

PRESCRIZIONE E GESTIONE DEL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA NEI PAZIENTI DIABETICI IN PROVINCIA DI BOLZANO

GRUPPO TECNICO DI LAVORO DIABETE E TECNOLOGIA:

Dr.ssa Dalia Crazzolaro - Servizio di Diabetologia di Bolzano

Dr. Gianpiero Incelli - Servizio di Diabetologia di Merano

Dr.ssa Petra Reinstadler - Servizio Provinciale di Diabetologia Pediatrica

16 gennaio 2018

PREMESSA	3
IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA	5
GLI STUDI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA	8
LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA	10
Adulti	10
DOCUMENTO TECNICO	13
A. Indicazioni all'utilizzo del CGM retrospettivo	13
B. Indicazioni all'utilizzo del CGM real time (uso continuativo) (58)	14
C. Indicazioni all'utilizzo del sistema ibrido Flash Glucose Monitoring (FGM)	16
D. Indicazioni all'utilizzo del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia (SAP)	17
Negli adulti:	17
E. Motivazione e continuità d'uso dei dispositivi CGM	18
F. Processo di formazione	19
REQUISITI MINIMI DEI CENTRI DIABETOLOGICI CHE PRESCRIVONO DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI	20
Tali requisiti sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:	20
PROCEDURA PER L'AVVIO DEL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA	22
PRESCRIVIBILITÀ DEI SENSORI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO	23
INDICATORI	24
SCHULUNGSPROGRAMM FÜR DAS KONTINUIERLICHE GLUKOSEMONITORING (CGM) UND DAS FLASH GLUKOSEMONITORING (FGM)	26
CGM (Continuous Glucose Monitoring) und FGM (Flash Glucose Monitoring)	26
Die CGM Schulung, Zum Beispiel SPECTRUM	29
BIBLIOGRAFIA E ALTRI PRINCIPALI RIFERIMENTI	33

PREMESSA

La terapia insulinica intensiva, multiniettiva (MDI) o con microinfusore (CSII), mirata su obiettivi glicemici sempre più restrittivi, richiede, per essere applicata efficacemente ed in sicurezza, la conoscenza puntuale e precisa della situazione glicometabolica del paziente, come base per una fine modulazione dell'intervento farmacologico.

Gli strumenti a disposizione per questo scopo si sono profondamente modificati nel tempo, ma l'elemento portante è l'automonitoraggio glicemico (SMBG), che ha permesso enormi progressi, rendendo possibile il passaggio verso una reale autogestione della malattia. Questa tecnica richiede la misurazione più volte nella giornata della glicemia misurata su un campione di sangue capillare attraverso una apposita striscia reattiva.

Si usano ormai modelli di autocontrollo impegnativi che nei pazienti in trattamento insulinico intensivo prevedono schemi che, in casi particolari, arrivano a 7-8 determinazioni al giorno, in orario sia diurno che notturno. Ciò comporta, comprensibilmente, una notevole interferenza sulla qualità di vita del paziente (e di tutti i suoi familiari, soprattutto nel caso di pazienti pediatriche) portando spesso ad una aderenza al monitoraggio non ottimale. Inoltre, per quanto intensificato, il SMBG presenta una serie di limiti insuperabili, insiti nel suo carattere intermittente. Le misurazioni capillari "spot" ottenibili con il SMBG risultano solo rappresentative di alcuni momenti della giornata e non sono "dinamiche", cioè non indicano la tendenza dei valori glicemici. In tal modo anche i soggetti più motivati spesso non riescono a rilevare oscillazioni glicemiche, specie nelle ore notturne, che possono essere di pericolo immediato (ipoglicemia) o contribuire in maniera importante allo sviluppo delle complicanze croniche. E' stato infatti calcolato che oltre il 50% dei picchi iperglicemici sfugge all'automonitoraggio effettuato con tecniche convenzionali, se pur in modo intensificato, e lo stesso limite vale per le ipoglicemie, spesso asintomatiche.

Questi problemi hanno contribuito a stimolare la messa a punto di tecniche alternative al SMBG, portando alla fine degli anni '90 all'introduzione di sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM). Questa tecnologia consente, tramite la utilizzazione di "sensori" ad ago minimamente invasivi inseriti nel sottocutaneo, la misurazione automatica e continua del glucosio interstiziale per un periodo prolungato (72 ore e più).

La più importante differenza tra SMBG e CGM sta nella mole di informazioni che può venire da uno strumento che effettua rilevazioni frequentissime, senza richiedere l'intervento attivo del paziente, anche in momenti della giornata realisticamente non indagabili con i sistemi tradizionali, rilevando la totalità delle escursioni glicemiche e nella possibilità del CGM di fornire informazioni relative alla direzione e alla velocità di spostamento della glicemia. (1)

Il paziente, e/o i suoi familiari se in ambito pediatrico, necessitano di una formazione specifica per poter comprendere tali dati e quindi apportare adeguate modifiche terapeutico-comportamentali(2,3,4), prima dell'avvio del CGM.

I dati dalla letteratura confermano che pazienti adeguatamente selezionati e formati, che utilizzano con continuità CGM, possono trarre benefici (5,6).

Il Flash Glucose Monitoring (FGM) è un sistema di monitoraggio ibrido caratterizzato da una maggior semplicità di gestione rispetto ai sistemi finora esistenti, che in alcuni gruppi selezionati di pazienti può rappresentare una valida alternativa di cura. Comprende un sensore della durata di 14 giorni in grado di misurare i livelli di glucosio a intervalli di 1 minuto, memorizzando i dati delle ultime 8 ore. Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia ed un grafico che mostra il trend del glucosio nelle ultime 8 ore. Contrariamente agli altri sistemi CGM, il FGM non possiede allarmi per iper- o ipo-glicemie e non è quindi adatto all'impiego in pazienti con ipoglicemie severe o inavvertite. FGM non richiede calibrazioni e può essere considerato "CGM on-demand" (Kropff)(7, 8).

IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Il CGM è oggi possibile attraverso un sensore sottocutaneo che rileva, continuamente nell'arco delle 24 ore, la concentrazione del glucosio interstiziale. Un trasmettitore trasmette il dato in modo wireless ad un ricevitore, localizzato entro pochi metri, che registra i dati e li evidenzia come valore glicemico puntuale e come linea, derivata da tutta la serie di rilevazioni, che descrive l'andamento glicemico giornaliero, offrendo al diabetologo e al paziente una visione completa delle dinamiche glicemiche, dei trend e delle eventuali fluttuazioni, informazioni non diversamente ottenibili.

La concentrazione del glucosio interstiziale è in stretta relazione con la concentrazione del glucosio ematico (glicemia), ma il raggiungimento dell'equilibrio del glucosio nei due compartimenti richiede un tempo, detto "lag time", che oscilla fra i 7 e i 20 minuti, tanto superiore quanto maggiore è l'instabilità glicemica.

Allo stato attuale esistono 2 tipologie di sensori:

- Sensore monouso: posizionabile nel sottocute direttamente dal paziente mediante un ago-guida (che viene poi rimosso). A seconda del tipo di sensore si va da una durata di 6-7 giorni ad un massimo di 14-15 giorni. Alcuni modelli dispongono di allarmi (sonori e/o vibratori) che si attivano qualora la concentrazione di glucosio rilevata oltrepassi (sia in difetto che per eccedenza) valori soglia personalizzabili.
- Sensore impiantabile (9): viene inserito nel tessuto sottocutaneo mediante una piccola incisione a livello dell'avambraccio da parte di un medico adeguatamente formato. Attraverso un trasmettitore posizionato tramite un cerotto sulla cute sovrastante la zona di impianto, i dati rilevati dal sensore in modo continuativo vengono inviati ad uno smartphone. In caso di rilievo di concentrazioni di glucosio basse/alte e/o di rapido aumento/riduzione delle stesse (pattern personalizzabili) si attiverà la vibrazione del trasmettitore e dello smartphone. Il sensore va sostituito ogni 90 giorni (entro qualche mese dovrebbe entrare in commercio un sensore con durata di vita di 180 giorni). Attualmente non è ancora stato approvato per l'uso pediatrico.

