

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;  
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

## Il monitoraggio in continuo della glicemia: stato dell'arte ♦ Continuous glucose monitoring: the state of the art

Concetta Irace<sup>1</sup>, Sergio Di Molfetta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; <sup>2</sup>Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2204g>

### ABSTRACT

Continuous glucose monitoring (CGM) system is largely used in clinical practice in patients with type 1 diabetes and insulin-treated patients with type 2 diabetes. It is a needful tool for a more comprehensive assessment of glucose control. Patients can benefit from real-time information on current glucose, glucose trend, and hypo or hyperglycemia alarms. Healthcare can rapidly understand how much time patients spend in a good glucose range, hypoglycemia or hyperglycemia. Several clinical trials have demonstrated the benefits of CGM in reducing glycated hemoglobin, as well as the time spent in hypoglycemia, and increasing the time in range. CGM reduces the rate of severe acute complications and hospital admission improving the quality of life. Patients on insulin treatment and pregnant women are the perfect candidates for CGM. However, even patients on non-intensive insulin treatment or other therapies might benefit from CGM to gain and maintain reasonable glycemic control, and again improve the quality of life.

### KEYWORDS

Continuous glucose monitoring, time in range, glucose sensor, diabetes, clinical trial.

### CARATTERISTICHE GENERALI DEI SISTEMI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

I sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring), sia in *tempo reale* (real-time, rt-CGM) che a *scansione intermittente* (intermittently scanned, is-CGM) sono parte della pratica clinica corrente nella gestione del diabete di tipo 1 e del diabete di tipo 2 in trattamento insulinico. Il CGM offre benefici al paziente, che ha maggiore contezza dell'andamento del glucosio nel corso della giornata, e benefici al medico, che può meglio apprezzare il compenso del diabete, il carico ipoglicemico ed iperglicemico ed apportare le necessarie modifiche al trattamento farmacologico. Un'ulteriore possibilità di utilizzo del CGM, oltre alla modalità real time ed intermittently scanned, è quella *professionale* che prevede l'applicazione di un sensore per un intervallo di 7-14 giorni preferibilmente in cieco e con la finalità di analisi retrospettiva dei dati. Tale modalità è utile in condizioni particolari, come per esempio in caso di inizio di terapia insulinica o nel sospetto di ipoglicemie asintomatiche (1-2).

I sistemi CGM sono costituiti da 3 elementi, il sensore, il trasmettitore ed il ricevitore. Il *sensore* ha una durata variabile da 7 a 180 giorni e può essere transcutaneo o totalmente impiantabile sottocute. Il *trasmettitore* viene

collocato al di sopra del sensore e generalmente è tenuto in quella sede per la durata di funzionamento del sensore stesso. È direttamente collegato al sensore nel caso del sensore transcutaneo, mentre nel caso del sensore impiantabile è collegato in modalità wireless. Il ricevitore mostra sul display i dati in tempo reale o on demand nel caso del sistema is-CGM. Può essere un dispositivo esterno di facile portabilità o una Mobile Medical App (MMA) scaricabile su smart-phone o tablet. Oltre al valore del glucosio corrente, sul ricevitore è possibile visualizzare ulteriori informazioni quali la freccia di tendenza ed il grafico dell'andamento della glicemia. La *freccia di tendenza* indica la direzione e la velocità di variazione del glucosio (Rate Of Change, ROC) in mg/dl/min. In base alle caratteristiche dell'algoritmo, la proiezione della predizione è di circa 15-20 minuti. Le frecce di tendenza variano in base ai diversi sistemi, tuttavia sommariamente possiamo dire che le velocità di cambiamento possono essere 3: minima velocità di cambiamento o situazione di stazionarietà ( $-1/+1$  mg/min); velocità di cambiamento di media entità ( $\pm 1-2$  mg/dl/min); velocità elevata di cambiamento ( $\geq \pm 2$  mg/dl/min). Per quanto riguarda il grafico disponibile sul display del ricevitore o MMA, esso mostra l'*andamento della glicemia* in modalità retrospettiva. L'intervallo orario disponibile sullo schermo per valutare retrospettivamente la tendenza del glucosio può essere selezionato da 3 a 12 ore.

Sia il rt-CGM che l'is-CGM sono dotati di avvisi di soglia glicemica per il glucosio basso e il glucosio alto, in più il rt-CGM può avere anche avvisi predittivi. Esistono delle differenze tra i vari dispositivi disponibili nella programmazione dell'allarme e nella scelta del valore soglia di ipoglicemia ed iperglicemia. Il trasmettitore del CGM con sensore impiantabile ha la peculiarità di vibrare in caso di ipo- iper-glicemia sia al raggiungimento del valore soglia che in maniera predittiva. Tale opportunità può essere utile per coloro che non riescono ad avere con sé il ricevitore per motivi di lavoro o per pazienti ipovedenti (3). Gli allarmi possono essere silenziati nella maggior parte dei casi eccezion fatta per quello per ipoglicemia urgente per un valore di 55 mg/dL.

