina. Poikkeaman prosenttiluku on suurimmillaan sensorin ensimmäisenä käyttöpäivänä eli toisin sanoen glukoosiarvo on näin ollen epäluotettavampi (Ilanne-Parikka ym. 2019). Prosenttiluku laskee seuraavina käyttöpäivinä ensimmäiseen verrattuna ja glukoosiarvon luotettavuus paranee. Eri sensoreiden MARD-lukuja ei voi suoranaisesti verrata keskenään, sillä luvut riippuvat ulkoisista tekijöistä, joita ovat esimerkiksi lukua määritettäessä käytetty vuorokaudenaika ja ajanjakso, potilaan aika hypo- tai hyperglykeemisellä alueella, eri laitteet sormenpäämittauksissa, eri ikäiset potilaat ja eri määrä sensoriyksikköjä. (Ilanne-Parikka ym. 2019.) Jatkuvan glukoosiseurannan sensoreiden glukoosiarvojen on todettu olevan epätarkempia hypoglykemian aikana ja tarkimpia

hyperglykemian aikana (Pulkkinen ja Tuomaala 2016). Kaikkeudessaan sensorien tarkkuus on parantunut 2010-luvun aikana ja MARD-luvut ovat laskeneet (Ilanne-Parikka ym. 2019).

Jatkuvaa glukoosiseurantaa käytetään sekä lyhytaikaisesti hoidon suunnittelussa, että pidempiaikaisesti potilaan omaseurannassa. Lyhytaikaisessa jatkuvassa glukoosiseurannassa potilas käyttää sensoria esimerkiksi 2-4 viikon ajan. Tämä tehdään yleisesti ennen diabeteshoitajan tai lääkärin vastaanottoa, ja tarpeen mukaan lyhytaikainen jatkuva glukoosiseuranta voidaan toistaa mahdollisesti tehtyjen hoitomuutosten jälkeen. Kansallisen Käypä hoito –suosituksen mukaan lyhytaikaisen jatkuvan glukoosiseurannan käyttöaiheita ovat muun muassa yöllä vaihtelevan verengluukoosin selvittäminen, epäily oireettomista hypoglykemioista, HbA1c-pitoisuuden ja omamittausten täsmämättömyys, diabeteksen hoidon optimointi raskautta suunnitellessa, paljon liikuntaa harrastavan diabeetikon lääkehoidon optimointi ja hoitomotivaation parantaminen nuorella, joka ei mittaa verengluukoosiarvojaan. Pitkäaikainen jatkuva glukoosiseuranta on harvinaisempaa ja rajoittuu erityistilanteisiin. Pitkäaikaista jatkuvaa glukoosiseurantaa suositellaan potilaille, joilla sormenpääseurannan toteuttaminen on hankaloitunut ja potilaille, joilla esiintyy vakavia hypoglykemioita hoitomuutoksista huolimatta tai joilta hypoglykemiaoireet puuttuvat. (Insuliininpuutosdiabetes: Käypä hoito –suositus, 2020.) Sormenpääseurantaa hankaloittavia tilanteita on esitelty edellisessä luvussa 3.1.

3.3 Flash-sensori jatkuvassa glukoosiseurannassa

Vuonna 2016 markkinoille tuotiin uusi jatkuvan glukoosiseurannan flash-sensori, FreeStyle Libre –laite. Flash-sensorointi eli ”jatkuva pyyhkäisykudosglukoosinseuranta” asettuu perinteisten glukoosisensorien ja sormenpäämittausten välimaastoon. Menetelmässä ihonalaiskudokseen, esimerkiksi olkavarteen tai reiteen, asennetaan kudostestien glukoosipitoisuutta mittaava sensori. Flash-sensori ei vaadi kalibrointia sormenpäämittauksilla, ja se on osoitettu vastaavan tarkkuudeltaan muita sensoreita (Bailey ym. 2015). Kudostestien glukoosipitoisuus luetaan langattomasti lukulaitteella tai älypuhelimella, joka vie tietoa sensorin lähelle. Yksi pyyhkäisy antaa ajankohtaisen tiedon glukoosipitoisuudesta, sekä tiedot edellisen kahdeksan tunnin ajalta. Lisäksi näytöllä ilmoitettava nuolensuunta kertoo, mihin suuntaan glukoosiarvot ovat menossa, ja tämän perusteella diabeetikko voi tehdä tilannekohtaisia hoitopäätöksiä kudostestien glukoosipitoisuuden mukaan. (Rönnemaa ym. 2017.)

Flash-sensori mittaa glukoosipitoisuuden minuutin välein, ja kuten kappaleessa 3.2. on esitelty, sen arvot tulevat 10-15 minuuttia verenglukoosiarvoja jäljessä. Flash-sensoroinnissa keskeistä on saada yhtenäinen käyrä mittaustuloksista lukulaitteeseen, ja sensori kerää automaattiset tiedot glukoosiarvoista 15 minuutin välein edeltävän kahdeksan tunnin ajalta. FreeStyle Libre –laite ei lähetä glukoosiarvoja suoraan vastaanottimeen, ja yhtenäisen käyrän ja kattavan datan saamiseksi sensori täytyy skannata lukulaitteella tai älypuhelimella vähintään kahdeksan tunnin välein. (Ilanne-Parikka ym. 2019.) Vuonna 2016 tullut ensimmäinen FreeStyle Libre –laite ei hälyttänyt matalista tai korkeista glukoosipitoisuuksista, vaan sen päälle oli asennettava lisälaitte, jonka avulla voitiin säätää hälytykset hypo- ja hyperglykemiaoista. Vuonna 2020 markkinoille tullessa uusimassa FreeStyle Libre 2 –laitteessa sen sijaan on mahdollisuus asettaa valinnaiset hälytykset liian matalista tai korkeista glukoosiarvoista. (FreeStyle valikoima, www.freestyle.abbott.fi)



Kuva 2. Artikkelista Honkala ym. 2018, FreeStyle Libre –laite. Sensorin pyöreä elektroniikka osa on noin 2 euron kolikon kokoinen ja se sisältää ihonalaiskudokseen asennettavan 5 millimetrin pitkä ohuen filamentin, joka mittaa kudoksen glukoosipitoisuutta. Vieressä nähdään monitori, jossa viimeisen mittauksen glukoosiarvo, kaikista rekisteröidyistä glukoosiarvoista muodostunut käyrä ja glukoosipitoisuuden suunta nuolella osoitettuna.

FreeStyle Libre –laitteen tarkkuus jatkuvassa glukoosiseurannassa on osoittautunut olevan hyvä. MARD-luku esiteltiin aiemmin kappaleessa 3.2, ja flash-sensorin tarkkuuden MARD-luvuksi on saatu 9,5%-11,4% (Ilanne-Parikka ym. 2019). Kuten jo aiemmin mainittiin, niin jatkuvan glukoosiseurannan sensorit täytyy kalibroida tasaisessa vaiheessa sormenpäämittauksella päivittäin niiden tarkkuuden säilyttämiseksi. FreeStyle Libre –laite sen sijaan ei vaadi kalibrointeja sormenpääarvoilla, jotta sen tarkkuus säilyisi. Flash-sensorointi on mahdollistanut

ensimmäistä kertaa glukoosin omaseurannan täysin verettömästi. (Pulkkinen ja Tuomaala 2016.) Kuitenkin glukoosiarvo tulee edelleen tarkistaa sormenpäämittauksella, jos flash-sensori rekisteröi hypoglykeemisen arvon, glukoosiarvon nopean nousun tai laskun tai peräkkäisten arvojen välillä suuren vaihtelun. Lisäksi sormenpäämittaus on aina aiheellinen, kun monitorin rekisteröimä lukema ei ole sopusoinnussa potilaan voinnin kanssa. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Flash-sensorointi on uusimpia innovaatioita jatkuvan glukoosiseurannan ja diabeteksen ei-invasiivisen omaseurannan alueella. Se tarjoaa jälleen uusia mahdollisuuksia diabeteksen hoidossa ja seurannassa sekä helpottaa potilailla tyypin 1 diabeteksen päivittäistä hoitoa.

