



Target clinici per l'interpretazione dei dati relativi al monitoraggio glicemico in continuo. Raccomandazioni dal consenso internazionale sul tempo in range

Diabetes Care 2019;42:1593-1603 | <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

I miglioramenti nell'accuratezza del sensore, la maggiore praticità e facilità d'uso e la diffusione delle possibilità di rimborso hanno determinato un sempre maggiore utilizzo del monitoraggio glicemico in continuo (CGM). Tuttavia, il successo nell'uso della tecnologia CGM nella pratica clinica quotidiana rimane relativamente basso. Questo può essere dovuto alla mancanza di target glicemici chiari e condivisi, utilizzabili sia dai curanti che dai pazienti. Sebbene da tre articoli sottoposti a peer-review siano emerse raccomandazioni unificate sull'uso dei parametri più importanti del CGM, ad oggi manca l'adozione formale di tali raccomandazioni da parte degli organi ufficiali e mancano anche regole pratiche sull'uso delle stesse nell'attività clinica. Nel febbraio 2019, il Congresso dell'ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) ha convocato un panel internazionale di medici, ricercatori e pazienti diabetici esperti di tecnologia CGM, con l'obiettivo di affrontare questo problema. Questo articolo riassume le raccomandazioni di consenso dell'ATTD per quanto riguarda gli aspetti relativi all'uso e alla creazione di report dei dati CGM nelle diverse popolazioni di diabetici.

L'adozione del monitoraggio glicemico in continuo (CGM), che include sia il CGM in tempo reale (rtCGM) sia il CGM a scansione intermittente (isCGM), è cresciuta rapidamente negli ultimi anni grazie ai miglioramenti nell'accuratezza del sensore, alla maggiore praticità e facilità d'uso e alle sempre più diffuse possibilità di rimborso. Numerosi studi hanno dimostrato benefici clinici significativi dall'uso del CGM nei pazienti diabetici, a prescindere dalla modalità di somministrazione dell'insulina (1–15). In molti paesi, i benefici e l'utilità del CGM sono oggi riconosciuti dalle organizzazioni sanitarie nazionali e internazionali per i pazienti con diabete in terapia con insulina e/o quelli a rischio di ipoglicemia (16–21). Tuttavia, nonostante la maggiore adozione di questa tecnologia (22, 23), il successo e l'efficacia dell'utilizzo dei dati derivanti dal CGM nella pratica clinica quotidiana rimangono relativamente bassi. Questo può essere dovuto alla mancanza di target glicemici chiari e condivisi, utilizzabili sia dai curanti che dai pazienti. Nel 2012, l'Helmsley Charitable Trust ha sponsorizzato il primo panel di esperti per standardizzare i parametri clinici e la visualizzazione dei report del CGM (24). In seguito una serie di raccomandazioni basate sul consenso di esperti ha ulteriormente definito le metriche chiave del CGM ma le conclusioni mancano di sufficiente uniformità. Nel 2017, numerosi articoli hanno sostenuto l'uso di approcci sistematici alla valutazione dei dati derivanti dal CGM (18–20). Ad oggi, i parametri più importanti ottenibili dal CGM appaiono come raccomandazioni unificate in tre articoli sottoposti a peer-review, tuttavia ad oggi manca l'adozione formale di tali raccomandazioni da parte degli organi ufficiali e mancano anche regole pratiche per l'uso delle stesse nella pratica clinica (19).

Tadej Battelino,¹ Thomas Danne,² Richard M. Bergenstal,³ Stephanie A. Amiel,⁴ Roy Beck,⁵ Torben Biester,² Emanuele Bosi,⁶ Bruce A. Buckingham,⁷ William T. Cefalu,⁸ Kelly L. Close,⁹ Claudio Cobelli,¹⁰ Eyal Dassau,¹¹ J. Hans DeVries,^{12,13} Kim C. Donaghue,¹⁴ Klemen Dovc,¹ Francis J. Doyle III,¹¹ Satish Garg,¹⁵ George Grunberger,¹⁶ Simon Heller,¹⁷ Lutz Heinemann,¹⁸ Irl B. Hirsch,¹⁹ Roman Hovorka,²⁰ Weiping Jia,²¹ Olga Kordonouri,² Boris Kovatchev,²² Aaron Kowalski,²³ Lori Laffel,²⁴ Brian Levine,⁹ Alexander Mayorov,²⁵ Chantal Mathieu,²⁶ Helen R. Murphy,²⁷ Revital Nimri,²⁸ Kirsten Nørgaard,²⁹ Christopher G. Parkin,³⁰ Eric Renard,³¹ David Rodbard,³² Banshi Saboo,³³ Desmond Schatz,³⁴ Keaton Stoner,³⁵ Tatsuiko Urakami,³⁶ Stuart A. Weinzimer,³⁷ and Moshe Phillip^{28,38}

Questo report di consenso internazionale è stato approvato dalle seguenti associazioni: American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Diabetes Educators, European Association for the Study of Diabetes, Foundation of European Nurses in Diabetes, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, JDRF e Pediatric Endocrine Society.

¹Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, e Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

²Diabetes Centre for Children and Adolescents, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Germania

³International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN

⁴Diabetes Research Group, King's College London, London, Regno Unito

⁵Jaeb Center for Health Research, Tampa, FL

⁶Istituto per la Ricerca sul Diabete, IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

⁷Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Stanford Medical Center, Stanford, CA

⁸American Diabetes Association, Alexandria, VA

Nel febbraio 2019, il Congresso dell'Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) ha convocato un panel internazionale composto da pazienti diabetici, medici e ricercatori con esperienza nella tecnologia del CGM. L'obiettivo del panel era lo sviluppo di target clinici correlati all'uso del CGM per integrare i parametri, attualmente usati relativi ai tempi di permanenza nei diversi intervalli glicemici (entro il target desiderato, al di sopra del target e al di sotto), con l'obiettivo di fornire raccomandazioni a medici, ricercatori e pazienti diabetici sull'utilizzo, sull'interpretazione e sulla creazione di report relativi ai dati forniti dal CGM nella pratica clinica quotidiana e nella ricerca. È importante sottolineare che, al fine di rendere generalizzabili e complete le raccomandazioni, il panel di consenso internazionale ha incluso pazienti diabetici, medici e ricercatori provenienti da tutte le aree geografiche.

Il panel di esperti è stato suddiviso in sottogruppi con il compito di rivedere la letteratura e fornire raccomandazioni sull'uso del CGM e sul modo di presentare i dati che ne derivano nelle diverse popolazioni di diabetici. Non sono stati condotti studi a lungo termine per dimostrare come le metriche del CGM correlino e/o predicano gli esiti clinici e molti dei report pubblicati valutati in questa sede non hanno ancora evidenze solide (25).

Tuttavia alcuni studi recenti (uno sulla relazione tra retinopatia diabetica (RD) e time in range durante 3 giorni (26) ed un altro, basato sull'analisi dei dati di automonitoraggio glicemico su 7 punti giornalieri (SMBG) del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (27), hanno dimostrato una relazione tra il tempo nel range target (70–180 mg/dL [3,9–10,0 mmol/L]) e la comparsa delle complicanze diabetiche. Sono state inoltre osservate correlazioni tra il tempo nel range target e l'A1C (26,27), e il numero di eventi ipoglicemici severi e non severi (28–32). Le raccomandazioni di ogni sottogruppo sono state presentate all'intero panel e sottoposte a votazione. Questo articolo riassume le raccomandazioni di consenso e sottolinea le aree di criticità emerse tra i vari membri del panel.

