

NMCD

Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

An International Journal on Diabetes, Atherosclerosis and Human Nutrition

Monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale o monitoraggio flash della glicemia nella gestione del diabete: consenso dei diabetologi italiani con il metodo Delphi

D. Bruttomesso, L. Laviola, A. Avogaro, E. Bonora, S. Del Prato, S. Frontoni, E. Orsi, I. Rabbone, G. Sesti, F. Purrello, a nome della Società Italiana di Diabetologia (SID)

Official Journal of

- the Italian Society of Diabetology (SID)
- the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA)
- the Italian Society of Human Nutrition (SINU)



ELSEVIER

Rappresentante vendite dei reprint

EDRA S.p.A.

Via Spadolini, 7 – 20141 Milano

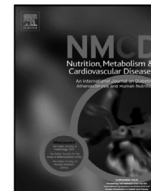
Tel. +39-(0)2-881841 – Fax +39-(0)2-88184302

<http://www.edraspa.it>

Medici e ricercatori devono sempre fare affidamento sulla propria esperienza e conoscenza nel valutare e utilizzare le informazioni, i metodi, i composti o gli esperimenti descritti nel presente articolo. A causa del rapido evolversi della medicina, in particolare, si raccomanda di effettuare una verifica indipendente delle diagnosi e dei dosaggi farmacologici. Nel pieno rispetto della legge, Elsevier e la Società Italiana di Diabetologia, la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, la Società Italiana di Nutrizione Umana, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II non si assumono alcuna responsabilità in relazione alla traduzione per qualsiasi lesione e/o danno a persone o a beni dovuti a uso improprio del prodotto, a negligenza o altro, oppure all'uso o all'applicazione di metodi, prodotti, indicazioni o idee contenuti nel materiale qui presentato. Questo è un articolo ad accesso libero dietro licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier or The Italian Society of Diabetology, the Italian Society for the Study of Atherosclerosis, the Italian Society of Human Nutrition, and the Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University in relation to the translation for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/>).

Stampato in Italia da: Vela Web Srl – Binasco (MI)
xxx 2019



VIEWPOINT

Monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale o monitoraggio flash della glicemia nella gestione del diabete: consenso dei diabetologi italiani con il metodo Delphi



D. Bruttomesso^a, L. Laviola^b, A. Avogaro^a, E. Bonora^c, S. Del Prato^d, S. Frontoni^e, E. Orsi^f, I. Rabbone^g, G. Sesti^h, F. Purrello^{i,*}, a nome della Società Italiana di Diabetologia (SID)

^a Unità Operativa di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

^b Dipartimento di Emergenza e Trapianti di Organo, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università di Bari Aldo Moro

^c Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

^d Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

^e UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Fatebenefratelli, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

^f Unità di Diabetologia, Fondazione IRCCS 'Cà Granda-Ospedale Maggiore Policlinico', Dipartimento di Medicina Clinica e di Comunità, Università di Milano

^g Dipartimento di Pediatria, Università di Torino

^h Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro

ⁱ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Ricevuto il 19 ottobre 2018; ricevuto in forma rivista il 16 gennaio 2019; accettato il 31 gennaio 2019

Handling Editor: A. Giaccari

Disponibile on-line dal 10 febbraio 2019

PAROLE CHIAVE

Monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale (rtCGM); Monitoraggio continuo della glicemia a rilevazione intermittente (iCGM); Diabete mellito; Metodo Delphi

Abstract In Italia, fino ad anni relativamente recenti, l'uso dei sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM) è stato limitato ma attualmente è in rapido aumento, compreso l'impiego del cosiddetto CGM in tempo reale (*real-time CGM*, rtCGM) e del CGM a rilevazione intermittente (*intermittently viewed CGM*, iCGM), chiamato anche monitoraggio flash della glicemia (*flash glucose monitoring*, FGM). Queste tecnologie consentono di superare molti dei limiti dell'automonitoraggio della glicemia (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) effettuato mediante digitopuntura e permettono di andare al di là della sola emoglobina glicosilata (HbA1c) per monitorare il controllo glicemico nel diabete. Tuttavia, non esistono protocolli standardizzati per l'applicazione e l'interpretazione dei dati dell'rtCGM e dell'FGM. In questo articolo si delinea un consenso tra i diabetologi italiani riguardo alle caratteristiche delle tecnologie rtCGM e FGM e si presenta un approccio omogeneo al loro utilizzo da parte degli operatori sanitari italiani. La maggior parte degli esperti interpellati considera l'rtCGM e l'FGM come due tipi differenti di tecnologie per la misurazione del glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo (*interstitial subcutaneous fluid*, ISF) e le considera entrambe superiori all'SMBG. Inoltre, vi è un robusto consenso riguardo al fatto che l'rtCGM e l'FGM riducono il rischio di ipoglicemia, prolungano il tempo trascorso entro il target glicemico e aumentano la soddisfazione nei confronti del trattamento. Tuttavia, non vi è ancora accordo sull'indicazione all'uso dell'FGM nei pazienti con ipoglicemia asintomatica.

*Autore di riferimento per la corrispondenza.

Indirizzo e-mail: fpurrell@unict.it (F. Purrello).

Il consenso sul ruolo dell'educazione dei pazienti – sia per iniziare e ottimizzare l'impiego dell'rtCGM/FGM sia per interpretare correttamente le frecce di tendenza – è risultato pressoché unanime, mentre non è stato raggiunto un consenso riguardo all'affermazione che l'rtCGM/FGM non presenti svantaggi/rischi. Nella gestione dei sistemi rtCGM/FGM rimangono alcuni aspetti da approfondire: a) il rischio di una correzione eccessiva dell'iperglicemia o dell'ipoglicemia; b) il rischio di un "affaticamento da allarme" che può portare il paziente a silenziare gli allarmi o a interrompere l'uso dell'rtCGM; c) la reazione allergica indotta dall'adesivo che mantiene in sede i sensori rtCGM o FGM. Il panel è stato quasi unanimemente concorde riguardo al fatto che l'accuratezza dei sensori dipende da numerose variabili diverse, che l'impostazione degli allarmi deve essere personalizzata e che il profilo glicemico globale rappresenta un utile strumento per l'interpretazione dei dati glicemici. Un maggior numero di studi clinici e un più ampio utilizzo di questi dispositivi aumenteranno l'efficacia e l'efficienza del monitoraggio continuo della glicemia in Italia. © 2019 Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, Società Italiana di Nutrizione Umana, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II. Pubblicato da Elsevier B.V. Questo è un articolo ad accesso libero dietro licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduzione

In Italia, la maggior parte dei pazienti diabetici controlla la propria glicemia mediante l'automonitoraggio del glucosio ematico (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG). Tuttavia, l'SMBG basato su campioni intermittenti di sangue capillare fornisce solo dati istantanei sulla concentrazione ematica di glucosio. Inoltre, a causa del dolore e della scomodità della procedura, molti pazienti potrebbero non effettuare SMBG frequenti [1,2] qualora essi fossero necessari.

La disponibilità del monitoraggio continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM), che si avvale di sensori per misurare i livelli di glucosio nel liquido interstiziale (*interstitial subcutaneous fluid*, ISF), contribuisce a risolvere entrambi i problemi, poiché riduce il disagio per i pazienti e fornisce una quantità di dati glicemici estremamente più elevata [3]. Attualmente sono disponibili due tipi di sistemi CGM: il CGM in tempo reale (*real-time CGM*, rtCGM) e il CGM a rilevazione intermittente (*intermittently viewed CGM*, iCGM), chiamato anche monitoraggio flash della glicemia (*flash glucose monitoring*, FGM). In questo articolo, per mantenere ben distinte le due metodiche ci riferiremo ad esse come rtCGM e FGM.

Entrambi i sistemi forniscono informazioni riguardo ai livelli glicemici attuali e pregressi, indicano le tendenze dei valori glicemici e sono in grado di predire lo stato glicemico futuro. Tuttavia ciascuna metodica ha le sue caratteristiche peculiari, come riporta la Tabella 1 e come è stato discusso nel 2017 in occasione di una *consensus conference* internazionale sull'uso del CGM [4]. Sia i sensori rtCGM sia quelli FGM eseguono una lettura continua della glicemia in tempo reale. L'FGM fornisce questa informazione ogni volta che l'utilizzatore scansiona il sensore mediante

il lettore del dispositivo o un'applicazione sul proprio smartphone, mentre l'rtCGM trasmette passivamente le informazioni senza necessità di intervento da parte dell'utilizzatore. Inoltre, l'rtCGM avvisa gli utilizzatori in caso di ipoglicemia o iperglicemia, mentre l'FGM non lo fa. In aggiunta, l'FGM è esso stesso un glucometro, rendendo dunque assai più pratica la misurazione della glicemia capillare in caso di necessità.

In Italia, i sistemi rtCGM più usati sono il Dexcom G5 (Dexcom, Inc.) e il Medtronic Enlite (Medtronic, Inc.), che utilizzano entrambi un sensore transcutaneo. Recentemente è stato introdotto il sistema rtCGM Eversense (Senseonics, Inc.), che utilizza il primo sensore sottocutaneo impiantabile. Nel momento in cui abbiamo scritto questo articolo era disponibile un solo sistema FGM, il Freestyle Libre (Abbott Diabetes Care).