3.4 Sormenpäämittaus ja uudet glukoosiseurannan menetelmät

Sormenpäämittauksilla ei saada kerättyä samaa määrää informaatiota kuin jatkuvalla glukoosiseurannalla, eikä mittauksia näin ollen pystytä hyödyntämään niin hyvin hoitotavoitteiden asettamisessa uusien muuttujien avulla. Muun muassa arviota ajasta glukoositavoitteessa (TIR) ei voida luotettavasti arvioida sormenpäämittauksilla tehdyistä omamittauksista (Koistinen ja Cederberg-Tamminen 2019). Uudemmat menetelmät tarjoavatkin enemmän materiaalia niin diabeetikolle kuin hoitohenkilökunnalle glukoositasapainon seuraamiseen ja tätä kautta hoitotasapainon parantamiseen. Sormenpäämittaus jääkin toiselle sijalle hyvän hoitotasapainon saavuttamisessa ja hoitoon tyytyväisyydessä. Jatkuvan glukoosiseurannan on osoitettu olevan yhteydessä parempaan hoitotasapainoon ja matalampaan HbA1c-arvoon kaikissa ikäryhmissä sormenpää mittaamiseen verrattuna (Langendam 2012). Karkeasti arvioituna tyypin 1 diabeetikoilla, jotka ovat monipistoshoidossa, jatkuva glukoosiseuranta laskee HbA1c-arvoa noin 0,2 prosenttiyksikköä (Battelino ym. 2012). Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) raportoi vuonna 2009 HbA1c-arvon olevan jopa noin 0,4 prosenttiyksikköä matalampi jatkuvaa glukoosiseurantaa käyttävillä diabeetikoilla verrattuna sormenpäämittauksiin ja -seurantaan (US Food and Drug Administration 2009).

Huolimatta uusista teknologioista glukoosin omaseurannassa, eivät sormenpäämittaukset ole kuitenkaan menettäneet merkitystään. Useat jatkuvan glukoosiseurannan sensorit kalibroidaan edelleen sormenpäämittauksilla. Glukoosiarvo suositellaan tarkastettavaksi sormenpäämittauksilla, jos sensorin monitori rekisteröi hypoglykeemisen arvon, glukoosiarvon nopean nousun tai laskun tai peräkkäisten arvojen välillä suuren vaihtelun. Lisäksi sormenpäämittaus on aina aiheellinen, kun monitorin rekisteröimä lukema ei ole sopusoinnussa

potilaan voinnin kanssa. (Ilanne-Parikka ym. 2019.) Sormenpäämittaus on toistaiseksi myös edullisempi menetelmä verrattuna jatkuvaan glukoosiseurantaan ja flash-sensorointiin (Rönnemaa ym. 2017). Tiiviisti sormenpäämittauksia tehneillä diabeetikoilla (keskimäärin 10 mittausta/vrk) glukoosipitoisuuden seurannan on arvioitu olevan edelleen puolta halvempaa kuin esimerkiksi flash-sensorilla, joka on edullisin jatkuvan glukoosiseurannan sensoreista (Honkasalo ym. 2018). Markkinoilla on useita eri mittareita ja liuskoja ja kotikunta määrittelee hoitovälinejakelussa olevien liuskojen ja mittarien valikoiman. Verenglukoosimittari ja liuskat ovat diabeetikolle maksuttomia ja ne jaetaan hoitoyksiköstä tai välinejakelusta.

3.5 Jatkuvan glukoosiseurannan hyödyt

Jatkuva glukoosiseuranta on tarjonnut uudenlaisen lähestymistavan diabeteksen hoitoon, mitä esiteltiin aiemmin luvussa 2.2. Sen käyttö on viime vuosikymmenenä lisääntynyt ja luotettavaa tietoa sen hyödyistä on julkaistu runsaasti (Pulkkinen ja Tuomaala 2016). Edelleen on tavallista määrittää HbA1c-pitoisuus diabeetikon glukoositasapainoa arvioitaessa (Danne ym. 2017). Mitä korkeampi HbA1c-pitoisuus on, sitä huonompi on potilaan glukoositasapaino ja riski diabeteksen komplikaatioihin tyyppin 1 diabeteksessa (Orchard ym. 2015). HbA1c on muuttujana kuitenkin rajallinen, mistä kliinikon on tärkeä olla tietoinen. Se kertoo keskimääräisestä glukoosipitoisuudesta edeltävän 6-8 viikon aikana, mutta ei anna informaatiota potilaan hypo- tai hyperglykemiassa viettämästä ajasta tai glukoosipitoisuuden vaihtelusta. HbA1c ei kerro nopeista päivittäisistä muutoksista glukoosipitoisuudessa, eikä siitä voida suoraan päätellä, miten hoitoa pitäisi muuttaa. (Danne ym. 2017.) Glukoositason suuri vaihtelu lisää riskiä hyper- ja hypoglykemioihin (Monnier ym. 2017). Lisäksi suurentunut glukoosivaihtelu on yhteydessä vakaviin hypoglykemioihin, lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen ja sen on myös todettu lisäävän diabeteksen elinkomplikaatioiden riskiä (Ceriello ym. 2019).

Jatkuva glukoosiseuranta tarjoaakin uusia keinoja glukoositasapainon arvioimiseen ja hoidon optimoimiseen. Se mahdollistaa diabeteksen hoitotasapainon arvioimisen useamman muuttujan avulla ja laaja-alaisemmin. Näitä muuttujia on esitelty luvussa 2.1. Tänä päivänä hoitotavoitteita määritettäessä asetetaan yhä useammin tavoiteaika, jonka glukoosipitoisuus on tavoitealueella (TIR). Samassa yhteydessä määritetään myös tavoitteet, hypoglykeemiselle (TBR) ja hyperglykeemiselle (TAR) ajalle. TIR ja TBR tavoitteiden saavuttaminen johtaa hyperglykeemisen ajan vähenemiseen, ja toisaalta hyperglykeemisen ajan väheneminen ja hypoglykeemisen ajan minimoiminen kasvattavat luonnollisesti aikaa, jonka glukoosipitoisuus

on tavoitealueella. (Battelino ym. 2019.) Edellä mainittujen muuttujien käyttäminen luotettavasti on mahdollista vain jatkuvaa glukoosiseurantaa tai flash-sensoria käyttävillä potilailla (Koistinen ja Cederberg-Tamminen 2019), Tämä antaa niille johtopäätelmänä etulyöntiaseman sormenpäämittaukseen verrattuna. Vuoden 2017 ATTD konferenssin konsensuspaneeli tunnusti glukoositavoitteessa vietetyn ajan (TIR) glukoositasapainon mittariksi, joka tarjoaa enemmän käyttökelpoista tietoa kuin HbA1c yksinään. Konsensuspaneeli oli yhtä mieltä siitä, että tavoiteprosenttien määrittäminen normo-, hypo- ja hyperglykeemiselle ajalle, ja kyky säätää tätä aluetta diabeetikon erityistarpeet huomioon ottaen, helpottaa turvallista ja tehokasta hoitopäätösten- ja tavoitteiden asettamista. (Battelino ym. 2019.)