L'accuratezza dei CGM è attualmente valutata con la MARD (Mean Absolute Relative Difference) e la griglia di Clarke-Parkes, così come per i glucometri tradizionali. La MARD valuta l'accuratezza analitica mentre la griglia l'accuratezza clinica. È importante che la valutazione della MARD

sia effettuata utilizzando metodi di riferimento quali l'analizzatore con glucosio ossidasi YSI (Yellow Spring Instrument) o l'analizzatore con esochinasi Hitachi/Cobas (Roche, Mannheim, Germany). Per quanto riguarda la griglia di Clarke-Parkes essa rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il sistema di automonitoraggio. La griglia identifica 5 zone differenti (A-E) di rischio clinico che si inseriscono in un sistema di assi cartesiane che illustra la concordanza tra la glicemia ottenuta con l'automonitoraggio e quella ottenuta con lo standard di riferimento. La normativa ISO 15197:2013 tuttavia fa riferimento solo al diabete di tipo 1 e stabilisce che il 99% delle misurazioni deve ricadere nella zona A e B della griglia. La MARD documentata o dichiarata dei sensori attualmente in commercio varia fra 9% e 12% mentre per quanto riguarda la griglia la percentuale di valori nella zona A e B si attesta nel range 90-99%. Alcuni esperti hanno negli ultimi anni sollevato delle critiche alla MARD quale valore per descrivere l'accuratezza analitica, suggerendo di utilizzare la percentuale di concordanza dei risultati ottenuti con il CGM e lo standard di riferimento per diversi intervalli di glicemia e con una differenza attesa di  $\pm 15$  mg/dL o  $\pm 20$  mg/dL (4).

In caso di prescrizione del CGM è importante informare sempre il paziente sulla modalità di funzionamento del sensore. Infatti esso misura il glucosio interstiziale, mentre il glucometro tradizionale la glicemia su sangue capillare. In condizioni di stabilità i due valori sono abbastanza sovrapponibili mentre in caso di rapida variazione della glicemia (ipoglicemia imminente, iperglicemia post-prandiale) l'equilibrio tra i due compartimenti può richiedere un certo periodo di tempo che può arrivare fino ad un massimo di 12 minuti. Questo fenomeno è noto come *lag time fisiologico*. Nell'animale da esperimento non diabetico è stato dimostrato che dopo carico di glucosio, la concentrazione di glucosio interstiziale misurata dal sensore è circa il 70% di quella plasmatica nella fase incrementale mentre nella fase di decremento la concentrazione del glucosio interstiziale è più bassa rispetto a quella plasmatica. In altre parole, in assenza di diabete il CGM sottostima l'iperglicemia mentre riporta un più rapido rientro al valore di normalità dopo curva da carico. In caso invece di ipoglicemia indotta da insulina, la riduzione del glucosio interstiziale è meno marcata rispetto a quella del glucosio plasmatico suggerendo un'inibizione del passag-

gio del glucosio dal compartimento intravascolare a quello interstiziale (5).

Un ulteriore elemento che può differenziare i diversi CGM è la necessità o meno della *calibrazione*. Al momento sono disponibili sistemi che richiedono l'inserimento di valori di glicemia capillare ogni 12-24 ore affinché sia garantita l'accuratezza; sistemi che non richiedono la calibrazione, ma che possono essere calibrati in caso di persistente disallineamento tra il valore misurato su sangue capillare e quello misurato dal sensore; sistemi pre-calibrati e sistemi all-in-one o calibrati in fabbrica per i quali non è prevista o possibile la calibrazione. La calibrazione in fabbrica non è un meccanismo semplice di trasformazione di un dato di corrente elettrica (reazione del glucosio interstiziale con la glucosio ossidasi) in un valore di glucosio in mg/dL, ma un processo più complesso che considera una serie di variabili del sensore a cui il trasmettitore è accoppiato tra cui la manifattura del sensore (es. lo spessore della membrana semipermeabile che separa l'interstizio dal compartimento che contiene l'enzima e la stabilità dell'enzima), la stabilità di funzionamento del sensore nel corso della durata di funzionamento, la stabilità all'usura e la capacità del sensore di predire il valore glucosio a livello del sangue senza interferenze da rumori di fondo (6).

#### RT-CGM NEL DIABETE DI TIPO 1 E DI TIPO 2: EVIDENZE SCIENTIFICHE

Un numero crescente di evidenze scientifiche suggerisce che il rt-CGM è vantaggioso nei pazienti con diabete di tipo 1. In una recente metanalisi di trial randomizzati e controllati della durata di almeno 12 settimane è stato riportato che l'uso di sistemi rt-CGM si associa a valori significativamente inferiori di emoglobina glicata (HbA1c) (-0,24 [-0,34, -0,13]%) e ad un minor rischio di ipoglicemie severe rispetto all'automonitoraggio tradizionale o SMBG (Self Monitoring Blood Glucose) (OR 0,53 [0,28, 0,97]) (7). Negli studi DIAMOND, SWITCH, CITY e WISDM, inoltre, è stato riportato anche un incremento medio del TIR (Time In Range) di 1,3-2,4 ore ed una riduzione media del TBR (Time Below Range) di 10-37 minuti al giorno rispetto al SMBG.

