

RESEARCH ARTICLE

Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità

Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring and implantable glycemic sensors: features and peculiarities

G. Papa¹, M.P. Iurato¹, C. Licciardello¹, D. Moretti¹, C. Toscano², C. Finocchiaro¹

¹Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Dismetaboliche, Catania. ²S.C. Diabetologia Territoriale Sud, A.S.L. Città di Torino, Torino.

Corresponding author: gpapa_98@yahoo.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Toscano, C. Finocchiaro (2019). Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità. JAMD Vol. 23/1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received ???, 2020

Accepted ???, 2020

Published ???, 2020

Copyright © 2020 Papa et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Nowadays self monitoring blood glucose (SMBG) in type 1 diabetic patients frequently gives way to real time continuous glucose monitoring (rt-CGM) or “spot” checking of glucose “Flash Glucose Monitoring” (FGM) without the need for finger stick controls. These sensors offer unknown functionality to SMBG systems by giving a real time visualization of the glucose data, with arrows informing the user of rising or falling blood glucose and also the speed of this glycaemic variation from moment to moment and with the possibility to receive alarms and alerts when pre-established glycemic levels (both high and low) are reached or are about to be reached (predictive alarms). This not only significantly improves blood glucose control with a reduction in hypoglycaemic events but also offers doctors an incredibly complete set of blood glucose data, organized in easily consultable graph and table formats. However CGM systems are not all the same and for good resource management the choice of CGM/FGM should be “tailor made” to fit the individual characteristics of each patient. For this reason we have compared the best CGM/FGM devices currently available in an attempt to offer advice (and considerations) for those prescribing such devices and how to make a prescription “best-fit” for patient.

KEY WORDS self monitoring blood glucose (SMBG); continuous glucose monitoring (CGM); flash glucose monitoring (FGM).

Riassunto

Oggi, sempre più spesso, l'automonitoraggio glicemico domiciliare (SMBG, “Self Monitoring Blood Glucose”) lascia il posto, soprattutto nel diabete mellito tipo 1, al monitoraggio glicemico in continuo “real-time” (“Real-Time Continuous Glucose Monitoring”, rt-CGM) o al controllo

“spot” della glicemia ma senza pungersi (“Flash Glucose Monitoring”, FGM). Tali strumenti offrono funzionalità ignote all’SMBG grazie alla visualizzazione del dato glicemico in tempo reale con le relative frecce di tendenza che esprimono la direzione e la velocità di variazione glicemica istante per istante e con possibilità di ricevere allarmi e avvisi in caso di ipo- e iperglicemia o anche in previsione di ipoglicemia. Tutto ciò si traduce in un miglioramento del controllo glicemico con contestuale riduzione gli eventi ipoglicemici offrendo al medico una straordinaria completezza di dati glicemici, organizzati in grafici e tabelle di facile consultazione. I sistemi CGM tuttavia non sono tutti uguali e per una corretta gestione delle risorse la scelta del CGM/FGM dovrebbe essere quanto più possibile “sartoriale”. Per questo motivo abbiamo confrontato i migliori sistemi CGM/FGM disponibili, cercando di offrire spunti per una personalizzazione prescrittiva di tali “devices”.

PAROLE CHIAVE auto-monitoraggio glicemico domiciliare; SMBG (“Self Monitoring Blood Glucose”); monitoraggio glicemico in “continuo”, CGM (“Continuous Glucose Monitoring”); sistema Flash; FGM (“Flash Glucose Monitoring”).

Introduzione

L’automonitoraggio glicemico domiciliare (“Self Monitoring Blood Glucose”, SMGB) è un punto chiave della gestione del diabete⁽¹⁻²⁾, soprattutto quando le fluttuazioni glicemiche inter- e intra-giornaliere sono significative e quando il rischio ipoglicemico non è trascurabile. È quindi il paradigma nella gestione del diabete mellito tipo 1, dove si assiste ad ampie fluttuazioni glicemiche con significativo rischio ipoglicemico e la necessità di gestire i dosaggi insulinici e l’introduzione dei carboidrati in funzione proprio della glicemia contestuale. Analoghi scenari sono di comune riscontro anche nel trattamento del diabete tipo 2, quando una lunga durata di malattia con contestuale riduzione/perdita della capacità secretoria insulinica rende questo diabete simile ad un tipo 1 con necessità di schemi di trattamento insulinici intensivi “basal-bolus”, ampia variabilità glicemica ed elevato rischio ipoglicemico. Dal 1967, epoca della realizzazione del primo strumento per la determinazione della glicemia su goccia di sangue capillare, si è assistito ad un progressivo miglioramento ed ad una diffusione ubiquitaria dei glucometri che sono diventati (ed ancor oggi sono) lo strumento per eseguire il SMBG, punto chiave per avere in pochi secondi il valore glicemico e quindi

identificare prontamente ipoglicemie, iperglicemie e “trends” glicemici; i valori stessi, trascritti su di un diario e/o scaricati mediante “softwares” dedicati sono quindi diventati preziosi strumenti per il diabetologo per gestire la terapia durante le visite ambulatoriali. A cavallo tra gli anni ’90 e 2000⁽³⁾ sono stati commercializzati i primi sistemi per il monitoraggio “in continuo” della glicemia (CGM, “Continuous Glucose Monitoring”), dapprima utilizzati in maniera “retrospettiva”, “holter-like”, poi in modalità “real-time” con visualizzazione immediata dei valori glicemici. Oggi il dato glicemico offerto dai sensori si arricchisce di altre informazioni quali le cosiddette “frecce di tendenza” raffiguranti non solo la direzione ma anche la velocità della variazione glicemica; a questo si affianca un sistema di allarmi per le ipo e le iperglicemie al raggiungimento di soglie preimpostate dall’utente, con avvisi “intelligenti” con funzione predittiva, elaborati dallo strumento in base all’analisi del “trend” e della velocità di variazione della glicemia, con possibilità di adattamenti terapeutici e provvedimenti correttivi estemporanei, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente. I sistemi CGM hanno già dimostrato di avere effetti benefici sul compenso metabolico⁽⁴⁾ e sulla frequenza delle ipoglicemie⁽⁵⁾ negli adulti con diabete tipo 1, anche in trials multicentrici randomizzati e controllati rispetto a SMBG⁽⁶⁾. Anche in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati un recente studio ha dimostrato una riduzione della HbA1c rispetto a SMBG⁽⁷⁾. Miglioramenti in termini di parametri metabolici materni e degli “out-comes” fetali sono stati documentati anche nell’uso di questi sensori nella donna gravida⁽⁸⁾.