Glukoosisensorin keräämästä tiedosta voidaankin arvioida potilaan hypo- ja hyperglykeemista aikaa ja glukoositason vaihtelua päivittäin. Kattavamman tiedon perusteella saadaan kokonaisvaltaisempi kuva potilaan glukoositasapainosta, voidaan tehdä kohdennettuja hoitomuutoksia ja parantaa tämän pohjalta hoitotasapainoa. Jatkuvan glukoosiseurannan onkin osoitettu vähentävän glukoositason vaihtelua ja kasvattavan prosentuaalista osuutta, jossa potilaan verengluukoosi on tavoitetasolla. (Slattery ja Choudhary 2017, Reddy ym. 2015.) Jatkuvassa glukoosiseurannassa diabeetikkojen normoglykeeminen aika on merkittävästi lisääntynyt ja vastaavasti hypoglykeeminen aika vähentynyt sensoroinnin aikana (Battelino ym. 2011). Edellä mainitun lisäksi jatkuvan glukoosiseurannan on useissa tutkimuksissa osoitettu parantavan hoitotasapainoa laskemalla HbA1c-arvoa insuliinihoitoisilla tyyppin 1 diabeetikoilla (Langendam ym. 2012).

Tyyppin 1 diabeetikoilla hypoglykemia lisäävät riskiä kokonaiskuolleisuuteen ja pitkäaikaiskomplikaatioihin, ja etenkin silloin kun hypoglykemian tunnistaminen on heikentynyt (Reddy ym. 2015). Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF 2009) raportoi, että heidän tutkimuksensa osoittivat jatkuvan glukoosiseurannan laskevan HbA1c-arvoa, mutta tiukemmasta hoitotasapainosta huolimatta vähentävän myös hypoglykeemista aikaa ja hypoglykemioita. Lisäksi CGM-laitteilla on todettu olevan suotuisa vaikutus hypoglykemian pelkoon henkilöillä, joilla on suurentunut riski hypoglykemioihin tai heikentynyt hypoglykemian tunnistaminen. Heikentynyt hypoglykemian tunnistaminen on yksi suurimmista esteistä optimaaliselle glukoositasapainon hallinnalle, sillä hypoglykemian pelossa potilaat voivat suosia korkeampaa verengluukoositasoa. Kansainväliset suositukset tukevat CGM-laitteiden käyttöä tyyppin 1 diabeetikoilla, jotka ovat suuressa hypoglykemian riskissä. (Reddy ym. 2015.)

Jatkuvan glukoosiseurannan aikana potilaat tarkistavat glukoosiarvojaan useammin kuin sormenpäämittauksilla (Slattery ja Choudhary 2017). Kun arvoja tarkistetaan useammin, saadaan enemmän dataa glukoosipitoisuuksista ja sen ilmiöistä. Glukoosipitoisuuden ilmiöitä voi olla esimerkiksi ruokailujen jälkeiset verenglukoosiipiketit, yölliset hypoglykemit tai aamuyön ilmiöt. (Kaufman ym. 2001.) CGM-laitteen keräämästä datasta taas voidaan muodostaa kaavioita ja trendejä glukoosipitoisuuden suhteen, mikä auttaa niin hoitohenkilökuntaa kuin diabeetikkoja verenglukoositason optimoimisessa. Sensorit myös näyttävät ajantasaisesti suunnan, johon potilaan glukoosipitoisuus on menossa, jolloin potilaat voivat välittömästi puuttua ja ohjata diabeteksen hoitoaan (Pettus ja Edelman 2016). Verenglukoosi voi muuttua joskus nopeasti fyysisen aktiivisuuden tai stressin vaikutuksesta, tai esimerkiksi jos diabeetikko on laskenut hiilihydraattien määrän väärin. CGM-laitteet voidaan säätää hälyttämään hypo- tai hyperglykemioista sekä nopeista glukoosipitoisuuden vaihteluista, ja etenkin tieto mahdollisesta hypoglykemiasta on erityisen tärkeä diabeetikolle. (Slattery ja Choudhary 2017.)

Jatkuvan glukoosiseurannan hyödyt saavutetaan, kun CGM-laitetta käytetään aktiivisesti ja hoidon komplianssi on korkea. Vuoden 2008 satunnaistetussa vertailukokeessa raportoitiin, että hoidon komplianssin kasvaessa 10 %, suurenee 41 % potilaan todennäköisyys sille, että HbA1c-arvo pienenee 0,5 prosenttiyksikköä (Hirsch ym. 2008). Jatkuvan glukoosiseurannan potentiaalista huolimatta kliininen hyöty HbA1c pienenemisessä ja hypoglykemioiden estämisessä voi jäädä saavuttamatta, jos potilaan sitoutuminen laitteen käyttämiseen on huono. Jatkuvan glukoosiseurannan hyötyjen saavuttamisen merkittävä este onkin potilaiden huono komplianssi hoidon suhteen. (Slattery ja Choudhary 2017.) Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että jatkuva glukoosiseuranta yli 70% ajasta, on yhteydessä potilaiden saamaan hyötyyn ja merkittävään HbA1c laskuun kaikissa ikäryhmissä (O'Connell ym. 2009, Bergenstal ym. 2010, Juvenile Diabetes Research Foundation 2010). Diabeetikon täytyy sitoutua laitteen käyttöön ja osata muuttaa hoitoaan ja toimintaansa CGM-laitteen tarjoaman tiedon pohjalta, jotta jatkuvan glukoosiseurannan hyöty hoitotasapainon parantamisessa ja hypoglykemioiden ehkäisemisessä voidaan saavuttaa.

Sen lisäksi, että jatkuva glukoosiseuranta parantaa merkittävästi potilaiden hoitotasapainoa ja vähentää hypoglykemioita, niin CGM-laitteita käyttävät diabeetikot ovat ilmoittaneet elämänlaatunsa paremmaksi ja hypoglykemian pelkonsa vähentyneeksi (Beck ym. 2010). Tämä osoitettiin myös vuoden 2017 GOLD-tutkimuksessa, jossa diabeetikoiden elämänlaatu ja hoitotytyväisyys paranivat tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi samalla, kun

heidän hypoglykemian pelkonsa väheni (Lind ym. 2017). Jatkuva glukoosiseuranta tarjoaa siis uusia muuttujia glukoositasapainon arvioimiseen ja hoidon optimoimiseen ja sen on osoitettu merkittävästi parantavan diabeteksen hoitotasapainoa ja diabeetikkojen elämänlaatua (Battelino ym. 2019, Beck ym. 2019). Diabeetikolle jatkuva glukoosiseuranta tarjoaa päivittäin mahdollisuuden saada välitöntä palautetta senhetkisistä glukoositasoista, jolloin hoitoratkaisut voidaan tehdä ”tässä ja nyt” (Rönnemaa ym. 2017). Sen lisäksi, että diabeetikko voi optimoida insuliinihoidon, ruokailun ja liikunnan, niin potilaalla on mahdollisuus reagoida välittömästi hypo- ja hyperglykeemisiin glukoosiarvoihin (Battelino ym. 2019).