Viste le caratteristiche dei sistemi attualmente a disposizione, si possono individuare tre possibili forme di utilizzazione del monitoraggio continuo del glucosio (10,11):

- una prima applicazione è di **tipo retrospettivo**, simile a quella di altri strumenti tipo "Holter" impiegati in campi diversi, per cui i dati sull'andamento delle glicemie sono disponibili solo alla fine del monitoraggio, non durante: fornisce informazioni sia di tipo qualitativo, permettendo di riconoscere alcuni "trend" ricorrenti delle glicemie nel singolo paziente, sia di tipo quantitativo, mettendo a disposizione una serie di nuovi parametri di valutazione del controllo glicemico di grande utilità al diabetologo nella formulazione del programma terapeutico;
- una **valutazione "real time"** (12,13,14,15), con visualizzazione in tempo reale dei valori glicemici e della loro dinamica temporale: fornisce dati immediati sulla velocità e sulla direzione di spostamento della glicemia, consentendo di prevedere gli spostamenti delle glicemie nei minuti a venire e allerta il paziente in caso di superamento della soglia dell'ipo- o dell'iperglicemia, rendendo così possibile un atteggiamento pro-attivo del paziente stesso che può, sulla base delle escursioni glicemiche, immediatamente aggiustare la terapia in particolare quella insulinica e contribuendo a migliorare la qualità di vita, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente.
- **Sistema ibrido:** anche questo sistema si basa sulla rilevazione continua del glucosio interstiziale da parte di un sensore, che invia i dati attraverso un trasmettitore ad un ricevitore. A differenza di altri sistemi il ricevitore viene attivato solo quando il paziente lo avvicina al sensore nel momento in cui vuole visualizzare l'andamento glicemico. Solo in quel momento il dato glicemico può essere quindi utilizzato dal paziente in tempo reale. Altrimenti il dato glicemico viene analizzato a posteriori in modo retrospettivo. Al contrario degli altri sistemi di monitoraggio real time non è dotato di allarmi in grado di allertare il paziente all'avvicinamento delle soglie di ipo- o iperglicemia, ma consente di visualizzare il trend glicemico a richiesta. Rispetto ai più tradizionali sistemi di monitoraggio non richiede la digitopuntura per la calibrazione, tuttavia i controlli con il glucometro sono necessari per le situazioni di seguito elencate (1,7):
 - ▶ nei momenti in cui i livelli di glucosio sono in rapido cambiamento, i valori di glucosio interstiziale misurati e riportati dal sensore come attuali potrebbero non rispecchiare accuratamente i livelli della glicemia. Quando i livelli di glucosio diminuiscono rapidamente, i valori di glucosio ottenuti dal sensore potrebbero essere più alti rispetto ai livelli della glicemia. Al contrario, quando i livelli di glucosio aumentano rapidamente, i valori di glucosio ottenuti dal sensore potrebbero essere più bassi rispetto ai livelli di glicemia;

- ▶ per confermare l'ipoglicemia o l'imminente ipoglicemia riportata dal sensore;
- ▶ se i sintomi non corrispondono ai valori registrati dal sistema di monitoraggio.

Sulla base delle caratteristiche dei sistemi di monitoraggio è pertanto possibile separare le possibili indicazioni cliniche del CGM, distinguendo un uso retrospettivo "holter-like" e uno "real time".

All'interno di queste grandi categorie si possono poi introdurre altre differenziazioni, riguardanti il tipo di utilizzazione (esclusivamente diagnostico, o destinato a guidare la gestione terapeutica, riservato allo specialista o prevalentemente a gestione diretta del paziente).

Infine, strumenti in uso di ultima generazione sono collegati ad alcuni modelli di microinfusore andando a costituire un sistema integrato di CGM ed infusione insulinica (SAP), che rende possibile l'utilizzazione del dato in "tempo reale" e la valutazione del "trend" di variazione, consentendo adattamenti terapeutici immediati, fondamentali per una effettiva ottimizzazione metabolica, e anche la sospensione automatica della terapia insulinica per prevenire ipoglicemie gravi, tali da compromettere la sicurezza del paziente (16).

GLI STUDI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Negli anni aumentano le evidenze scientifiche sull'efficacia del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) nel controllo metabolico del diabete.

In trial clinici del 2008-2009, il CGM, rispetto all'SMBG, si è dimostrato superiore nel ridurre i livelli di HbA_{1c}, quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (17-20). Questo vantaggio è stato evidenziato soprattutto negli adulti di età superiore ai 25 anni (17). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM è strettamente legato al grado di aderenza all'uso continuativo, in particolare la maggior riduzione della emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età, anche nell'età pediatrica (21).

Pure in pazienti in buon controllo glicemico (HbA_{1c} < 7%) e con buona aderenza all'uso continuativo si è osservata una riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (22-24).

Più recentemente è stato comparato l'uso del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina, rispetto al SMBG associato alla terapia insulinica multi-iniettiva, in adulti e bambini con diabete tipo 1. Lo studio ha dimostrato una maggior riduzione di HbA_{1c} nel primo gruppo, che utilizzava un sistema integrato CGM e microinfusore ("sensor-augmented pump therapy, SAP") (25,26).

Metanalisi del 2011 e 2012 hanno concluso che il monitoraggio continuo della glicemia, rispetto al SMBG, è associato in ogni caso ad un miglioramento del controllo metabolico (espresso con riduzione significativa della HbA_{1c}) in bambini, adolescenti e adulti e che l'entità del miglioramento è tanto più importante quanto maggiore è la aderenza al monitoraggio continuo; il CGM determina inoltre una riduzione del tempo trascorso in ipo- e iperglicemia dei pazienti (27-31).

Il CGM in diversi studi ha contribuito anche a ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia e in iperglicemia, facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo, contribuendo quindi al trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (17, 19, 22, 32-35).

Nella maggior parte degli studi esistenti, l'utilità è stata dimostrata per il CGM in modalità "real time" (rtCGM) e in particolare in abbinamento alla SAP, in

pazienti selezionati e adeguatamente istruiti (36-40).

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pregestazionale, alcuni studi hanno dimostrato un possibile beneficio del CGM sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (41,42).

L'implementazione nella pratica clinica dei sistemi "real time" per il monitoraggio continuo della glicemia determinerebbe un costo grezzo per paziente trattato nell'anno non molto dissimile da quello necessario per l'adozione della CSII (43). Un studio sul costo-efficacia, condotto negli Stati Uniti, ha recentemente documentato come nei primi sei mesi l'adozione di tale approccio non sia costo-efficace, ma se si proiettasse la medesima valutazione in un periodo prolungato, life-time, la costo-efficacia di tale intervento risulterebbe evidente (44).

I più recenti sistemi integrati di monitoraggio continuo real-time della glicemia associati alla terapia con microinfusore e alla funzione di sospensione dell'infusione d'insulina secondo un algoritmo predittivo delle ipoglicemie si sono dimostrati in grado di migliorare il controllo metabolico, prevenire le ipoglicemie, migliorare la qualità di vita e l'aspettativa di vita con un favorevole rapporto costo-efficacia (45-46).