Diversi studi hanno mostrato che sia l'rtCGM sia l'FGM esercitano un effetto favorevole sul controllo metabolico [5-9] e sulla qualità della vita. Tuttavia, le evidenze disponibili non trattano in maniera esauriente questioni come la percezione delle differenze tra rtCGM/FGM e SMBG, l'utilizzo dei valori e delle frecce di tendenza per orientare le decisioni terapeutiche, il profilo del paziente ideale e l'impatto sulla vita quotidiana.

In Italia l'uso delle tecnologie basate sui sensori glicemici è in rapido aumento; pertanto, questo lavoro aveva l'obiettivo di stabilire un consenso sulle caratteristiche dell'rtCGM e dell'FGM e di validare un approccio omogeneo al loro impiego nella gestione clinica del diabete.

Abbiamo effettuato una ricerca PubMed per individuare le evidenze disponibili in letteratura riguardo ad efficacia, accuratezza, sicurezza, soddisfazione dei pazienti e qualità della vita con l'rtCGM e l'FGM, in confronto all'SMBG o ad altri standard assistenziali.

Tabella 1 Caratteristiche distintive dei sistemi rtCGM e FGM.

Caratteristica	rtCGM	FGM
Sensore per il glucosio	ISF	ISF
Calibrazione	Una o due volte al giorno, con SMBG (il Dexcom G6 può essere calibrato con l'inserimento di un codice)	Calibrato dal produttore
Necessità di misurazione SMBG con digitopuntura	Per la calibrazione e per il dosaggio dell'insulina (Dexcom G5 e G6 non richiedono la misurazione SMBG per il dosaggio insulinico). Se le letture e gli allarmi glicemici non corrispondono ai sintomi o alle attese, o se non vengono mostrate frecce di tendenza (Dexcom G5, G6)	Per confermare l'ipoglicemia riportata dal sensore o l'ipoglicemia imminente; nei momenti di rapida modificazione della glicemia; se i sintomi non corrispondono alla lettura.
Interferenza da parte del paracetamolo	Sì con Dexcom G4/G5 Sì con Medtronic Enlite No con Dexcom G6 No con Eversense	No
Durata di vita del sensore	6 giorni (Enlite); 7 giorni (Dexcom G5); 10 giorni (Dexcom G6); 6 mesi (Eversense)	14 giorni (in UE) 10 giorni (in USA)
Ciclo di aggiornamento dei dati	Ogni 5 minuti, automaticamente	Quando il sensore è scansionato con il lettore o con un'applicazione per smartphone
Accesso immediato ai valori glicemici	Mediante pressione di un pulsante	Mediante scansione
Dosaggio insulinico senza misurazione di conferma con digitopuntura	No (Enlite ed Eversense) Sì (Dexcom G5, G6) ^{c,d}	Sì (in UE) ^a Sì (in USA) ^b
Sede raccomandata per il sensore	Addome (transcutaneo), braccio (impiantabile)	Regione posteriore del braccio
Allarmi per ipoglicemia o iperglicemia	Sì	No
Connessione con pompe CSII	Sì	No

FGM, monitoraggio flash della glicemia; rtCGM, monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale; ISF, liquido interstiziale sottocutaneo; CSII, infusione sottocutanea continua di insulina.

^a Istruzioni del produttore, www.freestylediabetes.co.uk/images/uploads/documents/FreeStyle_Libre_Manual.pdf, ultimo accesso novembre 2018.

^b Istruzioni del produttore, www.myfreestyle.com/provider/sites/all/themes/provider20/pdf/FreeStyle-Libre-In-Service-Guide.pdf.

^c Istruzioni del produttore, www.dexcom.com/fingersticks, ultimo accesso novembre 2018.

^d Istruzioni del produttore, <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/G6-CGM-Users-Guide.pdf>, ultimo accesso novembre 2018

Sono stati presi in considerazione i trial clinici randomizzati e le metanalisi e le rassegne sistematiche degli studi osservazionali (trasversali o prospettici/retrospettivi). Sebbene la ricerca non sia stata rigorosamente sistematica, siamo ragionevolmente certi di aver considerato tutti gli articoli rilevanti, anche se non si può escludere del tutto che alcuni di essi siano sfuggiti all'indagine. I risultati di questa ricerca sono presentati succintamente nel paragrafo *Rassegna della letteratura*, più avanti. Tale base di conoscenze è stata utilizzata per sviluppare gli obiettivi e i contenuti del questionario Delphi, che successivamente è stato proposto al panel di esperti per l'elaborazione del consenso. Il questionario conteneva 59 statement di Likert, volti a stabilire l'accordo o il disaccordo con una serie di affermazioni riguardanti l'uso appropriato dell'rtCGM o dell'FGM come dispositivi diagnostici o terapeutici nella gestione dei pazienti diabetici.

Il sensore rtCGM impiantabile Eversense non è stato incluso nell'indagine, a causa della scarsità delle evidenze pubblicate in letteratura e della limitata espe-

rienza clinica. Similmente, non è stato preso in esame l'impiego del CGM nelle donne in gravidanza, a causa della limitata esperienza in questo contesto. Inoltre, sia la rassegna della letteratura sia il questionario di consenso hanno riguardato l'uso dei sistemi rtCGM o FGM nei soggetti sottoposti a iniezioni insuliniche giornaliere multiple (*multiple daily injections*, MDI) o a infusione sottocutanea continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII), ma non nei pazienti in terapia con pompa insulinica dotata di sensore (*sensor-augmented pump*, SAP).

Rassegna della letteratura

Impatto dell'rtCGM e dell'FGM sul controllo glicemico nel diabete

Diversi trial clinici randomizzati (*randomized clinical trial*, RCT) hanno dimostrato che l'rtCGM e l'FGM migliorano una serie di outcome nei pazienti

con diabete di tipo 1 o 2. La modificazione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) è l'indicatore glicemico più importante nella pratica clinica attuale, ma altri indicatori di rilievo sono il tempo trascorso entro il target glicemico o in ipoglicemia, la variabilità glicemica e la soddisfazione nei confronti del trattamento.

Modificazione dell'HbA1c

Diversi studi (JDRF, DIAMOND, GOLD, SWITCH) hanno mostrato che l'uso dell'rtCGM negli adulti e nei bambini con diabete di tipo 1 riduce i livelli di HbA1c (dallo 0,4% all'1,0%) [10-13], indipendentemente dal metodo di somministrazione dell'insulina [5].

Fino ad oggi l'FGM è stato valutato in 2 RCT (IMPACT [14] e REPLACE [15]) condotti su pazienti adulti con diabete di tipo 1 o con diabete di tipo 2 in terapia insulinica. Nessuno dei due studi ha riscontrato differenze significative nell'HbA1c con l'uso dell'FGM o dell'SMBG. Di converso, sia uno studio prospettico a braccio singolo su bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (SELFY), sia una recente analisi osservazionale real world su pazienti adulti con diabete di tipo 1, hanno evidenziato un effetto favorevole dell'FGM sui livelli di HbA1c [16,17].

Time in range

Il tempo durante il quale la glicemia rimane entro un determinato range influenza sia l'HbA1c sia la variabilità glicemica. Ai fini degli studi clinici, tipicamente si specifica un target glicemico di 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl). L'uso dell'rtCGM nei pazienti con diabete di tipo 1 prolunga significativamente il tempo trascorso entro il target glicemico. Gli studi JRDF CGM, DIAMOND, SWITCH, IN CONTROL e REPLACE-BG hanno tutti evidenziato incrementi di 1,3-2,3 ore/die [10,11,13,18,19].

Per quanto riguarda l'FGM, gli studi IMPACT e SELFY hanno mostrato un aumento significativo del tempo entro il target (0,9-1,0 h/die) sia negli adulti sia nei bambini/adolescenti [14,16]. All'opposto, lo studio REPLACE [15], condotto con l'FGM in pazienti adulti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica, non ha documentato alcun effetto significativo su questo parametro.

Rischio di ipoglicemia

Ridurre il rischio di ipoglicemia è un obiettivo fondamentale nella gestione dei pazienti diabetici, particolarmente quelli in terapia con insulina o sulfaniluree. Sia l'FGM sia l'rtCGM esercitano un notevole beneficio su questo outcome. Negli studi IMPACT e REPLACE [14,15], il tempo durante il quale gli utilizzatori del sistema FGM FreeStyle Libre hanno avuto valori glicemici inferiori a 3,9 mmol/l (70 mg/dl) è risultato ridotto del 38% (IMPACT) e del 43% (REPLACE), rispetto a quanto osservato nei soggetti che utilizzavano l'SMBG. Si è ridotta anche l'ipoglicemia notturna, di un valore

pari al 40% nello studio IMPACT [14] e al 52% nel REPLACE [15]. Risultati simili sono stati ottenuti usando il sistema rtCGM Dexcom G4 Platinum, negli studi DIAMOND e GOLD [11,12].

CGM e FGM nei soggetti ad alto rischio di ipoglicemia

L'uso dell'rtCGM ha un impatto considerevole sui pazienti con diabete di tipo 1 che tendono a sviluppare un'ipoglicemia grave. L'impatto dell'rtCGM è stato valutato nello studio HypoDE [20], condotto su pazienti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia o con ipoglicemia grave trattati con MDI, e nello studio IN CONTROL [18], condotto su pazienti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia. Nello studio HypoDE l'rtCGM ha ridotto del 72% il numero degli eventi ipoglicemici rispetto all'SMBG, riducendo inoltre del 65% l'ipoglicemia notturna [10]. Risultati simili sono stati osservati nello studio IN CONTROL [18].