3.6 Flash-sensori monitoroinnin hyödyt

Glukoosipitoisuuden omaseuranta ja insuliinihoidon säätäminen omaseurantatulosten perusteella on diabeteksen hyvän hoitotasapainon keskeinen tekijä. Ne vähentävät diabeteksen riskejä ja komplikaatioita sekä lyhyellä, että pitkällä aikavälillä. (Pulkkinen ja Tuomaala 2016.) Vastikään diagnosoidut tyypin 1 diabeetikot ja pitkään diabetesta sairastaneet potilaat ovat kuitenkin raportoineen omaseurannan ja päivittäisten mittausten lisäävän stressiä ja heikentävän elämänlaatua. Väsyminen omaseurantaan ja sormenpäämittauksiin liittyvä neulojen, veren ja kivun pelko johtaa päivittäin tehtävien mittausten vähenemiseen ja on yksi tärkeimmistä esteistä hyvän hoitotasapainon saavuttamiseen. (Al Haeyk ym. 2017.)

Pitkäkestoisen sensoroinnin on raportoitu laskevan HbA1c-arvoa ja parantavan hoitotasapainoa, ja HbA1c-muutos on ollut sitä suurempi mitä suuremman osan ajasta laite on ollut käytössä (Deiss ym. 2006). Kun tarkastellaan flash-sensorointia, niin karkeasti arvioituna monipistohoitopotilailla HbA1c pienenee flash-sensoroinnin ansiosta noin 0,2 prosenttiyksikköä ja insuliinipumppuhoitoisilla noin 0,2-0,4 prosenttiyksikköä (Racciah ym. 2009, Battelino ym. 2012). Vuonna 2020 julkaistussa laajassa meta-analyysissä tarkasteltiin HbA1c-muutosta flash-sensoria käyttävillä diabeetikoilla. Tuloksena raportoitiin, että tyypin 1 diabeetikoilla, jotka käyttivät flash-sensoria, HbA1c pieneni merkittävästi ensimmäisen kahden kuukauden aikana, ja tämän jälkeen HbA1c laski tasaisesti aina 12 kuukauteen saakka. Meta-analyysin tulokset vahvistavat, että flash-sensorin käyttö osana diabeteksen hoitoa, johtaa merkittävään ja jatkuvaan HbA1c pienenemiseen tyypin 1 diabeetikoilla. (Evans ym. 2020.)

Yhtä lailla kuin jatkuvassa glukoosiseurannassa, myös flash-sensoria käyttävät tyypin 1 diabeetikot mittaavat glukoosipitoisuutta useammin kuin sormenpäämittauksella. Vuoden 2016

IMPACT tutkimuksessa todettiin, että flash-sensoria käyttävät diabeetikot mittasivat jopa kolme kertaa enemmän glukoosiarvoja kuin sormenpäämittausta käyttävät. (Slattery ja Choudhary 2017.) FreeStyle Libre –laitteen on osoitettu kliinisesti vähentäneen hypoglykemiaa sormenpäämittaukseen verrattuna (Al Haeyk 2017). Flash-sensoroinnilla potilaan viettämä aika hypoglykeemisellä alueella on vähentynyt 38 % ja myös hypoglykeeminen aika yöaikaan on vähentynyt 40 %. IMPACT tutkimus ja vuoden 2016 REPLACE tutkimus ovat lisäksi osoittaneet verengluukoosipitoisuuden vaihtelun vähentyneen tyypin 1 diabeetikoilla flash-sensorin käytön aikana. (Bolinder ym. 2016.) Vastaavia tuloksia on julkaistu myös tämän jälkeen. Vuoden 2019 systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa yhdistettiin kuusi kattavaa julkaisua, ja sen lopputuloksena raportoitiin, että flash-sensori vähensi tilastollisesti merkitsevästi sekä hypoglykeemista, että hyperglykeemista aikaa tyypin 1 diabeetikoilla verrattuna sormenpääseurantaan. Sen lisäksi hypoglykeemiset tapahtumat vähenivät flash-sensoroinnin aikana. (Ont Health Technol Assess Ser. 2019.) Tyypin 1 diabeetikkojen elämänlaadun kannalta on myös merkittävää, että flash-sensoroinnilla potilaiden hypoglykemian pelon on raportoitu merkittävästi vähentyneen (Al Hayek ym. 2017).

Paremmen hoitotasapainon ohella tyypin 1 diabeetikkojen elämänlaatu ja tyytyväisyys hoitoon on kasvanut flash-sensoroinnin aikana (Al Hayek ym. 2017, Mitsuishi ym. 2018). Rouhard ym. (2020) raportoi tutkimuksessaan, että flash-sensoria käyttäneet diabeetikot ilmoittivat elämänlaatunsa paremmaksi ja mukavuuden sekä tyytyväisyyden hoitoon lisääntyneen 18 kuukauden seurantatutkimuksen aikana. Vuoden 2019 systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa tutkimusryhmä haastatteli myös aikuisia diabeetikkoja ja diabetesta sairastavien lasten vanhempia flash-glukoosiseurannan potentiaalisen arvon tulkitsemiseksi. Haastatteluun osallistuneet diabeetikot ja diabetesta sairastavien lasten vanhemmat kertoivat positiivisia kokemuksia flash-glukoosiseurannasta, ja uskoivat flash-sensoroinnin auttaneen heitä hallitsemaan verengluukoositasoja, mikä johti fyysisiin, sosiaalisiin ja emotionaalisiin hyötyihin. (Ont Health Technol Assess Ser. 2019.)

Edellä mainitut ja vuoden 2020 meta-analyysi osoittavat selvästi, että flash-glukoosiseurannalla on positiivinen vaikutus glukoositasapainon hallintaan. Se rajoittaa tilastollisesti merkitsevästi glukoosin vaihtelua, vähentää hypoglykemioita, kasvattaa aikaa, jonka glukoosipitoisuus on tavoitealueella ja parantaa pitkäaikaista verengluukoositasapainoa HbA1c-arvolla mitattuna (Evans ym. 2020). Tilastollisesti merkitsevän ja kliinisesti merkittävän parantuneen hoitotasapainon ohella, flash-glukoosiseuranta parantaa potilaiden elämänlaatua, vähentää

hypoglykemian pelkoa ja lisää tyytyväisyyttä diabetekseen hoitoon vähentäen omaseurannasta koituvaa päivittäistä hoitoväsymystä (Battelino ym. 2019, Rouhard ym. 2020, Al Hayek ym. 2017).