Per quanto riguarda il sistema FGM, recenti studi hanno mostrato che l'utilizzo del sensore se confrontato al monitoraggio standard del glucosio in pazienti affetti da DM2 in terapia insulinica intensiva si traduceva in una simile riduzione dell'HbA1c. L'utilizzo di questa tecnologia si è associato peraltro ad una marcata riduzione di tutti gli indici di ipoglicemia, riduzione della variabilità glicemica, miglioramento della qualità di vita e degli indici del trattamento (47). Va peraltro specificato che in questi studi onera previsto una formazione specifica all'interpretazione dei dati ottenuti dal FGM.

Va ricordato che l'accuratezza delle misurazioni glicemiche effettuate con CGM con qualsiasi tipo di sensore, anche real time, non è ancora paragonabile alla accuratezza delle misurazioni con SMBG secondo ISO 15197: 2003, per cui una volta evidenziato un trend che suggerisca un intervento terapeutico, le decisioni devono essere prese solo dopo conferma dei valori rilevati con CGM attraverso la misurazione glicemica da sangue capillare con glucometro (48).

LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI SUL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Tre linee guida (49-52) (ADA, 2014 ; APEG-ADS, 2011; NICE, 2015) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio in bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni: ADA 2014 in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (sindrome da ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie); APEG-ADS 2010 solo da parte di centri specialistici in soggetti con alta aderenza d'uso e rischio ricorrente di ipoglicemie (ipoglicemia inavvertita, frequenti ipoglicemie, sospetto di ipoglicemie notturne); NICE 2015 raccomanda il CGM con sistema di allarmi in modo continuativo nei soggetti con rischio ricorrente di ipoglicemie, incapacità a riconoscere o comunicare i sintomi, nel periodo neonatale, infantile e prescolare , nei bambini e giovani che svolgono attività fisica ad alti livelli, che presentano comorbidità, in coloro che sono in terapia con farmaci che alterano il controllo glicemico (cortisonici), il CGM intermittente (real time o retrospettivo) in presenza di iperglicemie nonostante ottimizzazione della gestione e supporto alla cura (52, 54).

Un quarto documento (53) (AMD-SID, 2016) esprime la raccomandazione in forma di "utilità" del dispositivo - correlata al tempo di utilizzo - per raggiungere i livelli desiderati di HbA1c e ridurre le ipoglicemie gravi. Un altro documento (55) (OSTEBA, 2012), pur riconoscendo l'utilità del monitoraggio continuo del glucosio per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Adulti

Due linee guida (49,50) (ADA, 2018; APEG-ADS, 2011) raccomandano l'uso del monitoraggio continuo del glucosio negli adulti con diabete mellito tipo 1 solo in alcune condizioni, ovvero in soggetti a rischio ricorrente di ipoglicemie e capaci di farne un uso appropriato (alta aderenza d'uso), o per ridurre l'HbA1c (ADA 218) in pazienti debitamente istruiti nell'utilizzare i dati derivanti dalla lettura del CGM per decisioni terapeutiche.

Analogamente, le linee guida NICE 2015 (52, 54) pongono l'indicazione all'utilizzo del CGM solo in alcune situazioni: a chi garantisce una elevata aderenza nell'uso, ai pazienti con ipoglicemie severe e ricorrenti, con ipoglicemie inavvertite e timore estremo delle ipoglicemie, in caso di cattivo compenso glicemico nonostante una intensificazione del monitoraggio.

Viene inoltre raccomandata la prosecuzione del CGM solo nei soggetti che raggiungono e mantengono una HbA1c \leq 7% (53 mmol/mol) o riducono la HbA1c di almeno il 2,5% (27 mmol/mol).

Il CGM dovrebbe essere applicato solo nei Centri dotati di team esperti, come parte integrante di strategie terapeutiche volte a migliorare il controllo glicemico e ridurre la frequenza delle ipoglicemie (54).

Gli Standard di Cura Italiani AMD-SID 2016 (53) ne riconoscono l'utilità in soggetti di età maggiore di 25 anni per ridurre l'HbA1c, in particolare gli standard assistenziali AMD/SID sottolineano come:

- Il CGM in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 anni è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A);
- Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA1c in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione C);
- Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E);

Un altro documento (55) (OSTEBA, 2012), pur riconoscendone l'utilità per migliorare o mantenere il controllo glicemico in pazienti motivati e addestrati, formula una raccomandazione negativa a un suo uso "universale".

Donne con diabete gestazionale o donne con diabete in gravidanza

Gli Standard di Cura Italiani AMD-SID 2016 (53) definiscono come utile il monitoraggio continuo del glucosio - in associazione all'autocontrollo su sangue capillare - in donne con diabete mellito tipo 1 e con episodi di ipoglicemia non avvertita. SIGN 2010 (56) riporta una generica raccomandazione sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio in donne diabetiche (tipo 1 o tipo 2) in gravidanza, senza specificarne i criteri per l'indicazione.

Le linee guida NICE 2015 raccomandano l'utilizzo del CGM in gravide con ipoglicemie severe, con importante variabilità glicemica e per avere informazioni sulle variazioni glicemiche nel tempo (57). E' inoltre consigliato il supporto di un team diabetologico e ginecologico esperto nell'utilizzo del sistema (57).

Nessuna linea guida riporta indicazioni riguardanti donne con diabete gestazionale.

UTILIZZO DEL CGM IN ITALIA

La tecnologia del monitoraggio continuo della glicemia è andata diffondendosi in questi anni mano a mano che è migliorata l'accuratezza del sensore, del software di analisi dei dati, in concomitanza con l'aumento dell'utilizzo del microinfusore come strumento per la terapia insulinica. Secondo l'indagine effettuata nel 2013 dal Gruppo di Studio Tecnologia e Diabete SID- AMD- SIEDP, circa il 40% dei pazienti in microinfusore utilizzano il monitoraggio continuo della glicemia come strumento integrato o affiancato al microinfusore (56).

La terapia con microinfusore si è diffusa in Italia negli ultimi anni, con un incremento di circa il 37% nella popolazione adulta , del 112% in quella pediatrica. Il numero dei pazienti in terapia con pompa è quadruplicato, dai 2561 registrati nell'analisi del 2005 a 10152 nel 2013.

Anche nei pazienti in terapia multi-iniettiva il monitoraggio continuo della glicemia è ampiamente utilizzato a scopo diagnostico, ad esempio in caso di ipoglicemie inavvertite o notturne, o in modalità real time per ottimizzare la gestione del diabete in pazienti particolarmente motivati o in situazioni particolari come la gravidanza (57, 61-66).

DOCUMENTO TECNICO

Il gruppo tecnico di lavoro al fine di assicurare omogeneità ed appropriatezza di utilizzo nel monitoraggio continuo della glicemia, ha definito alcuni punti di seguito riportati che suggeriscono le indicazioni all'utilizzo del CGM e le modalità di utilizzo dello stesso.

Sono interessati all'utilizzo di tale tecnologia i pazienti, sia adulti che pediatrici, con diabete mellito, in particolare coloro che sono in trattamento insulinico intensivo e coloro che necessitano o sono in terapia insulinica mediante CSII, secondo quanto riportato di seguito.

In corso di utilizzo di CGM il paziente pediatrico necessita di un quantitativo quotidiano minimo di 5 strisce, mentre quello adulto di un minimo di 3 strisce/die per l'autodeterminazione glicemica capillare.

Il gruppo tecnico si riserva la possibilità di rivedere il documento alla luce di nuove evidenze scientifiche e/o position statements, standard di cura, nonché novità tecnologiche.

