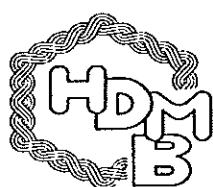


18. simpozij Hrvatskog društva
medicinskih biokemičara
Zagreb, 17.svibnja 2007.

LABORATORIJSKA MEDICINA
TEMELJENA NA DOKAZIMA
- teorija i praksa



Medicina i tehnička: 35. međunarodni sajam medicine, farmacije,
laboratorijske i rehabilitacijske opreme, optike i dentala
Zagreb, 16-19. svibnja 2007.

Značaj znanstvenoistraživačke čestitosti u medicini temeljenoj na dokazima

Lidija Bilić-Zulle

Sažetak predavnja za Simpozij medicinskih biokemičara, Zagreb, svibanj 2007.

Znanost i znanstveni način razmišljanja i rada važan su dio današnje civilizacije. Znanstvena dostignuća temelj su razvoja u svim poljima ljudskoga djelovanja. Prema četiri svoje temeljne vrijednosti znanost je "izvor stvarnoga znanja za čovječanstvo", "dio kulture nekoga naroda", "doprinosi dobrobiti i sigurnosti u svagdašnjem životu" i "ključna je sastavnica obrazovnog sustava" (prema M. Marušić, 2004.). Danas, možda više nego ikad u povijesti, znanstvena istraživanja i izvješća izazivaju pažnju javnosti. Brzi razvoj tehnologije i priopćavanja omogućuju i brzu primjenu znanstvenih otkrića u svakodnevnom životu, što u polju kao što je medicina ima izravan utjecaj na zdravlje i živote ljudi. Iako mnoga istraživanja, osobito ona temeljna, možda neće naći izravnu primjenu u svakodnevnom životu, međutim, bit će temelj na kojem će se graditi i koji će poticati nova istraživanja, čiji će rezultati imati i izravan utjecaj na svakodnevni život. Stoga je u znanstvenom radu vrlo važno, a i u samoj je osnovi znanosti – poštenje.

Razvojem znanosti, povećanjem broja znanstvenika i znanstvenih publikacija povećao se i broj pojava znanstvene nečestitosti. Početkom osamdesetih godina 20. stoljeća pitanje znanstvenih prijevara postaje javno, posebice s otkrivanjem više slučajeva znanstvene prijevare u Sjedinjenim Američkim državama (SAD). Do osamdesetih godina smatralo se da su pojave znanstvene nečestitosti unutarnji problem znanstvenih i akademskih ustanova, međutim s povećanjem uloge i utjecaja znanosti u društvu, osobito u području biomedicine, taj problem postaje javan. U SAD krajem osamdesetih godina ustanovljuje se ured pri državnim tijelima za zdravstvo čiji je zadatak pratiti pojave povrede odgovorne provedbe istraživanja, a 1992. osniva se Ured za znanstvenoistraživačku čestitost, ORI (od engl. *Office of Research Integrity*) pri Uredu za javno zdravstvo i znanost (*Office of Public Health and Science*) središnjeg ureda za zdravstvo (*Office of the Secretary of Health and Human Services*), čija je zadaća promocija znanstvenoistraživačke

čestitosti, uspostavljanje kriterija dobre istraživačke prakse, izrada preporuka i smjernica za izobrazbu u znanstvenoistraživačkoj čestitosti, ali i vođenje postupka i provjera optužbi za prijestupe u znanstvenom radu. U mnogim zemljama osnivaju se slična tijela, a u Republici Hrvatskoj 2005. Sabor je osnovao Odbor za etiku u znanosti i visokom obrazovanju koji djeluje s istim ciljem promičući najviše vrijednosti znanstvenoistraživačke čestitosti.

Kako bi se spriječilo i otkrilo nepoštenje u znanosti potrebno je poznati i proučavati pojavnost različitih oblika znanstvene nečestitosti, ne samo kako bi se ona mogla razotkriti u interesu znanosti, već da bi se na takve pojavnosti moglo upozoriti znanstvenike i posebice studente koji se tek obrazuju, kako ih u svom radu ne bi činili iz neznanja. Tri su najčešće i najteže povrede znanstvenoistraživačke čestitosti: izmišljanje rezultata (engl. fabrication), prepravljanje rezultata (engl. falsification) i plagiranje (engl. plagiarism). Dok su izmišljanje i prepravljanje rezultata uže vezane uz znanstveni pokus, plagiranje je moguće u svim fazama znanstvenog rada i izobrazbe.

Znanstvenici nisu pošteniji od drugih ljudi. Jim Gilles u časopisu *Nature* navodi da znanstvenici lažu, varaju i kradu jednako kao i svi ostali ljudi, međutim njihov je rad javan, a u procesu objavljivanja znanstvenih rezultata i izvešća moguća je provjera njihova rada. Znanstvene publikacije svojim objavljivanjem postaju trajna baština zauvijek podložna provjeri i kritici.

Medicina temeljena na dokazima sustav je koji daje medicinsku smjernicu utmeljenu upravo na znanstvenim dokazima i ima najveću težinu u donošenju medicinske odluke, a temelji se upravo na objavljenim znanstvenim radovima, stoga je posebice osjetljiva na znanstvene prevare. Mukutran rad pretraživanja i prikupljanja podataka te njihova složena obradba i donošenje smjernica postaju bezvrijedni ukoliko rezultati radova koje obuhvaća takav postupak nisu dobiveni poštenim znanstvenim radom već znanstvenom prevarom. Smjernica temeljena na dokazima temelj je ispravnog medicinskog odlučivanja, a koje je ugroženo ukoliko u njezin temelj nije ugrađen dokaz dobiven najboljom mogućom istraživačkom praksom već prevarom. Na taj je način izravno ugroženo zdravlje ljudi i njihovi životi, a proces nastajanje medicinskog znanja postaje procesom nastajanja zabluda i kobnih grješaka.

Upravo zbog toga tijekom postupka nastajanja sustavnih pregleda i meta-analiza objavljeni radovi vrlo se pažljivo proučavaju i uspoređuju, a autore se često kontaktira u svrhu pregleda tzv. izvornih rezultata kako bi podaci bili što vjerodostojniji. U postupku takve obradbe podataka otkrivaju se znastvene prevare, a rezultati i smjernice, kako su podložni stalnoj provjeri mogu biti i povučeni, upravo zbog otkrića prevare u temeljnim radovima što pokazuju nedavni opisani slučajevi. Nepošteni znanstvenici, otkrije li se i dokaže njihovo nepoštenje, zauvijek gube svoj ugled i povjerenje te se isključuju iz znanstvene zajednice.