Nel 2014 è stato introdotto per la prima volta uno strumento che consente la lettura della glicemia “on-demand” senza la necessità di prelievo capillare; tale sistema viene etichettato come “flash glucose monitoring” (FGM) differenziandosi rispetto ai sistemi rt-CGM (real-time-CGM) che invece consentono una lettura “in continuo” del dato glicemico. Più recentemente, nel 2017, è stato approvato invece il primo sensore impiantabile sottocutaneo per il monitoraggio in continuo della glicemia (Sistema CGM Eversense®).

Scopo dello studio

Attualmente i sistemi più evoluti e maggiormente utilizzati in Italia e nel mondo, approvati per uso clinico, sono senza dubbio quattro: il Guardian Sensor 3® (ed Enlite Sensor®) (Medtronic), il Dexcom G6®

(Dexcom), il *FreeStyle Libre*® (Abbott) e l'*Eversense XL*® (Senseonics) (Figura 1). Seppure non siano strumenti "equivalenti" abbiamo provato a confrontarli allo scopo di fornire elementi utili al "diabetologo moderno" per operare una scelta razionale e motivata, laddove ci siano le indicazioni per un monitoraggio in continuo della glicemia, per le quali rimandiamo agli standard di cura AMD-SID 2018⁽¹⁾.

Metodi

Il confronto è stato effettuato su svariate caratteristiche⁽⁹⁻¹²⁾ che abbiamo provato a raggruppare in nove categorie:

- Caratteristiche generali
- Sensore e trasmettitore
- Frecce di tendenza, allarmi e avvisi
- Warm-up period, calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche
- Connettività
- App, Cloud, software di analisi retrospettivi dei dati
- Altri dati tecnici
- Accuratezza del sensore
- Costi.

Caratteristiche generali

Dei quattro sensori considerati solo il *FreeStyle Libre*® non può essere considerato un CGM in senso

stretto poiché il controllo della glicemia avviene "on demand": l'utilizzatore per conoscere il dato glicemico e vedere le relative frecce di tendenza deve infatti necessariamente operare una scansione del sensore con il proprio lettore. L'*Eversense XL*® si distingue in quanto a meccanismo di lettura della glicemia interstiziale, che avviene con metodo fluorimetrico: tale metodologia permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo e minori interferenze farmacologiche⁽¹³⁾. Tutti gli altri sistemi si basano sulla reazione catalizzata dalla glucosio-ossidasi (GOD). I "ranges" glicemici che coprono tutti i sensori è molto ampio, mediamente 40-400 mg/dl; se le glicemie rilevate sono al di fuori da questi valori, verrà visualizzato solo un avviso generico di "alto" o basso". Il nuovo sensore della Medtronic "*Guardian Sensor 3*" non può ancora essere usato come parte del sistema "*Guardian Connect*" in Europa (mentre già fa parte del sistema nel mercato americano), bensì fa parte dei sistemi integrati con SAP/PLGS ("*Sensor Augmented Pump*" con algoritmo "*Predictive Low Glucose Suspend*") (con Minimed 640G®) e con sistema HCL ("*Hybrid Closed Loop*", con Minimed 670G®); il sistema CGM "*Guardian Connect*" in Europa utilizza ancora i più datati sensori "*Enlite*". Il paracetamolo, agente antipiretico ed analgesico di uso comune, non interferisce con le letture dei sensori *Dexcom G6*® ed *EversenseXL*®, ma potrebbe alterare le letture glicemiche degli altri CGM. Tutti i sensori (con l'eccezione di *Eversense XL*®) sono utilizzabili in età pediatrica. Il *FreeStyle Libre*® ed i sensori *Enlite*®/Guardian Sensor 3® sono certificati per essere utilizzati nel monitoraggio della donna in gravidanza (Tabella 1).

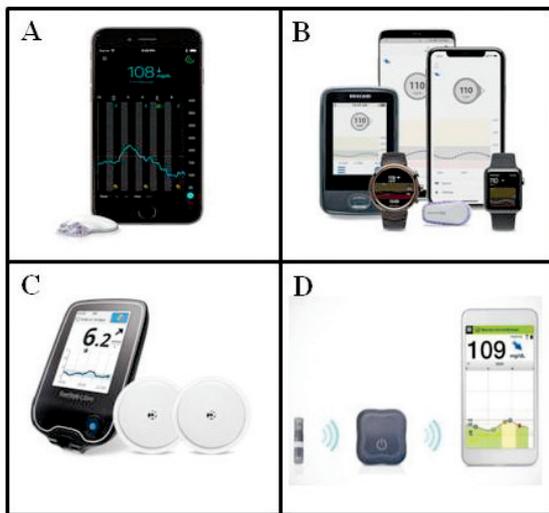


Figura 1 | A. Sistema Guardian Connect® B. Dexcom G6® C. FreeStyle Libre® D. Eversense®.

Sensore e trasmettitore

L'inserzione del sensore è molto semplice e si realizza con l'ausilio di "insertori" di facile utilizzo per quanto riguarda il *Guardian Sensor 3*®, l'*Enlite Sensor*®, il *Dexcom G6*® ed il *FreeStyle Libre*®. Deve essere invece eseguita una piccola incisione sul braccio da un medico che ha effettuato apposito "training" per quanto concerne l'*Eversense XL*®; analoga procedura sarà effettuata in occasione della rimozione del sensore. Si tratta quindi di una procedura ambulatoriale "time-consuming" per medico e paziente. Se questo è un punto di debolezza per il sensore della *Senseonics*, fa da contraltare la durata dello stesso, che arriva fino a 180 giorni. I sensori che invece hanno vita più breve sono il *Guardian Sensor 3*®, 7 giorni, e l'*Enlite Sensor*®, 6 giorni; gli al-

Tabella 1 | Caratteristiche generali.