Calibrazione del sensore, accuratezza e tempo di indossamento

Sia l'rtCGM sia l'FGM misurano il glucosio nell'ISF, invece che nel sangue capillare come fanno i glucometri per SMBG. In questo contesto, bisogna tenere presente che il sangue e l'ISF sono compartimenti fisiologici diversi che seguono dinamiche differenti [21]. Ciò ha diverse implicazioni importanti per l'interpretazione dei dati dell'rtCGM e dell'FGM. In primo luogo, vi è una latenza temporale tra la lettura eseguita sul sangue e quella eseguita sull'ISF, poiché il glucosio impiega un certo tempo per raggiungere l'equilibrio tra i due compartimenti. In condizioni stazionarie, si stima che questo intervallo sia di 5-10 minuti sia per l'rtCGM [22] sia per l'FGM [23]. In secondo luogo, l'accuratezza delle misurazioni del glucosio effettuate con i sensori sull'ISF non è costante, ma varia in funzione dei livelli glicemici e della velocità con cui avviene il ricambio del glucosio ematico [24,25]. Recentemente, in un confronto diretto riguardante l'accuratezza di FreeStyle Libre e Dexcom G5, è emerso che entrambi i sistemi lavorano in maniera efficiente e sicura, ma il sensore DG5M ha una maggiore accuratezza a tutti i valori glicemici, tranne in caso di ipoglicemia. Quando è stata esaminata l'accuratezza durante le oscillazioni glicemiche, il Dexcom G5 è risultato più preciso dell'FSL quando le concentrazioni di glucosio aumentavano, sia lentamente sia rapidamente. Nessuna differenza di accuratezza è stata invece osservata quando i livelli glicemici si riducevano rapidamente [26].

Sarà interessante confrontare il G6 con il nuovo formato del Libre. Attualmente non esiste una misura standard per quantificare l'accuratezza dei sensori rtCGM o FGM, ed è importante comprendere quali sono le condizioni che influenzano l'accuratezza

nella pratica clinica reale, in modo da garantire che le decisioni terapeutiche basate sui dati dei sensori ISF siano efficaci e sicure [27].

La maggior parte dei sensori rtCGM oggi disponibili ha un tempo di indossamento di 5-7 giorni, mentre il sensore FGM FreeStyle Libre ha un tempo di indossamento di 14 giorni (Tabella 1). Più recentemente, il sensore impiantabile Eversense ha mostrato una durata di 180 giorni [28]; di recente è stato reso disponibile anche il sensore rtCGM Dexcom G6, con un tempo di indossamento di 10 giorni [29].

Una differenza importante tra i sistemi rtCGM e FGM consiste nel fatto che, per mantenere l'accuratezza, l'rtCGM richiede che l'utilizzatore esegua una o due volte al giorno la calibrazione del sensore mediante una misurazione SMBG (vedere la Tabella 1). Una possibile eccezione è rappresentata dal sensore Dexcom G6, che consente agli utilizzatori di scansionare un codice di calibrazione al momento dell'inizializzazione del dispositivo, provvedendo ad eventuali calibrazioni con SMBG in caso di smarrimento del codice stesso. L'efficacia di questa procedura si chiarirà meglio via via che gli utilizzatori accumuleranno esperienza con il G6. Al contrario, i sensori FGM sono pre-calibrati dal produttore. Un'altra differenza considerevole tra le tecnologie rtCGM e FGM consiste nel fatto che i sensori FGM lavorano a un potenziale elettrico notevolmente inferiore rispetto ai sensori rtCGM [30], il che migliora la loro stabilità.

Frecce di tendenza e decisioni sul dosaggio insulinico

Un vantaggio importante dei dispositivi rtCGM e FGM è rappresentato dal fatto che essi, accanto alla lettura della glicemia, generano abitualmente delle frecce di tendenza direzionali. Tali frecce di tendenza forniscono informazioni sulla direzione e sulla velocità di modificazione (*rate of change*, RoC) dei livelli di glucosio nell'ISF e vengono generate analizzando la pendenza dei valori di glucosio nell'ISF durante i 15 minuti precedenti. L'abbinamento tra una lettura istantanea dei valori di glucosio e una freccia di tendenza direzionale è uno strumento potente che aiuta a prendere decisioni corrette nell'autogestione del diabete, cosa non possibile con le misurazioni SMBG.

Un'area terapeutica che richiede ancora l'uso dell'SMBG è quella del dosaggio insulinico. La maggior parte dei sistemi rtCGM non è approvata per essere impiegata dagli utilizzatori al fine di prendere decisioni sul dosaggio dell'insulina senza avere una conferma dei valori glicemici mediante misurazione SMBG. Tuttavia, nel momento in cui stiamo scrivendo, vi sono 3 sistemi approvati per il dosaggio insulinico senza necessità di un test SMBG aggiuntivo (sia nell'UE sia negli USA): il sistema FGM calibrato dal

produttore FreeStyle Libre e i sistemi rtCGM Dexcom G5 e G6 (vedere la Tabella 1). Allo stato attuale, per altri sistemi con un livello di accuratezza simile o più basso, è necessario effettuare misurazioni SMBG per confermare le letture dell'rtCGM, prima di prendere decisioni sulla terapia insulinica volte a risolvere modificazioni acute dei livelli glicemici.

L'utilità delle frecce di tendenza per il dosaggio dell'insulina è oggetto di intenso dibattito. Indagini recenti indicano che i pazienti diabetici che usano l'rtCGM si basano sulle frecce di tendenza sia per calcolare i boli insulinici prandiali sia per effettuare aggiustamenti posologici correttivi tra un pasto e l'altro [31]. È importante rilevare che, in risposta alle frecce di tendenza della RoC, i pazienti che usavano l'rtCGM hanno effettuato aggiustamenti posologici significativamente più ampi rispetto a quelli raccomandati negli algoritmi pubblicati sull'uso di tali frecce di tendenza per la gestione del dosaggio insulinico [32,33].

In precedenza, ai pazienti arruolati nei trial clinici che usavano l'rtCGM erano stati forniti degli algoritmi terapeutici per la gestione delle decisioni riguardanti il dosaggio insulinico, in linea con i dati delle frecce di tendenza [10,34]; per l'aggiustamento delle dosi di insulina mediante l'uso delle frecce di tendenza sono stati proposti anche diversi metodi da applicare nella pratica clinica reale. I metodi proposti da Scheiner [35], Pettus/Edelman [36] e Aleppo (specifico per il Dexcom G5) [37] si basano sull'uso delle frecce di tendenza per prevedere un valore glicemico futuro e raccomandare un aggiustamento appropriato del dosaggio insulinico. Gli utilizzatori possono poi basarsi sul proprio fattore di sensibilità all'insulina per aggiungere o sottrarre unità insuliniche, in funzione della sensibilità insulinica individuale. Recentemente sono state proposte modalità per l'aggiustamento del dosaggio insulinico anche per il FreeStyle Libre [38].

Per evitare calcoli matematici potenzialmente confondenti nel processo decisionale per la gestione del dosaggio insulinico, due gruppi hanno proposto degli strumenti di aggiustamento delle frecce di tendenza (*trend arrow adjustment tools*, TAAT), in cui ogni orientamento delle frecce di tendenza è associato a una modificazione posologica fissa predeterminata, da applicare al bolo insulinico prandiale abituale. Il primo di questi strumenti è stato sviluppato da Heffernan e collaboratori per i bambini in terapia con CSII, e raccomanda l'aggiunta o la sottrazione di 0,5 o 1,0 unità di insulina prandiale in funzione dell'orientamento delle frecce di tendenza [39]. Questo TAAT è risultato efficace in una casistica di 20 bambini e adolescenti. Similmente, Klonoff e Kerr hanno proposto un TAAT per gli adulti in terapia insulinica [40], che raccomanda un aggiustamento fisso di 1,0, 1,5 o 2,0 unità di insulina in funzione della direzione e della RoC mostrate dalle frecce di

tendenza. Entrambi i TAAT presuppongono che il fattore di sensibilità all'insulina sia standardizzato e che la velocità e la direzione della modificazione glicemica per ogni freccia di tendenza rimangano costanti per circa 45 minuti dopo una lettura pre-prandiale.

Analisi retrospettiva e reporting

Oltre alle informazioni di tipo immediato rappresentate dalla lettura glicemica e dalle frecce di tendenza associate, un vantaggio riconosciuto dei sistemi rtCGM e FGM è costituito dal fatto che essi possono memorizzare i valori del glucosio per effettuare un'analisi retrospettiva del controllo glicemico nel corso di settimane o mesi, in funzione del periodo di tempo durante il quale l'utilizzatore ha indossato il sensore. Entrambi i sistemi rtCGM e FGM raccolgono e salvano automaticamente le misurazioni del glucosio in tempo reale; tuttavia, nel caso dell'FGM, l'utilizzatore deve scansionare fisicamente il sensore almeno ogni 8 ore con un apposito lettore o con uno smartphone, al fine di garantire una raccolta ottimale dei dati; viceversa, i sistemi rtCGM trasmettono automaticamente i dati al lettore o allo smartphone.