A. Indicazioni all'utilizzo del CGM retrospettivo

Indicazioni:

Valutazione profilo glicemico, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici:

- a. nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale > 64 mmol/mol (8%), sia in età pediatrica, sia adulti;
- b. in presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio;
- c. nel sospetto di "Hypoglycemia Unawareness" e ipoglicemie frequenti o notturne ricorrenti;
- d. donne diabetiche HbA1c $>7\%$ che desiderano programmare una gravidanza;
- e. paziente in cui l'HbA1c non risulta attendibile (non corrispondenza tra scarico dati del glucometro e HbA1c), al fine di valutare il compenso glicometabolico pregresso (anemie, emoglobinopatie, pazienti low/high-glycator, etc)

- f. paziente diabetico tipo 2 in terapia insulinica ad alto rischio cardiovascolare con sospette ipoglicemie notturne e/o inavvertite;
- g. valutazione della funzionalità dopo trapianto di pancreas (trapianto di organo o insule).

Indicazioni in casi particolari:

- a solo scopo diagnostico in caso di sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (s. ipoglicemiche, insulinoma, glicogenosi, fibrosi cistica) (67-79).

B. Indicazioni all'utilizzo del CGM real time (uso continuativo) (58)

In età pediatrica (<18 anni con DM 1 e con esordio entro i 14 anni):

- in terapia con microinfusore;
- con ipoglicemia:
 - severa → CGM fortemente raccomandato;
 - frequente, ricorrente, notturna, inavvertita → CGM raccomandato;
- con più di 7 rilevazioni glicemiche al giorno;
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con inadeguato controllo metabolico;
- con HbA1c < 7% (< 53 mmol/mol) in cui si renda necessario minimizzare il rischio di ipoglicemia.
- neonati e lattanti con diabete
- minorenni diabetiche in gravidanza

Indicazioni ad uso estemporaneo, non continuativo (58):

- fenomeno Dawn
- per ottimizzare la terapia

- inizio terapia insulinica in pazienti con diabete non autoimmune (es. fibrosi cistica, Mody, etc)

Negli adulti:

- in terapia con microinfusore e HbA1c > 8% (> 64 mmol/mol)
- pazienti in terapia multiiniezione che non sono candidati a terapia con microinfusore e con emoglobina glicata HbA1c > 8% (> 64 mmol/mol)
- con ipoglicemia:
 - severa → CGM fortemente raccomandato;
 - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato;
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con diabete instabile che determina frequenti accessi al pronto soccorso/ospedalizzazioni, o causa di ripetute assenze lavorative;
- donne diabetiche tipo 1 che desiderano programmare una gravidanza o in gravidanza.
- ottimizzazione metabolica in condizioni di rischio ipoglicemico (condizioni lavorative particolari; pratica di spot ad alto livello, etc)

Indicazioni in situazioni particolari (uso estemporaneo, non continuativo)

1. ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico in situazioni particolari (es. ospedalizzazione, malattie intercorrenti, attività sportiva, viaggi, attività lavorative particolari);
2. regolazione algoritmi di infusione insulina in ICU.

C. Indicazioni all'utilizzo del sistema ibrido Flash Glucose Monitoring (FGM)

Si tratta di una nuova opzione per il monitoraggio del glucosio nei fluidi interstiziali che, come riportato in premessa, può essere di supporto per la gestione del diabete sia nei pazienti in terapia multiniettiva (almeno 3 iniezioni di insulina/die), come in quelli in terapia con microinfusore.

In età pediatrica (<18 anni con DM 1 e con esordio entro i 14 anni):

- ▶ Pazienti che eseguono almeno 6 rilevazioni routinarie al dì della glicemia e disponibili a partecipare ad un programma di educazione terapeutica strutturata che permetta al paziente stesso di utilizzare al meglio il sistema in uso, raccogliendo correttamente i dati, modificando la propria terapia insulinica sulla base dei dati glicemici raccolti in maniera strutturata della dieta e della attività fisica. Il medico prescrittore è responsabile dell'avvio di tale programma e della valutazione nel tempo.
- ▶ in situazioni particolari (uso estemporaneo, non continuativo) al fine di ottimizzare la terapia/il controllo metabolico

Negli adulti:

- ▶ Pazienti che eseguono almeno 4 rilevazioni routinarie al dì della glicemia e disponibili a partecipare ad un programma di educazione terapeutica strutturata che permetta al paziente stesso di utilizzare al meglio il sistema in uso, raccogliendo correttamente i dati, modificando la propria terapia insulinica sulla base dei dati glicemici raccolti in maniera strutturata della dieta e della attività fisica. Il medico prescrittore è responsabile dell'avvio di tale programma e della valutazione nel tempo.
- ▶ in situazioni particolari (uso estemporaneo, non continuativo), sia in pazienti in terapia insulinica che inalata terapia poglicemizzante, al fine di ottimizzare la terapia/il controllo metabolico

I centri prescrittori, si impegnano a trasmettere ogni 6 mesi la situazione relativamente ai pazienti immessi in trattamento con tali dispositivi.

D. Indicazioni all'utilizzo del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia (SAP)

Un utilizzo del sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia "real time" (SAP) permette un'ottimizzazione metabolica migliore dell'utilizzo del solo microinfusore abbinato all'autocontrollo glicemico.

La SAP è indicata in:

In età pediatrica (<18 anni con DM 1 e con esordio entro i 14 anni):

- con ipoglicemia:

- severa → CGM fortemente raccomandato;
 - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato
- con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8,5%-69 mmol/mol);
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;

Negli adulti:

- con ipoglicemia:

- severa → CGM fortemente raccomandato;
 - frequente, ricorrente, inavvertita → CGM raccomandato;
- con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8%-64 mmol/mol);
- con elevata variabilità glicemica, indipendentemente dal valore di HbA1c;
- con diabete instabile che determina frequenti accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni;
- donne diabetiche tipo 1 che desiderano programmare una gravidanza o in gravidanza;
- ottimizzazione metabolica in condizioni di rischio ipoglicemico (condizioni lavorative particolari)

Prevede affidabilità del paziente all' uso continuativo dello strumento.

Controindicazioni:

1. assolute: nessuna;
2. relative: difficoltà di gestione

E. Motivazione e continuità d'uso dei dispositivi CGM

L'uso dei dispositivi CGM va discusso e concordato con il paziente (o tutori/genitori nel caso di pazienti pediatrici) e la motivazione all'uso continuato dei medesimi dispositivi è un prerequisito che va accertato ad ogni visita o controllo.

E' raccomandato in pazienti con capacità adeguate alla gestione degli stessi e inseriti in un contesto favorevole e adeguato all'uso del dispositivo.

La valutazione sulla continuità d'uso dei dispositivi è condizionata al raggiungimento a 12 mesi degli obiettivi specifici che ne hanno determinato l'indicazione.

Per quanto riguarda il sistema ibrido, la valutazione per la prosecuzione d'uso sarà effettuata a 12 mesi dall'inizio della terapia sulla base dei seguenti dati:

- riduzione e mantenimento per sei mesi (secondo le rilevazioni al follow up ogni 3-4 mesi) della HbA1c di almeno 5.5 mmol/moli (0,5%);
- documentata riduzione degli episodi ipoglicemici gravi (definiti come gli episodi di glicemia < 70 mg/dl nei quali l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia) (45);
- riduzione della glicemia media;
- riduzione della % di valori di glicemia superiori al target glicemico;
- aumento della % di valori di glicemia compresi nel target glicemico (definito come 70-180 mg/dl) ;
- riduzione della % di valori di glicemia inferiori a 70 mg/dl;

- riduzione degli eventi di glucosio basso;
- riduzione della durata media (espressa in ore) trascorsa in ipoglicemia;
- aderenza dei pazienti al programma di cura (controlli e follow up).