	Guardian Sensor 3[®] ed Enlite Sensor[®]	Dexcom G6[®]	FreeStyle Libre[®]	Eversense XL[®]
Azienda produttrice	Medtronic	Dexcom	Abbott	Senseonics
rtCGM	SI	SI	NO	SI
Meccanismo lettura del sensore	Metodo elettro-chimico	Metodo elettro-chimico	Metodo elettro-chimico	Metodo fluorimetrico
Intervallo valori glicemici rilevati dal sensore	40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L)	40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L)	40-500 mg/dl (2.2-27.8 mmol/L)	40-400 mg/dl (2.2-22.2 mmol/L)
Rilevazioni glicemiche	Ogni 5 minuti	Ogni 5 minuti	Ogni minuto	Ogni 5 minuti
Interferenza con paracetamolo	SI	NO	SI	NO
Età di utilizzo	Nessun limite d'età	Approvato dai 2 anni in poi	Approvato dai 4 anni in poi	Approvato per età >18 anni
Uso in gravidanza	SI	NO	SI	NO

tri si collocano in posizione intermedia (10 giorni per il *Dexcom G6[®]*, 14 giorni per il *FreeStyle Libre[®]*). Il *FreeStyle Libre[®]* è l'unico sistema ad non avere un trasmettitore rimovibile in quanto fa corpo unico con il sensore. L'indossabilità è ottimale per tutti sensori presi in esame. Il sistema *Eversense XL[®]* è l'unico dotato di vibrazione del trasmettitore, con possibilità di allertamento del paziente anche con

ricevitore lontano, senza utilizzo di allarmi acustici (Tabella 2).

Frecce di tendenza, allarmi e avvisi

In tutti i dispositivi presi in esame il dato glicemico viene visualizzato sul "ricevitore" unitamente alle

Tabella 2 | Sensore e Trasmettitore.

	Guardian Sensor 3[®] ed Enlite Sensor[®] con Guardian Connect	Dexcom G6[®]	FreeStyle Libre[®]	Eversense XL[®]
Auto-inserzione e rimozione del sensore	SI, domiciliare	SI, domiciliare	SI, domiciliare	NO, ambulatoriale (deve essere effettuato da medico adeguatamente formato)
Sede di inserzione del sensore	GS [®] : ADDOME/ BRACCIA (parte alta) ES [®] : ADDOME/GLUTEI	ADDOME (età >18 aa) GLUTEI SUPERIORI (età 2-17 aa)	BRACCIA (parte posteriore)	BRACCIA
Facilità inserzione e rimozione sensore	SI	SI	SI	NO (necessita di piccola incisione ambulatoriale da parte del medico)
Durata del sensore	GS3 [®] : 7 GIORNI; ES [®] : 6 GIORNI	10 GIORNI	14 GIORNI	180 GIORNI
Durata del trasmettitore	GS3 [®] e ES [®] : fino a 12 mesi	Fino a 3 mesi	14 GIORNI	Fino a 12 mesi
Trasmettitore rimovibile	SI	SI	NO	SI
Trasmettitore ricaricabile	SI (GS3 [®] : 7 giorni di autonomia; ES [®] : ogni 6 giorni circa necessita ricarica)	NO (dopo 3 mesi si cambia)	NO (dopo 14 giorni si cambia, corpo unico con il sensore)	SI
Vibrazione del trasmettitore	NO	NO	NO	SI

“frecce di tendenza” che esprimono la direzione della glicemia al momento della rilevazione; inoltre si può avere anche un’idea dell’entità della variazione glicemica al minuto (in incremento o decremento) osservando la posizione o il numero delle frecce (variazioni da 1-2 mg/dl al minuto fino a valori superiori a 3 mg/dl al minuto). Gli avvisi predittivi e gli allarmi al raggiungimento di soglie preimpostate o programmate dall’utente e/o dal “caregiver” rappresentano una delle funzioni più accattivanti di questi strumenti. Gli avvisi predittivi di ipoglicemia possono permettere al paziente di evitare l’ipoglicemia; alcuni strumenti (sistema *Guardian Connect*[®] ed *Eversense XL*[®]) permettono di impostare la tempistica della predittività, il *Dexcom G6*[®] ha invece una tempistica fissa a 20’. Il paziente verrà allertato tramite un allarme sonoro e/o una vibrazione che verrà emessa dal ricevitore. Solo nel caso dell’*Eversense XL*[®] in caso di pericolo (raggiungimento o predizione di raggiungimento delle soglie di iper ed ipoglicemia), vibrerà anche il trasmettitore, a diretto contatto con il corpo del paziente che quindi potrà essere avvisato anche nel caso di ricevitore lontano. Ne sono tutti dotati con l’eccezione del *FreeStyle Libre*[®] (anche se nell’aggiornamento *FreeStyle Libre 2*[®], non ancora disponibile in Italia, sono stati inseriti) (Tabella 3).

“Warm-up period”, calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche

Il periodo di “warm-up”, cioè l’attesa prima di avere la prima lettura della glicemia è molto breve per *Guardian Sensor 3*[®] ed *Enlite Sensor*[®] (2h), *Dexcom G6*[®] (2h) e *FreeStyle Libre*[®] (1h), più prolungato per *Eversense XL*[®] (24h). La calibrazione è un’operazione che serve per allineare, quando richiesto, il dato del sensore con la glicemia capillare ottenuta con glicemia capillare. Il *Guardian Sensor 3*[®] ed l’*Enlite Sensor*[®] richiedono da due a quattro calibrazioni giornaliere (mediamente tre), l’*Eversense XL*[®] invece solo due. Il *Dexcom G6*[®] invece non ne richiede alcuna poiché viene calibrato al momento dell’inserimento del codice univoco di fabbrica che varia da sensore a sensore; in ogni caso fornisce all’utente la possibilità di calibrare, in caso di scostamenti troppo elevati rispetto alla glicemia capillare o se non si è inserito il codice univoco. Anche per il *FreeStyle Libre*[®] le calibrazioni non sono richieste, ma in questo caso non vi è la possibilità di calibrazione. Qualsiasi decisione terapeutica deve essere presa dopo ricontrollo e verifica del dato glicemico del sensore ottenendolo con glicemia capillare. Solo il *Dexcom*

Tabella 3 | Frecce di tendenza, allarmi e avvisi.