NECESSITÀ DI PARAMETRI OLTRE L' A1C

L'A1C è attualmente riconosciuta come il principale marcatore surrogato per lo sviluppo delle complicanze diabetiche a lungo termine nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 ed è stata utilizzata come obiettivo finale primario per molti studi sul CGM (1,3,4,6,33,34). Sebbene l'A1C rifletta la glicemia media negli ultimi 2–3 mesi, il suo limite è la mancanza di informazioni sulle escursioni glicemiche acute e le complicanze acute dell'ipo- e iperglicemia. Inoltre, l'A1C non consente

di identificare l'entità e la frequenza della variabilità glicemica intra- e intergiornaliera (35,36). E ancora, alcune condizioni come anemia (37), emoglobinopatie (38), carenza di ferro (39) e gravidanza (40) possono alterare l'attendibilità dell'A1C. È importante sottolineare che, come riportato da Becket et al. (41), la misura dell'A1C, anche in assenza di queste condizioni può non sempre riflettere accuratamente la glicemia media. Nonostante questi limiti, l'A1C è l'unico strumento valutato in modo prospettico per indagare il rischio di complicanze diabetiche e la sua importanza nel processo decisionale clinico non deve essere sottovalutata. Piuttosto, l'utilità dell'A1C è ulteriormente migliorata se la si utilizza come complemento ai dati glicemici misurati tramite il CGM e ai parametri ottenibili con questa tecnologia.

A differenza della misura dell'A1C, l'uso del CGM consente l'osservazione diretta delle escursioni glicemiche e dei profili giornalieri, che possono fornire informazioni sulle decisioni terapeutiche immediate e/o sulle modifiche dello stile di vita. Il CGM permette inoltre di valutare la variabilità glicemica e identificare pattern di ipo- e iperglicemia. Tuttavia, i potenziali svantaggi legati all'impiego del CGM comprendono: la necessità, per essere efficace, di un intervento attivo e responsabile del paziente con possibile insorgenza di ansia;

⁹Close Concerns and The diaTribe Foundation, San Francisco, CA

¹⁰Dipartimento di Ingegneria dell'informazione, Università di Padova, Padova, Italia

¹¹Harvard John A. Paulson School of Engineering and Applied Sciences, Harvard University, Cambridge, MA

¹²Profil, Neuss, Germania

¹³Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Paesi Bassi

¹⁴Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, Australia

¹⁵University of Colorado Denver and Barbara Davis Center for Diabetes, Aurora, CO

¹⁶Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, MI

¹⁷Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, Regno Unito

¹⁸Science Consulting in Diabetes, Neuss, Germania

¹⁹Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA

²⁰Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, and Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, Regno Unito

²¹Department of Endocrinology & Metabolism, Shanghai Clinical Center of Diabetes, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, Cina

²²Center for Diabetes Technology, University of Virginia, Charlottesville, VA

²³JDRF, New York, NY

²⁴Pediatric, Adolescent and Young Adult Section and Section on Clinical, Behavioral and Outcomes Research, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA

²⁵Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²⁶Clinical and Experimental Endocrinology, KU Leuven, Lovanio, Belgio

²⁷Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, Regno Unito

²⁸Jesse Z and Sara Lea Shafer Institute of Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israele

²⁹Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, Danimarca

³⁰CGParkin Communications, Inc., Henderson, NV

³¹Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Montpellier University Hospital; Institute of Functional Genomics, University of Montpellier; and INSERM Clinical Investigation Centre, Montpellier, Francia

³²Biomedical Informatics Consultants LLC, Potomac, MD

³³DiaCare, Ahmedabad, Gujarat, India

³⁴Pediatric Endocrinology, University of Florida, Gainesville, FL

³⁵dQ&A Market Research, Inc., San Francisco, CA

³⁶Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Giappone

³⁷Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, CT

³⁸Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israele

Autore a cui indirizzare la corrispondenza: Tadej Battelino, tadej.battelino@mf.uni-lj.si

Questo articolo contiene dati supplementari online all'indirizzo <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dci19-0028/-/DC1>.

© 2019 American Diabetes Association. I lettori possono utilizzare questo articolo purché l'opera sia citata correttamente, sia utilizzata per scopi formativi e non a scopo di lucro, e l'opera non venga modificata. Maggiori informazioni sono disponibili su <http://www.diabetesjournals.org/content/license>.

Tabella 1: metriche CGM standardizzate Consenso internazionale 2017 sulle metriche CGM (18)
1. Numero di giorni di utilizzo del dispositivo CGM
2. Percentuale di tempo con CGM attivo
3. Glicemia media
4. A1C stimata
5. Variabilità glicemica (CV % o DS)
6. Tempo > 250 mg/dL (13,9 mmol/L)
7. Tempo > 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
8. Tempo tra 70–180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L)
9. Tempo < 70 mg/dL (3,9 mmol/L)
10. Tempo < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
11. LBGI e HBGI (indici di rischio)
12. Episodi di ipoglicemia e iperglicemia della durata di 15 min
13. Area sotto la curva
14. Fasce orarie (24 ore, giorno, notte)
<i>Uso del profilo glicemico ambulatoriale (AGP) per il report CGM</i>
CV, coefficiente di variazione; LBGI, indice di glicemia bassa; HBGI, indice di glicemia alta.

i possibili limiti di accuratezza, in particolare dovuti al ritardo nella registrazione di rapide variazioni glicemiche e la possibilità di provocare allergie. Un altro limite del CGM è rappresentato dal fatto che questa tecnologia non è ancora ampiamente disponibile in varie regioni del mondo.

L'uso efficace dei dati provenienti dal CGM al fine di ottimizzare gli esiti clinici, è possibile se l'utilizzatore è in grado di interpretare i dati raccolti e di agire in modo appropriato in base ad essi. Ciò richiede: 1) parametri condivisi per valutare il quadro glicemico sulla base del CGM, 2) visualizzazione grafica dei valori di glucosio e del profilo glicemico giornaliero e 3) obiettivi clinici definiti.

STANDARDIZZAZIONE DELLE METRICHE del CGM

Nel febbraio 2017, il congresso ATTD ha convocato un panel internazionale di clinici e ricercatori esperti per definire i parametri fondamentali per la valutazione del CGM (18) (Tabella 1).

In base al parere competente di questo gruppo di consenso internazionale (18), l'elenco dei parametri più importanti ottenibili con il CGM è stato semplificato. Da un elenco di 14 metriche, il panel ha selezionato i 10 parametri più utili nella

pratica clinica (Tabella 2). Fondamentale per un'interpretazione accurata ed efficace del CGM è valutare che ci sia un numero adeguato di dati di glucosio. Come è stato evidenziato negli studi, un valore >70% del tempo di utilizzo del CGM negli ultimi 14 giorni è fortemente correlato alla glicemia media di 3 mesi, al tempo nei range e ai parametri di iperglicemia (42,43). Nei pazienti con diabete di tipo 1, le correlazioni sono più deboli per l'ipoglicemia e la variabilità glicemica; tuttavia, non è stato dimostrato se queste correlazioni si rafforzino con periodi di campionamento più lunghi (43). Nei pazienti con controllo glicemico molto variabile possono essere necessari periodi più lunghi di raccolta dei dati del CGM (ad es. 4 settimane di dati per valutare l'esposizione all'ipoglicemia).

TEMPO IN RANGE

Lo sviluppo dei test per valutare la glicemia ha fornito ai pazienti diabetici la capacità di ottenere informazioni immediate sui loro valori glicemici e di adattare di conseguenza la terapia. Negli ultimi decenni, le organizzazioni sanitarie nazionali e internazionali sono riuscite a sviluppare, armonizzare e diffondere target glicemici standardizzati basati sul rischio di complicanze acute e croniche. La tecnologia CGM espande fortemente la capacità di valutare il controllo glicemico nell'arco della giornata, presentando dati essenziali per decidere il trattamento quotidiano e quantificare il tempo al di sotto, entro e al di sopra dei target glicemici stabiliti.