Sia il sistema rtCGM sia quello FGM sono dotati di specifici strumenti di *reporting* che possono fornire i dati sulle raccolte delle letture glicemiche e delle loro tendenze, corredate della data e dell'orario, nell'arco di un singolo giorno o di diversi giorni. Un'evoluzione importante, per l'analisi retrospettiva dei profili rtCGM/FGM, è stata l'introduzione del profilo glicemico ambulatoriale (*ambulatory glucose profile*, AGP), che consiste in uno standard internazionale condiviso per la presentazione e l'interpretazione dei pattern glicemici giornalieri, mediante l'uso delle grandi quantità di dati raccolte dai sistemi rtCGM o FGM [41,42].

L'AGP mostra grandi quantità di dati glicemici come se tutte le letture fossero avvenute in un unico periodo di 24 ore, il cosiddetto "giorno modale". È possibile creare un profilo che si riferisca ai dati raccolti in un arco temporale da 5 giorni fino a 3 mesi. Questi profili "globali" possono fornire un feedback importante riguardo all'ipoglicemia (specialmente i pattern ipoglicemici notturni) e ai periodi di variabilità glicemica, compresi i picchi post-prandiali. Inoltre, usando i profili che coprono singoli giorni o periodi più estesi, è possibile valutare l'impatto delle dosi di insulina, dei pasti, dell'attività fisica, dello stress e di altre variabili, in modo da esaminare gli outcome a lungo termine delle modificazioni terapeutiche. Un limite dell'AGP e di altri report modali è rappresentato dal fatto che essi hanno la massima efficacia se i pazienti utilizzano i loro dispositivi rtCGM/FGM per registrare le proprie attività quotidiane, come le dosi insuliniche, i pasti, gli spuntini, l'attività fisica, il lavoro e il sonno.

Soddisfazione dei pazienti con l'rtCGM e l'FGM

La terapia insulinica necessita di frequenti monitoraggio del glucosio come parte integrante del raggiungimento di uno stretto controllo glicemico. Tuttavia, per molti pazienti diabetici, lo scarso impiego dell'SMBG può rappresentare un ostacolo al controllo glicemico ottimale [43]. Durante gli studi clinici in cui è stato usato l'rtCGM, gli outcome riportati dai pazienti hanno indicato sia una maggiore soddisfazione nei confronti del trattamento antidiabetico, sia un aumentato senso di benessere generale [12]. Significativamente, il timore dell'ipoglicemia si riduce con l'uso dell'rtCGM [12]. I punteggi ottenuti alla rtCGM Satisfaction Scale nei soggetti arruolati negli studi clinici suggeriscono inoltre un impatto favorevole sia sui benefici del trattamento sia sugli indicatori di qualità della vita [11]. Per quanto riguarda l'FGM, negli studi IMPACT, REPLACE e SELFY [14-16] il gruppo assegnato all'intervento ha mostrato un impatto favorevole dell'FGM rispetto all'SMBG in termini di utilizzo del sistema, miglioramento dei punteggi di soddisfazione per il trattamento antidiabetico e riduzione dell'ansia, sia in bambini sia in adulti con diabete di tipo 1 o 2.

Educazione del paziente

Nel contesto della pratica clinica reale, molti utilizzatori di rtCGM o FGM potrebbero avere difficoltà a tollerare un uso prolungato a causa delle preoc-

Tabella 2 Requisiti minimi per l'educazione e il supporto all'uso efficace dei sistemi rtCGM e FGM.

1. Educazione iniziale sugli aspetti tecnici dell'applicazione del sensore, della sua lettura e dell'inserimento dei dati.
2. Comprensione dell'uso dei dispositivi complementari, come smartphone e tablet, internet, computer fissi o portatili, applicazioni e altri software.
3. Consapevolezza che le misurazioni sull'ISF e sul sangue sono differenti e che è necessario tenere conto dei periodi di latenza del sensore, sia in condizioni stazionarie sia in occasione delle modificazioni rapide della glicemia.
4. Educazione sulle modalità con cui prendere decisioni in tempo reale in risposta alle letture glicemiche e alle frecce di tendenza associate, comprese sia le modalità con cui effettuare gli aggiustamenti terapeutici in risposta all'aumento o alla diminuzione dei valori glicemici, sia le modalità con cui prendere decisioni in merito al dosaggio insulinico sulla base dei dati rtCGM/FGM.
5. Educazione su tutti i fattori che potrebbero influenzare le letture glicemiche sia nella stessa giornata sia da un giorno all'altro, compresi: tipologia e quantità degli alimenti e delle bevande; attività fisica; insulina e altri farmaci; stress o malattie.
6. Per i sistemi rtCGM, istruzioni chiare su come calibrare efficacemente il sensore e come impostare e gestire gli allarmi, in accordo con l'operatore sanitario.

FGM, monitoraggio flash della glicemia; rtCGM, monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale; ISF, liquido interstiziale sottocutaneo.

cupazioni riguardanti diversi aspetti: accuratezza, educazione all'impiego del dispositivo, frequenza degli allarmi e interruzioni delle attività quotidiane. Una metanalisi qualitativa degli studi disponibili sulle modalità con cui i pazienti con diabete di tipo 1 convivono quotidianamente con l'rtCGM indica che, accanto ai riconosciuti benefici in termini di assistenza sanitaria, vi sono numerosi aspetti di natura fisica, emozionale e sociale che devono essere gestiti dagli utilizzatori di questi sistemi [44]. Pertanto, si avverte la forte necessità di garantire che l'implementazione dell'rtCGM o dell'FGM per i pazienti diabetici sia accompagnata dall'adozione di misure educative e di supporto che migliorino le capacità dell'utilizzatore, sia dal punto di vista di un uso ottimale della tecnologia, sia dal punto di vista di adattare le proprie aspettative allineandole all'utilizzo a lungo termine dell'rtCGM o dell'FGM stessi. Tali misure dovrebbero includere gli elementi elencati nella Tabella 2.

Metodi

Disegno dello studio

Metodo Delphi

Per raggiungere il consenso è stato utilizzato un metodo Delphi modificato. Il Delphi è un metodo strutturato che si può usare per ottenere il consenso tra esperti medici al fine di elaborare linee guida cliniche, standard assistenziali o indicatori clinici [45,46]. Gli esperti partecipanti esprimono la loro opinione in maniera libera, individuale e anonima, attraverso uno o più *round* di discussione. Abitualmente il processo si conclude quando viene raggiunto un accordo sull'argomento in esame. In questo studio, ogni esperto ha espresso il proprio livello di accordo in base alla seguente scala di Likert a 5 punti: 1 = disaccordo assoluto, 2 = disaccordo, 3 = accordo, 4 = accordo elevato, 5 = accordo assoluto. Il consenso positivo è stato considerato raggiunto quando la somma degli item 1 e 2 (Disaccordo) o degli item 3, 4 e 5 (Accordo) raggiungeva almeno il 66%. Il consenso è stato invece considerato non raggiunto quando la somma delle risposte per il disaccordo (1 e 2) o per l'accordo (3, 4 e 5) era <66%.

Sviluppo e validazione del questionario Delphi

Il metodo Delphi è stato applicato in un processo a 4 stadi. (1) È stata effettuata una ricerca nella letteratura riguardante l'applicazione e l'utilità dell'rtCGM e dell'FGM nella gestione del diabete di tipo 1 o del diabete di tipo 2 in terapia insulinica (vedere sopra). Sulla base di questa ricerca è stato sviluppato un questionario che conteneva un elenco di item e di statement, con l'obiettivo di esaminare l'atteggiamento e l'opinione dei clinici italiani sull'uso appropriato

Tabella 3 Aree di interesse selezionate e validate per l'inclusione nel questionario Delphi.

1. Percezione clinica/terapeutica dell'rtCGM e dell'FGM in confronto all'SMBG.
2. Uso dell'rtCGM/FGM o dell'SMBG per la gestione del trattamento e le decisioni terapeutiche.
3. Procedure di calibrazione.
4. Accuratezza del sensore.
5. Profilo del paziente per l'uso dell'rtCGM/FGM.
6. Programmi educazionali per medici e pazienti.
7. Interpretazione delle frecce di tendenza.
8. Informazioni fornite dall'rtCGM e dall'FGM e analisi dei dati.
9. Svantaggi, rischi e controindicazioni dell'rtCGM e dell'FGM.
10. Impostazione degli allarmi.

FGM, monitoraggio glicemico *flash*; rtCGM, monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale; SMBG, automonitoraggio del glucosio ematico.

dell'rtCGM o dell'FGM come dispositivi diagnostici/terapeutici nella gestione dei pazienti diabetici. (2) Queste affermazioni sono state riesaminate da un Comitato Consultivo di 10 diabetologi italiani (gli autori del presente articolo). Dopo adeguata discussione, il Comitato Consultivo ha riformulato e modificato il questionario, ottenendo 17 item finali comprendenti ciascuno 1 o più statement, come indicato nel paragrafo Risultati. (3) Il questionario è stato quindi sottoposto a 14 validatori esterni. In seguito ai commenti dei validatori, sono stati definiti 16 item in base alle aree di interesse elencate nella Tabella 3. (4) Il questionario Delphi definitivo (Tabelle 4a-c) è stato inviato in forma elettronica a 74 diabetologi italiani esperti in rtCGM e FGM, che lavorano in centri diabetologici ambulatoriali diversi (58 per l'adulto e 16 pediatrici).