	Guardian Sensor 3[®] ed Enlite Sensor[®] con Guardian Connect	Dexcom G6[®]	FreeStyle Libre[®]	Eversense XL[®]
Frecce di tendenza che indicano anche la velocità delle variazioni glicemiche	SI	SI	SI	SI
Possibilità di aggiungere “eventi”	SI	SI	SI	SI
Impostazioni target glicemici	SI	SI	SI	SI
Allarmi raggiungimento soglie ipo ed iper (programmabili ed inseriti di “default”)	SI (programmabili separatamente e con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 55 mg/dL, non modificabile)	SI (programmabili separatamente e con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 55 mg/dL, non modificabile)	NO	SI (programmabili separatamente con presenza aggiuntiva di allarme preimpostato di ipo severa a 40 mg/dL, non modificabile)
Avvisi predittivi per soglie ipo ed iper	SI (possibilità di impostare tempistica da 10 a 60’ prima, sia per ipo che per iperglicemia)	SI (tempistica fissa a 20’)	NO	SI, possibilità di impostare tempistica (10-20-30’ prima)
Avvisi di velocità	SI (con 3 intensità di velocità)	SI (programmabile, da 2 a >3 mg/dl al min)	NO	SI (programmabile, da 1,5 a 5 mg/dl al min)

G6® fa eccezione a questa regola, visto che il dato glicemico ottenuto può essere utilizzato per eventuali decisioni terapeutiche (es. trattamento dell'ipoglicemia o dell'iperglicemia). Nel giugno 2019 anche Eversense® ha avuto l'approvazione da parte di FDA per poter utilizzare direttamente il dato del sensore per eventuali decisioni terapeutiche estemporanee, tuttavia bisogna ancora aspettare che venga aggiornata la scheda tecnica e la "App" già esistente (Tabella 4).

Connettività

Tutti i dispositivi hanno una connessione "Bluetooth®" per interfacciarsi con altri "devices". Eversense XL® utilizza come "ricevitore" solo lo "smartphone"; Enlite Sensor®, Dexcom G6® e FreeStyle Libre® hanno invece anche la possibilità di connettersi con "ricevitori" dedicati. Tutti lavorano in ambiente IOS® e Android® (le liste degli smartphone compatibili sono consultabili nei rispettivi portali). Dexcom G6® ed Eversense XL® sono in grado di connettersi a "smartwatches" rendendo la lettura del dato glicemico, delle tendenze glicemiche e degli avvisi/allarmi particolarmente semplice e immediato. L'interfaccia con i microinfusori rappresenta senza dubbio l'"ultima frontiera" dell'utilizzo degli rt-CGM. Attualmente

il Guardian Sensor 3® rappresenta parte integrante del sistema Minimed® 670G, primo sistema "ibrido" ad ansa chiusa ad essere stato approvato e commercializzato per uso clinico, in grado di gestire in maniera automatica la velocità di infusione insulinica basale, in base al dato glicemico del sensore, tramite un algoritmo PID ("Proportional Integrative Derivative") modificato; faceva già parte del sistema SAP Minimed® 640G con funzione PLGS con cui sono compatibili anche i sensori Enlite®. Il Dexcom G6® è stato recentemente integrato al microinfusore Tandem® t:slim X2 con sistema IQ-PLGS con sospensione automatica della somministrazione insulinica basale alla predizione di ipoglicemie (già si collegava a Dexcom G5®) (Tabella 5).

"App", "cloud", "softwares" di analisi retrospettiva dei dati

Tutti i dispositivi si avvalgono di "Apps" dedicate con le quali è possibile visualizzare il dato glicemico, le frecce di tendenza, avvisi/allarmi, grafici e statistiche. Tutti offrono la possibilità di scaricare/inviare i dati storici per analisi retrospettive, tramite la "App" stessa o attraverso il sito "web" che funge da "cloud". Tutti offrono la possibilità di condivisione del dato

Tabella 4 | "Warm-up period", calibrazioni, necessità di conferma con glicemia capillare per le decisioni terapeutiche.

	Guardian Sensor 3® ed Enlite Sensor® con Guardian Connect	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
Tempo di attesa prima della lettura della prima glicemia ("warm-up period")	Circa 2 ore	Circa 2 ore	1 ora	Circa 24 ore
Numero di calibrazioni necessarie	Almeno 2 gionaliere (fino a 4) (chip diagnostico sul trasmettitore che monitora il segnale dal sensore e interviene per stabilizzarlo, anche richiedendo una calibrazione nel momento in cui è necessaria)	Non necessarie (sufficiente riportare il codice univoco di ogni sensore). Se il codice non viene immesso, necessità di eseguirle (nel primo giorno 2, poi 1 ogni 24 ore fino al 10° giorno)	Non necessarie. Non possibile inserirle.	Primo giorno: 4 Poi: 2 gionaliere (mattino e sera, distanza 10-14 h)
Necessità di conferma con glicemia capillare per decisione terapeutica	SI	NO (se è stato inserito il codice univoco del sensore) SI solo se i sintomi non concordano con la lettura glicemica o se non compaiono le frecce di tendenza	SI (se la glicemia sta variando rapidamente, per confermare una eventuale ipoglicemia, se i sintomi non concordano con la lettura glicemica) NO (negli altri casi)	SI*

*Nel giugno 2019 anche Eversense® ha avuto l'approvazione da parte di FDA per l'utilizzo della glicemia rilevata dal sensore per eventuali decisioni terapeutiche estemporanee, tuttavia bisogna aspettare che venga aggiornata la scheda tecnica e la "App" già esistente

Tabella 5 | Connettività.