Il miglioramento del controllo glicemico è direttamente correlato al tempo di utilizzo del sensore. In particolare, Bergenstal et al. hanno dimostrato che la riduzione della

HbA1c era significativa solo nei pazienti che indossavano il sensore almeno per il 41-60% del tempo ed era doppia nei pazienti che lo indossavano più dell'80% del tempo. In linea con questi risultati, Battelino et al. hanno riportato che la riduzione della HbA1c era inferiore (-0,24±1,11%) negli utilizzatori che indossavano il sensore per meno del 70% del tempo richiesto rispetto a quelli che lo indossavano per almeno il 70% del tempo (-0,51±0,07%) (8-12).

Un risultato interessante è la riduzione del TBR nei pazienti con hypoglycemia unawareness. In particolare, nello studio HypoDE il tempo trascorso con valori di glucosio <70 mg/dl è stato significativamente inferiore nel gruppo rt-CGM (23,9 [12,9, 54,5] min/giorno) rispetto al gruppo di controllo (92,2 [51,8, 172,6] min/giorno) (13). Una riduzione della stessa entità è stata trovata anche nello studio IN CONTROL, in cui i pazienti con hypoglycemia unawareness erano stati reclutati in un disegno di tipo crossover in modo da eliminare fattori ambientali confondenti e verificare il beneficio del sensore in continuità con il beneficio del SMBG (14).

Gli studi di Real-World Evidence confermano quanto osservato nei trial clinici.

Charleer e collaboratori hanno seguito nel tempo una coorte di 515 adulti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore che sono stati avviati al rt-CGM in Belgio. A distanza di 12 mesi dall'avvio del CGM, la HbA1c è scesa da 7,7±0,9% a 7,4±0,8% (p<0,0001). È stata inoltre osservata una riduzione delle ospedalizzazioni per ipoglicemie severe e per chetoacidosi (da 16% a 4%, p<0,0005), dei giorni di degenza (da 54 a 18 per 100 pazienti anno, p<0,0005) e dei giorni di assenteismo dal lavoro. Nello stesso studio è stato anche documentato, attraverso questionari, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e la riduzione della paura delle ipoglicemie (15). Nel follow-up a 24 mesi, la HbA1c è rimasta significativamente più bassa rispetto al baseline (7,37%, p<0,0001) e si sono mantenuti i benefici sulla paura delle ipoglicemie e sugli eventi acuti legati all'ipoglicemia. I pazienti con hypoglycemia unawareness hanno manifestato nel corso dello studio una riduzione di circa sette volte dell'incidenza degli episodi di ipoglicemia severa rispetto al baseline (16).

Gli studi che hanno valutato l'uso, continuativo o intermittente, del rt-CGM nei pazienti con diabete di tipo 2 sono meno numerosi. La metanalisi di Ida et al., condotta su tre studi, mostra una maggiore riduzione della HbA1c con il rt-CGM rispetto al SMBG (differenza media

standardizzata:  $-0,45$  [ $-0,67, -0,23$ ],  $p < 0,001$ ) (17-19). Nello studio di Beck et al. condotto su pazienti in terapia multiniettiva, il beneficio sulla HbA<sub>1c</sub> è risultato associato ad un maggiore incremento del TIR, che è passato da 802 a 882 min/giorno nel gruppo CGM e da 794 a 836 min/giorno nel gruppo di controllo, senza effetti sul tempo trascorso in ipoglicemia (20).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi di efficacia del rt-CGM anche nei pazienti in trattamento con insulina basale e/o con farmaci non insulinici.

In particolare, Martens e collaboratori hanno condotto negli Stati Uniti un trial randomizzato e controllato della durata di 8 mesi selezionando pazienti adulti con diabete di tipo 2 seguiti dal medico di medicina generale ed in trattamento con una o due iniezioni al giorno di insulina basale, con o senza ipoglicemizanti orali. I pazienti sono stati assegnati casualmente al sistema rt-CGM o SMBG. Al termine dello studio la HbA<sub>1c</sub> si è ridotta da 9,1% a 8,0% nel gruppo CGM e da 9,0% a 8,4% nel gruppo SMBG (differenza fra i gruppi:  $-0,4\%$  [ $-0,8\%, -0,1\%$ ],  $p = 0,02$ ). Come atteso, al termine del periodo di osservazione nel gruppo CGM rispetto al gruppo SMBG il TIR era più alto (59% vs 43%) e il livello di glucosio medio più basso (179 mg/dL vs 206 mg/dL) (21).

Più recentemente, 114 adulti in trattamento con sulfaniluree, incretine o insulina con o senza metformina sono stati randomizzati a CGM o SMBG (4 misurazioni al giorno) e seguiti per 16 settimane con possibili aggiustamenti della terapia ogni 4 settimane. Al termine dello studio gli episodi di ipoglicemia clinicamente significativa ( $< 50$  mg/dl) si sono ridotti nel gruppo CGM rispetto al gruppo SMBG ( $p < 0,01$ ), soprattutto nei pazienti in trattamento con insulina o sulfaniluree (22).