Risultati e discussione

Il consenso è stato raggiunto in tutti gli item del questionario tranne due, nel senso che in tali item oltre il 66% delle risposte ha indicato l'accordo (espresso scegliendo i punteggi 3, 4 o 5 della scala di Likert) o il disaccordo (espresso scegliendo i punteggi 1 o 2 della scala di Likert) con ciascuno statement. Questo livello di consenso è stato raggiunto dopo un singolo round di votazione. Sebbene per due statement (8.1 e 14.1) non sia stato raggiunto il consenso, non si è proceduto a un secondo round Delphi a causa delle scarse informazioni reperibili in letteratura per valutare gli argomenti corrispondenti. Gli argomenti sui quali non è stato raggiunto il consenso saranno esaminati più avanti nel corso della Discussione. I dati riguardanti le risposte al questionario raccolte con il metodo Delphi sono riportati nelle Tabelle 4a-c e sono discussi più avanti.

Tabella 4° Risultati dell'indagine con metodo Delphi su 74 diabetologi operanti in centri diabetologici italiani: item 1-8.

Item del questionario	Risposte (n = 74)					Punteggio di consenso	
	1	2	3	4	5	Accordo	Disaccordo
1. Tecnologie rtCGM e FGM							
1.1. Forniscono informazioni sul controllo glicemico non ottenibili con l'SMBG	0	2	3	16	53	97%	3%
1.2. Forniscono informazioni (profilo glicemico, velocità delle variazioni glicemiche e allarmi) che potrebbero migliorare l'efficacia dell'rtCGM o dell'FGM rispetto all'SMBG	1	2	1	24	46	96%	4%
1.3. Offrono benefici clinici, grazie alla possibilità di prendere decisioni terapeutiche in tempo reale	0	2	17	28	27	97%	3%
2. I pazienti che usano l'FGM devono misurare la glicemia capillare per prendere decisioni terapeutiche se:							
2.1. I sintomi non corrispondono ai valori glicemici misurati dal sensore	1	3	5	17	48	95%	5%
2.2. Vi è necessità di confermare un'ipoglicemia	0	2	7	16	48	96%	3%
2.3. I livelli di glucosio si stanno modificando rapidamente	0	7	13	20	34	91%	9%
3. I pazienti che usano un dispositivo rtCGM non approvato come sostituto dell'SMBG devono misurare la glicemia capillare per:							
3.1. Determinare il dosaggio insulinico	1	8	17	22	26	88%	12%
3.2. Confermare e trattare l'ipoglicemia	1	3	17	19	34	95%	5%
3.3. Eseguire la calibrazione del dispositivo	3	5	5	8	53	89%	11%
4. Confronto tra sistemi rtCGM e FGM							
4.1. L'FGM ha caratteristiche differenti rispetto all'rtCGM	0	4	14	21	35	95%	5%
4.2. L'FGM può essere considerato come un CGM a domanda	4	11	27	16	16	80%	20%
4.3. L'FGM può essere considerato come un CGM in tempo reale	15	37	13	4	5	30%	70%
5. Procedura di calibrazione							
5.1. Può essere eseguita in qualsiasi momento della giornata	29	22	13	4	6	31%	69%
5.2. Non influenza la misurazione del glucosio	18	32	13	7	4	32%	68%
5.3. Può rappresentare un fattore limitante per la compliance del paziente	1	17	26	22	8	76%	24%
5.4. Può rappresentare un fattore limitante per la soddisfazione del paziente	0	20	23	23	8	73%	27%
5.5. Se effettuata dal produttore (come per l'FGM) è più accurata, poiché previene gli errori del paziente	0	19	25	25	5	74%	26%
6. Accuratezza del sensore							
6.1. Dipende dai livelli glicemici e dalla velocità di modificazione della glicemia	0	6	19	25	24	92%	8%
7. L'rtCGM o l'FGM, rispetto all'SMBG:							
7.1. Riducono la percentuale di emoglobina glicosilata	0	7	25	29	13	91%	9%
7.2. Prolungano il tempo durante il quale i livelli di glucosio rimangono entro il target glicemico	0	0	17	38	19	100%	0%
7.3. Riducono il rischio di ipoglicemia	0	1	17	29	27	99%	1%
7.4. Aumentano la soddisfazione nei confronti del trattamento	0	0	12	38	24	100%	0%
7.5. Esercitano un beneficio direttamente proporzionale alla frequenza del loro impiego	0	0	2	21	51	100%	0%
8. rtCGM o FGM							
8.1. L'FGM è adatto ai pazienti con diabete di tipo 1, con ipoglicemia asintomatica	15	18	16	11	14	55%	45%
8.2. L'rtCGM è adatto ai pazienti con diabete di tipo 1, con ipoglicemia asintomatica	0	0	3	22	49	100%	0%
8.3. L'rtCGM e l'FGM sono adatti ai pazienti con diabete di tipo 1 con controllo metabolico insoddisfacente	0	2	18	24	30	97%	3%
8.4. L'rtCGM e l'FGM esercitano benefici sia nei pazienti con diabete di tipo 1 sia in quelli con diabete di tipo 2, in terapia con MDI o CSII	0	3	13	29	29	96%	4%

Percezione clinica/terapeutica dell'FGM e dell'rtCGM rispetto all'SMBG

Il valore percepito dell'rtCGM e dell'FGM è più elevato rispetto a quello dell'SMBG. Il 97% degli intervistati è risultato concorde nel ritenere entrambe le tecnologie superiori all'SMBG (Tabella 4a, item 1). Tale valore percepito si basa sulla capacità dell'rtCGM e dell'FGM di fornire informazioni sui profili glicemici e sulla velocità di modificazione del glucosio, informazioni non ottenibili con l'SMBG (consenso del 96%). Vi è stato un ampissimo consenso (97%)

sul fatto che tali caratteristiche possano tradursi in benefici clinici, poiché consentirebbero agli utilizzatori di prendere decisioni terapeutiche in tempo reale. Inoltre, il panel di esperti ha espresso un chiaro consenso riguardo alle specifiche circostanze che richiedono una misurazione SMBG con digitopuntura sia negli utilizzatori dell'rtCGM sia in quelli dell'FGM (Tabella 4a, item 2 e 3).

Tuttavia, l'rtCGM e l'FGM sono tecnologie diverse con caratteristiche distintive peculiari. I sensori rtCGM necessitano di essere calibrati una o due volte al giorno mediante una misurazione SMBG, mentre i

Tabella 4b Risultati dell'indagine con metodo Delphi su 74 diabetologi operanti in centri diabetologici italiani: item 9-13.

Item del questionario	Risposte (n = 74)					Punteggio di consenso	
	1	2	3	4	5	Accordo	Disaccordo
9. Riguardo all'educazione dei pazienti all'uso dell'rtCGM/FGM:							
9.1. I pazienti devono essere istruiti su come inserire/rimuovere il sensore e come usare il trasmettitore, il ricevitore e i dispositivi complementari (smartphone, internet, computer, software)	0	0	3	14	57	100%	0%
9.2. I pazienti devono essere istruiti su come interpretare le misurazioni del sensore e come intraprendere azioni appropriate	0	0	4	5	65	100%	0%
9.3. I pazienti devono essere addestrati su come rispondere alle informazioni in tempo reale ricevute dal sensore	0	0	3	6	65	100%	0%
9.4. I pazienti devono indicare accuratamente alimenti, attività fisica, insulina/farmaci e altri eventi che possono causare una modificazione dei livelli glicemici. È importante contestualizzare i dati dell'rtCGM e dell'FGM	0	2	9	10	53	97%	3%
9.5. L'efficacia dipende dalla capacità del paziente di usare in maniera appropriata le misurazioni del sensore	0	0	4	15	55	100%	0%
9.6. Con uno scarso addestramento, i pazienti potrebbero effettuare aggiustamenti terapeutici pericolosi	0	0	10	12	52	100%	0%
9.7. Gli operatori sanitari diabetologici devono organizzare corsi di formazione volti all'uso appropriato dei dispositivi rtCGM e FGM	0	1	2	8	63	99%	1%
10. Nella gestione terapeutica mediante l'rtCGM/FGM è necessario tenere conto che:							
10.1. A parità di livello glicemico, le dosi di insulina possono variare ampiamente in funzione della tendenza glicemica	0	0	14	31	29	100%	0%
10.2. Per aggiustare le dosi di insulina in tempo reale, i pazienti devono tenere conto delle informazioni fornite dalle frecce di tendenza (e dagli allarmi, se disponibili)	0	0	5	27	42	100%	0%
10.3. Nello stabilire la dose di insulina, il paziente deve tenere conto del valore glicemico atteso in base alla freccia di tendenza, più che del valore assoluto di glucosio	0	0	15	32	27	100%	0%
11. Riguardo alle frecce di tendenza dell'rtCGM/FGM:							
11.1. È imperativo conoscere le differenze tra i dispositivi su come vengono definite e riportate le frecce di tendenza	0	0	11	23	40	100%	0%
11.2. Nell'uso delle frecce di tendenza, le variabili di cui tenere conto sono: composizione qualitativa e quantitativa dei pasti, attività fisica eseguita o da eseguire (intensità e durata), farmaci che aumentano la glicemia, livello di stress e comorbidità	0	0	13	24	37	100%	0%
12. L'analisi del profilo glicemico misurato con l'rtCGM/FGM nelle ultime 3-24 ore fornisce informazioni su:							
12.1. Efficacia del bolo prandiale/correttivo	0	1	13	27	33	99%	1%
12.2. Efficacia delle componenti dei pasti	0	2	18	26	28	97%	3%
12.3. Presenza di picchi post-prandiali	0	2	18	24	30	97%	3%
12.4. Effetti dell'attività fisica	0	0	9	26	39	100%	0%
12.5. Impatto dello stress	0	2	13	25	34	97%	3%
12.6. Pattern glicemici notturni	0	3	7	19	45	96%	4%
12.7. Correttezza della dose di insulina basale	0	4	9	28	33	95%	5%
13. Nell'analisi retrospettiva dei dati dell'rtCGM/FGM è necessario tenere conto:							
13.1. Soltanto dei profili glicemici globali	21	39	8	6	0	19%	81%
13.2. Dapprima dell'analisi dei profili glicemici globali, e poi dei profili glicemici giornalieri	0	0	10	33	31	100%	0%
13.3. Un'analisi giornaliera approfondita è necessaria specialmente in presenza di un'ampia variabilità glicemica, che rende difficile l'identificazione	1	1	10	23	39	97%	3%