Sebbene ognuno dei parametri più importanti stabiliti nella conferenza di

consenso ATTD del 2017 (18) fornisca rilevanti informazioni su vari aspetti dello stato glicemico, nella pratica clinica risulta spesso poco perseguibile utilizzare pienamente molti di essi. Al fine di semplificare l'interpretazione dei dati, il panel di esperti ha identificato il "tempo trascorso nei diversi range glicemici" come una misura del controllo glicemico che fornisce informazioni maggiormente finalizzate alla soluzione del problema rispetto alla sola A1C. Il panel ha convenuto che stabilire percentuali target di tempo da trascorrere nei vari range glicemici con la possibilità di modificarli sulla base di specifiche esigenze di popolazioni diverse di persone con diabete (ad es. gravidanza, pazienti anziani o ad alto rischio di ipoglicemia), faciliterebbe decisioni terapeutiche sicure ed efficaci per rimanere all'interno dei target glicemici stabiliti.

La metrica include tre misurazioni chiave del CGM: percentuale di letture e tempo al giorno trascorso nel range glicemico target (TIR), tempo trascorso al di sotto del range glicemico target (TBR) e tempo trascorso al di sopra del range glicemico target (TAR) (Tabella 3). L'obiettivo principale per un controllo glicemico efficace e sicuro è aumentare il TIR, riducendo al contempo il TBR. Il gruppo di consenso ha convenuto che si può esprimere il tempo nei vari range come percentuale (%) di letture CGM, come ore e minuti medi trascorsi in ogni range al giorno, o entrambe le modalità, a seconda delle circostanze.

È stato concordato che i target glicemici basati sul CGM devono essere personalizzati per soddisfare le esigenze di ogni

Tabella 2: metriche CGM standardizzate per l'assistenza clinica 2019

1. Numero di giorni di utilizzo del dispositivo CGM (raccomandati 14 giorni) (42,43)	
2. Percentuale di tempo con CGM attivo (raccomandato il 70% dei dati nei 14 giorni) (41,42)	
3. Glicemia media	
4. Indicatore di controllo glicemico (GMI) (75)	
5. Variabilità glicemica (% CV) target ≤36% (90)*	
6. Tempo al di sopra del range (TAR): % di letture e tempo > 250 mg/dL (> 13,9 mmol/L)	Livello 2
7. Tempo al di sopra del range (TAR): % di letture e tempo tra 181-250 mg/dL (10,1-13,9 mmol/L)	Livello 1
8. Tempo in range (TIR): % di letture e tempo tra 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	Nel range
9. Tempo al di sotto del range (TBR): % di letture e tempo tra 54-69 mg/dL (3,0-3,8 mmol/L)	Livello 1
10. Tempo al di sotto del range (TBR): % di letture e tempo < 54 mg/dL (< 3,0 mmol/L)	Livello 2
<i>Uso del profilo glicemico ambulatoriale (AGP) per il report CGM</i>	

CV, coefficiente di variazione. * Alcuni studi suggeriscono che CV % target inferiori (< 33%) forniscano una protezione aggiuntiva contro l'ipoglicemia per i pazienti che ricevono insulina o sulfoniluree (45,90,91).

Tabella 3: Raccomandazioni sui target per la valutazione del controllo glicemico negli adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 e nei soggetti anziani/ad alto rischio

Tipologia di popolazione con diabete	TIR		TBR		TAR	
	% di letture; tempo al giorno	Range target	% di letture; tempo al giorno	Al di sotto del livello target	% di letture; tempo al giorno	Al di sopra del livello target
Tipo 1*/tipo 2	>70%; >16 h, 48 min	70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<70 mg/dL (<3,9 mmol/L) <54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10,0 mmol/L) >250 mg/dL (>13,9 mmol/L)
Tipo 1 e Tipo 2 anziani/ad alto rischio	>50%; >12 h	70-180 mg/dL (3,9-10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3,9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)

Ogni aumento del 5% nel TIR è associato a benefici clinicamente significativi per i pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 (26,27). * Per età <25 anni, se l'obiettivo di A1C è il 7,5%, impostare il target TIR al 60% circa. Vedere la sezione APPLICAZIONE CLINICA DEL TEMPO IN RANGE per altre informazioni sull'impostazione degli obiettivi target nella gestione pediatrica. # Vedere la sezione PAZIENTI DIABETICI ANZIANI E/O AD ALTO RISCHIO per maggiori informazioni sull'impostazione dell'obiettivo target.

paziente diabetico. Inoltre, il gruppo di esperti ha raggiunto un consenso sui valori glicemici soglia: range target di 70–180 mg/dL [3,9–10,0 mmol/L] per i pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 e 63–140 mg/dL [3,57–8 mmol/L] durante la gravidanza, insieme a una serie di indicazioni sul target per il tempo al giorno [% di letture o minuti/ore] che i pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 (Tabella 3) e le donne in gravidanza (Tabella 4) dovrebbero cercare di raggiungere. Va notato che per il diabete in gravidanza rimangono i target SMBG preprandiali e postprandiali (44), oltre ai nuovi target TIR ottenibili con il CGM.

Sebbene la metrica includa TIR, TBR e TAR, il raggiungimento degli obiettivi previsti per TBR e TIR comporterebbe una riduzione del tempo trascorso al di sopra del range e quindi un miglioramento del controllo glicemico. Tuttavia, alcuni clinici possono scegliere di impegnarsi a ridurre i valori glicemici elevati e minimizzare l'ipoglicemia, aumentando così il tempo nel range target. In entrambi gli approcci, la massima priorità è ridurre il TBR ai livelli

target e poi affrontare il raggiungimento degli obiettivi di TIR o TAR.

Si noti che per i pazienti con diabete di tipo 1, i target si basano sulla capacità che ha il pancreas artificiale ibrido (PA) di raggiungerli (11). Il primo modello di PA è oggi disponibile in commercio, mentre numerosi altri sistemi sono nelle fasi finali di sperimentazione. È importante sottolineare che studi recenti hanno dimostrato che con il CGM è possibile raggiungere questi target anche nei pazienti che usano iniezioni giornaliere multiple (6). Nel diabete di tipo 2, la variabilità glicemica e la frequenza dell'ipoglicemia sono generalmente minori rispetto al diabete di tipo 1 (45). Pertanto, i pazienti con diabete di tipo 2 possono spesso riuscire a trascorrere più tempo nel range target minimizzando l'ipoglicemia (4). Come dimostrato da Beck et al. (4), i pazienti con diabete di tipo 2 hanno aumentato il TIR del 10,3% (dal 55,6% al 61,3%) dopo 24 settimane di utilizzo del CGM, con lievi riduzioni del TBR. Più di recente, gli effetti benefici di nuovi medicinali, come ad esempio gli