	Enlite Sensor® con trasmettitore Guardian Connect®	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
Modalità “wireless” connessione a dispositivi	SI, Bluetooth	SI, Bluetooth	SI, Bluetooth	SI, Bluetooth
Connessione a ricevitore dedicato	SI	SI	SI	NO (solo smartphone)
Connessione a Smartphone	SI	SI	SI	SI
Compatibilità IOS e ANDROID	SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità)	SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità)	SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità)	SI (connessione a smartphone iOS o Android in base a lista compatibilità)
Possibilità di connessione con “Smart Watch”	Attualmente NO (possibile solo la visualizzazione delle notifiche)	SI	NO	SI
Possibilità di interfaccia con CSII	SI per Enlite Sensor® (Minimed 640G); SI per Guardian Sensor 3 (Minimed® 640G e Minimed® 670G)	SI (con Tandem® t:slim X2 Insulin Pump con sistema PLGS)	Attualmente NO	Attualmente NO

glicemico e degli avvisi/allarmi con altri soggetti (tutti i “caregivers” selezionati dal paziente); tuttavia solo *Dexcom G6®* ed *Eversense®* permettono una condivisione del dato in tempo reale, una caratteristica molto utile ad esempio ai genitori di bambini con diabete tipo 1 che così potranno seguire i loro figli “in remoto”, durante la scuola, l’attività fisica, il sonno ed essere quindi aggiornati sul dato glicemico e su eventuali ipo ed iperglicemie (con avvisi predittivi e/o allarmi al raggiungimento di soglie glicemiche programmate). Tutti i dati vengono automaticamente memorizzati dal ricevitore e trasferiti al “cloud” per l’archiviazione e l’analisi; solo nel caso del *FreeStyle Libre®* l’utente deve ricordare di eseguire una scansione almeno ogni otto ore per non perdere le letture glicemiche (Tabella 6).

Altri dati tecnici

Tutti i sistemi sono variamente impermeabili se utilizzati in acqua. Non possono essere utilizzati durante procedure radiologiche (Rx/TC) o durante risonanza magnetica nucleare (RMN). Non è testato l’uso con defibrillatori impiantati pertanto non è possibile il loro utilizzo in questo contesto (Tabella 7).

Accuratezza del sensore

L’accuratezza del sensore di solito viene espressa con la *MARD* (“Mean Absolute Relative Difference”) e con la *Griglia di Clarke-Parkes*. La *MARD* rappresen-

ta lo scostamento medio rispetto alla glicemia di riferimento (*vs. YSI*, “Yellow Spring Instrument”). Si ricordi che i sistemi di SBGM presentano una *MARD* generalmente compresa tra 5 e 10%. La *griglia di Clarke-Parkes* è invece la modalità di rappresentazione grafica dell’accuratezza clinica; rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il sistema di monitoraggio glicemico utilizzato (Tabella 8, B).

La *MARD* si attesta tra il 9 ed l’11% per tutti i sensori considerati, quindi tutti i sistemi utilizzati possono vantare grande affidabilità, soprattutto nel “range” glicemico in “target” (70-180 mg/dl)⁽¹⁴⁻²²⁾ (Tabella 8, A). L’accuratezza si riduce in tutti i sistemi nel “range” ipoglicemico (glicemia <70 mg/dl), e questo risulta soprattutto evidente per il *FreeStyle Libre®*, la cui *MARD* si innalza in detto intervallo arrivando a valori compresi tra 20 e 30%^(23,24). Proprio nel “range” ipoglicemico i sistemi più performanti sembrano essere il *Dexcom G6®* e l’*Eversense XL®* (Tabella 8, C).

Costi indicativi

I costi variano significativamente nei diversi Paesi del mondo e non c’è conformità anche in ambito Europeo. In Italia i costi dei sistemi rt-CGM, quindi *Guardian Connect®*, *Dexcom G6®* ed *Eversense XL®*, sono abbastanza allineati. Il sistema FGM dell’*Abbott* è sicuramente quello di gran lunga meno costoso in tutto il mondo (rapporto di costi di circa 1-2

Tabella 6 | APPs, “clouds”, “softwares” di analisi retrospettiva dei dati.

	Enlite Sensore con Trasmittitor Guardian Connect®	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
APP dedicata	SI (Guardian Connect) scaricabile Apple Store o Google Play™	SI (G6 Dexcom), scaricabile Apple Store o Google Play™	SI (FreeStyle LibreLink), scaricabile Apple Store o Google Play™	SI (Eversense CGM), scaricabile Apple Store o Google Play™
Piattaforma Cloud	SI	SI	SI	SI
Grafici e Statistiche	SI	SI	SI	SI
Dati storici	SI (fino a 90 giorni)	SI (fino a 90 giorni)	SI (fino a 90 giorni)	SI (fino a 90 giorni)
Scarico dei dati per analisi retrospettiva	SI	SI	SI	SI
Report	Formato PDF, scaricabile da CareLink Personal WEB oppure dal CareLink Pro o CareLink System del medico se sincronizzato con il CareLink Personal del paziente	Formato PDF, possibilità invio email	Formato PDF, dati fino a 90 giorni (con uso continuativo del sensore e scansione ogni 8 ore)	Formato PDF, possibilità di invio email (1-7-30-90 giorni)
Analisi dei dati scaricati e piattaforme WEB	SI (CareLink Personal e CareLink ProSystem)	SI (Dexcom Clarity)	SI (LibreView)	SI (Eversensedms per i pazienti, pro.eversensedms per i medici, SmartPix 3.0)
Condivisione dati in remoto tramite APP-WEB	SI (CareLink Connect WEB)	SI (Dexcom Follow)	SI (LibreView)	SI (Eversense NOW, solo iOS)
Possibilità di condivisione dei dati in tempo reale	NO	SI	NO	SI
Memorizzazione dei dati in APP e nel trasmettitore	SI	SI	SI	SI

a 5 in Italia con gli altri sistemi). Il problema legato ai costi è quello che ha limitato in maniera più rilevante la diffusione di questa tecnologia. Tuttavia parallelamente al fatto che essi si stanno riducendo e che i sistemi sanitari ed i sistemi assicurativi dei vari Paesi si stanno attivando per il rimborso agli utenti,

l'utilizzo di tali sistemi è in rapido aumento in tutto il mondo. In Italia tutti i sistemi che abbiamo preso in considerazione in questo articolo vengono rimborsati dal S.S.N., anche se a “macchia di leopardo” e con differenze inter e intra-regione anche in termini di costi ed indicazioni di prescrivibilità.