### IS-CGM NEL DIABETE DI TIPO 1 E DI TIPO 2: EVIDENZE SCIENTIFICHE

L'efficacia dell'is-CGM nel diabete di tipo 1 è stata valutata per la prima volta nello studio IMPACT che ha reclutato adulti in buon controllo glicometabolico (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7,5\%$ ) che misuravano la glicemia capillare almeno 3 volte al giorno. Al termine dello studio, nel gruppo di intervento è stata osservata una riduzione del tempo sotto 70 mg/dl di 1,24 [ $-1,71, -0,77$ ] ore/giorno rispetto al gruppo di controllo, con una riduzione del 39,8% delle ipoglicemie notturne. È stato inoltre osservato un maggiore incremento

del TIR (1,0 [0,41-1,59] ore/giorno) con l'is-CGM, mentre la variazione della HbA<sub>1c</sub> non era statisticamente differente nei due gruppi dello studio (23).

I dati real-world hanno confermato e rinforzato i risultati dello studio IMPACT. In particolare Charleer e collaboratori hanno condotto uno studio osservazionale prospettico della durata di 12 mesi per valutare l'impatto sul controllo glicemico e sulla qualità di vita dell'is-CGM verso monitoraggio tradizionale in pazienti con diabete di tipo 1 seguiti presso tre diversi centri specialistici in Belgio. Nel corso dello studio, un basso numero di pazienti ha riportato episodi di ipoglicemia severa (7,8% vs 14,6%,  $p < 0,001$ ) o coma ipoglicemico (1,1% vs 2,7%,  $p < 0,001$ ) e le ospedalizzazioni per ipoglicemia severa e/o chetoacidosi, pur poco frequenti prima dell'inizio dello studio, si sono ulteriormente ridotte (2,2% vs 3,3%,  $p = 0,031$ ). Infine, la qualità di vita in generale e legata al diabete, pur già alta al baseline, è rimasta stabilmente alta, mentre la soddisfazione per il trattamento è significativamente migliorata (24). Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati dello studio FLASH-UK. Si tratta di un trial clinico randomizzato che ha visto il coinvolgimento di 156 pazienti con diabete di tipo 1 e valori di HbA<sub>1c</sub> al basale compresi tra 7,5%-11%. Nel gruppo utilizzatore dell'is-CGM si è ottenuta una riduzione della HbA<sub>1c</sub> da 8,7% a 7,9% dopo 24 settimane ed un incremento del TIR del 9% ed una riduzione del 3% del TBR. Questo risultato conferma l'efficacia del trattamento anche in pazienti con valori di HbA<sub>1c</sub> elevati al momento dell'arruolamento (25).

Grande interesse ha suscitato lo studio REPLACE che ha valutato i benefici dell'is-CGM rispetto al SMBG in pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica intensiva. I risultati ottenuti sono in linea con quelli dello studio IMPACT nel diabete di tipo 1. In particolare, nel gruppo dei pazienti che utilizzava l'is-CGM è stata riscontrata una riduzione del tempo sotto 70 mg/dl di 0,47 [0,21, 0,72] ore/giorno con una riduzione di 0,29 [ $-0,45, -0,13$ ] ore/giorno delle ipoglicemie notturne rispetto ai controlli (26). Più recentemente, Yaron et al. hanno documentato un beneficio anche sulla riduzione della HbA<sub>1c</sub> in una coorte di 101 pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica multiniettiva da almeno un anno, in un periodo di solo 10 settimane. La variazione della HbA<sub>1c</sub> è stata  $-0,82\%$  nel gruppo is-CGM e  $-0,33$  nel gruppo di controllo ( $p = 0,005$ ). Inoltre, il 68,6% e il 39,2% dei pazienti nel gruppo is-CGM ha ottenuto una riduzione della HbA<sub>1c</sub>, rispettivamente,

≥0,5% e ≥1,0%, mentre questo è avvenuto solo nel 30,2% e nel 18,6% dei pazienti nel gruppo di controllo (27). Un risultato sovrapponibile è stato riportato in uno studio italiano condotto su circa 300 pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico (Nr =322) e con valore medio di HbA1c al baseline di 8,9%. Dopo 3 e 6 mesi di utilizzo dell'is-CGM si è registrata una riduzione persistente della HbA1c di 0,3% rispetto al SMBG, indipendentemente da possibili fattori confondenti (28).

Complessivamente, l'uso di sistemi is-CGM in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 trattati con insulina si associa ad una riduzione della HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia rispettivamente dello 0,26% e di 0,6 ore/giorno rispetto al baseline, come riportato in una recente revisione sistematica della letteratura (29).

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di uno studio della durata di 24 mesi che ha valutato per la prima volta l'efficacia dell'is-CGM in pazienti non trattati con insulina in un intervallo di 12 mesi. Al termine dello studio si è osservata una riduzione della HbA1c simile sia negli utilizzatori dell'is-CGM che del SMBG, ma solo nel gruppo is-CGM il beneficio si era mantenuto stabile dopo 24 mesi (differenza fra i due gruppi a fine studio: 0,3%,  $p=0,022$ ). Tali risultati suggeriscono che un utilizzo seppur limitato nel tempo dell'is-CGM può portare ad un beneficio stabile poiché influenzerebbe positivamente l'autogestione del diabete (30).