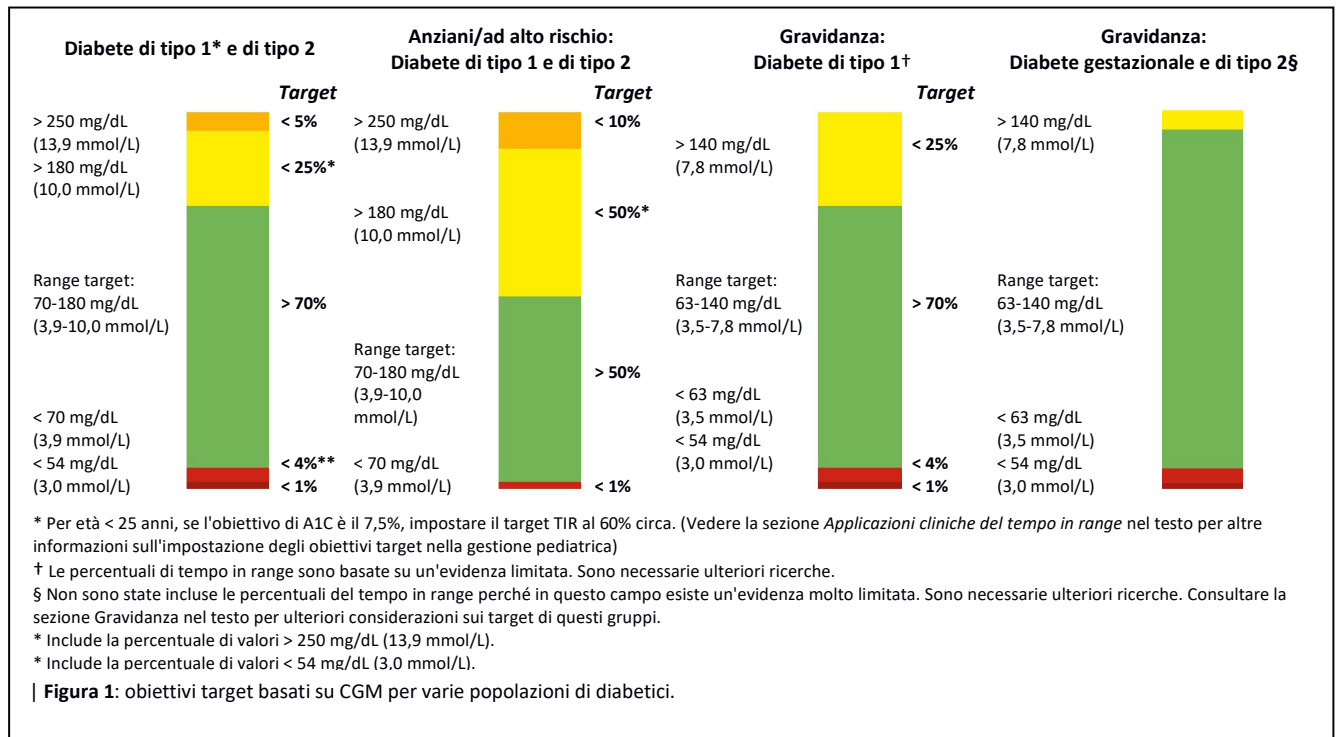
inibitori dell'SGLT-2, hanno aiutato i pazienti con diabete di tipo 1 ad aumentare il TIR (46–48). I target per il diabete di tipo 1 e di tipo 2, al di fuori della gravidanza, erano abbastanza simili da poter essere combinati in un unico target.

Un altro modo per visualizzare i target CGM–derivati per le quattro classi di pazienti con diabete è presentato in Fig. 1, che mostra e confronta i target per TIR (verdi), per TBR (due categorie in rosso chiaro e scuro) e i TAR (due categorie in giallo e arancione). Diventa immediatamente evidente che ci sono diverse aspettative per quanto riguarda il tempo nei differenti range, in base a problemi di sicurezza e di efficacia, alle terapie attualmente disponibili e alla pratica clinica.

Tabella 4: Raccomandazioni sui target per la valutazione del controllo glicemico durante la gravidanza

Tipologia di popolazione con diabete	TIR		TBR		TAR	
	% di letture; tempo al giorno	Range target	% di letture; tempo al giorno	Al di sotto del livello target	% di letture; tempo al giorno	Al di sopra del livello target
Gravidanza, tipo 1§	>70%; >16 h, 48 min	63-140 mg/dL+ (3,5-7,8 mmol/L+)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<63 mg/dL† (<3,5 mmol/L†) <54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	<25%; <6 h	>140 mg/dL (>7,8 mmol/L)
Gravidanza, tipo 2/GDM§	Vedere sezione GRAVIDANZA	63-140 mg/dL+ (3,5-7,8 mmol/L+)	Vedere sezione GRAVIDANZA	<63 mg/dL† (<3,5 mmol/L†) <54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	Vedere sezione GRAVIDANZA	>140 mg/dL (>7,8 mmol/L)

Ogni aumento del 5% di TIR è associato a benefici clinicamente significativi per la gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1 (59,60). †I valori glicemici sono fisiologicamente più bassi durante la gravidanza. § Le percentuali di TIR si basano su un'evidenza limitata. Sono necessarie ulteriori ricerche.



VALIDITÀ CLINICA DELLE MISURE

Per cambiare radicalmente l'assistenza clinica con l'uso dei nuovi parametri, sarebbe importante dimostrare che questi sono correlati agli esiti clinici e sono in grado di predire questi ultimi. A questo proposito, sono necessari studi a lungo termine che mettano in relazione il tempo trascorso entro specifici range glicemici ottenuti con il CGM, le complicanze diabetiche e altri esiti. Tuttavia, numerosi studi recenti hanno mostrato correlazioni tra il TIR (70–180 mg/dL [3,9–10,0 mmol/L]) e alcune complicanze diabetiche (49,50), e una relazione tra TIR e A1C (26,27). Anche se manca qualsiasi evidenza relativa al TIR nei pazienti anziani e/o ad alto rischio, numerosi studi hanno dimostrato un rischio elevato di ipoglicemia in queste popolazioni (51–56). Pertanto, abbiamo ridotto l'obiettivo ideale del TIR da >70% a >50% e diminuito il TBR a meno di 1% per valori <70 mg/dL (<3,9 mmol/L) per dare più enfasi alla necessità di riduzione dell'ipoglicemia piuttosto che al mantenimento dei valori glicemici nel target (Tabella 3).

Diabete di tipo 1 e di tipo 2

Associazione con le complicanze

Allo scopo di validare l'utilizzo del TIR come endpoint dei trials clinici, Beck et al (50), utilizzando il profilo glicemico ottenuto sulla base di 7 misure giornaliere nello studio DCCT, hanno evidenziato un'associazione tra TIR e progressione della retinopatia diabetica (RD) e sviluppo della microalbuminuria (50). La loro analisi ha mostrato che il tasso di rischio per la

progressione della retinopatia è aumentato del 64% per ogni riduzione del 10% del TIR. Il rischio per lo sviluppo della microalbuminuria è aumentato del 40% per ogni riduzione del 10% del TIR. Un'analisi post-hoc dello stesso set di dati DCCT ha mostrato un legame tra glucosio <70 mg/dL (<3,9 mmol/L) e <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) e il rischio aumentato di ipoglicemia grave (57).

Associazioni analoghe tra retinopatia diabetica (RD) e TIR sono state segnalate in un recente studio di Lu et al. (49) in cui 3.262 pazienti con diabete di tipo 2 erano stati valutati per la RD, classificandoli come senza RD, con RD non proliferante lieve (RDNP), con RDNP moderata o con RD tale da compromettere la vista. I risultati hanno mostrato che i pazienti con RD più avanzata avevano trascorso significativamente meno tempo entro il range target (70–180 mg/dL [3,9–10,0 mmol/L]) e che la prevalenza della RD diminuiva con l'aumentare del TIR.

Relazione tra TIR e A1C

Le analisi sono state condotte utilizzando dati provenienti da quattro studi randomizzati su 545 adulti con diabete di tipo 1 sottoposti a misurazioni di A1C in un laboratorio centralizzato (26). Un TIR (70–180 mg/dL [3,9–10,0 mmol/L]) del 70% e del 50% corrispondevano fortemente a un valore di A1C pari a circa 7% (53 mmol/mol) e 8% (64 mmol/mol), rispettivamente. Un aumento nel TIR del 10% (2,4 ore al giorno) corrispondeva a una diminuzione dell'A1C di circa lo 0,5%

(5,0 mmol/mol); associazioni simili sono state osservate da Vigersky e McMahon (27) in un'analisi di 18 studi controllati randomizzati (RCT) che comprendevano oltre 2.500 pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 con un range molto ampio di età e di livelli di A1C (Tabella 5).