3.7 Jatkuvan glukoosiseurannan haitat

Jatkuvan glukoosiseurannan haitat ovat sekä GSM-laitteilla, että flash-sensoreilla trandermaalisten sensoreiden aiheuttamat iho-oireet. Glukoosisensorien liima-aineena käytetyistä ainesosista isobornyyliakrylaatin, etyyliisanoakrylaatin, kolofoniumin ja N,M-dimetyyliakryyliamidin on raportoitu aiheuttavan allergista kokekusihiottumaa sensorin kiinnittymiskohtaan. (Hyry ym. 2019.) Vuonna 2019 Helsingin ja Turun yliopistolliset sairaalat yhteistyössä tutkivat kosketusallergian esiintymistä flash-sensorin (FreeStyle Libre) ja CGM-laitteen (Enlite) käytön aikana. Tutkimukseen osallistui 70 potilasta, joilla epäiltiin kosketusallergiaa glukoosisensoreista. Allergian selvittelyssä potilaille tehtiin alkutilanteessa epikutaanitesti. Freestyle Libre –laitetta käyttävillä potilailla 51 %:lla testattiin positiivinen allerginen reaktio isobornyyliakrylaatille, ja Enlite –sensoria käyttävistä potilaista viidellä seitsemästä saatiin positiivinen tulos ihotestissä kolofoniumille tai sen johdannaiselle. Tutkimuksen aikana vain pieni osa positiiviseksi testatuista potilaista pystyi jatkamaan glukoosisensorin käyttöä, jonka liima-aineelle heillä oli todettu kosketusallergia. Loppupäätelmänä tutkimus suosittelee epikutaanitestiä potilaille, kenellä on ollut vaikeuksia löytää sopivaa glukoosisensoria iho-oireiden vuoksi. Kaiken kaikkiaan glukoosisensorin liima-aineesta aiheutuvan kosketusallergian esiintyvyydeksi arvioidaan 0,7 % FreeStyle Libre –laitteella ja 0,8 % CGM-laitteella (Enlite). (Hyry ym. 2019.) Esiintyvyyden arvioidaan kuitenkin olevan todellisuudessa paljon suurempi ja esimerkiksi Tanskassa 35% glukoosisensoreiden käyttäjistä on raportoinut iho-ongelmia glukoosisensoriin liittyen (Berg ym. 2018).

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä on tarkasteltu kevään ja kesän 2016 aikana flash-sensorilaitteen (FreeStyle Libre, Abbot Oy) kokeilukäyttöä kuudessa keskus- tai yliopistosairaalassa (TYKS, HYKS, TAYS, SATKS, KSKS, SEKS). Kokeilukäyttöön osallistui 52 potilasta 12 viikon ajan aikuisten diabetespoliklinikalla. Laitteen valmistaja kustansi lukulaitteet ja sensorit 4 viikon ajaksi ja sairaalat loppuajaksi. Tarkoituksena oli tutkia flash-sensorin käytön vaikutusta glukoositasapainoon (HbA1c) ja yöllisiin hypoglykemioihin. Kokeilujakson aikana haluttiin löytää potilaat, jotka mahdollisesti hyötyisivät laitteen käytöstä.

4.1 Potilasvalinta

Alkuperäisen suunnitelman mukaan tutkittavan kriteerit olivat: 1) potilas on yli 18-vuotias, 2) potilas ei ole raskaana, 3) potilas on sairastanut tyyppin 1 diabetesta (T1DM) yli kuusi kuukautta, 4) potilaalla on käytössä monipistohoito ja 5) potilas ei käytä sensoroivaa insuliinipumppua.

Tutkimukseen osallistui 52 tyyppin 1 diabeetikkoa, joista 28 oli miehiä ja 24 naisia. Kukaan potilaista ei ollut raskaana ja kaikilla oli ollut T1DM yli vuoden. 41 potilaalla oli käytössä monipistohoito ja 11 käytti insuliinipumppua. Kolme potilasta oli alle 18 vuotta, kaikki Tampereen yliopistollisesta keskussairaalasta. Tutkimuksen potilaista vajaalla puolella oli erityinen syy flash-sensorin kokeiluun. Näitä olivat muun muassa sormenpääongelmat, näkövamma, sormien amputaatio, tulossa oleva ohjelmoitu haima-munuaissiirto, likainen työ tai vuorotyö, käsिमurtuma ja urheilu. Tutkimuksessa huomio kiinnittyi erityisesti potilaisiin, joiden HbA1c oli < 7,5% ja joilla oli ollut vähintään kaksi yöllistä hypoglykemiaa kuukaudessa (n=8) ja potilaisiin, joiden HbA1c –taso oli korkea 8,5-11,0% (n=24).

4.2 Strukturoitu kyselylomake

Kokeilujakson aikana potilaat olivat tavallisessa poliklinikkaseurannassa. Kokeilukäytön alkutilanteessa ja lopputilanteessa diabeteshoitajat täyttivät yhdessä potilaiden kanssa strukturoidun kyselylomakkeen, jonka pohjalta tutkimuksen aineisto on kerätty. (Liite 1)

5. TULOKSET

Flash-sensorin kokeilukäyttöön osallistuneista tyyppin 1 diabeetikosta yksi ei käyttänyt ollenkaan flash-sensoria, yksi käytti viikon, kaksi käytti 2 viikkoa ja yksi 7 viikkoa. Tutkimuksen muut 47 potilasta käyttivät laitetta 12-16 viikkoa. Tässä työssä kaikki potilaat sisältyvät tuloksiin ja mainittakoon, etteivät naisten ja miesten tulokset eronneet toisistaan. Tutkimuksen tulokset analysoitiin kahteen artikkeliin, joista toinen julkaistiin Suomen Lääkärilehdessä ja toinen Diabetes ja lääkäri –lehdessä. Tässä osiossa esitellään näissä artikkeleissa raportoidut tulokset ja seuraavassa luvussa päätelmät tulosten pohjalta.

Kaikkien potilaiden HbA1c-keskiarvo alussa oli 8,78 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 8,26 % ($p=0.00003$). Turun 10 potilaan HbA1c-keskiarvo alussa oli 8,40 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 7,46 % ($p=0,003$). Porin 10 potilaan HbA1c-keskiarvo alussa oli 8,29 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 7,62 % ($p=0,002$). Muiden kaupunkien kohdalla muutokset pitkäaikaisverensokerin alku- ja loppuarvoissa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. (Taulukko 2.) Potilaiden sormenpäätä tekemät verengluukoosimittaukset vähenivät 4,9:stä 0,8:aan vuorokaudessa ($p < 0,001$) ja sormenpäämittausten määrä alkutilanteessa oli selvästi yhteydessä kokeilujakson aikana tehtyjen flash-mittausten määrään ($p < 0,001$).

Aineistossa potilaat jaettiin kuuteen ryhmään sen perusteella, mikä HbA1c-taso oli alkutilanteessa. Ryhmät olivat seuraavat: 1) HbA1c $< 7,5$ % ($n=11$), 2) HbA1c 7,5-8,0 % ($n=10$), 3) HbA1c 8,1-9,0 % ($n=12$), 4) HbA1c 9,1-10,0 % ($n=10$), 5) HbA1c $> 10,0$ % ($n=9$) ja 6) HbA1c 8,5-11,0 % ($n=23$). Ryhmässä 3, 4 ja 6 todettiin tilastollisesti merkitsevä verengluukoositason lasku kokeilukäytön aikana. Ryhmässä 3 HbA1c-keskiarvo alussa oli 8,53 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 7,9 %. Näillä potilailla glukoositaso laski 0,63 prosenttiyksikköä ($p=0,015$). Ryhmässä 4 HbA1c-keskiarvo alussa oli 9,58 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 8,68 %. Tässä ryhmässä HbA1c laski keskimäärin 0,9 prosenttiyksikköä ($p=0,003$) ja muutos oli suurin. Ryhmässä 6 HbA1c-keskiarvo alussa oli 9,48 % ja HbA1c-keskiarvo lopussa 8,71 %. Ryhmän 6 potilailla HbA1c pieneni 0,77 prosenttiyksikköä ($p=0,00005$). Jos HbA1c oli alussa $< 7,5$ % tai > 10 %, muutos ei ollut merkitsevä. Kaikilla potilailla HbA1c pieneni keskimäärin 0,51 prosenttiyksikköä. (Taulukko 3.)

Taulukko 2. HbA1c-keskiarvo kokeilujakson alussa ja lopussa paikkakunnittain.