Infine, sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2 l'is-CGM si associa a miglioramenti della soddisfazione per il trattamento del diabete, della qualità di vita e del distress legato al diabete (31).

## CGM IN GRAVIDANZA: EVIDENZE SCIENTIFICHE

Le evidenze acquisite negli ultimi anni dimostrano che il CGM può migliorare il controllo glicemico materno e gli outcome neonatali nel diabete pregestazionale.

In uno studio condotto in Danimarca, 123 donne con diabete di tipo 1 e 31 donne con diabete di tipo 2 in gravidanza sono state randomizzate ad usare il rt-CGM per 6 giorni alle settimane 8, 12, 21, 27 e 33 di gestazione in aggiunta alla gestione tradizionale, che comprendeva la misurazione della glicemia capillare, o a seguire la gestione tradizionale (solo glicemia capillare). Al termine del periodo di osservazione, il valore della HbA1c così come gli episodi di ipoglicemia era paragonabile nei due gruppi. Anche la

prevalenza di neonati nati grandi per età gestazionale e di altre complicanze perinatali era simile (32).

Più recentemente, lo studio CONCEPTT ha dimostrato invece che l'uso continuativo del rt-CGM combinato al SMBG in donne con diabete di tipo 1 in gravidanza è associato a valori più bassi di HbA1c alla 34ma settimana di gestazione, a valori più alti di TIR e più bassi di TAR rispetto al solo SMBG, indicando un miglior controllo della glicemia alla fine del secondo trimestre e nella prima parte del terzo trimestre di gestazione. Nel gruppo che utilizzava il rt-CGM è stata anche osservata una riduzione di alcuni outcomes neonatali sfavorevoli, come la nascita di un neonato grande per l'età gestazionale, l'ipoglicemia neonatale e il ricovero in unità di terapia intensiva neonatale (33).

Nel 2021 sono stati pubblicati i risultati di uno studio italiano che ha valutato l'efficacia dell'is-CGM sul controllo glicemico in donne con diabete pregestazionale. Quaranta donne con diabete di tipo 1 (n=34) e di tipo 2 (n=6) in cattivo controllo al momento del concepimento sono state assegnate casualmente all'is-CGM o SMBG. La HbA1c si è ridotta significativamente nella stessa misura nei due gruppi durante la gravidanza, mentre il TBR e la variabilità glicemica sono risultate significativamente inferiori nel gruppo utilizzatore di is-CGM nel secondo trimestre rispetto al gruppo SMBG. Il tasso di eventi avversi perinatali non è stato differente nei due gruppi dello studio (34). Finora non sono stati pubblicati studi che abbiano valutato l'impiego di sistemi rt-CGM o is-CGM in donne con diabete gestazionale. Le uniche esperienze di utilizzo del CGM fanno riferimento a sistemi professionali (35-36).

## LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DEL CGM

Il considerevole numero di studi sia di real-world evidence che clinici randomizzati e controllati ha indotto le società scientifiche a stilare linee guida per l'utilizzo del CGM. Le ultime linee guida NICE aggiornate al marzo 2022 raccomandano l'utilizzo sia del rt-CGM che is-CGM per tutti i pazienti con diabete di tipo 1 e l'utilizzo del is-CGM per i pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico multi-iniettivo (4 o più somministrazioni al giorno) in particolari circostanze quali per esempio ipoglicemie frequenti o severe e disabilità che possano condizionare l'utilizzo del glucometro tradizionale (37).

Gli Standard di Cura della *American Diabetes Association* suggeriscono l'utilizzo del rt-CGM [evidenza di tipo A] e

dell'is-CGM [evidenza di tipo B] per tutti i pazienti con diabete in terapia insulinica multi-iniettiva o con microinfusore adeguatamente istruiti. Nei pazienti in trattamento con sola insulina basale, l'utilizzo dell'is-CGM non è suggerito poiché non vi sono ancora delle solide evidenze scientifiche, mentre è raccomandato l'utilizzo del rt-CGM (1).

Le linee guida *Linea Guida dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD)*, della *Società Italiana di Diabetologia (SID)* e della *Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica* revisionate dall'ISS (Istituto Superiore di Sanità) ed elaborate secondo il metodo GRADE riconoscono l'efficacia del rt-CGM nel ridurre la HbA<sub>1c</sub>, la variabilità glicemica ed il rischio di ipoglicemie nel diabete di tipo 1. Per quanto riguarda il sistema is-CGM, se ne raccomanda l'utilizzo per ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia, la variabilità glicemica ed il tempo trascorso in un intervallo ottimale di glicemia. Sia il sistema rt-CGM che is-CGM sono costo efficaci soprattutto per quello che riguarda l'accesso al pronto soccorso per gli episodi di ipoglicemia. Il sistema is-CGM ha mostrato efficacia anche nella riduzione degli accessi in ospedale per tutte le cause (38). Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, le linee guida italiane esprimono un giudizio in generale sul CGM di "probabile beneficio dell'intervento". Gli studi hanno infatti registrato un piccolo miglioramento della HbA<sub>1c</sub> senza aumentare il rischio delle ipoglicemie (39).