Tabella 7 | Altri dati tecnici.

	Guardian Sensor 3® ed Enlite Sensor®	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
Impermeabilità	IPX8 (a 240 cm per 30 minuti)	IP28 (a 240 cm per 24 ore)	IP27 (a 1 metro per 30 minuti)	IP27 (a 1 metro per 30 minuti)
Indossabilità in aeroporto (Metal-Detector)	SI	SI	SI	SI
Compatibilità trasmettitore con Rx-TC	NO, scollegarlo	NO, scollegarlo	NO, rimuoverlo	NO, scollegarlo
Compatibilità sensore e trasmettitore con RMN	NO	NO	NO	NO
Compatibilità con defibrillatori impiantati	Non testata	Non testata	Non testata	NO

Tabella 8 | Accuratezza del sensore.

A. MARD

	Sensore Enlite® e Guardian Sensor 3 con trasmettitore Guardian Connect¹⁶⁻¹⁸	Dexcom G6¹⁹⁻²¹	FreeStyle Libre²²⁻²³	Eversense XL²⁴
MARD	13,6% (Enlite) 10,6%/9,1% (addome/ braccia) (GS3) (cumulativo)	9,0% (cumulativo) 9,8% (adulti) 7,7% (bambini)	11,4% (cumulativo) 13,9% (bambini)	9,4% (cumulativo) 9,7% (bambini)

B. Griglia di Clarke-Parkes

Griglia di Clarke-Parkes	Sensore Enlite® e Guardian Sensor 3 con trasmettitore Guardian Connect	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
ZONA A	Cumulativo 92,5%	Adulti 92% Bambini 96%	Cumulativo 86,7%	Cumulativo 93,4%
ZONA B	Cumulativo 6,1%	Adulti 8% Bambini 3,8%	Cumulativo 13%	Cumulativo 6,2%
ZONA A+B	Cumulativo 98,6	Adulti 100% Bambini 99,8%	Cumulativo 99,7%	Cumulativo 99,6%
ZONA C, D, E	Trascurabile	Trascurabile	Trascurabile	Trascurabile

Zona A, nessun rischio, valori CGM che ricadono $\pm 20\%$ valori di riferimento (ritenuto accettabile); *zona B*, nessun rischio, valori CGM che ricadono al di fuori del 20% dei valori di riferimento, ma la differenza rimane comunque tale da non comportare alcun rischio clinico; *zona C*, rischio basso, differenza significative rispetto ai valori di riferimento, tale che il soggetto possa prendere una decisione terapeutica non necessaria; *zona D*, rischio medio, valori che sono stati identificati dalla metodica di riferimento come ipo o iperglicemici, ma non dal CGM, situazione potenzialmente pericolosa; *zona E*: il CGM l'aveva identificato come ipoglicemia, mentre il valori di riferimento lo aveva identificato come iperglicemia

C. Accuratezza in "range" ipoglicemico

	Guardian Sensor 3	Dexcom G6®	FreeStyle Libre®	Eversense XL®
Accuratezza in "range" ipoglicemico*	78%	90%	53%	85%

*% entro 15 mg/dL

Discussione e conclusioni

Negli ultimi anni la diffusione di sistemi CGM/FGM sta rivoluzionando le modalità con cui effettuare il monitoraggio glicemico domiciliare. Tali sistemi permettono di superare i tradizionali limiti legati al SMBG in termini di fastidi e disagi che un frequente controllo da sangue capillare inevitabilmente comporta^(25,26). Tali *devices* hanno un impatto positivo sui parametri metabolici, riducono la frequenza e l'entità delle ipoglicemie e migliorano la qualità della vita⁽²⁷⁾. La riduzione dell'emoglobina glicata è ampiamente dimostrata, sia nei pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica multi-iniettiva sia negli utilizzatori di microinfusore^(28,29). Tali sistemi

hanno peraltro permesso di analizzare nuovi parametri di valutazione del compenso glicemico da affiancare alla classica emoglobina glicata come il TIR ("*Time in Range*", convenzionalmente fissato tra 70 e 180 mg/dl) impattando significativamente sullo stesso^(4-8,30,31) e sulla variabilità glicemica⁽³²⁾. Tutti i sistemi presi in esame presentano il dato glicemico unitamente alle frecce di tendenza che esprimono la direzione verso cui si muove la glicemia ed anche la velocità di variazione della stessa; attualmente la corretta gestione delle frecce di tendenza e della velocità di variazione della glicemia applicando algoritmi "*ad hoc*" di correzione nel dosaggio insulinico rappresenta un "*topic*" che ha generato un intenso dibattito nella comunità scientifica^(34,35).