	Lukumäärä (n)	HbA1c alussa (%)	HbA1c lopussa (%)	Pari-t-testin p-arvo
Kaikki	52	8,78	8,26	0,00003
Turku	10	8,40	7,46	0,003
Helsinki	9	9,02	8,82	0,55
Pori	10	8,29	7,62	0,002
Tampere	10	9,86	9,63	0,25
Jyväskylä	10	8,38	7,84	0,16
Seinäjoki	3	8,77	8,17	0,43

Aineistossa tarkasteltiin myös yöllisten hypoglykemioiden esiintymistä kuukauden aikana, ja muutosta yöllisten hypoglykemioiden määrässä edellä mainituissa ryhmissä. Ryhmässä 1 yölliset hypoglykemiat näyttivät vähentyvän eli jos HbA1c oli $< 7,5$ %. Muissa ryhmissä yöllisiä hypoglykemioita esiintyi sen sijaan enemmän kokeilukäytön aikana. Kaikilla potilailla yöllisten hypoglykemioiden määrä näyttikin lisääntyvän, mutta muutos oli tilastollisesti merkitsevä vain ryhmässä 3. Ryhmän 3 potilailla yöllisiä hypoglykemioita esiintyi seurannan alussa keskimäärin 3,5 kertaa kuukaudessa ja seurannan lopussa 6,4 kertaa kuukaudessa ($p=0,032$). (Taulukko 4.)

Yöllisiä hypoglykemioita ja niiden muutosta tarkasteltiin myös sen perusteella, kuinka monta yöllistä hypoglykemiakohtausta potilailla oli esiintynyt alkutilanteessa edeltävänä kuukautena. Tämän perusteella potilaan jaettiin kolmeen luokkaan seuraavasti: 1) potilaalla yöllisiä hypoglykemioita < 2 /kk ($n=25$), 2) potilaalla yöllisiä hypoglykemioita ≥ 2 /kk ($n=27$) ja 3) potilaalla yöllisiä hypoglykemioita > 4 /kk ($n=10$). Luokassa 1 yöllisiä hypoglykemioita, yöhypoja, esiintyi seurannan alussa 0,5 kertaa/kk ja seurannan lopussa 3,0 kertaa/kk ($p=0,002$). Luokan 3 potilailla yöhypoja esiintyi seurannan alussa 9,2 kertaa/kk ja lopussa 6,3 kertaa/kk ($p=0,054$). Luokassa 2 yöhyöjen esiintymisen muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Suhteutettuna alkutilanteeseen yöllisten hypoglykemioiden määrä siis lisääntyi, jos niitä oli ollut alussa 0-1 kertaa/kk ja väheni, jos niitä oli esiintynyt alussa > 4 kertaa/kk. Yöhypojen määrä näytti pysyvän ennallaan, jos niitä oli alussa esiintynyt 2-4 kertaa/kk. Potilailla, joiden HbA1c-arvo oli $< 7,5$ % ja yöhypoglykemioita oli ollut alussa vähintään 2 kertaa/kk, heillä yöllisten hypoglykemioiden määrä väheni 43 %. (Taulukko 5.)

Taulukko 3. HbA1c-muutos kokeilujakson aikana alkutilanteen HbA1c-keskiarvon mukaisissa ryhmissä.

HbA1c-keskiarvo alkutilanteessa (%)	Potilaita	HbA1c alussa (%)	HbA1c lopussa (%)	HbA1c-muutos (%-yks.)	Pari-t-testin p-arvo
Kaikki	52	8,78	8,26	-0,51	0,00003
< 7,5 %	11	6,95	6,85	-0,11	0,25
7,5-8,0 %	10	7,80	7,34	-0,46	0,076
8,1-9,0 %	12	8,54	7,90	-0,55	0,015
9,1-10,0 %	10	9,58	8,68	-0,90	0,003
> 10,0%	9	11,57	11,01	-0,56	0,26
8,5-11,0%	23	9,48	8,71	-0,77	0,00005

Flash-mittausten määrä oli yhteydessä HbA1c-muutokseen. Potilaat jotka tekivät mittauksia 11-15 krt/vrk, heillä HbA1c laski eniten. Sen sijaan vähemmän kuin 7 mittausta/vrk tehneillä HbA1c ei pienentynyt lainkaan. Yli 16 mittausta/vrk tehneillä potilailla HbA1c parani kokeilujakson aikana, mutta runsas mittaaminen ei tuonut lisätua HbA1c pienenemisessä. (Taulukko 6.) Flash-mittauksia tarkasteltaessa iällä huomattiin olevan merkitystä mittausten määrään. Alle 20 –vuotiaat tekivät 5,7 mittausta/vrk, kun taas tätä vanhemmat mittasivat 13,7 kertaa/vrk ($p=0,003$). Kokonaisuudessaan vanhemmat siis mittasivat yli kaksi kertaa enemmän kuin nuoremmat. Ikä oli myös yhteydessä potilaiden HbA1c-tasoon alkutilanteessa ja alle 20 –vuotiaat olivat lähtötilanteessa huonommassa hoitotasapainossa kuin vanhemmat. Heillä HbA1c parani vanhempaa ikäluokkaa vähemmän, ja HbA1c pieneni merkitsevästi vain yli 20 –vuotiailla. (Taulukko 6.)

Kokeilujaksona aikana kerättiin systemaattisesti tietoa flash-sensorin mahdollisesti aiheuttamista iho-oireista. Yhteensä 17 potilasta (32%) sai ainakin kerran jonkin iho-oireen sensorista kokeilukäytön aikana. Oireet olivat pääsääntöisesti kutiamista ja ihon punoitusta. Yhdellä potilaalla irtosi ihon pintaepiteeliä sensorin vaihdon yhteydessä ja kahdella potilaalla havaittiin ihoinfektio, ja toisen heistä oli vaihdettava sensori sen vuoksi. Neljältä potilaalta irtosi ensimmäinen sensori ja yhdellä heistä myös myöhemmät sensorit sen jälkeen, ja hän lopetti laitteen käytön. Yksikään potilaista ei kuitenkaan joutunut keskeyttämään flash-sensorin käyttöä iho-oireen seurauksena.

Taulukko 4. Yölliset hypoglykemia- ja muutokset kuukauden aikana ja muutokset niiden määrässä alkutilanteen HbA1c-keskiarvon mukaisissa ryhmissä.

HbA1c-keskiarvo alkutilanteessa (%)	Potilaita	Yölliset hypoglykemia-tilaukset	Yölliset hypoglykemia-tilaukset lopussa	Yöllisten hypoglykemioiden muutos	Pari-t-testin p-arvo
Kaikki	52	3,1	3,9	0,8	0,20
< 7,5 %	11	6,0	4,2	-1,7	0,26
7,5-8,0 %	10	2,0	3,1	+1,2	0,18
8,1-9,0 %	12	3,5	6,4	+2,9	0,032
9,1-10,0 %	10	2,5	3,4	+0,9	0,59
> 10,0 %	9	1,3	1,7	+0,4	0,75
8,5-11,0 %	23	2,8	3,9	+1,0	0,28

Taulukko 5. Yölliset hypoglykemia- ja muutokset kuukauden aikana ja muutokset niiden määrässä. Muutosta on tarkasteltu alkutilanteen yöhypoglykemioiden määrän mukaisissa luokissa.