Per l'utilizzo del CGM in gravidanza, gli Standard di Cura della American Diabetes Association riportano che ha gli stessi benefici descritti nelle donne non in gravidanza, mentre la riduzione degli outcomes fetali non è descritta in tutti gli studi (1). Le linee Guida NICE suggeriscono l'utilizzo del CGM, preferibilmente rt-CGM, in tutte le donne con diabete gestazionale, con diabete di tipo 1 e nelle donne con altre forme di diabete, se sono presenti ipoglicemie clinicamente rilevanti e se i valori della glicemia sono instabili (37).

## INTERPRETAZIONE DEI DATI DEL CGM

I dati raccolti dal CGM oltre ad essere visibili sul ricevitore o sulla MMA in tempo reale o on demand possono essere analizzati nel loro insieme attraverso dei software dedicati, di cui la maggior parte di proprietà delle aziende produttrici del CGM ed altri open come Tidepool.

Le regole generali per gestire con profitto le informazioni raccolte dal CGM sono fondamentalmente 3: *conoscere* la metrica del glucosio; *osservare* l'andamento del glucosio, in particolare i pattern iperglicemici ed ipoglicemici in risposta al trattamento farmacologico ed allo stile di vita; *verificare* il cambiamento della metrica e dei pattern dopo opportune modifiche della terapia e dello stile di vita.

Le informazioni generate dai software sono sintetizzate nelle metriche del glucosio e nell'Amblulatory Glucose Profile (AGP).

Per le metriche, la recente Consensus sul Time in Range ha stabilito a) un periodo di tempo di almeno 2 settimane per l'analisi dei dati, b) il range ideale di glucosio per i pazienti con diabete di tipo 1, 2 e diabete in gravidanza e c) il tempo che i pazienti dovrebbero trascorrere entro/sotto/sopra il range (Time In Range, TIR; Time Below Range, TBR; Time Above Range, TAR) (40). Il range ideale di glucosio è differente per la donna in gravidanza (63-140 mg/dL piuttosto che 70-180 mg/dL), mentre il tempo consigliato da trascorrere in target e soprattutto il tempo al di sotto del target varia per i pazienti fragili. I software come noto calcolano automaticamente il TIR, il TBR, il TAR, il Glucose Management Indicator (GMI) e il coefficiente di variazione (CV). Il GMI è un valore stimato della HbA<sub>1c</sub>, calcolato a partire dalla glicemia media di 2 settimane (41).

L'AGP è la rappresentazione di gran parte dei valori del glucosio interstiziale misurato nell'intervallo consigliato di 2 settimane distribuiti su un sistema di assi cartesiane dove la x rappresenta il tempo (24 ore) e la y il valore del glucosio in mg/dL. I valori del glucosio non sono rappresentati come singoli punti ma come aree di cui una di colore più intenso che rappresenta il range interquartile (25°-75° percentile) ed una di colore meno intenso che delimita i valori dal 75° al 90-95° percentile e dal 25° al 5-10° percentile. In aggiunta alle aree, è presente sul grafico la linea del valore mediano (42).

Le informazioni generate dai software possono sembrare tante e poco facilmente fruibili. Per questo motivo è necessario un approccio *step-by-step* finalizzato ad una rapida valutazione, interpretazione e modifica della terapia in corso ove necessario. Il Gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP di Tecnologie e Diabete ha recentemente proposto un algoritmo per l'utilizzo in particolare

di una piattaforma per lo scarico dei dati da CGM i cui punti salienti sono di seguito descritti (43).

*Step 1:* verificare l'aderenza. Come suggerito dalle linee guida, l'analisi delle metriche del glucosio prevede un utilizzo del sensore per più del 70% nell'intervallo di due settimane per essere rappresentativo dell'andamento del compenso glicemico (40). Nel caso dell'is-CGM non è necessario solo indossare il sensore, ma anche scansionarlo più volte durante il giorno. Non esistono al momento indicazioni su quante volte si debba scansionare il sensore per ottenere i benefici in termini di miglioramento del TIR, tuttavia maggiore è il numero delle scansioni e maggiore è il TIR. In particolare chi scansiona più di 13 volte al giorno può avere un incremento del 18% del TIR nelle ore diurne rispetto a chi scansiona meno di 10 volte. Il numero delle scansioni ha un beneficio anche sul compenso glicemico notturno e sulla paura delle ipoglicemie (44-45).

*Step 2:* valutazione del GMI. Il GMI è una misura del compenso glicemico nel breve termine poiché esso è calcolato in base ad una formula che include il valore medio del glucosio misurato dal sensore in un intervallo di 2 settimane e l'HbA1c misurata in laboratorio in prossimità delle settimane di interesse. Nonostante vi sia una significativa correlazione tra i due valori di HbA1c, calcolata e misurata, i valori non sono perfettamente sovrapponibili proprio per la natura del GMI. Tuttavia, è da sottolineare che il valore del GMI può essere clinicamente più rilevante rispetto al valore di HbA1c misurata in laboratorio, nel caso in cui la HbA1c stessa non sia affidabile per condizioni intercorrenti che si associano ad una ridotta o aumentata glicazione, alterata eritropoiesi o eritrocateresi (46).