La riduzione degli eventi ipoglicemici è da sempre stato un obiettivo da perseguire in tutti coloro che vengono trattati con schemi terapeutici che prevedono l'uso di insulina. Come visto nella sezione dedicata, tutti gli rt-CGM (*Enlite®/Guardian Sensor 3®*, *Dexcom G6®*, *Eversense XL®*) inviano allarmi non solo al raggiungimento di soglie fisse impostate dall'azienda produttrice (di solito 55 mg/dl) o programmate dall'utente ma anche alla previsione del raggiungimento di tali soglie nei 20-30 minuti successivi. Diventano quindi strumenti di prevenzione dell'evento ipoglicemico, che da sempre rappresenta la barriera più forte al raggiungimento di stringenti "targets" glicemici per la frequente sotto-utilizzazione dell'insulina per paura dell'ipoglicemia. Proprio il venir meno del timore delle ipoglicemie ottenuto attraverso questa modalità di monitoraggio e la percezione di un controllo totale del proprio stato glicemico, aumenta il senso di benessere^(6,30,31). Il sistema FGM attualmente utilizzato (*FreeStyle Libre®*) non è dotato dei sistemi di avvisi/allarmi di raggiungimento o di predizione di raggiungimento di soglie ipo o iperglicemiche; sicuramente questo aspetto rappresenta il limite maggiore per questo tipo di tecnologia che quindi non può essere considerata ideale in soggetti con elevata variabilità glicemica ed alto rischio ipo ed iperglicemico o con frequenti ipoglicemie asintomatiche, tutte situazioni molto comuni nei soggetti con diabete tipo 1 (Tabella 3). In ogni caso sia i sistemi rt-CGM che quelli FGM hanno dimostrato di ridurre il tasso delle ipoglicemie, sia notturne che cumulative^(6,30,35-37) e asintomatiche⁽³⁸⁾. L'inserzione di tutti i dispositivi presi in esame è oltremodo comoda, semplice e veloce; tramite insertori dedicati avviene con assoluto *comfort* per il paziente, in maniera quasi del tutto indolore. Fa eccezione solo l'*Eversense XL®*: in questo caso l'inserzione e la rimozione si effettuano ambulatoriamente da parte di medico opportunamente formato, tramite piccola incisione sul piano cutaneo del braccio. Tale procedura rappresenta probabilmente la barriera più significativa per questo rt-CGM (Tabella 2). L'indossabilità è ottimale per tutti i sensori, con particolare menzione per il *FreeStyle Libre®* che vanta il sistema più piccolo (perché sensore e trasmettitore sono integrati) e meno sporgente dal piano cutaneo. La durata dei sensori mediamente si attesta tra i 7 ed i 14 giorni, quindi vanno cambiati da 2 a 4 volte al mese, a seconda del sensore in esame. Anche stavolta l'*Eversense XL®* rappresenta l'eccezione, avendo una durata fino ai 180 giorni, grazie alla stabilità del peculiare meccanismo di lettura glicemica su base fluorimetrica (Tabelle 1 e 2).

Le calibrazioni glicemiche servono per alcuni sistemi per allineare continuamente, durante la vita del sensore, la lettura dello stesso al dato quanto più prossimo alla realtà (tramite glicemia capillare). Anche in questo ambito esistono differenze da tenere in considerazione nella scelta del CGM/FGM. Per il sistema *Enlite®/Guardian sensor 3®* di solito vengono richieste una media di tre calibrazioni al giorno, per il sistema *Eversense XL®* solo due. Quindi si tratta comunque di strumenti che costringono il paziente a portare sempre con sé il proprio glucometro, per eseguire le calibrazioni richieste. Il sistema FGM *FreeStyle Libre®* non necessita invece di calibrazioni, poiché viene tarato in sede di fabbricazione; tuttavia non permette, qualora si volesse fare, di calibrare. Quindi qualora i valori riscontrati si discostassero in maniera significativa da quelli reali, non ci sarà la possibilità di reallineare il sensore. Inoltre il sistema necessita comunque di conferma con glicemia capillare se venisse rilevata una ipoglicemia da trattare. Discorso diverso per il *Dexcom G6®*: il sensore si calibra una volta applicato con un codice univoco associato allo stesso, quindi non necessita di calibrazioni successive. Tuttavia viene data al paziente la possibilità di eseguirle, in caso di smarrimento del codice o quando il dato glicemico si scosta troppo da quello reale. Inoltre, al momento, solo il sistema *Dexcom G6®* permette di prendere decisioni terapeutiche in caso di ipoglicemia senza dover confermare il dato tramite SMBG. Questa indicazione è stata attribuita grazie all'accuratezza che tale sistema ha dimostrato di possedere anche nel "range" ipoglicemico (Tabella 8C). Tale caratteristica rende questo sistema oltremodo pratico e ideale per coloro che svolgono una vita dinamica e attiva e che sono stati ben addestrati sulle decisioni terapeutiche atte a prevenire o trattare una ipoglicemia, ad adattare i boli insulinici ai pasti o correggere una eventuale iperglicemia (Tabella 4).

I limiti legati al "lag-time" tra sangue capillare e liquido interstiziale è trascurabile (circa 5-10 minuti). Più importante il problema dell'accuratezza che tuttavia è stata implementata in tutti i sistemi con MARD attuali anche al di sotto del 10%. Da notare tuttavia che la MARD può variare con le diverse concentrazioni glicemiche, soprattutto nel "range" ipoglicemico (Tabella 8C) ed a seconda della velocità di variazione glicemica.

L'analisi retrospettiva dei dati è l'aspetto più accattivante per il medico. Tutte le piattaforme dedicate, associate agli rt-CGM/FGM considerati, consentono una accurata ma anche immediata presentazione dei dati, offrendo tabelle, grafici e statistiche che

permettono al diabetologo di analizzare velocemente i profili glicemici, il “TIR”, la variabilità glicemica in termine di “DS”, la frequenza delle ipoglicemie. Tutti offrono la visualizzazione dell’“AGP” (“Ambulatory Glucose Profile”), un report glicemico standardizzato che fornisce una visione d’insieme del profilo glicemico del paziente⁽³⁹⁻⁴⁰⁾. Dalla visualizzazione di questi dati raggruppati il diabetologo ricava utilissime informazioni sul profilo glicemico del paziente, riesce ad accorgersi di criticità difficilmente rilevabili con il tradizionale SMBG, può individuare, a volte anche con l’aiuto del “software” di analisi (come nel Dexcom Clarity®), “patterns” glicemici particolari, e quindi mettere in atto tutte le azioni atte a migliorare il compenso glicemico. Il paziente da parte sua può rendere ancora più completi questi dati immettendo altre utili informazioni sotto forma di “eventi” e “note” inserendoli direttamente sul proprio ricevitore.

I principali motivi di sospensione degli rt-CGM/FGM sono senz’altro i costi, che tuttavia si stanno riducendo in tutti i Paesi del mondo. A volte viene citata come causa di sospensione la percezione di inaccuratezza del sensore e soprattutto la cosiddetta “alarm fatigue”, lo stress derivante dal dover fronteggiare l’attivazione di numerosi avvisi/allarmi nel corso delle 24 ore: in questo caso il sistema FGM FreeStyle Libre®, che al momento non è dotato di allarmi ed avvisi, potrebbe essere lo strumento ideale da consigliare ad un soggetto che lamenta questa problematica.