Yöhypoglykemioita alkutilanteessa	Potilaita	Yöhypot/tilaukset alussa	Yöhypot/tilaukset lopussa	Pari-t-testin p-arvo
Kaikki	52	3,1	3,9	0,20
< 2/tilaukset	25	0,5	3,0	0,002
≥ 2/tilaukset	27	5,6	4,8	0,32
> 4/tilaukset	10	9,2	6,3	0,054
≥ 2/tilaukset ja HbA1c < 7,5 %	8	7,9	4,5	0,054

Taulukko 6. HbA1c-muutos tarkasteltuna flash-mittausten määrän ja iän suhteen. 11-15 mittausta/vrk tehneillä HbA1c muutos oli suurin ja alle 7 mittausta/vrk tehneillä HbA1c ei laskenut ollenkaan. Alle 20 –vuotiaat mittasivat tilastollisesti vanhempia potilaita vähemmän.

Flash-mittauksia/vrk	Potilailta	HbA1c alussa (%)	HbA1c lopussa (%)	HbA1c-muutos (%-yks.)	Pari-t-testin p-arvo
< 7	14	9,99	9,86	-0,06	0,56
7-10	11	8,62	8,14	-0,48	0,015
11-15	15	8,24	7,32	-0,92	< 0,001
≥ 16	12	8,22	7,68	-0,53	0,09
Ikä					HbA1c-muutoksen merkitsevyys
≤ 20 vuotta	10	10,47	10,16	-0,31	p=0,26
> 20 vuotta	42	8,38	7,80	-0,58	p < 0,001
Iän merkitsevyys		p < 0,001	p < 0,001	p=0,36	

6. PÄÄTELMÄT

Flash-sensorin kokeilukäytön aikana tutkimuksen diabeetikkojen HbA1c-arvo parani tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi. Tärkeää flash-sensorin vaikuttavuudelle on, että potilas teki riittävästi mittauksia päivässä. Potilailla, jotka tekivät 11-15 mittausta/vrk HbA1c pieneni miltei prosenttiyksikön (0,92 prosenttiyksikköä), ja vastaavasti alle 7 mittausta/vrk tehneillä HbA1c ei laskenut ollenkaan. Yöllisten hypoglykemioiden määrä väheni potilailla, joilla niitä oli alussa enemmän kuin 4/kk ja potilailla, joiden HbA1c-arvo oli < 7,5 % ja yöhypoglykemioita oli ollut alussa vähintään 2 kertaa/kk. Kokeilujakson aikana flash-sensorointi siis vähensi yöhypoglykemioita potilailla, joiden hoitotasapaino oli tiukka tai yöllisiä hypoglykemioita oli esiintynyt alkutilanteessa runsaasti. Tiukka hoitotasapaino voi altistaa yöllisille hypoglykemioille, joten etenkin yöhypoglykemioiden suhteen riskissä olevat diabeetikot ja yöllisistä hypoglykemioista kärsivät potilaat hyötyivät flash-sensoroinnista yöllisten hypoglykemioiden vähentyessä. Aineistossa nähtävä yöhypoglykemioiden määrän viitteellinen nousu selittynee oireettomien lievien hypoglykemioiden tarkemmalla rekisteröitymisellä. Satunnaisia verengluukoosin yömittauksia tehtiin flash-sensorilla enemmän kuin ennen laitekokeilua sormenpäämittauksia käytettäessä. Kaiken kaikkiaan sormenpäämittaukset vähenivät tutkimuksen kokeilujakson aikana.

Tutkimuksen datassa on nähtävillä, että flash-mittausten määrä korreloi käänteisesti alkutilanteeseen. Toisin sanoen ne, joilla oli alussa ja seurannan aikana korkeampi HbA1c, tekivät flash-mittauksia vähemmän kuin paremmassa hoitotasapainossa olevat. Kuten jo aiemmin osoitettiin, niin mittauskertojen määrä vaikutti tilastollisesti merkitsevästi HbA1c pienenemiseen. Näin ollen alkutilanteessa huonommassa hoitotasapainossa olevat potilaat eivät saavuttaneet maksimaalista hyötyä flash-sensoroinnista, heidän motivaationsa laitteen käyttöön ja mittauksiin ollessa jo lähtötilanteessa huonompi.

Alle 20 –vuotiaat nuoret tekivät mittauksia kaksi kertaa vähemmän kuin vanhempi ikäluokka ja heidän HbA1c-keskiarvonsa oli alkutilanteessa korkeampi kuin vanhemmilla. Vaikka huonommassa hoitotasapainossa olevat nuoret, joiden hoitomotivaatio oli alun alkaen heikompi, tekivät flash-mittauksia vähemmän, niin heidän HbA1c-tasonsa laski tutkimuksen aikana. Tämä selittyy sillä, että kun nuoret olivat lähtötilanteessa huonommassa hoitotasapainossa, niin heidän suuremmassa HbA1c-arvossaan oli enemmän varaa laskea. Sen sijaan vanhemmalla ikäluokalla, joka teki mittauksia enemmän, oli jo hoidon alussa matalampi HbA1c-taso, joten heillä ei ollut

yhtä paljon varaa laskea tätä pienemmäksi. Kuitenkin HbA1c laski tilastollisesti merkitsevästi vain vanhemmalla ikäluokalla.

Kokeilujakson aikana flash-glukoosimittauslaite korvasi verengluukoosin sormenpäämittaukset käytännössä kokonaan. Merkittävimmät haittavaikutukset sensorista olivat lievät iho-oireet, joita esiintyi kolmasosalla potilaista. Lievistä iho-oireista ja sensorien irtoamisesta huolimatta kukaan potilaista ei kuitenkaan lopettanut sensorin käyttöä kokeilujakson aikana. Aineiston perusteella laite näyttää sopivan etenkin epätyytyttävässä ja erittäin huonossa hoitotasapainossa oleville potilaille, jotka ovat motivoituneita tekemään tarpeeksi paljon mittauksia ja osaavat tehdä hoitopäätöksiä mittausten pohjalta. Tutkimuksessa flash-mittaukset hyödyttivät erittäin huonossakin hoitotasapainossa olevia tyyppin 1 diabeetikkoja (HbA1c > 10 %), kun he tekivät mittauksia vähintään 10 kertaa/vrk.

Luonnollisesti flash-sensoroinnista hyötyvä ne potilaat, joiden on erityisen syyn vuoksi mahdotonta tai hyvin hankalaa tehdä sormenpäämittauksia. Flash-sensoroinnista saadaan suurin mahdollinen hyöty irti, kun potilasohjaus ja motivointi ovat käyttöönottovaiheessa riittävät. Erityisesti huomiota tulee suunnata huonossa hoitotasapainossa oleviin ja nuoriin, joiden motivaatio itsensä hoitamiseen voi olla jo alkutilanteessa heikompi. Heidät olisi tärkeä motivoida tekemään mittauksia enemmän, jolloin tällä potilasryhmällä voitaisiin nähdä mahdollisesti suurikin parannus HbA1c-tasossa. Keskeistä on myös potilaiden seuranta ja laitteen käyttöä ei olekaan perusteltua jatkaa, jos potilas ei tee riittävästi mittauksia päivässä ja hoitotasapainoa ei näin ollen parane.

LÄHTEET

Al Hayek, AA., Robert, AA., Al Dawish, MA. Evaluation of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on glycemic control, health-related quality of life, and fear of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Clinical Medicine Insights*. 2017;10:1–6.

Battelino, T., Danne, T., Richard, M., ym. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-1603.

Battelino, T., Moshe, P., Bratina, N., ym. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):795-800.