Tutti i dispositivi sono utilizzabili nel rispetto delle modalità e delle indicazioni regolarmente autorizzate. Per i pazienti pediatrici è richiesta la compilazione di un modulo di consenso per l'utilizzo di tecnologie CGM.

La valutazione del raggiungimento degli obiettivi specifici nel singolo paziente sarà svolta dal centro prescrittore a 6 e 12 mesi , con visite intermedie di controllo ogni 3-4 mesi, con relazione finale alla fine dell'anno.

Ogni centro presenterà con cadenza semestrale/annuale l'aggiornamento sull'arruolamento dei pazienti e la loro situazione clinica.

F. Processo di formazione

1. Formazione per gli operatori sanitari: Ad eccezione dell'inserzione del sensore "eversense" per la quale è richiesto l'intervento di un medico debitamente formato e certificato, l'applicazione e la gestione tecnica dei restanti dispositivi è molto semplice e può essere impostata dal personale infermieristico debitamente formato, dopo eventuale iniziale supporto da parte del personale tecnico della azienda produttrice. La gestione dei risultati è prettamente clinica, così come l'interpretazione dei dati per gli adeguamenti terapeutici conseguenti. Per la formazione degli operatori sanitari si raccomanda la stesura di procedure aziendali specifiche sull'uso degli strumenti tecnologici per il diabete.

2. Formazione pazienti e caregivers: la fornitura, la discussione e la condivisione di algoritmi di utilizzo richiede competenze specialistiche diabetologiche e non può essere affidata al personale della azienda produttrice (tranne che per la illustrazione tecnica del dispositivo). Ancor meno può essere autogestita attraverso contatti personali, blog e chat non controllate. Come già accade per altre tecnologie in campo diabetologico, i centri diabetologici devono inserire questo tema nei programmi educazionali e di formazione dei pazienti seguiti sia singolarmente, sia con incontri di gruppo.

REQUISITI MINIMI DEI CENTRI DIABETOLOGICI CHE PRESCRIVONO DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI

I Centri Diabetologici o Strutture di Diabetologia che forniranno e seguiranno i pazienti candidati a monitoraggio continuo della glicemia dovranno presentare i seguenti requisiti minimi:

- presenza di un team multi-disciplinare per la gestione del paziente, che includa medici, infermieri e dietista con documentata formazione sulla "conta dei carboidrati", tutti esperti nelle problematiche del trattamento del DM con dispositivi innovativi e nell'educazione terapeutica;
- raccolta sistematica delle informazioni cliniche mediante cartella clinica informatizzata, al fine di tracciare e condividere il processo assistenziale del paziente e per la valutazione di qualità delle cure erogate;
- evidenza di aggiornamento annuale sul DMT1 del team dedicato;
- possibilità di fornire ai fruitori, in caso di necessità, consulenze/informazioni.

Tali requisiti sono finalizzati al raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- eseguire una corretta selezione dell'assistito eleggibile per l'utilizzo dei dispositivi, nel rispetto di criteri e raccomandazioni condivise, minimizzando le prescrizioni non appropriate;
- fornire all'assistito un programma di educazione dietetico-terapeutica strutturato per migliorare l'adesione e l'autogestione della terapia e il corretto impiego del dispositivo;
- verificare periodicamente il raggiungimento del risultato atteso nell'uso degli strumenti innovativi per valutare l'opportunità del proseguimento d'uso;
- implementare strumenti e procedure idonei a ridurre il potenziale rischio e i costi, personali e sociali, connessi a un uso non efficace dei dispositivi medici;
- garantire al paziente la continuità di presa in carico;
- monitorare periodicamente la qualità del processo assistenziale attraverso specifici indicatori;
- monitorare i costi.

Formazione

I centri di diabetologia e le strutture di diabetologia coinvolti nell'assistenza delle persone con diabete idonei all'avvio del paziente alle nuove tecnologie dovranno aderire ad un programma formativo specifico.

PROCEDURA PER L'AVVIO DEL MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

1) Il team diabetologico individua il paziente secondo le indicazioni e le controindicazioni sopra riportate.

2) Nell'ambito di uno **specifico patto di alleanza per la salute tra il team diabetologico** ed il paziente, la Struttura Diabetologica provvede all'educazione, all'addestramento all'utilizzo del monitoraggio continuo del paziente.

3) Tra i modelli disponibili viene individuato lo strumento più adatto al paziente e viene applicato per il periodo ritenuto indicato.

4) In caso di utilizzo continuativo del CGM o di utilizzo di sistema integrato CGM e CSII, individuato lo strumento più adatto (nell'ambito di quelli disponibili, tranne casi singoli e motivati), viene applicato per un periodo di prova di almeno un mese al fine di verificare l'efficacia terapeutica e la capacità di gestione.

Al termine di tale periodo il medico della Struttura di Diabetologia dovrà redigere la richiesta di fornitura del CGM e del relativo materiale di consumo (sensori e trasduttori).

Al fine di ottenere risultati utili dal punto di vista clinico, come dimostrato dai dati di letteratura, è importante che:

- in caso di uso retrospettivo del CGM lo strumento per la registrazione dovrebbe essere in dotazione del servizio di diabetologia con una fornitura sufficiente secondo modalità definite a livello aziendale;
- in caso di un utilizzo "real time" in modalità continuativa o intermittente, deve essere assicurata la fornitura di sensori in numero sufficiente a coprire almeno 270 gg/anno (70% dell'anno).

PRESCRIVIBILITÀ DEI SENSORI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DEL GLUCOSIO

Per quanto riguarda l'erogazione del materiale si suggerisce che venga rilasciato previa compilazione di apposita relazione con erogazione del materiale ogni 3-6 mesi (per monitorare la data di scadenza del materiale stesso).

L'erogazione ai pazienti avviene tramite il punto di distribuzione farmaci.

Rivalutazione annuale del paziente

La Struttura diabetologica, al fine di monitorare i benefici in termini metabolici o personali al paziente del GCM o sistema ibrido, provvede ad effettuare mediamente un controllo ogni 3-4 mesi, nonché una rivalutazione annuale del paziente.

Il Medico prescrittore provvederà a redigere un report specifico riguardante il download dei dati glicemici dal sistema di monitoraggio, i benefici metabolici e la gestione del paziente ad ogni controllo ed alla valutazione annuale.

Qualora l'utilizzo del CGM o sistema ibrido non apportasse benefici in termini metabolici o personali al paziente, e/o in paziente non rispettasse gli impegni presi, andrà sospesa la fornitura del materiale consumabile e verrà ritirato il dispositivo di lettura.

Al fine di facilitare e uniformare i percorsi prescrittivi andranno redatti moduli ad hoc da utilizzare per la prescrizione e monitoraggio.

INDICATORI

N° di pazienti pediatrici/adulti in CGM per > 270 gg/anno / n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/ adulti in SAP con utilizzo sensore > 270 gg/anno / n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/adulti in flash monitoring/ n° pazienti con DM1 per centro utilizzatore

N° pazienti pediatrici/ adulti con riduzione HbA1c > 0,5% (5,5 mmol) a 12 mesi dall'inizio del monitoraggio continuo della glicemia / totale pazienti in monitoraggio continuo glicemia con qualsiasi sistema per centro utilizzatore

N° pazienti adulti con monitoraggio continuo ed HbA1c < 8%-64 mmol/mol)/ totale pazienti con monitoraggio continuo con inadeguato controllo metabolico (HbA1c > 8%-64 mmol/mol) ad inizio terapia.