Gravidanza

Durante la gravidanza, l'obiettivo è aumentare in sicurezza il TIR il più presto possibile, riducendo al contempo il TAR e la variabilità glicemica. I dati del primo studio sull'uso longitudinale del CGM in gravidanza, utilizzando sensori di vecchia generazione, hanno dimostrato un aumento di 13 punti percentuali nel TIR (dal 43% al 56% del TIR 70–140 mg/dL [3,9–7,8 mmol/L]) (58). Il TBR <50 mg/dL era diminuito dal 6% al 4%, anche se il TBR <70 mg/dL risultava elevato (13–15%). Con il miglioramento dell'accuratezza del sensore, studi recenti sulla gravidanza nel diabete di tipo 1 segnalano una soglia inferiore a 63 mg/dL (<3,5 mmol/L) per il TBR e ≥63 mg/dL (≥3,5 mmol/L) per il TIR (59,60). Dati provenienti dalla Svezia e lo studio CONCEPT sul monitoraggio glicemico in continuo (Continuous Glucose Monitoring in Women with type 1 diabetes in pregnancy trial) in donne gravide con diabete di tipo 1 segnalano TIR del 50% nel primo trimestre, con un miglioramento del TIR al 60% nel terzo trimestre, dati che riflettono l'attuale cura prenatale.

Da notare che questi dati confermano che la raccomandazione di trascorrere meno del 4%

Tabella 5: stima di A1C per ogni livello di TIR in base agli studi sul diabete di tipo 1 e di tipo 2

Beck et al. (26) (n=545 partecipanti con diabete di tipo 1)			Vigersky e McMahon (27) (n=1.137 partecipanti con diabete di tipo 1 o di tipo 2)	
TIR 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	A1C % (mmol/mol)	IC al 95% per valori previsti di A1C, %	TIR 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L)	A1C % (mmol/mol)
20%	9,4 (79)	(8,0; 10,7)	20%	10,6 (92)
30%	8,9 (74)	(7,6; 10,2)	30%	9,8 (84)
40%	8,4 (68)	(7,1; 9,7)	40%	9,0 (75)
50%	7,9 (63)	(6,6; 9,2)	50%	8,3 (67)
60%	7,4 (57)	(6,1; 8,8)	60%	7,5 (59)
70%	7,0 (53)	(5,6; 8,3)	70%	6,7 (50)
80%	6,5 (48)	(5,2; 7,8)	80%	5,9 (42)
90%	6,0 (42)	(4,7; 7,3)	90%	5,1 (32)
Ogni 10% di aumento del TIR = ~0,5% di riduzione di A1C (5,5 mmol/mol)			Ogni 10% di aumento nel TIR = ~0,8% di riduzione di A1C (8,7 mmol/mol)	

La differenza tra i risultati dei due studi deriva probabilmente dalle differenze nel numero di studi analizzati e soggetti inclusi (RCT su soggetti con diabete di tipo 1 rispetto a RCT su soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 con CGM e SMBG).

con un TBR <63 mg/dL (<3,5 mmol/L) può essere ottenuta in modo sicuro, soprattutto dopo il primo trimestre. Inoltre, il 33% delle donne ha ottenuto, come da raccomandazione, il 70% del TIR 63–140 mg/dL (3,5–7,8 mmol/L) nelle ultime (>34) settimane di gravidanza. Dati preliminari suggeriscono che il pancreas artificiale ibrido possa consentire alle donne in gravidanza di raggiungere in sicurezza il 70% di TIR in una fase più precoce della gestazione (>24 settimane) (61,62). Law et al. (63) hanno analizzato i dati di due studi iniziali sul CGM (64,65) che descrivevano le associazioni tra misure del CGM e rischio di neonato grande per l'età gestazionale (Large for gestational age, LGA). Nel loro insieme, i dati svedesi e lo studio CONCEPTT confermano che un TIR più elevato del 5–7% nel secondo e terzo trimestre di gravidanza è associato a un rischio ridotto di LGA e di condizioni patologiche neonatali come macrosomia, distocia della spalla, ipoglicemia neonatale e ricoveri in terapia intensiva neonatale. Sono necessari ulteriori dati per definire i target clinici del CGM per le donne in gravidanza con diabete di tipo 2. Esse trascorrono un terzo in meno di tempo in iperglicemia rispetto alle donne con diabete di tipo 1 e raggiungono un TIR del 90% (58). Data la mancanza di evidenza sui target del CGM per le donne con diabete mellito gestazionale (GDM) o con diabete di tipo 2 in gravidanza, questo report non include le percentuali di tempo trascorso entro il range, al di sotto del range e al di sopra del range. Dati recenti suggeriscono che, per normalizzare gli effetti del diabete nelle donne in gravidanza con GDM, potrebbero essere necessari target ancora più stringenti (66) e maggiore attenzione

ai profili glicemici notturni (63).

Pazienti diabetici anziani e/o ad alto rischio

I pazienti diabetici anziani e/o ad alto rischio hanno un rischio molto più elevato di ipoglicemia severa per motivi di età, durata del diabete, durata dell'insulinoterapia e maggiore prevalenza di ipoglicemia asintomatica (51–55). Il maggior rischio di ipoglicemia severa è aggravato dalla presenza di deficit cognitivi e fisici e da altre comorbidità (53,56). I pazienti ad alto rischio comprendono i soggetti con rischio più elevato di complicanze, soggetti con comorbidità (ad es. deficit cognitivi, malattia renale, malattia articolare, osteoporosi, fratture e/o malattia cardiovascolare) e i pazienti che necessitano di assistenza, tutte condizioni che rendono più difficile la gestione della terapia (56). Pertanto, quando si stabiliscono target glicemici nei pazienti ad alto rischio e/o anziani, è importante personalizzare l'approccio ed essere molto prudenti, facendo molta attenzione a ridurre la percentuale del tempo trascorso con valori glicemici <70 mg/dL (<3,9 mmol/L) e a prevenire una eccessiva iperglicemia.

STANDARDIZZAZIONE DELLA PRESENTAZIONE DEI DATI CGM

Come sopra riportato, nel 2013 un panel di clinici con esperienza nel CGM ha pubblicato delle raccomandazioni per l'uso del profilo glicemico ambulatoriale (AGP) come modello per la presentazione e la visualizzazione dei dati. Creato originariamente da Mazze et al. (67), il

profilo glicemico ambulatoriale AGP è stato ulteriormente sviluppato dall'International Diabetes Center e oggi incorpora tutte le metriche fondamentali del CGM, i target glicemici e un profilo glicemico giornaliero rappresentativo di quanto è accaduto negli ultimi 14 giorni, al fine di facilitare il processo decisionale clinico (24). Questa raccomandazione è stata successivamente approvata alla summenzionata conferenza di consenso internazionale sulle metriche CGM (18) ed è citata come esempio in "Standards of Medical Care in Diabetes" 2019 dell'American Diabetes Association (16) e in un aggiornamento dell'American Association of Clinical Endocrinologists sull'uso del CGM (68). Il report dell'AGP, in formati leggermente modificati, è stato adottato dalla maggior parte dei produttori di dispositivi CGM nei propri software per il download dei dati. Un esempio di report dell'AGP, aggiornato per incorporare i target, è presentato in Fig. 2. Nel report dell'AGP, i range glicemici sono definiti come "Molto alto" (Livello 2), "Alto" (Livello 1), "Basso" (Livello 1) e "Molto basso" (Livello 2). La Fig. 1 supplementare fornisce una versione in "mmol/L".