sensori FGM sono calibrati dal produttore. La maggior parte dei sistemi rtCGM non è approvata perché gli utilizzatori possano prendere decisioni sul dosaggio insulinico senza l'esecuzione di un test SMBG per confermare i valori glicemici. L'FGM basato sul sistema FreeStyle Libre è invece approvato negli USA e nell'UE per il dosaggio insulinico senza necessità di una misurazione aggiuntiva con digitopuntura, così come i sistemi rtCGM Dexcom G5 e G6 (vedere la Tabella 1).

Una conseguenza importante di queste distinzioni è confermata dal panel di esperti nell'item 4 del que-

stionario, nel quale vi è stato consenso sul fatto che l'FGM sia differente dall'rtCGM (95%) e non possa essere considerato un sistema rtCGM (70%). Ciò nonostante, sebbene l'FGM effettui una misurazione continua, esso è stato considerato come un CGM "intermittente" o un CGM "a domanda" (80%), poiché deve essere scansionato per acquisirne i dati. Pertanto, nell'opinione del panel di esperti è emersa una chiara differenziazione tra rtCGM e FGM come categorie distinte di tecnologie basate su sensori ISF.

Tra le caratteristiche non esaminate in questa sede, ma potenzialmente importanti per la scelta del

Tabella 4c Risultati dell'indagine con metodo Delphi su 74 diabetologi operanti in centri diabetologici italiani: item 14-16.

Item del questionario	Risposte (n = 74)					Punteggio di consenso	
	1	2	3	4	5	Accordo	Disaccordo
14. Riguardo agli svantaggi e ai rischi dell'rtCGM/FGM, ritengo che:							
14.1. Non vi siano svantaggi/rischi	6	40	15	9	4	38%	62%
14.2. Vi sia un eccesso di correzione dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia	0	9	26	20	19	88%	12%
14.3. Il paziente potrebbe silenziare gli allarmi dell'rtCGM, oppure sottoutilizzare il dispositivo a causa degli allarmi stessi	0	5	24	29	16	93%	7%
14.4. L'adesivo provochi reazioni allergiche e irritazione	0	7	26	25	16	91%	9%
15. L'rtCGM/FGM è controindicato:							
15.1. Nei pazienti che non appaiono in grado di gestire il dispositivo	0	4	11	9	50	95%	5%
16. Per quanto riguarda le impostazioni degli allarmi, ritengo che:							
16.1. I livelli di ipoglicemia e iperglicemia a cui vengono impostati gli allarmi non rappresentino gli estremi del target glicemico del paziente	0	6	30	18	20	92%	8%
16.2. I livelli di ipoglicemia e iperglicemia a cui vengono impostati gli allarmi siano uguali in tutti i pazienti	40	30	2	2	0	5%	95%
16.3. I livelli di ipoglicemia e iperglicemia a cui vengono impostati gli allarmi dipendano dal grado di controllo glicemico del paziente	0	1	24	36	13	99%	1%
16.4. Sia raccomandabile impostare l'allarme ipoglicemico su un valore 10-20 mg/ml più alto rispetto alla soglia reale del paziente	3	12	32	20	7	80%	20%
16.5. Potrebbe essere utile impostare gli allarmi con differenti soglie di ipoglicemia e iperglicemia nei diversi momenti della giornata	0	5	25	30	14	93%	7%

sistema più adeguato per i singoli pazienti, vi sono l'età minima per l'uso dei dispositivi, l'indicazione al loro impiego in gravidanza e il monitoraggio in tempo reale da remoto (*data sharing*) [47].

Uso dell'rtCGM/FGM rispetto all'SMBG per le decisioni terapeutiche e la gestione del diabete

La base di evidenze a supporto del miglioramento del controllo glicemico negli utilizzatori delle tecnologie rtCGM e FGM è pienamente riconosciuta dai diabetologi di questa indagine italiana (Tabella 4a, item 7). Il consenso è stato molto elevato sia riguardo al fatto che l'rtCGM e l'FGM riducano il rischio di ipoglicemia negli utilizzatori (99%), sia riguardo al fatto che essi prolunghino il tempo di permanenza entro il target glicemico (100%). Questa fiducia è importante, poiché la massima riduzione possibile degli episodi di ipoglicemia è un obiettivo fondamentale della pratica clinica diabetologica. Il consenso sul fatto che l'rtCGM e l'FGM possano entrambi ridurre l'HbA1c rispetto all'SMBG è risultato anch'esso elevato (91%), sebbene i dati degli RCT disponibili confermino questa osservazione più per l'rtCGM che per l'FGM, che ha raggiunto l'obiettivo solo nei bambini e negli adolescenti con diabete di tipo 1 arruolati in un trial prospettico a braccio singolo [16]. La fiducia complessiva in questi sistemi è rispecchiata dal consenso del 100% riguardo al fatto che l'rtCGM e l'FGM aumentino la soddisfazione dei pazienti nei confronti del trattamento, circostanza anch'essa in linea con gli outcome riportati dai pazienti negli RCT.

Calibrazione del sensore e accuratezza

La necessità di ricorrere all'SMBG per calibrare i sistemi rtCGM implica che negli utilizzatori di questi sistemi vi sarà un uso più esteso di strisce reattive, mentre l'FGM è calibrato dal produttore e i suoi utilizzatori non dovranno effettuare questa procedura. Tale necessità di calibrazione da parte dell'utilizzatore è una differenza fondamentale tra l'rtCGM e l'FGM. La calibrazione infrequente o scorretta da parte dei pazienti mediante l'SMBG può potenzialmente ridurre l'accuratezza dell'rtCGM, problema che invece non si presenta con i sistemi FGM. Questi importanti aspetti dell'rtCGM e dell'FGM sono stati riconosciuti dai diabetologi interpellati, che hanno mostrato un forte consenso riguardo a queste distinzioni (Tabella 4a, statement 3.1-3.3, 5.2, 5.5); inoltre, vi è stato accordo sul fatto che questo aspetto potrebbe limitare la compliance e la soddisfazione dei pazienti nei confronti dei sistemi rtCGM (statement 5.3 e 5.4, con consenso rispettivamente del 73% e del 76%).

Le percezioni riguardanti l'accuratezza del sensore, sia per l'rtCGM sia per l'FGM, sono state indagate in maniera diretta come parte integrante del questionario (Tabella 4a, item 6), rivelando una chiara conoscenza e un notevole accordo (92%) sul fatto che l'accuratezza dipenda da numerose variabili diverse, in particolare il livello glicemico e la velocità di modificazione della glicemia [24,25]. Questa è una considerazione importante. Poiché sia l'rtCGM sia l'FGM misurano il glucosio nell'ISF invece che nel sangue, non esiste alcuno standard di misura per quantificare l'accuratezza dei due tipi di sensori ed

è importante comprendere quali siano nella pratica clinica reale le condizioni che influenzano l'accuratezza stessa, in modo da garantire che le decisioni terapeutiche basate sui dati dei sensori ISF siano efficaci e sicure [27].

Profilo del paziente per l'uso dell'rtCGM/FGM

Dal punto di vista del tipo di pazienti per i quali risultino più idonee le tecnologie rtCGM o FGM, la nostra indagine ha mostrato chiaramente la robusta convinzione che il CGM sia un sistema efficace per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con MDI o CSII, compresi quelli con ipoglicemia asintomatica (Tabella 4a, item 8). Vi è stato consenso riguardo al fatto che l'FGM sia risultato efficace nel migliorare il controllo nel diabete di tipo 1 trattato con MDI o CSII. Tuttavia, non vi è stato accordo sull'indicazione all'uso dell'FGM nei soggetti con ipoglicemia asintomatica (Tabella 4a, statement 8.1). Questo dato è interessante, considerando il concetto generale che l'assenza di allarmi è una delle differenze fondamentali tra i sistemi rtCGM e FGM (Tabella 1). È possibile che l'uso sempre più esteso dell'FGM nella pratica clinica renda i medici più sicuri riguardo al miglioramento complessivo del controllo della malattia, compresa la riduzione del rischio di ipoglicemia.