Promocija znanstvenoistraživačke čestitosti u znanstvenoj i široj javnosti, poštivanje kriterija dobre istraživačke prakse, te izobrazba u znanstvenoistraživačkoj čestitosti temeljna je obveza znanstvene zajednice i preduvjet razvoja znanosti i društva u cijelosti.

Ima li smisla evaluirati smjernice? Prikaz studije IFCC Povjerenstva za laboratorijsku medicinu temeljenu na dokazima

Dunja Rogić

Smjernice, bilo dijagnostičke ili terapijske, trebale bi predstavljati konačni "produkt" medicine temeljene na dokazima. Drugim riječima, proces izrade smjernica ne bi se u osnovi smio razlikovati od procesa izrade sistematskog pregleda, pri čemu bi valjalo uzimati u obzir sve kriterije valjanosti studija, odnosno snage dokaza. Razlika između smjernica i sistematskih pregleda jest u tome da su smjernice namijenjene specifičnoj populaciji (npr. bolesnicima ili liječnicima), kao i to da po definiciji moraju biti lokalno primjenjive. Prema tome, u zemljama s više ili manje ekonomskih mogućnosti, s različitom informatičkom, zdravstvenom ili bilo kojom drugom infrastrukturom, primjenjivost smjernica nije jednaka. Vjerojatno je upravo ta činjenica razlog postojanju velikog broja smjernica iste tematike, koje izdaju različite stručne udruge odnosno ovlaštene institucije.

IFCC Povjerenstvo za laboratorijsku medicinu temeljenu na dokazima u tom je smislu osmislio pilot projekt evaluacije smjernica, odnosno usporedbe svih dostupnih smjernica sa zajedničkom temom dijagnostike i prečenja bolesnika s Diabetesom mellitusom. U tu svrhu upotrijebljen je tzv. AGREE instrument. Naziv dolazi od engleskog "Appraisal of Guidelines Research and Evaluation", što u prijevodu znači procjena izrade i evaluacije smjernica. Radi se o upitniku sastavljenom od strane međunarodne skupine istraživača koja se bavi upravo kvalitetom i učinkovitošću smjernica u medicini. Upitnik je moguće pronaći na internetu na adresi www.agreecollaboration.org, a dosad je preveden na desetak jezika, među kojima je i bosanski (2001. godine).

U sklopu projekta, najprije je učinjeno sistematsko pretraživanje raspoloživih smjernica sa zadanim tematikom, objavljenih između 1999. i 2005. godine. Pretraživanje je započelo od Medline baze korištenjem MeSH unosa (od engl. "Medical subject heading"; radi se o načinu pretraživanja preko predefiniranih izraza koji najbolje opisuju traženi pojam, što rezultira izrazitim poboljšanjem kvalitete pretraživanja). Također, kao relevantni izvori informacija upotrijebljeni su: britanski pretraživač specijaliziran za smjernice, tzv. Guidelines finder (www.library.nhs.uk/guidelinesFinder), kao i međunarodna mreža smjernica (www.g-i-n.net), te različite tehnike "ručnog" pretraživanja.

Od ukupno 497 pronađenih smjernica, kriterij relevantnosti u smislu kvalitete i tematike prošlo je njih 28. Osnovna ideja projekta bilo je provjeriti vjerodostojnost smjernica te njihovu primjenjivost u praksi. Objektivnost ocjene osigurana je korištenjem AGREE instrumenta, pri čemu je istu smjernicu neovisno ocjenjivalo najmanje četvoro članova Povjerenstva. Upitnik se sastoji od 23 ključne točke, koje su organizirane u 6 poglavљa. Nazivi poglavљa su kako slijedi:

- cilj i svrha
- uključenost ciljane populacije u razvoj
- metodološki principi
- jasnoća i prezentacija
- primjenjivost u praksi

- neovisnost uredništva (sukob interesa)

Svako poglavlje sadrži nekoliko specifičnih afirmativnih tvrdnji, koja procjenitelj smjernice, ovisno o tome zadovoljava li smjernica dati kriterij, ocjenjuje bodovima između 1 (uopće se ne slažem) i 4 (u potpunosti se slažem). Npr. u prvom poglavlju prva tvrdnja glasi: "Općeniti cilj(evi) smjernice su specifično navedeni." Ukoliko pojedina smjernica u potpunosti zadovoljava ovaj kriterij, dobiva 4 boda, dok u suprotnom slučaju dobiva samo jedan bod.

Ukupni bodovi se zbrajaju po poglavlju i izražavaju kao postotak od maksimalnog broja bodova.

Prije završne statističke obrade rezultata, bilo je potrebno riješiti sve eventualne izrazite različitosti u ocjenama pojedinih procjenitelja. U tom smislu provedena je elektronska debata, u kojoj su svi procjenitelji dali svoje argumente za pojedine dodijeljene bodove, a konačna odluka donesena je konsenzusom.

Rezultati procjene pokazali su izrazitu varijabilnost u kvaliteti raspoloživih smjernica. Već prvi kriterij, jasno određenje cilja i svrhe, četvrtina ispitanih smjernica nije zadovoljila. Također, uključenost ciljne populacije u izradu smjernica bila je za veliku većinu smjernica izrazito loše ocijenjena (ispod 50% od maksimalnog broja bodova za 20 od ukupno 28), što znači da u njihovoj izradi nisu sudjelovale relevantne stručne udruge, nije se tražilo mišljenje bolesnika, a nerijetko nije ni sasvim jasno kome su smjernice namijenjene. Metodološke principe razvoja zadovoljilo je također manje od pola ispitanih smjernica, pri čemu se broj postignutih bodova kretao između 3 i 86%, što jasno govori o izraženoj varijabilnosti kvalitete. Ocjene jasnoće prezentacije bile su nešto jednolikije i relativno dobre, međutim primjenjivost u praksi ocijenjena je izrazito loše, od 0 do najviše 60%. S obzirom da smjernice zapravo nemaju vrijednost, ukoliko nisu primjenjive u praksi, ovaj podatak je posebno zabrinjavajući. Konačno, neovisnost uredništva, s posebnim naglaskom na sukob interesa, također nije prošla najbolje, te je tek jedna od ocijenjenih smjernica dobila maksimalnih 100% bodova.

U zaključku može se reći kako smjernice, jednako kao i znanstvena literatura, izrazito variraju u kvaliteti, te ih zbog toga ne treba uzimati zdravo za gotovo kao relevantan i pouzdan izvor informacija na određenu temu. U budućnosti se očekuje javna dostupnost ovakvih studija ocjene smjernica, kako bi se zainteresiranim korisnicima olakšalo snalaženje, odnosno pronalaženje i korištenje smjernica koje su zaista kvalitetne, primjenjive u praksi i čiji autori nisu ni u kakvom sukobu interesa.