Esiste un consenso generale sul fatto che un report CGM è utile se può essere compreso da medici e pazienti diabetici. Sebbene possano esserci alcuni termini (ad esempio, variabilità glicemica) che sono meno familiari a molti pazienti, un report di una sola pagina che il team medico può rivedere e archiviare nella cartella clinica elettronica e che può essere usato come strumento decisionale condiviso con le persone con diabete, è stato considerato prezioso (69–72). Report più dettagliati (ad

Report AGP

Nome

RMN

STATISTICHE E TARGET GLICEMICI

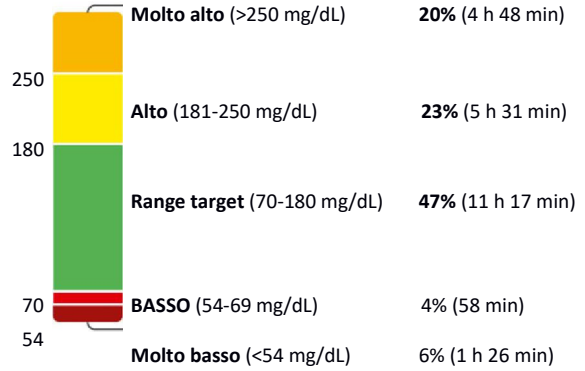
26 feb 2019-10 mar 2019 **13 giorni**
% di tempo con CGM attivo **99,9%**

Range glicemici target [% di letture (ora/giorno)]
 Range target 70-180 mg/dL.....Maggiore del 70% (16 h 48 min)
 Sotto 70 mg/dL.....Meno del 4% (58 min)
 Sotto 54 mg/dL.....Meno del 1% (14 min)
 Sopra a 180 mg/dL.....Meno del 25% (6 h)
 Sopra 250 mg/dL.....Meno del 5% (1h 12 min)
 Ogni aumento del 5% nel tempo in range (70-180 mg/dL) è clinicamente significativo.

Glicemia media **173 mg/dL**
Indicatore di gestione glicemica (GMI) **7,6%**
Variabilità glicemica **49,5%**

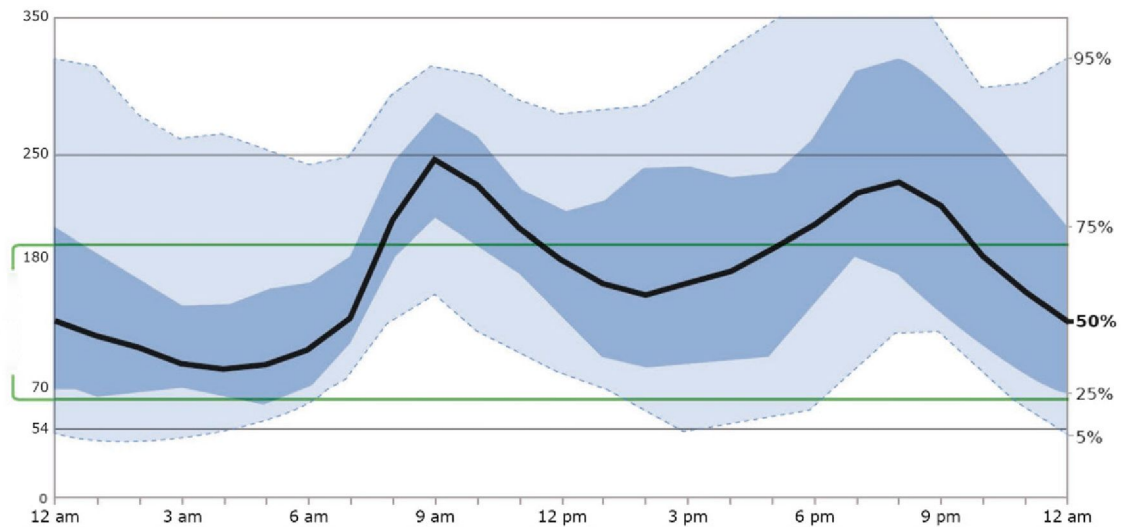
Definito come coefficiente di variazione percentuale (CV %); target ≤36%

TEMPO NEI RANGE

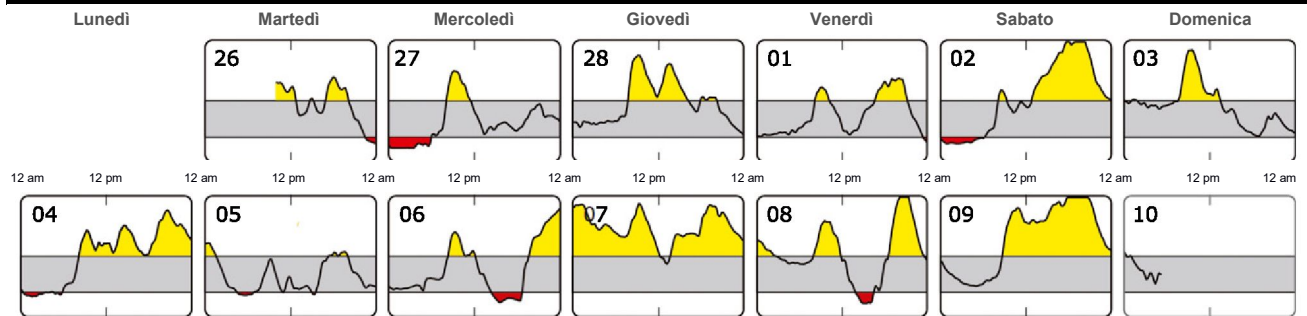


PROFILO GLICEMICO AMBULATORIALE (AGP)

AGP è un riepilogo dei valori glicemici del periodo considerato, con mediana (50%) e altri percentili mostrati come se si verificassero in un solo giorno.



PROFILI GLICEMICI GIORNALIERI



Ogni profilo giornaliero rappresenta un periodo da mezzanotte a mezzanotte.

| **Figura 2** - Profilo glicemico ambulatoriale.

es. range regolabili, report giornalieri dettagliati) dovrebbero restare disponibili per una valutazione personalizzata da parte dei soggetti con diabete, per conto proprio o insieme al team curante.

Applicazione clinica del tempo in range

Nonostante ne sia stato dimostrato il valore, l'utilizzo clinico dei dati CGM è rimasto subottimale. Sebbene i vincoli temporali e i problemi di rimborso siano ostacoli ovvi, hanno avuto un ruolo anche l'inesperienza del medico nell'interpretazione dei dati e la mancanza di software standardizzati per la visualizzazione dei dati del CGM (73). Il report standardizzato proposto consente ai medici di identificare prontamente metriche importanti, come ad esempio la percentuale di tempo trascorso entro, al di sotto e al di sopra del range target di ogni paziente, consentendo una maggiore personalizzazione della terapia, attraverso processi decisionali condivisi.

Utilizzando il report standardizzato, il clinico può anche valutare la variabilità glicemica (ad es. con il coefficiente di variazione [CV %]) (74) o utilizzare l'indice di gestione del controllo glicemico (GMI) (75) per discutere le possibili discrepanze rilevate nell'esposizione glicemica derivata dai dati CGM rispetto all'A1C del paziente misurata in laboratorio (41,76). Con materiali didattici, tempo ed esperienza appropriati, i clinici svilupperanno un approccio sistematico all'analisi dei dati del CGM e il modo più efficace per discutere i dati con i pazienti, di persona o da remoto.