Ugualmente importante da sottolineare è il consenso del 95% riguardo al fatto che l'rtCGM e l'FGM siano entrambi controindicati nei pazienti che non sono in grado di gestire questi sistemi (Tabella 4c, item 15). Questo è un chiaro riconoscimento della necessità di comprendere bene le diverse possibilità della tecnologia, come sottolineato in diversi item della nostra indagine.

Necessità di educazione dei pazienti a sostegno dell'uso dell'rtCGM/FGM

Il consenso sul ruolo dell'educazione nell'iniziare e ottimizzare l'uso dell'rtCGM/FGM da parte dei pazienti è stato pressoché unanime. Ogni aspetto riguardante le necessità addestrative dei pazienti, dettagliate nella Tabella 2, è stato supportato da una percentuale di accordo del 97-100% (Tabella 4b, item 9). Tale consenso indica che l'educazione dei pazienti ha un ruolo essenziale, che permette a loro e agli operatori sanitari di integrare l'rtCGM/FGM nella vita quotidiana del soggetto diabetico, consentendo inoltre di prendere decisioni terapeutiche efficaci. Questo aspetto è sottolineato dal fatto che il 100% degli intervistati sia risultato concorde nel ritenere che uno scarso addestramento possa condurre i pazienti ad effettuare aggiustamenti terapeutici pericolosi (Tabella 4b, statement 9.6). Similmente, si è riconosciuto che la responsabilità di garantire

l'educazione dei pazienti all'uso dell'rtCGM/FGM ricade sulla comunità degli operatori sanitari (Tabella 4b, statement 9.7).

Interpretazione delle frecce di tendenza

Due item del questionario Delphi hanno esaminato il parere del panel di esperti sulla questione dell'applicazione e dell'utilità delle frecce di tendenza per la gestione della glicemia negli utilizzatori dell'rtCGM/FGM (Tabella 4b, item 10, 11). Le frecce di tendenza aiutano a contestualizzare le singole letture della glicemia, in modo che – a parità di valore glicemico assoluto – in risposta a una determinata lettura sia possibile prendere decisioni terapeutiche differenti. Questo concetto di “anticipazione” del valore glicemico, basato sulla tendenza verso l'alto o verso il basso, è un vantaggio fondamentale dell'rtCGM/FGM e ha un impatto cruciale sulle decisioni riguardanti la posologia insulinica (Tabella 4b, item 10), come evidenziato dalle recenti pubblicazioni su come interpretare al meglio le informazioni delle frecce di tendenza per calcolare le dosi insuliniche prandiali e correttive in maniera sicura ed efficace [35-40]. L'integrazione delle frecce di tendenza nelle decisioni quotidiane richiede la corretta comprensione del modo in cui ciascun dispositivo mostra le informazioni relative alla tendenza glicemica, della velocità di variazione che tali informazioni implicano e del modo in cui le diverse attività del paziente influenzano sia le tendenze glicemiche sia le velocità di variazione (Tabella 4b, item 11). In tutti gli statement degli item 10 e 11 si è avuto un consenso del 100%, che da un lato sottolinea l'importanza di questa caratteristica dei sistemi rtCGM e FGM, e dall'altro è corroborato dal chiaro consenso osservato precedentemente riguardo alla rilevanza degli aspetti educazionali nell'uso dell'rtCGM/FGM (Tabella 4b, item 9).

Informazioni fornite dall'rtCGM e dall'FGM e analisi dei dati

Il panel ha riconosciuto il notevole impatto dei dati glicemici raccolti dai sistemi rtCGM e FGM sul controllo glicemico quotidiano. Vi è stato un evidente consenso sul fatto che l'rtCGM/FGM possa fornire un feedback sulle attività che influenzano il controllo glicemico nell'arco di 3 ore, e che possa creare profili di 24 ore che riflettono l'impatto sia delle dosi prandiali/correttive di insulina ad azione rapida, sia degli aggiustamenti della dose basale (Tabella 4b, statement 12.1, 12.7). Il panel si è dimostrato concorde nel ritenere che la possibilità di documentare la variabilità glicemica post-prandiale (statement 12.2, 12.3) e notturna (statement 12.6), nonché gli effetti dell'attività fisica e dello stress (statement 12.4, 12.5), sia una caratteristica fondamentale dell'rtCGM/FGM.

Le risposte agli statement incentrati sull'analisi retrospettiva della glicemia mediante l'rtCGM/FGM sono state particolarmente interessanti. Vi è stato un buon consenso (81%) riguardo al fatto che i profili glicemici globali estesi, come quelli ottenuti usando l'AGP, non debbano essere utilizzati come l'unico strumento per l'analisi retrospettiva (Tabella 4b, statement 13.1). Piuttosto, il 100% degli intervistati ha affermato che i profili globali sono un buon punto di partenza, ma che devono essere seguiti dalla valutazione dei profili glicemici giornalieri in modo da delineare un quadro completo sul maggior numero possibile di aspetti del controllo glicemico (Tabella 4b, statement 13.2). Ciò è particolarmente vero quando i profili glicemici mettono in evidenza un'ampia variabilità della glicemia, che rende difficile l'identificazione di pattern specifici e delle sue possibili cause (Tabella 4b, statement 13.3). Queste risposte sono in linea con il crescente consenso internazionale riguardo al ruolo degli strumenti di profilazione globale – come l'AGP – nella pratica clinica [42,48,49].

Svantaggi, rischi e controindicazioni dell'rtCGM e dell'FGM

Accanto ai riconosciuti vantaggi delle tecnologie rtCGM e FGM, vi sono rischi e svantaggi che devono essere presi in considerazione prima di poter adottare pienamente queste metodiche. Questo concetto emerge dall'item 14 del questionario Delphi. Il panel di esperti non ha raggiunto alcun consenso riguardo all'affermazione generica che l'rtCGM/FGM non presenti alcuno svantaggio/rischio (Tabella 4c, statement 14.1). Il fatto che il 38% degli intervistati si sia dichiarato d'accordo con questa affermazione è in certa misura sorprendente, se si considera l'opinione generale che ogni dispositivo potenzialmente in grado di influenzare il monitoraggio glicemico e la terapia insulinica comporti alcune cautele, svantaggi e perfino controindicazioni. È possibile che, per alcuni dei diabetologi interpellati, l'accurata selezione dei pazienti nei quali utilizzare i sensori glicemici possa di fatto prevenire la maggior parte degli ipotetici svantaggi. Inoltre, è possibile che per sviluppare un pieno consenso sul bilancio tra punti di forza e punti di debolezza sia necessaria un'esperienza clinica più diretta.

Per quanto riguarda gli specifici vantaggi/rischi, vi è stato un ampio consenso sul fatto che gli aspetti potenzialmente problematici dell'rtCGM/FGM possano essere essenzialmente tre: a) il rischio di una correzione eccessiva dell'iperglicemia o dell'ipoglicemia (statement 14.2); b) la possibilità che i benefici degli allarmi dell'rtCGM siano vanificati qualora gli utilizzatori sviluppino il cosiddetto "affaticamento da allarme", silenziando la funzione di allarme o evitando

di usare l'rtCGM per questo motivo (statement 14.3); c) la possibilità che l'adesivo necessario per mantenere nella loro sede cutanea i sensori rtCGM o FGM provochi una reazione allergica (statement 14.4). Ognuno di questi punti è riconosciuto come un possibile problema nell'uso quotidiano dell'rtCGM e dell'FGM, e ciascuno di essi deve essere adeguatamente discusso nella fase di educazione e addestramento del paziente quando si inizia l'impiego di questi dispositivi nei nuovi utilizzatori.

Impostazioni degli allarmi

Gli allarmi iperglicemici e ipoglicemici sono un'altra caratteristica differenziante di rilievo dell'rtCGM, dal momento che i sistemi FGM non offrono questa possibilità. Questi aspetti sono stati approfonditi nell'item 16 del questionario. Il panel si è dimostrato concorde nel ritenere che gli allarmi dell'rtCGM debbano essere impostati in modo da corrispondere alle esigenze glicemiche individuali di ogni singolo paziente, invece di ricorrere a un'impostazione standard per tutti gli utilizzatori del dispositivo (statement 16.2, 16.3). Questo consenso riconosce anche che alcuni pazienti potrebbero necessitare di differenti impostazioni degli allarmi ipoglicemici e iperglicemici in diversi momenti della giornata (statement 16.5). In un'altra nota cautelativa, vi è stato un consenso dell'80% riguardo al fatto che gli allarmi ipoglicemici debbano essere impostati su valori 10-20 mg/ml più elevati rispetto al limite inferiore del target glicemico dei singoli utilizzatori dell'rtCGM (statement 16.4), in modo da ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemia avversa.

La disponibilità di allarmi predittivi per l'rtCGM impiantabile Eversense potrebbe migliorare ulteriormente la gestione del diabete e prevenire le variazioni glicemiche eccessive. Tuttavia, su questo aspetto non vi sono ancora pubblicazioni e l'esperienza clinica è limitata.