Literatura:

1. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods. Clin Chem 50:806-818, 2004.
2. AGREE Instrument training manual. www.agreecollaboration.org, pristupljeno 3. travnja 2007.
3. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes and practical considerations. CCA, 342:23-29, 2004.

-
-
-
4. Cook DJ, Greengold NL, Elrod G, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Am Int Med*, 127:210-216, 1997.

Načela i postupci medicine utemeljene na dokazima

mr.sc. Mirjana Huić, Croatian Medical Journal, Medicinski fakultet Zagreb

Medicina utemeljena na dokazima (Evidence-based medicine - EBM) je savjesna, nedvojbena i kritička primjena najboljega mogućeg dokaza u donošenju odluka o skrbi za pojedinog bolesnika. Pojam „medicina zasnovana na dokazima“ pojavio se ranih devedesetih godina 20. stoljeća, a označuje stvaranje novog pristupa u svakodnevnom radu liječnika. Naime, do tada su se liječnici, pri odabiru najprimjerijeg postupka liječenja i skbi za bolesnika, velikim dijelom oslanjali na dosadašnje znanje stečeno tijekom školovanja, iskustvo i autoritet starijih kolega, te običaje ustanove i okruženja u kojem rade. Svrha medicine utemeljene na dokazima je poboljšanje kvalitete zdravstvene skrbi kroz pronalaženje i promicanje najbolje moguće kliničke prakse, uz eliminaciju one neučinkovite ili čak štetne. **Klinička praksa utemeljena na dokazima** predstavlja povezivanje osobnoga iskustva i sustava vrijednosti liječnika i bolesnika s najboljim mogućim dokazom iz medicinske literature. Dokazi se mogu hijerarhijski podijeliti prema dokaznoj snazi, pa tako prednost uvijek ima dokaz s najvećom snagom. Snaga dokaza najviše ovisi o ustroju i kvaliteti provedenog istraživanja. Najviše mjesto na hijerarhijskoj ljestvici zauzima sistematski pregled (sa ili bez meta-analize). Klinička praksa utemeljena na dokazima uvijek treba biti povezana s bolesnikovom odlukom utemeljenoj na dokazima. U tome će mu pomoći sam liječnik svojim objašnjnjima o učinkovitosti, odnosu koristi i rizika, drugim mogućnostima liječenja i njegovoj cijeni, te medicinski sadržaja namijenjeni bolesniku, dostupni na Internetu (pomoći pri donošenju odluka utemeljena na dokazima, engl. „*patient decision aids*“). Samom bolesniku olakšavaju donošenje odluke o prevenciji, liječenju, dijagnostičkim postupcima, prevenciji ... One nikako ne zamjenjuju savjet i pregled liječnika, već olakšavaju donošenje zajedničke najbolje odluke.

Klinička praksa utemeljena na dokazima sastoji se od pet koraka:

1. Postavljanje kliničkog pitanja (oblikovanje problema)

2. Traženje dokaza

3. Kritička prosudba valjanosti i relevantnosti dokaza

4. Klinička primjena dokaza (donošenje odluke, integriranje dokaza s kliničkim iskustvom i bolesnikovim osobnim vrijednostima, odnosno bolesnikovom odlukom utemeljenoj na dokazima)

5. Vrijednovanje rezultata.

Za liječnika je možda najteži korak kritička prosudba valjanosti i relevantnosti dokaza, za što treba imati određena znanja i vještine. Navedeni korak danas se može i preskočiti zahvaljujući sve većem broju časopisa koji sustavno pretražuju relevantne medicinske časopise za objavljena metodološki pouzdana i klinički važna izvorna istraživanja. Njihove rezultate kritički prosuđuju i prikazuju u obliku strukturiranih sažetaka, uz osvrte stručnjaka koji sudjeluju u prosudbi opisanih istraživanja.

1. korak kliničke prakse utemeljene na dokazima: Postavljanje kliničkog pitanja

Postoje različite vrsti kliničkih pitanja, a najčešća su pitanja o učinku pojedinih oblika liječenja (engl. *questions about intervention*). Također postoje pitanja o prevenciji, etiologiji i škodljivosti odnosno nuspojavama (neželjenim učincima pojedinih oblika liječenja), prognozi bolesti, dijagnostičkim postupcima, ekonomskim analizama i analizama odluke.

Liječnik mora znati postaviti specifično i ciljano pitanje. Razdvajanje pitanja u njegove sastavnice pomaže u pronalaženju najboljega mogućega dokaza i jedna je od temeljnih vještina potrebnih za dobru praksu utemeljenu na dokazima. Pri oblikovanju kliničkog pitanja pomaže nam tzv. **PICO-schema** (prema engl. *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*).

Kako oblikovati kliničko pitanje?

“PICO” model:

Patient (bolesnik)

Za kojeg bolesnika/populaciju ili problem trebate informaciju?

Intervention (intervencija)

Učinak koje medicinske intervencije proučavate? (lijekove, dijagnostički test, kiruški zahvat i sl.)

Comparison (usporedba)

Koja je alternativna intervencija?

Outcome (ishod)

Kakav je učinak intervencije?

Primjer:

P	I	C	O
Bolesnik s Hodgkinovim limfomom, nakon 6 ciklusa kemoterapije i radioterapije	pozitronska emisijska tomografija (PET)	kompjutorska tomografija (CT)	procjena aktivnosti bolesti

Pitanje: Je li PET bolja dijagnostička metoda od CT-a za procjenu aktivnosti bolesti u bolesnika s Hodgkinovim limfomom, nakon ciklusa kemoterapije i radioterapije?

2. korak kliničke prakse utemeljene na dokazima: Traženje dokaza (pretraživanje baza podataka)

U svakodnevnoj liječničkoj praksi, pronalaženje dokaza treba biti brzo i učinkovito. Najbrži i najjednostavniji način pronalaženja pouzdanog dokaza različiti su izvori podataka na internetu. Izbor izvora ovisi o tome kakvo je kliničko pitanje i s koliko vremena raspolažemo. Uvijek nastojimo pronaći izvore dokaza s najvećom hijerarhijskom razinom tj. snagom, kao što su *The Cochrane Database of Systematic review* te časopisi sekundarnih publikacija kao npr. *ACP Journal Club*.