Impostazione dell'obiettivo

Numerosi studi hanno dimostrato i benefici clinici derivanti dal raggiungere precocemente un controllo glicemico quasi normale nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 (77–83). Tuttavia, quando si danno consigli ai pazienti diabetici, l'impostazione dell'obiettivo deve essere concordato e deve tenere conto delle esigenze/capacità individuali di ogni paziente, iniziando con gli obiettivi più raggiungibili. Uno studio iniziale di De Walt et al. (84) ha mostrato che definire obiettivi minimi e raggiungibili, non solo migliora la capacità dei pazienti di gestire il diabete, ma anche che i pazienti diabetici che hanno impostato e raggiunto i propri obiettivi sono motivati ad avviare in autonomia ulteriori cambiamenti comportamentali. Un approccio da considerare è l'intervento per un obiettivo SMART (Specific, Measurable, Achievable, Relevant, Time-bound, specifico, misurabile, realizzabile, pertinente, limitato nel tempo), che è applicabile per stabilire gli obiettivi del

tempo in range. Descritto per la prima volta da Lawlor e Hornyak nel 2012 (85), questo approccio comprende quattro dei parametri più importanti del cambiamento comportamentale che riguardano l'impostazione dell'obiettivo: 1) l'obiettivo è specifico e definisce esattamente cosa è necessario raggiungere, 2) l'obiettivo è misurabile ed esiste un'evidenza tangibile del momento in cui viene raggiunto, 3) l'obiettivo è raggiungibile ma mette leggermente alla prova il paziente, in modo da farglielo percepire come una sfida e 4) l'obiettivo dovrebbe essere raggiungibile in un breve periodo di tempo.

Gli obiettivi efficaci dovrebbero utilizzare i dati del CGM per identificare situazioni specifiche in cui il paziente può intraprendere azioni misurabili per prevenire l'ipoglicemia. Sebbene l'analisi dei report dell'AGP offra l'opportunità di una discussione utile e ricca di significato, ai pazienti si dovrebbe consigliare di osservare l'andamento glicemico nell'arco della giornata, per capire quando si verificano gli eventi ipoglicemici e apportare di conseguenza modifiche alla terapia o allo stile di vita al fine di ridurli.

Quando si applicano le metriche CGM nella pratica clinica, può essere più utile e motivante comunicare ai pazienti diabetici l'importanza di lavorare per ridurre il tempo trascorso con valori di glucosio <70 mg/dL (<3,9 mmol/L) a meno di 1 h al giorno e il tempo trascorso con valori <54 mg/dL (<3,0 mmol/L) a meno di 15 min al giorno, anziché utilizzare come obiettivo <4% e <1%, rispettivamente. Tuttavia, come discusso in precedenza, i target glicemici devono essere personalizzati per soddisfare le esigenze e le capacità di ogni paziente, concentrandosi su piccoli passi e piccoli successi. I pazienti diabetici dovrebbero lavorare con il proprio operatore sanitario e/o formatore per sviluppare un obiettivo SMART tale da ridurre il TBR.

Gli obiettivi personalizzati sono particolarmente importanti nelle popolazioni pediatriche e nei giovani adulti. L'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes raccomanda che i target dei pazienti di età ≤25 anni puntino all'A1C più bassa possibile, senza causare un'esposizione eccessiva all'ipoglicemia severa o effetti negativi sulla qualità di vita e sull'onere dell'assistenza (86). Un target A1C del 7,0% (53 mmol/mol) può essere utile in bambini, adolescenti e adulti di età ≤25 anni che hanno accesso a un'assistenza

globale (86). Tuttavia, un obiettivo A1C meno stringente (ad es. A1C <7,5% [<58 mmol/mol]) può essere più appropriato nelle seguenti situazioni: incapacità di riconoscere i sintomi di ipoglicemia, ipoglicemia asintomatica, storia di ipoglicemia severa, mancato accesso ad analoghi dell'insulina e/o a tecnologie avanzate di somministrazione insulinica, o incapacità di controllare regolarmente la glicemia (86). Ciò corrisponderebbe a un target TIR di ~60% (Tabella 4).

Il gruppo di consenso ha riconosciuto che, in alcune situazioni, il raggiungimento dei target per qualsiasi range glicemico è ambizioso e che molti pazienti necessitano di un supporto continuo, sia formativo che tecnologico, da parte del team di cura. È importante sottolineare che, come dimostrato da Beck et al. (26), Vigersky e McMahon (27) e Feig et al. (59), anche piccoli miglioramenti incrementali producono benefici glicemici significativi. Pertanto, quando si consigliano gli obiettivi glicemici ai pazienti diabetici (in particolare bambini, adolescenti e pazienti ad alto rischio), è importante adottare un approccio graduale, sottolineando che quelli che possono sembrare piccoli successi (ad es. aumento del 5% nel TIR) hanno in realtà un impatto clinicamente significativo sul miglioramento della glicemia (26,27,59). Tuttavia, quando si hanno in cura donne che pianificano o hanno iniziato una gravidanza, è necessario porre maggiormente l'accento sul raggiungimento dell'obiettivo il più presto possibile (59,60).

CONCLUSIONI

L'uso del CGM continua a espandersi nella pratica clinica. Come componente dell'autogestione del diabete, l'uso quotidiano del CGM offre la possibilità di ottenere un feedback immediato sui valori glicemici *in real time*, nonché sulla direzione e la velocità di variazione dei valori glicemici. Queste informazioni consentono ai pazienti diabetici di ottimizzare la dieta e l'esercizio fisico, di prendere decisioni terapeutiche adeguate riguardo al tempo del pasto e alla correzione della dose di insulina e, soprattutto, di reagire tempestivamente e in modo appropriato per mitigare o prevenire complicanze glicemiche acute (87–89). L'analisi retrospettiva dei dati del CGM, utilizzando strumenti standardizzati di gestione dei dati come ad esempio l'AGP, consente ai clinici e ai pazienti di lavorare in modo collaborativo per identificare le aree problematiche e fissare quindi obiettivi raggiungibili (70–72). Concludiamo che,

nella pratica clinica, i tempi di permanenza nei range (entro il range di riferimento, al di sotto del range, al di sopra del range) costituiscono validi e adeguati parametri di efficacia e di outcome che integrano l'A1C per una vasta gamma di pazienti diabetici, e che i valori target specificati in questo articolo dovrebbero essere considerati parte integrante dell'analisi dei dati del CGM e del processo decisionale terapeutico giornaliero.

Ringraziamenti. I partecipanti al gruppo di consenso desiderano ringraziare il congresso ATTD per aver organizzato e coordinato l'incontro, e Rachel Naveh (Jesse Z and Sara Lea Shafer Institute for Endocrinology and Diabetes, National Center for Childhood Diabetes, Schneider Children's Medical Center of Israel) per l'assistenza nell'organizzazione del meeting. Essi ringraziano anche Courtney Lias della Food and Drug Administration degli Stati Uniti per la sua partecipazione come osservatore alla conferenza di consenso.