Conclusioni

Le tecnologie che consentono di misurare le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale hanno aperto una nuova era nella gestione dei pazienti diabetici, fornendo ai team diabetologici e ai pazienti stessi nuovi strumenti per l'interpretazione dei dati e dei profili glicemici, strumenti che possono migliorare il controllo metabolico, ottimizzare la gestione del trattamento, favorire una maggiore consapevolezza della malattia e contribuire a scelte di vita ottimali. Nella prima parte di questo lavoro abbiamo passato brevemente in rassegna le evidenze pubblicate in letteratura riguardo ai benefici dell'rtCGM e dell'FGM nei soggetti diabetici, prendendo in considerazione le

metanalisi, le review e gli articoli originali. Tuttavia la ricerca nella letteratura non è stata rigorosamente sistematica, pertanto alcuni dati potrebbero essere sfuggiti. Nella seconda parte del lavoro, i risultati dell'indagine condotta con il metodo Delphi suggeriscono che la comunità dei diabetologi italiani abbia acquisito una vasta e omogenea esperienza nell'impiego clinico dell'rtCGM e dell'FGM. Vi è una chiara percezione della superiorità di questi due sistemi rispetto all'SMBG, particolarmente in riferimento ai vantaggi dal punto di vista della riduzione dell'ipoglicemia, del prolungamento del tempo trascorso entro il target glicemico e della soddisfazione nei confronti del trattamento. Il panel ha riconosciuto le caratteristiche distintive dell'FGM e dell'rtCGM: i sensori FGM non necessitano di calibrazione da parte del paziente, sono approvati per l'uso esclusivo (senza necessità di SMBG con digitopuntura) ai fini del dosaggio insulinico e non mostrano alcuna interferenza con il paracetamolo, ma sono controindicati nei soggetti che non hanno consapevolezza della propria ipoglicemia. Al contrario, i dispositivi rtCGM sono dotati di allarmi, possono essere collegati alle pompe insuliniche e memorizzano i valori glicemici indipendentemente dalla scansione effettuata dall'utilizzatore, ma la maggior parte di essi necessita di una calibrazione periodica e della conferma dei valori glicemici mediante SMBG per la scelta del dosaggio insulinico. Dall'indagine è emersa anche una chiara consapevolezza dei potenziali limiti nella gestione dell'rtCGM/FGM, comprendenti il rischio di una correzione eccessiva delle alterazioni glicemiche, il rischio che l'affaticamento da allarme porti all'interruzione del loro impiego e la possibilità di reazioni allergiche cutanee. È stato raggiunto un consenso unanime riguardo al ruolo essenziale dell'educazione dei pazienti, sia per iniziare e ottimizzare l'uso dell'rtCGM/FGM, sia per interpretare correttamente le tendenze glicemiche. Via via che la tecnologia fornirà strumenti sempre più affidabili e accurati, l'aumento dei progetti di ricerca clinica e l'uso più ampio di questi dispositivi incrementerà l'esperienza e le competenze dei team diabetologici, con l'effetto di migliorare la vita quotidiana delle persone diabetiche.

Dichiarazione sul conflitto di interessi

DB ha percepito onorari per relazioni congressuali e consulenze da Abbott, Movi e Roche diagnostics.

LL ha percepito onorari per relazioni congressuali e consulenze da Abbott, Medtronic e Roche diagnostics.

AA, SF, IR, GS non hanno conflitti di interessi da dichiarare.

EB ha percepito onorari per consulenze come relatore da Abbott e Johnson & Johnson, e finan-

ziamenti di ricerca da Menarini diagnostics e Roche diagnostics, al di fuori del lavoro qui presentato.

SDP ha ricevuto finanziamenti da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merk&Co, Novartis Pharmaceutical, e onorari personali da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co, Glaxo-SmithKline, Merk & Co, Novartis Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda Pharmaceuticals, al di fuori del lavoro qui presentato.

EO ha percepito onorari per consulenze da Novo Nordisk ed Eli Lilly.

FP ha ricevuto finanziamenti da Abbott durante la conduzione dello studio.

Contributi degli Autori

DB ha effettuato la ricerca nella letteratura, preparato il questionario iniziale e redatto la bozza del manoscritto.

LL ha rivisto il questionario iniziale e redatto la bozza del manoscritto.

AA, EB, SDP, SF, EO, IR, G S, FP hanno rivisto il questionario iniziale e contribuito alla versione finale.

Finanziamento

Questo studio è stato finanziato da Abbott, Italia

Bibliografia

- [1] 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* 2014;31(1):40-6.
- [2] Ong WM, Chua SS, Ng CJ. Barriers and facilitators to self-monitoring of blood glucose in people with type 2 diabetes using insulin: a qualitative study. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:237-46.
- [3] Ajjan RA. How can we realize the clinical benefits of continuous glucose monitoring? *Diabetes Technol Ther* 2017;19:S27-36.
- [4] 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;40:1631-40.
- [5] Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3805>.
- [6] Wood A, O'Neal D, Furler J, Ekinci EI. Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. *Intern Med J* 2018;48:499-508.
- [7] Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: a review of the technology and clinical use *Diabetes. Res Clin Pract* 2017;133:178-92.
- [8] Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 2018;35:472-82.
- [9] Welsh J. Role of continuous glucose monitoring in insulin-requiring patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20(Suppl. 2):42-9.

- [10] The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
- [11] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycaemic control in adults with Type 1 diabetes using insulin injections. The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:371-8.
- [12] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycaemic control in adults with Type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections. The GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:379-87.
- [13] Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155-62.
- [14] 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;388:2254-63.
- [15] Haak T, Hanraire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:55-73.
- [16] 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 Paediatric. *Diabetes* 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>.
- [17] Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: a European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;137:37-46.
- [18] 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 Diab Endocrinol* 2016;4:893-902.
- [19] Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, et al. REPLACE-bg: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:538-45.
- [20] Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391:1367-77.
- [21] Cengiz E, Tamborlane WV. A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(Suppl 1):S11-6.
- [22] Roe JN, Smoller BR. Bloodless glucose measurements. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998;15:199-241.
- [23] 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* 2015;17:787-94.
- [24] Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, et al. Rate-of-Change dependence of the performance of two CGM systems during induced glucose swings. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:801-7.
- [25] Rodbard D. Characterizing accuracy and precision of glucose sensors and meters. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:980-5.
- [26] Boscarì F, Galasso S, Acciaroli G, Facchinetti A, Marescotti MC, Avogaro A, et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:425-7.
- [27] Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmut EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:175-84.
- [28] Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: a 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. *Diabetes Care* 2017;40:63-8.
- [29] FDA authorizes first fully interoperable continuous glucose monitoring system, streamlines review pathway for similar devices <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm602870.htm>. (last accessed 19th February 2019).
- [30] Feldman B, Brazg R, Schwartz S, Weinstein R. A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology – results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:769-99.
- [31] Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with Type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. *Endocrine Pract* 2015;21:613-20.
- [32] Pettus J, Edelman SV. Differences in use of glucose rate of change (ROC) arrows to adjust insulin therapy among individuals with type 1 and type 2 diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM). *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:1087-93.
- [33] Hirsch IB. Clinical review: realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2232-8.
- [34] Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, Fiallo-Scharer R, Kollman C, Mauras N, 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 FreeStyle navigator). *Pediatr Diabetes* 2008;9:142-7.
- [35] Scheiner G. CGM retrospective data analysis. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl. 2):S214-22. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0281>.
- [36] Pettus J, Edelman SV. Recommendations for using real-time continuous glucose monitoring (rtCGM) data for insulin adjustments in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(1):138-47.
- [37] Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system for the management of adults with diabetes. *J Endocr Soc* 2017;1(12):1445-60.
- [38] Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin 3rd JR, Kruger DF, Midyett LK, et al. Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre flash glucose monitoring systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2:1320-37.
- [39] Heffernan E, Lawson ML, Richardson C, Courtney JM, Bradley BJ. Evaluation of a novel tool to adjust insulin boluses based on CGM trend arrows (trend arrow adjustment tool) in children and youth with type 1 diabetes using insulin pump therapy. *Endocr Abstr* 2015;39:EP46. <https://doi.org/10.1530/endoabs.39.EP46>.
- [40] Klonoff DC, Kerr D. A simplified approach using rate of change arrows to adjust insulin with real-time continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1063-9.
- [41] Mazze RS. Making sense of glucose monitoring technologies from SMBG to CGM. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:784-7.
- [42] Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:562-78.
- [43] Ward JE, Stetson BA, Mokshagundam SP. Patient perspectives on self-monitoring of blood glucose: perceived recommendations, behaviors and barriers in a clinic sample of adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:43-9.
- [44] Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Systematic Review or Meta-analysis Best friend or spy: a qualitative meta-synthesis

- on the impact of continuous glucose monitoring on life with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2018;35:409-18.
- [45] Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Use of self-ratings to improve group estimates: experimental evaluation of Delphi procedures. *Technol Forecast* 1970;1:283-91.
- [46] Avella JR. Delphi panels: research design, procedures, advantages, and challenges. *Int J Dr Stud* 2016;11:305-21.
- [47] Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical implications of real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2265-74.
- [48] Matthaei S, deAlaiz RA, Bosi E, Evans M, Geelhoed-Duijvestijn N, Joubert M, et al. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014;14:153-7.
- [49] Evans M, Cranston I, Bailey CJ. Ambulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice. *Br J Diabetes* 2017;17:26-33

Questa ristampa è tradotta da Elsevier, e distribuita come servizio alla classe medica da Abbott Srl.

Cod. xxx - Depositato presso AIFA in data xx/xx/2019