IZVORI PODATAKA NA INTERNETU:

- Časopisi sekundarnih publikacija (engl. “Online evidence-based journals of secondary publications”)
- Baze podataka (engl. “Evidence-based databases”)
- Kliničke smjernice (engl. “Online evidence-based clinical practice guidelines”)

- Časopisi sekundarnih publikacija
Sustavno pretražuju relevantne medicinske časopise za objavljena metodološki pouzdana i klinički važna izvorna istraživanja. Njihove rezultate autori sekundarnih članaka kritički prosuđuju i prikazuju u obliku strukturiranih sažetaka, uz osvrte stručnjaka koji sudjeluju u prosudbi tih istraživanja. Njihov jedini nedostatak je da većina zahtjeva godišnju pretplatu tj. registraciju.

Potrebna registracija:

- ACP Journal Club; <http://www.acpjc.org>
- Evidence-Based Medicine; <http://ebm.bmjjournals.com>
- Evidence-Based Mental Health; <http://ebmh.bmjjournals.com>
- Evidence-based Obstetrics and Gynecology; <http://www.harcourt-international.com/journals/ebog>
- Evidence-Based Nursing; <http://ebn.bmj.com>

Besplatan ulaz:

- Bandolier; <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/>

■ Baze podataka

Cochrane Collaboration međunarodna je organizacija koja izrađuje, održava i objavljuje sustavne preglede o postupcima u području zdravstvene zaštite. Sva izdanja organizacije čine knjižnicu Cochrane. Najvažnije izdanje The Cochrane Database of Systematic review obuhvaća sustavne preglede. Smatra se najboljim izvorom podataka o učinkovitosti terapijskih postupaka. Druga baza je Database of Reviews of Effectiveness (DARE), koja sadržava sustavne preglede koji nisu izrađeni u okviru organizacije Cochrane. U knjižnici se nalazi i popis svih randomiziranih kontroliranih pokusa, *The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL)*. *Clinical Evidence* predstavlja jednu od najboljih baza podataka, odnosno najboljih dokaza o preventivnim i terapijskim intervencijama opisanih u randomiziranim kliničkim studijama i sistematskim pregledima.

- The Cochrane Library (dostupna preko Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.org>)
 - *The Cochrane database of systematic reviews*: sažetci sistematskih pregleda besplatni su, dok je za cijelovit tekst potrebna registracija, odnosno pretplata, <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
 - *The DARE*: besplatan pristup preko Centre for reviews and dissemination databases- CRD); <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>
 - *The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL)*: sadrži više od 200,000 referencija o randomiziranim kontroliranim pokusima, potrebna registracija
 - *Clinical Evidence*; <http://www.clinicalevidence.com>; uz pretplatu
 - *CRD database*; <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>: slobodan pristup na DARE i NHS EED bazu, koja sadržava više od 6000 sažetaka ekonomskih analiza

Ostale baze podataka koje imaju slobodan pristup, ali zahtijevaju samostalnu kritičku prosudbu valjanosti i relevantnosti dokaza su baza Medline, s verzijom PubMed odnosno inačicom PubMed Clinical Queries (s filterima za pronalaženje najboljih studija o učinku liječenja, etiologiji, prognozi bolesti, te dijagnostičkim postupcima), te SUM Search i TRIP Database.

Slobodan pristup:

- PubMed Clinical Queries (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>):
- SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>): pretraživač knjiga, MEDLINE-a, sistematskih pregleda iz najznačajnijih medicinskih časopisa
- TRIP Database (<http://www.tripdatabase.com>): sadržava 15000 poveznica iz 61 izvora, kao što su časopisi BMJ, JAMA, N Eng J Med, kliničkih smjernica, sistematskih pregleda, e-knjiga...

■ Kliničke smjernice čija je osnova medicina utemeljena na dokazima

Principi liječenja određenih bolesti najčešće su usustavljeni u smjernicama. One predstavljaju preporuke koje su sastavljene na osnovi najkvalitetnijih dostupnih podataka, sa svrhom pomoći liječnicima u liječenju bolesnika. Smjernice kojima je osnova medicina utemeljena na dokazima su *The National Guideline Clearinghouse (NGC)* (<http://www.guideline.gov>), te *National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS)*, <http://www.nice.org.uk/>. Odluka o primjeni smjernica donosi se za svakog pojedinog bolesnika sukladno njegovim osobitostima.

3. korak kliničke prakse utemeljene na dokazima: Kritička prosudba dokaza

Kritička prosudba dokaza je proces procjene kliničkih istraživanja koji su razvili klinički epidemiolozi i biostatističari.

Proces kritičke prosudbe pronađenih dokaza odvija se na trima razinama, koje se mogu opisati s tri temeljna pitanja:

1. Jesu li rezultati istraživanja valjni?

2. Kakvi su rezultati?

3. Mogu li se rezultati primijeniti na konkretnog bolesnika?

Postupak prosudbe razlikuje se ovisno o kliničkom pitanju na koje tražimo odgovor i vrsti istraživanja u kojem ga tražimo. Stoga razlikujemo nekoliko vrsti prosudbenih postupaka: o vrijednosti sustavnih pregleda, randomiziranog kontroliranog pokusa, kohortnog istraživanja, istraživanja parova, dijagnostičkog testa, ekonomskih analiza i kvalitativnih studija.

Postoje različiti alati za kritičku prosudbu dokaza, a primjer su oni razvijeni u sklopu *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*, Oxford, UK, u obliku pitanja koja pomažu u kritičkoj prosudbi dokaza. Jednostavni su i besplatno dostupni na internetu, http://www.phru.nhs.uk/casp/critical_appraisal_tools.htm.

Primjer: kritička prosudba presječnog istraživanja dijagnostičkog postupka

Presječnim istraživanjem utvrđuje se prevalencija neke bolesti, ili potrošnja lijekova, te se procjenjuju osobine dijagnostičkog ili probirnog testa. Pri kritičkoj prosudbi presječnog istraživanja dijagnostičkog postupka također moramo odgovoriti na tri navedena pitanja:

1. Jesu li rezultati istraživanja valjni?
2. Kakvi su rezultati?
3. Mogu li se rezultati primijeniti na konkretnog bolesnika?

1. Jesu li rezultati istraživanja valjni?

- Je li jasno definirano kliničko pitanje?
- Je li prisutnost ili odsutnost ciljanog poremećaja uspoređena sa „zlatnim standardom“?
- Je li ispitičač koji ocjenjuje test znao za dijagnozu (engl. *blinding*)?
- Je li test primijenjen na svim podskupinama bolesnika?
- Je li „zlatni standard“ primijenjen u svih ispitanika?
- Jesu li rezultati primjereno statistički obrađeni?