In conclusione, i nuovi sistemi rt-CGM/FGM hanno ampiamente dimostrato di migliorare il compenso glicemico, ridurre il rischio ipoglicemico e migliorare la qualità della vita nei soggetti diabetici insulino-trattati. D’altra parte strumenti che sono in grado automaticamente di raccogliere, trasmettere e aggregare i dati con altre variabili o attività svolte dal paziente, e di analizzarli, immagazzinarli e presentarli al paziente ed ai “caregivers” in modo organizzato, razionale e di facile di lettura, rappresentano sistemi ideali di “e-health” e di tele-medicina. In effetti la rivoluzione digitale oggi sta cambiando il rapporto medico-paziente e niente è più vero in quelle patologie dove la cura ottimale nasce attraverso l’archiviazione e l’elaborazione di dati che devono essere acquisiti “in continuo”. I nuovi sistemi CGM stanno rivoluzionando non solo il monitoraggio del diabete ma anche l’approccio terapeutico attraverso la connessione con i microinfusori: il futuro probabilmente vedrà l’integrazione dei CGM con altri strumenti per la cura del diabete, con gli “activity trackers” ed altri sensori indossabili.

Conflitto di interessi

The Authors received no specific funding for this work.

The Authors declare no competing interests.

Bibliografia

1. Standard Italiani AMD-SID per la cura del diabete mellito 2018. Disponibile su: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>
2. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 41:S55-S64 doi:10.2337/dc18-S006, 2018.
3. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. Br J Biomed Sci 69:83-93, 2012.
4. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, et al. A randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 40:538-45, 2017.
5. Battellino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, et al. Effect of CGM on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 34:795-800, 2011.
6. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T et al. CGM vs. conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with MDI injections: The GOLD randomized clinical trial. JAMA 24; 317:379-387, 2017.
7. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, et al. DIAMOND Study Group. CGM vs. usual care in patients with type 2 diabetes receiving MDI injections: a randomized trial. Ann Intern Med 19; 167:365-374, 2017.
8. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Mpurphy KE et al. Continuous glucose monitoring in pregnant woman with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controller trial. Lancet 25; 390:2347-2359, 2017.
9. Guardian Connect System User Guide 2018 (www.medtronic-diabetes.com).
10. Dexcom G6 System User Guide 2019 (www.dexcom.com).
11. FreeStyleLibre 14day Quick Reference Guide 2018 (www.my-freestyle.com).
12. CGM Eversense XL User Guide 2018 (www.resources.eversensediatetes.com).
13. Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an implanted CGM Sensor over 90 days in patients with diabetes mellitus. J Diabetes Sci Technol 29; 9:951-6, 2015.
14. Accuracy of the continuous glucose sensor used with the predictive low glucose management system. Cohen O et al. 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Milan, Italy, Feb 3-6, 2016. Abstract Number 0317, session EP07, 2016.
15. Bailey TS, Ahmann A, Brazg R, Christiansen M, et al. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. Diabetes Technol Ther 16:277-83, 2014.
16. Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, Bode BW, et al. Accuracy of a fourth-generation subcutaneous glucose sensor. Diabetes Technol Ther 19:446-56, 2017.
17. Performance of a factory-calibrated real-time CGM system utilizing an automated sensor applicator. Diabetes Technology & Therapeutics, 20, 6, 428-433, 2018.

18. FDA clears Dexcom G6 with factory calibration, creates lower-risk 510(K) path for “integrated CGM” (iCGM) to speed innovation and interoperability. March 27, 2018; Dexcom G6® CGM System Receives CE Mark Edinburgh & San Diego – June 12, 2018.
19. Welsh JB, Zhang X, Pühr SA, Johnson TK et al. Performance of a factory-calibrated, real-time CGM system in pediatric participants with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 13:254-258, 2018.
20. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 17:747-94, 2015.
21. Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 102:543-549, 2017.
22. Aronson R, Abitbol A, Tweden KS. First assessment of the performance of an implantable continuous glucose monitoring system through 180 days in a primarily adolescent population with type 1 diabetes. Aronson R et al. *Diabetes Obes Metab* 21:1689-1697, 2019.
23. Olafsdottir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the FGM FreeStyleLibre in adults with type1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19:164-172, 2017.
24. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, et al. Performance of the Freestyle® Libre FGM system in people with type 1 diabetes: a secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. Moser O et al. *Diabetes Obes Metab* Jul 23, 2019 doi:10.1111/dom.13835.
25. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Edelman SV. What is so tough about self-monitoring of blood glucose? Perceived obstacles among patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 31:40-6, 2014.
26. Ajjan RA. How can we realize the clinical benefits of continuous glucose monitoring? *Diabetes Technol Ther* 19:S27-36, 2017.
27. Wood A, O’Neal D, Furler J, Ekinci EL. CGM: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. *Inter Med J* 48:499-508, 2018.
28. Juvenile Diabetes Research Foundation CGM Study Group. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, et al. CGM and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359:1464-76, 2008.
29. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, et al. Effectiveness of sensor augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363:311-20, 2010.
30. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, et al. Novel glucose-sensing technology and hypo-glycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial. *Lancet* 388:2254-63, 2016.
31. Campbell F, Murphy N, Stewart C, Biester T, Kordonouri O. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Paediatr Diabetes* 19:1294-1301, 2018.
32. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 38:1610-4, 2015.
33. Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decision. *Endocrine Pract* 21:613-20, 2015.
34. Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet applied treatment algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStylenavigator). *Pediatr Diabetes* 9:142-7, 2008.
35. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 8:55-73, 2017.
36. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, et al. Effect of CGM on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections. The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 317:371-8, 2017.
37. ClinicalTrials.gov: An evaluation of novel glucose sensing technology on hypoglycemia in type 1 diabetes (IMPACT). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02232698>
38. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G et al. RtGCM in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 391:1367-77, 2018.
39. Bergenstal RM, AhmannAj, Bailey T, Beck RW, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 7:562-78, 2013.
40. International Diabetes Center: Ambulatory Glucose Profile: AGP reports. Available from:<http://www.agpreport.org/agp/agpreports> (cited 2019 Jul 15).