*Step 3:* Impostazione del range glicemico e valutazione del TIR, TBR, TAR. Il range di riferimento in generale è impostato di default a 70-180 mg/dL. Tuttavia, se necessario, come nel caso della donna in gravidanza con diabete pregravidico o diabete gestazionale, gli intervalli di glucosio possono essere modificati nella pagina dedicata al settaggio dei parametri. Dopo aver verificato il range, si procede alla valutazione della metrica paragonandola con le percentuali ottimali suggerite dalla Consensus. Come suggerimento, riteniamo che si debba porre attenzione al TBR prima ancora del TIR per le note conseguenze di un elevato numero di episodi ipoglicemici: rischio di sviluppo o peggioramento delle complicanze croniche del diabete, di decadimento cognitivo, di ipoglicemie

asintomatiche, di fratture e mancato raggiungimento dei target glicemici.

*Step 4:* dopo la valutazione della metrica, si passa all'analisi dell'AGP. Grazie al grafico è possibile riconoscere i pattern ipoglicemici ed iperglicemici ed in quale momento della giornata essi si verificano (notte, periodo preprandiale, periodo post-prandiale). Alcune piattaforme estrapolano direttamente i pattern quando presenti. Un pattern può essere definito come un episodio ripetitivo in un certo intervallo di tempo nell'arco delle due settimane. L'analisi dei pattern ci consente di capire rapidamente in quale fascia oraria intervenire e quale insulina (basale, bolo) modificare. La modifica terapeutica deve sempre essere preferibilmente successiva alla valutazione del CV.

*Step 5:* valutazione del CV. Un alto CV è indicativo di eccessiva variabilità glicemica. Esso è considerato un fattore di rischio indipendente delle complicanze croniche del diabete e di ipoglicemie severe (47). Il cut off del 36% fa riferimento ad uno studio di Monnier et al. che hanno dimostrato come un CV >36% aumenti il rischio di ipoglicemia nei pazienti insulino-trattati (48). Un valore di CV ≤36% può indirizzare il medico sulla scelta terapeutica in base solo all'AGP, indipendentemente dalla valutazione dei profili giornalieri. Al contrario in caso di CV elevato la valutazione dei singoli giorni è obbligatoria poiché una scelta terapeutica basata solo sulle informazioni dell'AGP e sulla metrica potrebbe indurre ad una inadeguata intensificazione o de-intensificazione della terapia farmacologica.

*Step 6:* valutazione dei profili giornalieri. Questo ultimo passaggio richiede la collaborazione del paziente. È necessario infatti che egli ci aiuti ad associare le variazioni del glucosio giornaliero ad eventuali attività svolte (attività fisica, quantità di carboidrati assunti, ciclo mestruale, stress fisico o psichico, alcol). È preferibile che il paziente nelle due settimane che precedono la visita di controllo, aggiunga sul ricevitore o sulla MMA informazioni utili quali per esempio la dose di insulina somministrata, la quantità dei carboidrati assunti, l'attività fisica. Tali informazioni saranno poi visibili sulla grafica del software unitamente ai valori del glucosio interstiziale. I profili giornalieri ci consentono di rivalutare adeguatamente il rapporto insulina carboidrati, il fattore di sensibilità e verificare la corretta tempistica di somministrazione del bolo in occasione dei pasti.

## CONCLUSIONI

Il monitoraggio in continuo della glicemia è uno strumento indispensabile per una più omnicomprensiva valutazione del compenso glicemico. Il paziente può beneficiare di informazioni in tempo reale sull'andamento del glucosio, usufruire di allarmi per ipoglicemia o iperglicemia e imparare a conoscere le modifiche del glucosio in risposta ad attività routinarie e non. Il medico ha la possibilità di conoscere quanto tempo il paziente trascorre in un buon intervallo glicemico nel corso della giornata, quante ipoglicemie ed iperglicemie si manifestano e se le alterazioni del glucosio si presentano con dei tipici pattern.

I dati della letteratura scientifica hanno indotto le società scientifiche a riconoscere il CGM quale strumento efficace per il miglioramento del compenso glicemico, per la riduzione delle ipoglicemie e degli accessi in ospedale. I pazienti in trattamento insulinico così come le donne in gravidanza sono candidati all'utilizzo del CGM. È auspicabile che anche pazienti in trattamento insulinico non intensivo o altra terapia possano beneficiare del CGM per ottenere e mantenere un buon compenso glicemico ma soprattutto in ogni caso per migliorare la qualità della vita.

## BIBLIOGRAFIA

1. [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S97/138911/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Medical-Care-in](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S97/138911/7-Diabetes-Technology-Standards-of-Medical-Care-in).
2. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-altri/send/83-linee-guida-e-documenti-di-altri/4727-2019-documento-del-gruppo-intersocietario-amd-sid-siedp>.
3. Deiss D, Szadkowska A, Gordon D, Mallipedhi A, Schutz-Fuhrmann I, Aguilera E, et al. Clinical practice recommendations on the routine use of eversense, the first long-term implantable continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 21(5): 254-64, 2019.
4. Heinemann L et al. Benefits and limitations of MARD as a performance parameter for continuous glucose monitoring in the interstitial space. *Journal of Diabetes Science and Technology* 14(1): 135-50, 2020.
5. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson GS, Reach G. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278(4): E716-728, 2020.
6. Hoss U, Budiman ES. Factory-calibrated continuous glucose sensors: the science behind the technology. *Diabetes Technology and Therapeutics* 19(S2): S44-S50, 2017.
7. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 58: 401-10, 2021.
8. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al: DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24; 317(4): 371-78.
9. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 55(12): 3155-62, 2012.
10. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, Bergamo K, Clements MA, Criego A, et al. CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 16; 323(23): 2388-96.
11. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jun 16; 323(23): 2397-406.
12. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al: STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4): 311-20.
13. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Apr 7; 391(10128): 1367-77.

14. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Nov; 4(11): 893-902.
15. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, et al.: RESCUE Trial Investigators. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1; 103(3): 1224-32.
16. Charleer S, De Block C, Nobels F, Radermecker RP, Lowyck I, Mullens A, et al.: RESCUE Trial Investigators. Sustained Impact of Real-time Continuous Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy: Results After the 24-Month RESCUE Study. *Diabetes Care.* 2020 Dec; 43(12): 3016-23.
17. Ida S, Kaneko R, Murata K. Utility of Real-Time and Retrospective Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2019 Jan 15; 2019: 4684815. doi: 10.1155/2019/4684815.
18. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Oct; 82(1): 73-9.
19. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 May 1; 5(3): 668-75.
20. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al.: DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017 Sep 19; 167(6): 365-74.
21. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al.: MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 8; 325(22): 2262-72.
22. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, Johnson ML, Xi MX. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022 Mar; 36(3): 108106. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108106.
23. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Nov 5; 388(10057): 2254-63.
24. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, Broos B, Fieuws S, Nobels F, Mathieu C, Gillard P. Quality of Life and Glucose Control After 1 Year of Nationwide Reimbursement of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults Living With Type 1 Diabetes (FUTURE): A Prospective Observational Real-World Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020 Feb; 43(2): 389-97.
25. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumeley I, Cranston I et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *NEJM* 2022 Oct. doi:10.1056/NEJMoa2205650
26. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017 Feb; 8(1): 55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
27. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Jul; 42(7): 1178-84.
28. Bosi E, Gregori G, Cruciani C, Irace C, Pozzilli P, Buzzetti R. The use of flash glucose monitoring significantly improves glycemic control in type 2 diabetes managed with basal bolus insulin therapy compared to self-monitoring of blood glucose: a prospective observational cohort study. *Diabetes Res Clin pract* 2022 Jan; 183: 109172. doi:10.1016/j.diares.2021.109172.
29. Castellana M, Parisi C, Di Molfetta S, Di Gioia L, Natalicchio A, Perrini S, et al. Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jun; 8(1): e001092. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001092.
30. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, Handa T, Hayase A, Ito M, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood

- glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jun; 8(1): e001115. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001115.
31. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020 Jun; 34(6): 107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559
  32. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-83.
  33. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 25; 390(10110): 2347-59.
  34. Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, Fresa R, Pintaudi B, Scavini M, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): A randomized pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jun 7; 31(6): 1851-59.
  35. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, Heringa MP, de Valk HW, Kok M, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug; 20(8): 1894-1902.
  36. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, Ratnasingam J, Ibrahim L, Lim LL, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018 Aug; 35(8): 1118-29.
  37. NICE (2022a) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18>.
  38. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/04/LG\\_La-terapia-del-diabete-di-tipo-1\\_rev.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/04/LG_La-terapia-del-diabete-di-tipo-1_rev.pdf)
  39. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG\\_379\\_diabete\\_2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf).
  40. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendation from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.
  41. Bergenstal RM, Beck R, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski, et al. Glucose Management Indicator (GMI): a new term for estimating A1c from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018 Nov; 41(11): 2275-80.
  42. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40(12): 1631-40.
  43. Di Molfetta S, Rossi A, Di Molfetta S, Rossi A, Assaloni R, Cherubini V, Consoli A, Di Bartolo P. A guide for the use of LibreView digital diabetes platform in clinical practise: expert paper of the Italian Working Group on Diabetes and Technology. *Diab Res Clin Pract* 2022 May; 187: 109867. doi: 10.1016/j.diabetes.2022.109867.
  44. Hansen KW, Bibby BM. The frequency of intermittently scanned glucose and diurnal variation of glycemic metrics. *J Diabetes Sci Technol* 2022 Nov; 16(6):1461-65.
  45. Hohendorff J, Witek P, Kania M, Sudoi M, Hajduk K, Stephien A, Cyganel K, Kiec-Wilk B, Klupa T, Malecky MT. Higher scanning frequency is correlated with less fear of hypoglycemia in type 1 diabetes patients using isCGM. *Frontiers Endocrinol* 2022 Oct; <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.996933>.
  46. Gomez-Peralta F, Choudhary P, Cosson E, Irace C, Rami-Merhar R-M, Seibold A. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated hemoglobin. *Diabetes Obes Metab* 2022; Apr 24(4): 599-608.
  47. Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: is it time to treat? *Diabetes Care* 2022; 43(6): 1169-71.
  48. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): 832-38.