2. Kakvi su rezultati?

Vrijednost dijagnostičkog testa procjenjuje se s pomoću različitih parametara: osjetljivosti testa (engl. *sensitivity*), specifičnosti testa (engl. *specificity*), pozitivne prediktivne vrijednosti (engl. *positive predictive value*), negativne prediktivne vrijednosti (engl. *negative predictive value*), točnosti (engl. *accuracy*), omjera vjerojatnosti (LR, *likelihood ratio*) za pozitivan ishod testa (LR+), te omjera vjerojatnosti (LR, likelihood ratio) za negativan ishod testa (LR-).

Sensitivity = $a/(a+c) \rightarrow$ udio bolesnih u test pozitivnim

Specificity = $d/(b+d) \rightarrow$ udio zdravih u test negativnim

Likelihood ratio for a positive test result = sens/(1-spec), govori nam kolika je vjerojatnost pozitivnog rezultata testa u bolesnika u odnosu na vjerojatnost pozitivnog rezultata testa u zdravih ispitanika.

Likelihood ratio for a negative test result = (1-sens)/spec, govori nam kolika je vjerojatnost negativnog rezultata testa u bolesnika u odnosu na vjerojatnost negativnog rezultata testa u zdravih ispitanika.

Rezultat testa	Prisustvo bolesti		Ukupno
	Da	Ne	
Pozitivan	A	B	a+b
Negativan	c	D	c+d
Ukupno	a+c	b+d	a+b+c+d

3. Mogu li se rezultati primijeniti na konkretnog bolesnika?

- može li se postupak provesti u postojećim uvjetima
- sličnosti s našim bolesnikom
- korist za bolesnika
- uloga testa u postupniku (algoritmu) pretraga

Pravila za pisanje i objavljivanje studija o dijagnostičkim metodama („STARD statement“):

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Orwing LM, et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Group. Croat Med J. 2003;44:639-50.

4. korak kliničke prakse utemeljene na dokazima: Klinička primjena dokaza

Donošenje ispravne odluke često je i važno pitanje s kojim se liječnik susreće u svakodnevnom radu. Nakon pronaalaženja najboljega dokaza, liječnik mora utvrditi kako će svoju spoznaju primijeniti na konkretnu kliničku situaciju odnosno bolesnika. Najbolji dokaz treba potanko raspraviti s bolesnikom, kako bi odluka bila zajednička i najbolja za bolesnika. Prilikom traženja odgovora mogu li se rezultati primijeniti na konkretnog bolesnika, trebamo odgovoriti na nekoliko pitanja.

Jesu li ispitivani bolesnici dovoljno slični s našim bolesnikom? Čimbenici koji utječu na naš odgovor uključuju dob bolesnika, različite rizične čimbenike, postojanje drugih bolesti koje mogu dovesti do klinički značajnih interakcija i nuspojava (npr. bubrežna ili jetrena insuficijencija).

Može li se liječenje provesti u okruženju u kojem se bolesnik nalazi? Neke intervencije mogu biti nedostupne (npr. dijagnostički postupak koji uključuje uređaj za pozitronsku emisijsku tomografiju i kompjutoriziranu tomografiju). Neke intervencije mogu biti izrazito skupe, te zahtijevaju dopuštenje Povjerenstva za lijekove dotične ustanove.

Postoje li drugi oblici liječenja? Ukoliko postoje i drugi mogući oblici liječenja, moramo odlučiti koji su najprimjereniiji za našega bolesnika, procjenjujući potencijalnu korist i rizik. *Jesu li moguće nuspojave lijeka, medicinskog proizvoda ili dijagnostičke metode opasnije od dobrobiti koja se postiže liječenjem?* Neke nuspojave možda nisu spomenute u istraživanju, a mogu biti značajne za našeg bolesnika (npr. impotencija, poremećaj raspoloženja).

Jesu li liječenje ili dijagnostički postupak u skladu sa sustavom vrijednosti i osobnim značajkama bolesnika? Nakon detaljnog objašnjenja svih koristi i mogućih rizika, moramo poštovati mišljenje našega bolesnika. Naime, ishodi koji su nama najvažniji možda nisu i bolesniku, pogotovo kada je u pitanju kvaliteta života.

U svakodnevnom donošenju kliničkih odluka, liječniku pomaže dostupnost kliničkih smjernica, protokola i algoritama. Ne smije se zaboraviti da odluka o liječenju treba biti zajednička, liječnikova i bolesnikova, te da postoje situacije kada je odstupanje od smjernica zapravo u korist našeg bolesnika.

5. korak kliničke prakse utemeljene na dokazima: Vrijednovanje (evaluacija)

Klinička praksa utemeljena na dokazima kao i prijenos znanja o medicini i praksi utemeljenoj na dokazima treba biti dio svakodnevnog rada liječnika i pružanja zdravstvene zaštite bolesniku. Zato je važno vrijednovati sva četiri koraka prakse utemeljene na dokazima. Za primjerno vrijednovanje treba čuvati zapise naših kliničkih pitanja, rezultata traženja najboljega dokaza, te vlastite kritičke analize navedenih rezultata. Uvijek se trebamo zapitati postavljamo li ispravno kliničko pitanje, tražimo i nalazimo li dovoljno brzo najbolje dokaze u literaturi, je li naša kritička analiza adekvatna, te da li zajedno s bolesnikom donosimo najbolju moguću odluku (prilagođenu sustavu vrijednosti i osobnim značajkama bolesnika). Nakon donošenja odluke, bolesnika treba trajno pratiti, zapisivati (i objavljivati u stručnim i znanstvenim časopisima) rezultate takvog praćenja. Nakon kritičke analize vlastita četiri koraka, trebamo vidjeti objektivne značajke naše kliničke prakse, i zapitati se je li ona postala bolja. Trebamo li možda nove protokole ili algoritme, bolji pristup Internetu, nove promjene procesa rada radi bolje učinkovitosti i pružanja kvalitetne zdravstvene skrbi?

Budući da je medicinsko znanje podložno neprekidnim promjenama, ono zahtijeva liječnikovo cjeloživotno učenje i svjesnost da odluka nikada nije i ne može biti konačna.