Battelino, T., Conget, I., Olsen, B., ym. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155-62

Bailey, T., Bode, BW., Christiansen, MP., ym. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787-94.

Beck, RW., Bergenstal, RM., Cheng, P., ym. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 13 January 2019.

Beck, RW., Lawrence, JM., ym. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care* 2010;33:2175–2177.

Berg, AK., Nørgaard, K., Thyssen, JP., ym. Skin problems associated with insulin pumps and sensors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:475-482.

Bergenstal, RM., Tamborlane, WV., Ahmann, A., ym. STAR 3 Study Group Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311–320.

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;388:2254–2263.

Ceriello, A., Monnier, L., Owens, D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:221-30.

Continuous Glucose Monitoring Study Group Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. Juvenile Diabetes Research Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1004–1008.

Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., ym. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40:1631-40.

Deiss, D., Bolinder, J., Riveline, JP., ym. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2.

Evans, M., Wehls, Z., Ells, S., ym. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther* 2020 11:83-95.

Flash Glucose Monitoring System for People with Type 1 or Type 2 Diabetes: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2019; 19(8): 1–108.

FreeStyle valikoima. www.freestyle.abbott.fi.

Hirsch, IB., Abelseth, J., Bode, BW., ym. Sensor-augmented insulin pump therapy: Results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2008;5:377-83.

Honkasalo, M., Miettinen, M., Saraheimo, M. Diabetesteknologian käyttö perusterveydenhuollossa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2018;134(22):2245-51.

Hyry, S., Liippo, J., Virtanen, H. Allergic dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. John Wiley & Sons Ltd. 2019;81:161-166.

Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T., ym. Diabetes. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019.

Ilanne-Parikka, P. Tyypin 1 diabetes: hoito. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018. Artikkelin nimi: ykt00557 (023.021). Saatavilla internetissä: www.terveysportti.fi

Insuliinipuutosdiabetes. Käypä hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Kaufman, FR., Gibson, LC., Halvorson, M., ym. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. Diabetes Care 2001;24:2030–2034.

Koistinen, H., Caderberg-Tamminen, H. HbA:n tuolle puolen - aika glukoositavoitteessa ja insuliinipuutosdiabeteksen hoidon optimointi. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim. 2019;135(18):1677-8

Langendam, M., Luijck, YM., Hooft, L., ym. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;1:CD008101

Lemminen, A., Tykkyläinen, M., Laatikainen, A. Self-monitoring induced savings on type 2 diabetes patients' travel and healthcare costs. International Journal of Medicine informatics 115 (2018), 120-127.

Lind, M., Polonsky, W., Hirsch, IB., ym. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. JAMA 2017;317:379-387.

Mitsubishi, S., Nishimura, R., Harashima, SI., ym. The effect of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes. Adv Ther. 2018;35(1):72–80.

Monnier, L., Colette, C., Wojtuszczyńska, A., ym. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832-8.

Männistö, T. 2002. Jatkuvan verengluukoosiseurannan toteuttaminen ja vaikutukset. Turun yliopiston lääketieteellinen tiedekunta 2002. Syventävien opintojen kirjallinen työ.

O'Connell, MA., Donath, S., O'Neal, DN., ym. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257.

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

Pettus, J., Edelman, SV. Use of glucose rate of change arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 diabetes who use continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2016;18 Suppl 2:S234–S242.

Pulkkinen, M., Tuomaala, A-K. Verengluukoosipitoisuuden seuranta vuonna 2016. Kustannus Oy Duodecim 2016. *Duodecim* 2016;132:1899-903.

Raccach, DI., Sulmont, V., Reznik, Y., ym. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32:2245-50.

Reddy, M., Jugnee, N., El Laboudi, A., ym. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK 2015.

Rouhard, S., Buyschaert, M., Alexopoulou, O., ym. Impact of flash glucose monitoring on glycaemic control and quality of life in patients with type 1 diabetes: A 18-month follow-up in real life. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 65-69.

Rönnemaa, T., Järveläinen, H., Nousiainen, E., ym. Suomalaiset koekäyttäjät hyötyivät flash-sensoroinnista. *Diabetes ja lääkäri* 2017;46:8-14

Slattery, D., Choudhary, P. Clinical use of continuous glucose monitoring in Adults with type 1 diabetes. *Diabetes technology&therapeutics* 2017.

The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383pmid:19429875.

US Food, Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention (Draft guidance). US Food and Drug Administration 2009.

Verensokerin mittaaminen kohta kohdalta. Diabetestalo. www.terveyskyla.fi

LIITTEET

Liite 1. Strukturoitu kyselylomake

1/2

Pvm _____

Tämä kysely tehdään ennen FreeStyle Libren käyttöönottoa, tilanne **edeltävän kuukauden** aikana

Sairaala _____, lomakkeen täyttäjä _____

Potilaan nimikirjaimet (etu,suku) _____

Mittarin koodi (SN) _____

Pituus (cm) _____

Paino (kg, 0.1 kg tarkkuudella) _____

Ikä _____

Sairastanut diabetesta _____ vuotta

Insuliinihoito monipistoshoito _____ insuliinipumppu _____

Kokonaisinsuliinimäärä keskimäärin _____ yksikköä vuorokaudessa

Perusins. keskimäärin _____ yksikköä vuorokaudessa

Bolus/ateriains. keskimäärin yhteensä _____ yksikköä vuorokaudessa

Bolus/ateriains. keskimäärin _____ KERTAA vuorokaudessa

HbA1c (aloituspäivänä tai < 2 vko edeltävästi) _____ %

Yölliset hypotapahtumat (oireet tai mitattu < 4 mmol/l) _____ kertaa/edeltävä kuukausi

Verensokerimittauksia sormenpästä keskimäärin _____ kertaa/vrk

Mahdolliset erityisaiheet Libren käyttöön (esim. sormenpäämittaukset ei mahdollisia, mainitse syy miksi)

Täytetään 12 viikkoa FreeStyle Libre verensokerimittausjärjestelmän käytön jälkeen. Tilanne edeltävän kuukauden aikana (paitsi paino ja HbA1c 12 viikon kohdalla).

Täyttöpvm _____

Sairaala _____, lomakkeen täyttäjä _____

Potilaan nimikirjaimet (etunimi,sukunimi) _____

HbA1c 12 vko kohdalla _____ %

Kokonaisinsuliinimäärä _____ yksikköä vuorokaudessa

Perusins. _____ yksikköä vuorokaudessa

Bolus/ateriains. keskimäärin yhteensä _____ yksikköä vuorokaudessa

Bolus/ateriains. keskimäärin _____ KERTAA vuorokaudessa

Paino 12 vko kohdalla _____ kg (0.1 kg tarkkudella)

Yölliset hypotapahtumat (oireet tai mitattu < 4 mmol/l) _____ kertaa/ edeltävä kuukausi

Verensokerimittauksia sormenpästä _____ kertaa/vrk, _____ kertaa/viikko

FreeStyle Libre mittauksia keskimäärin _____ kertaa/vrk

Mahdolliset iho-ongelmat FreestyleLibren käytössä (esim. punotus, ihottuma, kutina, kipu, infektio)
kyllä _____ ei _____

- jos kyllä, niin mikä _____

- jos kyllä, niin oliko sensori vaihdettava iho-ongelman takia ennenaikaisesti kyllä _____ ei _____

- jos kyllä, niin johtiko iho-ongelma laitteen käytön lopettamiseen kyllä _____ ei _____