SCHULUNGSPROGRAMM FÜR DAS KONTINUIERLICHE GLUKOSEMONITORING (CGM) UND DAS FLASH GLUKOSEMONITORING (FGM)

FÜR DIE DIABETISCHEN PATIENTEN DER AUTONOMEN PROVINZ BOZEN

TECHNISCHE ARBEITSGRUPPE DIABETES UND TECHNOLOGIE:

Dr.ssa Dalia Crazzolara - Diabetologischer Dienst Bozen

Dr. Gianpiero Incelli - Diabetologischer Dienst Meran

Dr.ssa Petra Reinstadler - Pädiatrischer Diabetologischer Dienst der Provinz

SCHULUNGSPROGRAMM FÜR DAS KONTINUIERLICHE GLUKOSEMONITORING (CGM) UND DAS FLASH GLUKOSEMONITORING (FGM)

CGM (Continuous Glucose Monitoring) und FGM (Flash Glucose Monitoring)

CGM steht für kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring). Anders als beim Blutzuckermessen wird der Glukosegehalt in der Gewebeflüssigkeit (interstitielle Flüssigkeit – ISF) des Unterhautfettgewebes gemessen. Der zweite große Unterschied ist die Frequenz: Gemessen wird automatisch, in Zeitabständen von nur wenigen Minuten. Ein kleiner Sensor führt die Messungen durch, der in der Regel am Bauch oder am Oberarm unter der Haut sitzt. Bei **CGM real time** werden die Glukosewerte an ein Empfangsgerät gesendet. Diese CGM-Systeme besitzen eine Warnfunktion, die bei einer Unterzuckerung Alarm gibt – manche sogar bevor der Glukosewert den definierten Zielbereich verlässt. Vor allem Menschen mit häufigen nächtlichen Hypoglykämien oder Menschen mit Hypowahrnehmungsstörung gewinnen durch Alarmfunktionen ein hohes Maß an Sicherheit.

Der retrospektive CGM ist ein CGM, der lediglich den Glukoseverlauf aufnimmt, aber nicht an ein Empfangsgerät sendet. Die Daten können später von medizinischem Fachpersonal ausgewertet werden und zur Verbesserung und Anpassung der Insulintherapie benutzt werden.

FGM (Flash Glucose Monitoring) arbeitet nach demselben Prinzip wie CGM: Ein Sensor misst die Gewebeflüssigkeit des Unterhautfettgewebes. Der wesentliche Unterschied: Bei FGM werden keine Werte an ein Empfangsgerät gesendet. Um den aktuellen Glukosewert zu erfahren, fährt man mit einem Smartphone oder einem anderen Auslesegerät über den Sensor und scannt den Wert. Nach einem solchen Scan erscheinen auf dem Display der aktuelle Glukosewert, der Glukoseverlauf der letzten acht Stunden sowie ein Trendpfeil, der anzeigt, in welche Richtung sich der Glukosewert bewegt. FGM-Systeme besitzen keine Alarmfunktionen.

In Italien stehen aktuell folgende Systeme zu Verfügung:

- retrospektiver CGM

- Medtronic Ipro

- CGM real time

- Dexcom G4
- Dexcom G5
- Senseonics Eversense
- Medtronic Guardian Connect
- Medtronic Minimed Paradigm VEO (CGM integriert in Insulinpumpe)
- Medtronic Minimed 640 G (CGM integriert in Insulinpumpe)

- FGM (Flash Glucose Monitoring)

- Abbot Libre

Die Diabetesschulung ist ein essenzieller Bestandteil in der Diabetologie. Es hat sich gezeigt, dass realistische Erwartungen von seiten der Patienten und deren Familien langfristig mit einer höheren Akzeptanz und kontinuierlichen Anwendung assoziiert sind. Daher sollten vor Beginn einer kontinuierlichen Glukosemessung die Anforderungen durch die große Datenmenge und notwendige Verhaltensänderungen im Alltag besprochen und mit den Familien abgestimmt werden.

Kompetenz und praktische Erfahrungen im Einsatz der neuen Technologien (FGM, CGM, SuP) des Diabetesteams sind ebenfalls unverzichtbare Voraussetzungen für die strukturierte alltagsorientierte Schulung der Patienten und deren Familien.

Die Patienten können das Potenzial einer sensorunterstützten intensivierten Insulintherapie (ICT; sensorunterstützte Therapie, SuT) bzw. sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) nur dann ausschöpfen, wenn die angezeigten Informationen zum Glukoseverlauf optimal und unmittelbar zu Therapieanpassungen genutzt und die Alarmeinrichtungen individuell adäquat angepasst werden.

Das alleinige Aushändigen eines CGM-Systems ohne spezialisierte Schulung und professionelles Coaching führt in der Regel nicht zur gewünschten Verbesserung der Stoffwechseleinstellung .

Nahezu alle publizierten Studien zur CGM zeigen, dass es nur dann zu einer nachweislichen Verbesserung der Stoffwechsellage kommt, wenn die Patienten das CGM-System „intensiv“ nutzen, d. h. es möglichst kontinuierlich einsetzen. Weiterhin ist entscheidend, ob und wie kompetent Patienten bzw. die Eltern jüngerer Kinder mit Diabetes die Daten des Systems interpretieren und zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung einsetzen können.

Damit kommt der Qualität der Schulung zu Beginn der CGM-Nutzung sowie der Weiterbetreuung durch ein kompetentes Diabetes-Team eine entscheidende Bedeutung zu.

Patienten mit Typ 1 Diabetes eignen sich sowohl für CGM real time Systeme als auch für das flash Glukose Monitoring.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in intensivierter Insulintherapie ist das flash Glukose Monitoring zu bevorzugen.

Auf dieser Basis sollten die Patienten, je nachdem welches System sie benötigen, an einer strukturierten Schulung teilnehmen.

Für die CGM real time Systeme ist eine Schulung nach dem Modell SPECTRUM vorgesehen.

Für das flash Glukose Monitoring ist ein strukturiertes Schulungsprogramm (Themengebiete: „Grundlagen der Flash Glukose Messung“, „Glukoseverläufe analysieren“, „Therapieanpassungen“ und „Überprüfung der Therapieanpassung“), das vier Schulungseinheiten à 30 Minuten umfasst, die aufeinander aufbauen, vorgesehen.

Die CGM Schulung, Zum Beispiel SPECTRUM

(Schulungs- und Behandlungsprogramm für eigenständiges kontinuierliches Glukosemonitoring)

SPECTRUM steht für Schulungs- und Behandlungsprogramm für eigenständiges kontinuierliches Glukosemonitoring.

Das SPECTRUM-Programm sieht zwei verschiedenen Schulungen vor :1) Erwachsenen , 2) CGM Schulung in der Pädiatrie mit einem Foliensatz für *Eltern von jüngeren Kindern mit Typ 1-Diabetes* und einem für *Jugendliche mit Typ 1-Diabetes* zusammen.

Die Foliensammlungen sind modular aufgebaut. Sie bestehen jeweils aus einem Einführungsmodul (Modul 0) und fünf bis sechs Schulungsmodulen (Module 1–6). Für die Bearbeitung jedes der sechs Module in einer Kleingruppe oder individuell sind etwa 30 bis 60 min vorgesehen.

Die erforderliche Zeit kann jedoch abhängig von der Gruppengröße und den Vorkenntnissen der Teilnehmenden davon abweichen. Die zeitlichen Abstände zwischen den Modulen können relativ flexibel abhängig von den Gegebenheiten der jeweiligen Behandlungseinrichtung gewählt werden. Die Dauer der gesamten Schulung erstreckt sich über ca. 4–8 Wochen. Ergänzend zu den Seminarfolien können während des interaktiven Trainings auch einige Arbeitsblätter eingesetzt werden. Hier werden die Teilnehmenden gebeten, sich eigenständig mit ihrem CGM System zu beschäftigen und dessen Spezifika zu erarbeiten.