Racionalna farmakogenomika u kliničkoj praksi

Nada Božina

Uloga farmakogenomike u individualizaciji i optimizaciji farmakoterapije se intenzivno istražuje i potkrjepljuje novim dokazima iz kliničke prakse a izrada smjernica za racionalnu primjenu genotipizacije je jedno od najdinamičnijih područja molekularne dijagnostike. Interindividualna varijabilnost u sklonosti prema bolesti te ishod farmakoterapije ovise o složenome međudjelovanju genetičkih čimbenika i čimbenika okoline. Genski kandidati-biološki pokazatelji učinkovitosti/nuspojava farmakoterapije su geni koji kodiraju proteine izravno uključene u farmakokinetiku (metabolički enzimi, različiti transportni proteini) i farmakodinamiku (ciljna mjesta djelovanja lijeka, najčešće receptori). Biotransformacija lijekova i drugih ksenobiotika uključuje različite enzimske sustave I faze (najčešće citokrome P450-CYP), te II faze (različite konjugacijske enzime-transferaze). Među citokromima za farmakoterapiju su najznačajniji polimorfni oblici gena koji kodiraju istoimene enzime: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5. Polimorfni oblici su također prisutni među svim glavnim enzimima II faze, uključujući N-acetiltransferaze (NAT), tiopurinmetiltransferaze (TPMT), UDP-glukuronoziltransferaze (UGT), glutation-S-transferaze (GST), sulfotransferaze (SULT). NAT katalizira reakcije N-acetilacije lijekova te drugih spojeva, potencijalnih mutagena iz hrane i okoliša. Molekularnom analizom definirana su dva polimorfna gena NAT u ljudi, NAT1 i NAT2. TPMT je važan u metabolizmu purinskih antimetabolita 6-merkaptopurina, 6-tiogvanina i azatioprina. Osobe homozigotni nosioci mutiranih, inaktivirajućih alela, uz standardne doze tiopurina imaju znatno povišene koncentracije aktivnog metabolita, 6-tiogvanin-nukleotida, a time i rizik za mijelosupresiju. Stoga se genotipizacija TPMT preporučuje prije početka terapije. SULT katalizira sulfatnu konjugaciju fenolnih lijekova, ksenobiotika i monoamina. GST ima ulogu u biotransformaciji velikoga broja supstrata iz okoliša od kojih su mnogi, kao epoksiidi benzo(a)pirena, stireni, aflatoksin B1, moćni citotoksični, mutageni i karcinogeni. Identificirano je više genskih obitelji te su definirani polimorfizmi za GSTM1, GSTP1 i GSTT1.

Transportni proteini imaju važnu ulogu u prijenosu lijekova kroz različite biološke membrane. Pokazalo se da polimorfne varijante pripadajućih gena mogu značajno utjecati na regulaciju apsorpcije, raspodjele i izlučivanja mnogih lijekova. P-glikoprotein (Pgp) je kodiran genom ABCB1- MDR1 (eng. *multidrug resistance*) a prvobitno je otkriven u malignim stanicama koje je činio otpornima na terapiju različitim antitumorskim lijekovima. Pgp je prisutan i u drugim nemalignim stanicama i organima poput crijeva, jetre, bubrega, gušterače, testisa, krvno-moždane brane, limfocita, placente, te makrofaga. Pokazalo se da mutacije u genu MDR-1 mogu modulirati farmakokinetske parametre različitih lijekova a isto tako utjecati i na etiopatogenezu različitih bolesti.

Serotoninski, dopaminski i noradrenergični transportni sustavi imaju integralnu ulogu u neurotransmisiji, stoga su se polimorfne varijante pripadajućih gena nametnule kao mogući komodulatori nastanka patoloških procesa i učinkovitosti terapije različitim psihotropnim i drugim lijekovima. Tako je ustanovljeno da dva česta polimorfizma gena serotoninskog transporter (SERTPR i SERTin2) mogli poslužiti kao molekularni biljezi učinkovitosti terapije inhibitorima ponovne pohrane serotoninina.

Farmakodinamika je određena stanjem i funkcijom molekula koje su krajnji cilj djelovanja lijeka, a to su različiti receptori i enzimi koji određuju staničnu reakciju na lijek.

Polimorfne varijante adrenoreceptora alfa i beta mogu modulirati hemodinamski odgovor na relevantne lijekove. Različite su studije pokazale da su polimorfizmi beta(1)-adrenergičkih receptora važne determinante antihipertenzivne terapije beta- blokatorima. Mutacije u genu

za beta(2)-adrenergičke receptore značajno mijenjaju osjetljivost na beta(2) agoniste. Polimorfne varijante sustava renin-angiotenzin imaju predisponirajuću ulogu za razvoj esencijalne hipertenzije, a isto tako utječu i na učinkovitost farmakoterapije. Tako je za polimorfizam gena ACE (angiotenzin-konvertirajući enzim) ustanovljeno da modificira renoprotektivnu ulogu inhibitora ACE, smanjenje krvnog tlaka, neke funkcije endotela i lipidni status. Polimorfizmi u genu AT-1R (angiotenzin II tip 1 receptor) povezuju se s teškim oblikom esencijalne hipertenzije, te s varijabilnošću humoralnih i renalnih hemodinamskih učinaka antihipertenzivne terapije. Provedena je i karakterizacija gena za angiotenzin II tip 2 receptor (AT-2R).

Polimorfne varijante serotoninskih, dopaminskih i histaminskih receptora povezuju se s varijabilnim učincima terapije psihotropnim lijekovima i nastankom nuspojava. Polimorfizmi gena dopaminskih receptora D2 mogući su pretkazatelji rezistencije na dopaminske antagonistе u shizofrenih bolesnika, dok nosioci određenih polimorfizama za dopaminske receptore D3 imaju veći rizik razvoja tardivne diskinezije pri dugotrajnoj terapiji neurolepticima.

Među ciljnim mjestima djelovanja antiepileptika geni koji kodiraju natrijeve kanale su prvi kandidati za farmakogenetičke studije. Drugi farmakoterapijski ciljevi uključuju kalijeve i kalcijeve kanale, GABA i glutamat receptore, GABA transportere i GABA transaminaze.

Većina farmakogenetičkih smjernica preporučuje genotipizaciju receptora kumarinskih antikoagulanata (vitamin K epoksid reduktaza - VKOR), jer uporabu ovih lijekova prati značajna interindividualna varijabilnost. Nosioci kombinacije polimorfizama CYP2C9 (glavni metabolički enzim kumarinskih lijekova) i polimorfizma VKORC1 imaju povećani rizik izraženog antikoagulacijskog učinka.

Metode koje se koriste u farmakogenomici uključuju: PCR-RFLP, PCR u realnom vremenu- „Real time PCR“, sekvenciranje, genski čip.

Racionalan pristup dislipoproteinemiji

Renata Zrinski Topić

Odjel za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku, Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

Dislipoproteinemije su bolesti koje nastaju zbog promijenjenog metabolizma lipida i lipoproteina. Brojna epidemiološka istraživanja potvrdila su povezanost dislipoproteinemije s povećanim rizikom nastanka ateroskleroze. Veliki pobol i smrtnost od srčanožilnih i moždanožilnih bolesti u Europi i SAD bili su povod za osnivanje brojnih nacionalnih i strukovnih radnih skupina s ciljem unaprijeđenja primarne i sekundarne prevencije ateroskleroze. Svakih nekoliko godina predlažu se nove smjernice zasnovane na najnovijim saznanjima kojima se nastoji unaprijediti dijagnostika i liječenje dislipoproteinemije.