Modul 0 Einführung

Ziel des Moduls 0 ist die Vermittlung von Grundlagen und Informationen, damit sich interessierte Patienten mit Diabetes auf einer tragfähigen

Grundlage für oder gegen die Anwendung der CGM entscheiden können.

Falls sich die Patienten oder die Eltern mit ihrem Kind für die CGM entscheiden, sollen sie über die Inhalte des dazugehörigen Schulungsprogramms SPECTRUM und den Ablauf der einzelnen Module informiert werden.

Dabei sollen die Teilnehmenden auch erfahren, dass die CGM nur erfolgreich sein wird, wenn sie sich aktiv an den Übungen beteiligen und sich mit den eigenen oder den Daten ihres Kindes auseinandersetzen.

Modul 1 CGM-Grundlagen

Modul 1 vertieft die Grundlagen der kontinuierlichen Glukosemessung. Darüber hinaus werden die Kalibrierung, die Alarmer und die Interpretation der Trendpfeile erläutert.

Modul 2 *CGM-Start*

Modul 2 bereitet den individuellen Start der kontinuierlichen Glukosemessung mit den Grundeinstellungen des jeweiligen Systems, der Sensoranlage und der Kalibrierung des Sensors vor.

Modul 3 *CGM-Anzeige und Alarme*

Das Modul 3 dient zunächst dem Erfahrungsaustausch untereinander über die ersten Wochen mit dem CGM-System. Es soll sich entsprechend an den Bedürfnissen, Fragen und Wünschen der Teilnehmer orientieren. Zentrale Inhalte wie die korrekte Kalibrierung, passende Alarmgrenzen, wohlüberlegte Reaktionen auf Alarme und die Nutzung der sensorunterstützten Pumpentherapie werden dabei aufgegriffen.

Die Teilnehmer sollten vor der Teilnahme an diesem Modul zumindest eine, besser zwei Wochen Erfahrungen mit dem CGM-System gesammelt haben.

Module 4 und 5 *Analyse der eigenen Daten*

Die Module 4 und 5 dienen vor allem dem Erfahrungsaustausch und der schrittweisen Optimierung und Individualisierung der Alarmeinstellungen. Daran anschließend üben die Teilnehmer, wie verschiedene Glukoseverläufe interpretiert werden und die Therapie daran angepasst werden kann.

Modul 6 *CGM-Aufbauschulung*

Das Modul 6 schließt die Schulung zum CGM-Start ab. Es sollte einige Wochen nach dem letzten Schulungstermin angeboten werden. Die Teilnehmer sollten bis zu diesem Zeitpunkt ausreichend Gelegenheit gehabt haben, um sich mit dem CGM System vertraut zu machen. In dieser letzten strukturierten Einheit werden aktuelle Fragen beantwortet und praktische Anregungen für den Alltag, z.B. Sport, Urlaub oder Krankheiten gegeben. Außerdem soll die Motivation der Teilnehmer zur Fortsetzung der CGM unterstützt werden. Dieses abschließende Modul soll Patienten der eigenen Erfahrungen und praktische Anregungen Sicherheit beim Einsatz des CGM-Systems vermitteln. Dazu werden zentrale Kenntnisse und Fertigkeiten überprüft, außerdem sollen die Patienten und die Eltern und Jugendliche auf weitere Herausforderungen des Alltags mit der CGM vorbereitet werden. Dabei werden technische Fragen ebenso angesprochen wie psychologische Aspekte, z. B. Bewältigung von Rückschlägen, Motivation Einbeziehung anderer Betreuer, Freunde und Vermeidung von Familienkonflikten über die CGM-Daten.

Die CGM Schulung, Zum Beispiel SPECTRUM

Modul	Gruppe oder Individuell	Inhalt	Zeit	Treffen	Zeitfenster	Wer
	I	Evaluierung des Patienten, Behandlungsvertrag und Zustimmung des Patienten	30 Min	Während der ärztlichen Visite	- 3 Wochen	Arzt
0	G	Einführung und Vorstellung	30 Min	1	- 1 bis - 2 Wochen	Arzt
1	G	Grundlagen der CGMS	30 Min			
2	G	CGM Start	30 Min	2	0	Krankenpfleger / Schwester
3	G	CGM Anzeigen und Alarme	30 Min		0	Arzt
4	I	Analyse CGM Teil 1	30 Min	3	+ 2 bis 4 Wochen	Arzt
5	I	Analyse CGM Teil 2	30 Min			
6	I	CGM Aufbauschulung Und Wiederholung	60 Min	4	+ 6 bis + 8 Wochen	Arzt

Die FGM Schulung

Modul	Gruppe oder Individuell	Inhalt	Zeit	Treffen	Zeitfenster	Wer
	I	Evaluierung des Patienten, Behandlungsvertrag und Zustimmung des Patienten	30 Min	Während der ärztlichen Visite	- 3 Wochen	Arzt
1	G	Grundlagen der FGM	30 Min	1	- 1 bis - 2 Wochen	Krankenschwester
2	I	Glukoseverläufe analysieren	30 Min	2	0	Arzt
3	I	Therapieanpassungen	30 Min	3	+ 2 bis 4 Wochen	Arzt
4	I	Überprüfung der Therapieanpassung	30 Min	4		Arzt

BIBLIOGRAFIA E ALTRI PRINCIPALI RIFERIMENTI

- 1) Documento di consenso regionale sulla prescrizione e gestione del monitoraggio in continuo della glicemia nei pazienti diabetici; Allegato alla Delibera N 303 del 24.2.2017 in Friuli
- 2) Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus P, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Müller S, Rail K, Schweizer R, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3 Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetologie 2016; 11 (94): 35.
- 3) Spectrum Gehr B et al für die Spectrum-Gruppe (2016). Spectrum, das Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit typ-1 Diabetes. Kirchheim, Main
- 4) Consensus Guidelines: Raccomandazioni per l'automonitoraggio e l'autocontrollo in bambini e adolescenti con diabete tipo1: Acta Biomedica 2011
- 5) Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S et al. Recommendations for self-monitoring in pediatric diabetes: a consensus statement by the ISPED. ACTa Diabetol 2013; Oct 27. [Epub ahead of print]
- 6) Bode B, Beck RW, Xing D, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2009;32:2047–2049
- 7) Lutz Heinemann, Guido Freckmann. Journal of Diabetes Science and Technology 2015, Vol. 9(5) 947–950. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring
- 8) T Bailey, B W Bode, MP Christiansen, LJ Klaff, S Alva. The performance and usability of a factory calibrated Flash Glucose Monitoring System: Diabetes Technology and Therapeutics 2015: 17(11). DOI: 10.1089/dia.2014.0378
- 9) Kropf J, deVries JH. Continuous Glucose Monitoring, Future Products, and Update on Worldwide Artificial Pancreas Projects. Diabetes Technol Ther. 2016; 18 (2): S2-53
- 10) Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID Tecnologie e diabete. Indicazioni cliniche al monitoraggio continuo del glucosio. Il giornale di AMD 2010;13:15-21

- 11) Allegato 1 alla Delib.G.R. n. 46/13 del 10.8.2016. Linee di indirizzo regionali per la prescrizione e la gestione della terapia con sistema CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion), sistema integrato CSII-CGM (Continuous Glucose Monitoring) e monitoraggio continuo della glicemia con sistema CGM stand-alone nei pazienti diabetici adulti (≥ 18 anni) e pediatrici (<18 anni) della Regione Sardegna
- 12) Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2232.
- 13) Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018, ADA. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S55-S64. <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>
- 14) Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2018, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S144-S151. <https://doi.org/10.2337/dc18-S014>
- 15) Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, Holpert H. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (10): 2968.
- 16) Rodbard. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2016, vol 18 (Suppl. 2); DOI: 10.1089/dia. 2015.0417.
- 17) 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;1359:1464-1476.
- 18) Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377-378.
- 19) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732

- 20) Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383
- 21) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors Predictive of Use and of Benefit from Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009 Aug 12. [Epub ahead of print].
- 22) Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009 May 28. [Epub ahead of print].
- 23) Edelman SV. Regulation catches up to reality. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11 (1): 160.
- 24) Castle JR, Jacobs PG. Nonadjunctive Use of Continuous Glucose Monitoring for Diabetes Treatment Decisions. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10:1169
- 25) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor- augmented insulin- pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311–32.
- 26) Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012;13:6–11.
- 27) Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema – Mensah E, Strayhorn G, Ofili EO, Unpierrez GE. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(5): 1094-1102.
- 28) Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28:1158–116.

- 29) Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (4): 567-74
- 30) Wojcechowski P, Rya P, Lipowska A, Gawaska M, Maaecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose and type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wn* 2011;121 (10): 333-343.
- 31) Langendam M, Luijf Ym, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Databas Syst Rev* 2012 Jan 18;1:CD008101
- 32) Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in Glycemic Excursions with a transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2006, 29:44-50.
- 33) Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg S.K , Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh, JB, Lee SW, and Kaufman FR, for the ASPIRE. In-Home Study Group Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32
- 34) Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:644-7.
- 35) New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabetic Medicine* 2015, 32: 609-617.
- 36) Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347.

- 37) Battelino T, Conget I, Olsen B, Schatz – Fuhrmann I, Homme I E, Hoogma R. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012 55(12): 3155-3162.
- 38) Bolinder J, Antun R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose -sensing Technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non masked, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 388 (10057): 2254.
- 39) Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise t, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Olafsdottir AF, Frid A, Wedel H, Ahlen E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes treated with Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317 (4): 379.
- 40) Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Elamin MB, Beers M, Coyle C, Goalen M, Murad MS, Erwin PJ, Corpus J, Montori VM, Murad MH. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5 (4):
- 41) Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001; 1:82-85.
- 42) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*2008; 337:a1680.
- 43) Sherita Hill Golden et al: Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness [Internet].Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Jul. Report No.: 12-EHC036-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
- 44) Kamble S eta al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy in Adults with Type 1 Diabetes in the United States.*Value in Health*, 2012; 15: 632 – 638.

- 45) Vigersky RA. The Benefits, Limitations, and Cost -Effectiveness Advanced Technologies in the Management of Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2015; 9 (2): 320-330.
- 46) S Roze, J Smith- Palmer, WJ Valentine, M Cook, M Jethwa, S de Portu, JC Pickup. Long term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective. *Journal of Medical Economics* 2015october 29. Doi: 10.3111/171369998.2015.1113979.
- 47) 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. [Haak T. Diabetes Ther. 2017 Feb;8\(1\):55-73](#)
- 48) Freckmann G, Plaus S, Link M, Zschornack E, Klotzer H-M, Haug C. Performance Evaluation of Three Continuous Glucose Monitoring Systems: Comparison of six Sensor per Subject in Parallel. *J Diabetol Sci Technol* 2013; 7(4): 842-853.
- 49) Standards of Medical Care in Diabetes 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41 (suppl. 1):S55-S64.
- 50) APEG-ADS 2011. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.
- 51) NICE 2010. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 15 Type1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2010
- 52) Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management NICE guideline Published: 26 August 2015 nice.org.uk/guidance/ng18
- 53) Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD 2016. Ed. Infomedica.
- 54) Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline Published: 26 August 2015 nice.org.uk/guidance/ng17

55) OSTEBA 2012. Clinical Practice Guideline for Diabetes Mellitus Type 1. 2012.

56) SIGN 2010. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes.2010

57) Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: 25 February 2015 nice.org.uk/guidance/ng3

58) Diabetes Technol Ther. 2015 Feb;17(2):96-104. Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R; Italian Study Group on Diffusion of CSII

59) Trang T et al. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2013;310:1240-1247.

60) Garg S et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in- clinic ASPIRE study. Diabetes Technol Ther. 2012 Mar;14(3):205-9.

61) Wang X: Application of the continuous glucose monitoring system (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 6:883-886, 2004.

62) Allegato 1 alla Delib.G.R. n. 46/13 del 10.8.2016. Linee di indirizzo regionali per la prescrizione e la gestione della terapia con sistema CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion), sistema integrato CSII-CGM (Continuous Glucose Monitoring) e monitoraggio continuo della glicemia con sistema CGM stand-alone nei pazienti diabetici adulti (≥ 18 anni) e pediatrici (<18 anni) della Regione Sardegna

63) Bolinder J, Antun R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose -sensing Technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non masked, randomized controlled trial. Lancet 2016; 388 (10057): 2254.

64) Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise t, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Olafsdottir AF, Frid A, Wedel H, Ahlen E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults

with Type 1 Diabetes treated with Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317 (4): 379.

65) Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Elamin MB, Beers M, Coyle C, Goalen M, Murad MS, Erwin PJ, Corpus J, Montori VM, Murad MH. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5 (4): 95

66) Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollmann C, Bergenstal R, 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; 167 (6): 365.

67) Conrad SC, Mastrototaro JJ, Gitelman SE. The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycaemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:281-288, 2004.

68) HersHKovitz E, Rachmel A, Ben Zaken H. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 24:863:869, 2001

69) Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 21:691-696, 2001.

70) Kasapkara AS, Cinasal Demir G, Hasanoaylu A, Taimer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (1): 101-105.

71) O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Greally P, Canny G, et al Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 32:1020– 1022, 2009.

72) TanenbergRJ, Pfeifer MA: Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol Ther* 2 (Suppl. 1):S73-S80, 2000.

73) Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, et al: Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 38:3274-3276, 2006

74) Visavachaipan N, Aledo A, Franklin BH, Brar PC. Continuous glucose monitoring: a valuable monitoring tool for management of hypoglycemia during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15 (1): 97-100.

75) Hirsch IB, O'Brien KD: How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14 (suppl 1): s22-32.

76) Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR. Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *Crit Care*. 2010;14(5):R176.

77) Boom DT, Sechterberger MK, Rijkenberg S, Kreder S, Bosman S, Wester JPJ, van Stijn I, DeVries JH, van der Voort PHJ. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2014, 18: 453.

78) Hammond PJ, Amiel SA, Dayan CM, Kerr D, Pickup JC, Shaw JAM, Campbell FM, Greene SA, Hindmarsh PC; on behalf of the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and endorsed by the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED). ABCD position statement on continuous glucose monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract Diab Int*. 2010;27:66-68.

79) Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:338-47.

80) Aleppo G, Rudy KJ, Riddleworth TD, Kruger DF, Peters AL, Bergenstal RM, Toschi E, Ahman Aj, Shah VN, Rickels MR, Bode BW, Philis-Tsimikas A, Pop-Busi

R, Rodriguez H, Eyth E, Bhargava A, Kollmann C, Beck RW, REPLACE-BG Study Group. *Diabetes Care* 2017; 40 (4): 538

81) Bolinder J, Antun R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose -sensing Technology and hypoglycemia in type 1 diabetes: a multicentre, non masked, randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 388 (10057): 2254.

82) Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise t, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Olafsdottir AF, Frid A, Wedel H, Ahlen E, Nyström T, Hellman J. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes treated with Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317 (4): 379.