Unija europskih društava se u svojim preporukama više usmjerava na prevenciju i pristup liječenju, dok se u najnovijim preporukama američkih stručnjaka ističe potreba i značaj laboratorija u procjeni rizika za nastanak ateroskleroze te donošenju odluke o početku i jačini liječenja. Posebna je pažnja posvećena pojmu "ukupan rizik". Riječ je o spoznaji da promijenjena koncentracija nekog lipida ili lipoproteina ima jedno značenje kao rizičan čimbenik ako je izolirana pojava ali sasvim različito ako je udružena s jednim ili više drugih rizičnih čimbenika (povišeni krvni tlak, debljina, šećerna bolest, pušenje). Preporuča se izvođenje ukupnog lipidnog profila koji obuhvaća mjerjenje vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola te triglicerida u svih odraslih osoba svakih pet godina nakon dvadesete godine života. Uključivanje LDL-kolesterola u primarno pretraživanje nametnulo je potrebu za dodatnim mogućnostima njegovog određivanja zbog računskih ograničenja Friedewaldove jednadžbe ali i analitičkih ograničenja homogenih

metoda. Dugo osporavana aterogenost triglicerida dobila je u novim preporukama zasebnu pažnju. Preporučene vrijednosti kao i ciljne terapijske vrijednosti su postrožene te se ističe važnost predanalitičke faze određivanja triglicerida. Kako su sve lipoproteinske čestice koje sadrže apo B: LDL, VLDL, IDL, Lp(a) aterogene predlaže se uvođenje novog dijagnostičkog pojma; ne-LDL-kolesterol smanjuje laboratorijske troškove jer se određuje računski samo iz ukupnog kolesterol-a i HDL-kolesterol-a, nema analitičkih ni računskih ograničenja, a za kliničara je dovoljno informativan o stanju bolesnika. Snižavanje granica preporučenih vrijednosti lipidnih parametara nužno zahtijeva točne i precizne analitičke metode i postupke pa se pred laboratorije postavlja zadatak njihovog uvođenja. Pored standardizacije analitičke faze laboratorijskog rada preporučuje se i ujednačavanje sadržaja nalaza. Za bolesnike na terapiji poželjno je pisati ciljne terapijske vrijednosti pojedinih lipidnih parametara. Radi uvida u opće stanje bolesnika i procjenu ukupnog rizika kojem doprinose i drugi laboratorijski i nelaboratorijski pokazatelji preporučuje se upotreba računalnih programa na web stranici američke radne skupine.

Promjene u pristupu otkrivanja, praćenja i liječenja dislipoproteinemija svakako će povećati broj uputnica i zahtjeva u laboratoriju ali u konačnom zbroju troškova očekuje se pomak u kvaliteti medicinske skrbi te smanjenje ukupnih troškova zbrinjavanja dislipoproteinemija.

Definicija i dijagnoza šećerne bolesti. Novosti u smjemicama Svjetske zdravstvene organizacije.

Marijana Vučić Lovrenčić, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Zagreb

Šećerna bolest praćena je razvitkom kroničnih mikro- i makrovaskularnih komplikacija, smanjenom kvalitetom života i porastom mortaliteta. Procjenjuje se da će 2030.g. u svijetu biti 366 000 000 oboljelih od šećerne bolesti, što predstavlja udvostručenje u odnosu na aktualno stanje. Klinički, epidemiološki, ekonomski i javno-zdravstveni pokazatelji upućuju na pravovremenu dijagnozu šećerne bolesti kao jedan od ključnih čimbenika u kvaliteti zdravstvene skrbi za oboljele i sprečavanju ili ublažavanju štetnih posljedica izazvanih kroničnom hiperglikemijom. U nedostatku bioloških biljega jače specifičnosti, mjerjenje glukoze u plazmi još uvijek je temelj dijagnostičkih kriterija. Međutim, dijagnostičke vrijednosti za različite stupnjeve tolerancije glukoze kao niti referentne vrijednosti koje definiraju «normalnu» toleranciju glukoze, ne mogu se definirati primjenom uvriježenih statističkih modela, odnosno podacima dobivenim analizom populacijske distribucije glukoze u plazmi. Umjesto toga, koristi se kliničko-epidemiološki pristup u kojem se status tolerancije glukoze procjenjuje prema vezi između razine glikemije i štetnih posljedica, prije svega pojavnosti mikro- i kardiovaskularnih komplikacija. Rastući broj novih podataka na tom području, nastalih primjenom principa medicine utemeljene na dokazima, nameću potrebu stalne provjere i spremnosti na prihvaćanje promjena poznatih dijagnostičkih kriterija.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavljuje i periodički revidira smjemicice za dijagnozu i klasifikaciju šećerne bolesti od 1965.g. Posljednja revizija, koja obuhvaća sve relevantne, na dokazima utemeljene podatke o vezi između razine glikemije i štetnih zdravstvenih posljedica, objavljena je 2006.g. Pod vodstvom koordinacijskog tima SZO formirana je Radna skupina za tehničku izradu smjernica, koja je okupila 20 svjetskih eksperata za šećernu bolest, čiji je zadatak bio revidirati postojeće dijagnostičke kriterije za kategorije šećerne bolesti i prijelaznih hiperglikemija.

Nakon razmatranja relevantih znanstvenih podataka, radna skupina je zaključila da još uvijek nema dovoljno podataka za točnu definiciju «normalne razine glukoze». Stoga termin «normoglikemija» treba koristiti za razinu glukoze u krvi koja se povezuje s niskim rizikom za razvitak šećerne ili kardiovaskularne bolesti. Također, zadržavaju se termini prijelaznih hiperglikemija: poremećena tolerancija glukoze i poremećena glukoza natašte, iako bi ih u budućnosti trebalo zamijeniti procjenom statusa sveukupnog rizika za razvitak šećerne i/ili kardiovaskularne bolesti koja uključuje i mjerjenje glukoze kao kontinuirane varijable. Postavljeni dijagnostički kriteriji za šećemu bolest, unatoč ograničenjima dostupnih podataka, jasno razlikuju populaciju s povećanim preuranjennim mortalitetom i povećanim rizikom za razvitak mikro- i kardiovaskularnih komplikacija.

Kao standardni uzorak za mjerjenje glukoze u krvi preporuča se venska plazma. Međutim, uvažavajući široko rasprostranjenu praksu, dopušta se i korištenje kapilarne plazme za određivanje glukoze, pri čemu treba koristiti odgovarajuće dijagnostičke kriterije za vrijednosti glukoze nakon opterećenja. Vrijednosti glukoze u venskoj i kapilarnoj krvi natašte su identične. Mjerjenje glukoze u plazmi treba izvršiti odmah nakon oduzimanja krvi. Ako to nije moguće, uzorku krvi treba dodati neki inhibitor glikolize i staviti ga u ledenu vodu do odvajanja plazme i izvođenja analize. Oralni test opterećenja glukozom ostaje važnim dijagnostičkim sredstvom za definiranje statusa tolerancije glukoze u rasponu vrijednosti glukoze natašte od 6.1 – 6.9 mmol/l.

Određivanje hemoglobina A_{1c} nije prikladno sredstvo za dijagnozu šećerne bolesti i prijelaznih hiperglikemija.

Definicija i dijagnoza šećerne bolesti. Novosti u smjemicama Svjetske zdravstvene organizacije.

Marijana Vučić Lovrenčić, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Zagreb

Šećerna bolest praćena je razvitkom kroničnih mikro- i makrovaskularnih komplikacija, smanjenom kvalitetom života i porastom mortaliteta. Procjenjuje se da će 2030.g. u svijetu biti 366 000 000 oboljelih od šećerne bolesti, što predstavlja udvostručenje u odnosu na aktualno stanje. Klinički, epidemiološki, ekonomski i javno-zdravstveni pokazatelji upućuju na pravovremenu dijagnozu šećerne bolesti kao jedan od ključnih čimbenika u kvaliteti zdravstvene skrbi za oboljele i sprečavanju ili ublažavanju štetnih posljedica izazvanih kroničnom hiperglikemijom. U nedostatku bioloških biljega jače specifičnosti, mjerjenje glukoze u plazmi još uvijek je temelj dijagnostičkih kriterija. Međutim, dijagnostičke vrijednosti za različite stupnjeve tolerancije glukoze kao niti referentne vrijednosti koje definiraju «normalnu» toleranciju glukoze, ne mogu se definirati primjenom uvriježenih statističkih modela, odnosno podacima dobivenim analizom populacijske distribucije glukoze u plazmi. Umjesto toga, koristi se kliničko-epidemiološki pristup u kojem se status tolerancije glukoze procjenjuje prema vezi između razine glikemije i štetnih posljedica, prije svega pojavnosti mikro- i kardiovaskularnih komplikacija. Rastući broj novih podataka na tom području, nastalih primjenom principa medicine utemeljene na dokazima, nameću potrebu stalne provjere i spremnosti na prihvaćanje promjena poznatih dijagnostičkih kriterija.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavljuje i periodički revidira smjernice za dijagnozu i klasifikaciju šećerne bolesti od 1965.g. Posljednja revizija, koja obuhvaća sve relevantne, na dokazima utemeljene podatke o vezi između razine glikemije i štetnih zdravstvenih posljedica, objavljena je 2006.g. Pod vodstvom koordinacijskog tima SZO formirana je Radna skupina za tehničku izradu smjernica, koja je okupila 20 svjetskih eksperata za šećernu bolest, čiji je zadatak bio revidirati postojeće dijagnostičke kriterije za kategorije šećerne bolesti i prijelaznih hiperglikemija.

Nakon razmatranja relevantih znanstvenih podataka, radna skupina je zaključila da još uvijek nema dovoljno podataka za točnu definiciju «normalne razine glukoze». Stoga termin «normoglikemija» treba koristiti za razinu glukoze u krvi koja se povezuje s niskim rizikom za razvitak šećerne ili kardiovaskularne bolesti. Također, zadržavaju se termini prijelaznih hiperglikemija: poremećena tolerancija glukoze i poremećena glukoza natašte, iako bi ih u budućnosti trebalo zamijeniti procjenom statusa sveukupnog rizika za razvitak šećerne ili kardiovaskularne bolesti koja uključuje i mjerjenje glukoze kao kontinuirane varijable. Postavljeni dijagnostički kriteriji za šećemu bolest, unatoč ograničenjima dostupnih podataka, jasno razlikuju populaciju s povećanim preuranjениm mortalitetom i povećanim rizikom za razvitak mikro- i kardiovaskularnih komplikacija.

Kao standardni uzorak za mjerjenje glukoze u krvi preporuča se venska plazma. Međutim, uvažavajući široko rasprostranjenu praksu, dopušta se i korištenje kapilarne plazme za određivanje glukoze, pri čemu treba koristiti odgovarajuće dijagnostičke kriterije za vrijednosti glukoze nakon opterećenja. Vrijednosti glukoze u venskoj i kapilarnoj krvi natašte su identične. Mjerjenje glukoze u plazmi treba izvršiti odmah nakon oduzimanja krvi. Ako to nije moguće, uzorku krvi treba dodati neki inhibitor glikolize i staviti ga u ledenu vodu do odvajanja plazme i izvođenja analize. Oralni test opterećenja glukozom ostaje važnim dijagnostičkim sredstvom za definiranje statusa tolerancije glukoze u rasponu vrijednosti glukoze natašte od 6.1 – 6.9 mmol/l.

Određivanje hemoglobina A_{1c} nije prikladno sredstvo za dijagnozu šećerne bolesti i prijelaznih hiperglikemija.

Tablica 1 Dijagnostički kriteriji za šećernu bolest i prijelazne hiperglikemije

Šećerna bolest	
Glukoza natašte ^a	≥ 7.0 mmol/l ili
2 sata nakon opterećenja ^b	≥ 11.1 mmol/l (venska plazma) ≥ 12.2 mmol/l (kapilarna plazma)
Poremećena tolerancija glukoze (PTG)	
Glukoza natašte ^a	< 7.0 mmol/l i
2 sata nakon opterećenja ^b	7.8 – 11.0 mmol/l (venska plazma) 8.9 – 12.2 mmol/l (kapilarna plazma)
Poremećena glukoza natašte (PGN)	
Glukoza natašte ^a	6.1 – 6.9 mmol/l i (ako se mjeri) ^c
2 sata nakon opterećenja ^b	< 7.8 mmol/l (venska plazma) < 8.9 mmol/l (kapilarna plazma)

^a vrijednosti glukoze natašte identične su u venskoj i kapilarnoj plazmi

^b 2 sata nakon oralnog unosa 75 g glukoze (oGTT)

^c ako se ne učini oGTT, dijagnoza PGN nije sigurna, jer se ne može isključiti

šećerna bolest ili PTG

Literatura:

Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2006