Finanziamento e dualità di interesse. Il sostegno alla conferenza di consenso sul CGM e lo sviluppo di questo report di consenso sono stati forniti dal congresso ATTD. Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Dexcom Inc., Eli Lilly and Company, Insulet Corporation, Medtronic, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, e Sanofi hanno finanziato ATTD per sostenere il meeting di consenso. Ai partecipanti del consenso sono state rimborsate le spese di viaggio e una notte di alloggio per la conferenza ATTD; non sono stati forniti onorari. ATTD ha fornito finanziamenti a Christopher G. Parkin, CGParkin Communications, Inc., per la scrittura medica e il supporto editoriale. T.Ba. ha ricevuto onorari per la partecipazione a comitati consultivi per Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly and Company, Boehringer, Medtronic e Bayer Health Care e come relatore per AstraZeneca, Eli Lilly and Company, Bayer, Novo Nordisk, Medtronic, Sanofi e Roche. T.Ba. possiede azioni di DreaMed Diabetes e il suo istituto ha ricevuto supporto per borse di ricerca e contributi per spese di viaggio da Abbott Diabetes Care, Medtronic, Novo Nordisk, GluSense, Sanofi, Sandoz e Diamyd. T.D. ha ricevuto onorari come relatore, supporto alla ricerca, e compensi di consulenza da Abbott Diabetes Care, Bayer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly and Company, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi e Roche Diabetes Care; inoltre, è shareholder di DreaMed Diabetes. S.A.A. ha ricevuto onorari per la partecipazione ai comitati consultivi di Roche e Medtronic e ha tenuto una lettura finanziata da Sanofi. R.B. è dipendente del Jaeb Center for Health Research, che ha ricevuto supporto per borse di studio da Dexcom, Animas, Bigfoot e Tandem; supporto per studi non finanziari da Dexcom, Abbott Diabetes Care e Roche Diabetes Care; e compensi di consulenza da Eli Lilly and Company e Insulet. Non ha accordi finanziari personali con alcuna società. R.M.B. ha ricevuto finanziamenti per la ricerca ed è stato consulente e membro di comitati consultivi per Abbott Diabetes Care, Becton Dickinson, Dexcom, Eli Lilly and Company, Glooko, Helmsley Charitable Trust, Hygieia, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, NovoNordisk, Roche, Sanofi e Senseonics. L'ente no-profit da cui dipende, Health Partners Institute, stipula contratti per i propri servizi e non assegna alcun reddito personale a R.M.B.E.B. Ha

ricevuto onorari per la partecipazione a comitati consultivi e uffici dei relatori da Abbott Diabetes Care, AstraZeneca, Medtronic, Novartis, Roche e Sanofi. B.A.B. fa parte di comitati consultivi medici per Medtronic e ConvaTec e ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da National Institutes of Health, JDRF, Leona M. e Harry B. Helmsley Charitable Trust, Medtronic Diabetes, ConvaTec, Dexcom, Tandem e Insulet. K.L.C. è dipendente di Close Concerns e The diaTribe Foundation, che ricevono finanziamenti dai produttori di dispositivi per CGM, tra cui Medtronic, Dexcom e Abbott Diabetes Care. C.C. segnala 10 brevetti e domande di brevetto relative a sensori per il monitoraggio glicemico continuo e pancreas artificiale. E.D. ha ricevuto compensi di consulenza e onorari per la partecipazione a comitati consultivi di Roche, Insulet, Eli Lilly and Company e supporto alla ricerca da parte di Dexcom, Insulet, Animas, Xeris e Roche. J.H.D. ha ricevuto onorari come relatore e supporto alla ricerca da, e agito come consulente per, Abbott Diabetes Care, Dexcom, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Roche, Senseonics e Zealand. F.J.D. ha ricevuto compensi di consulenza da ModeAGC e supporto alla ricerca da Dexcom, Insulet, Animas e Xeris. SG ha ricevuto compensi di consulenza e onorari per la partecipazione a comitati consultivi per Medtronic, Roche Diabetes Care, Merck, Lexicon, Novo Nordisk, Sanofi, MannKind, Senseonics, Zealand, Eli Lilly and Company, e sovvenzioni a scopo di ricerca da Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Merck, Lexicon, Medtronic, Dario, National Cancer Institute, T1D Exchange, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, JDRF, Animas, Dexcom e Sanofi. G.G. ha ricevuto supporto alla ricerca da Novo Nordisk e Medtronic e onorari per la partecipazione a uffici dei relatori da Novo Nordisk, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim e Sanofi.

S.H. è stato consulente o relatore per Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Takeda, Boehringer Ingelheim, MannKind, Sanofi, Zealand Pharma e UNEEG. L.H. è consulente di aziende che sviluppano nuove opzioni diagnostiche e terapeutiche per il diabete. È shareholder di Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH e ProSciento. I.B.H. riceve finanziamenti per la ricerca da Medtronic Diabetes e ha ricevuto compensi di consulenza da Abbott Diabetes Care, Bigfoot, Roche e Becton Dickinson. R.H. riferisce di aver ricevuto onorari come relatore da Eli Lilly and Company, Novo Nordisk e AstraZeneca, di essere stato membro di un panel consultivo per Eli Lilly and Company e Novo Nordisk, e di ricevere contributi di licenza da B. Braun e Medtronic. O.K. ha ricevuto onorari da Amring, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk e Sanofi e possiede azioni di DreaMed Diabetes. B.K. dichiara supporto alla ricerca gestito dall'University of Virginia da parte di Dexcom, Roche, Sanofi e Tandem; canoni di concessione gestiti dall'University of Virginia da parte di Johnson & Johnson, Sanofi e Dexcom; è stato consulente di Sanofi e Tandem e membro dell'ufficio dei relatori di Dexcom. B.L. è dipendente di Close Concerns e The diaTribe Foundation, che ricevono finanziamenti dai produttori di dispositivi per CGM, tra cui Medtronic, Dexcom e Abbott Diabetes Care. C.M. presta o ha prestato servizio nel panel consultivo o nell'ufficio dei relatori per Novo Nordisk, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly and Company, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Hanmi Pharmaceuticals, Roche, Medtronic, ActoBio Therapeutics, Pfizer, Dianax e UCB. KU

Leuven ha ricevuto un compenso finanziario per queste attività. H.R.M. ha ricevuto onorari dalla partecipazione ai comitati consultivi per Medtronic e supporto alla ricerca da parte di Dexcom, Medtronic, Abbott Diabetes Care e Johnson & Johnson. R.N. ha ricevuto onorari per la partecipazione all'ufficio dei relatori di Novo Nordisk, Pfizer, Eli Lilly and Company e Sanofi. R.N. possiede azioni di DreaMed e segnala due domande di brevetto. K.N. possiede azioni di Novo Nordisk e ha ricevuto compensi di consulenza da Medtronic, Abbott Diabetes Care e Novo Nordisk; onorari come relatore da Medtronic, Roche Diabetes Care, Rubin Medical, Sanofi, Novo Nordisk, Zealand Pharma e Bayer; e supporto alla ricerca da parte di Novo Nordisk, Zealand Pharma, Medtronic e Roche Diabetes Care. C.G.P. ha ricevuto compensi di consulenza da Dexcom, Diasome, Onduo, Proteus, Roche Diabetes Care e Senseonics. E.R. ha ricevuto compensi di consulenza da A. Menarini Diagnostics, Abbott Diabetes Care, Air Liquide Sl, Becton Dickinson, Cellnovo, Dexcom, Eli Lilly and Company, Insulet, Johnson & Johnson, Medtronic, Novo Nordisk, Roche e Sanofi e supporto alla ricerca da Abbott Diabetes Care, Dexcom, Insulet, Tandem e Roche. D.R. ha ricevuto compensi di consulenza da Eli Lilly and Company e Better Therapeutics. K.S. è dipendente di dQ&A Market Research, Inc., i cui clienti includono diverse aziende che producono dispositivi e medicinali nel settore del diabete. S.A.W. ha ricevuto compensi di consulenza da Eli Lilly and Company, Sanofi e Zealand, e onorari come relatore da Medtronic, Insulet e Tandem. M.P. è membro del comitato consultivo di AstraZeneca, Sanofi, Medtronic, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk e Insulet ed è consulente di RSP Systems A/S, Qulab Medical e Pfizer. L'istituto guidato da M.P. ha ricevuto supporto alla ricerca da Medtronic, Novo Nordisk, Eli Lilly and Company, Dexcom, Sanofi, Insulet, OPKO Health, DreaMed Diabetes, Bristol-Myers Squibb e Merck. M.P. è stockholder/shareholder di DreaMed Diabetes, NG Solutions e Nutriteen Professionals e segnala due domande di brevetto. Non sono stati segnalati altri conflitti di interesse potenziali pertinenti per questo articolo.

Riferimenti

- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. 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: 379-387
- Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al.; REPLACE-BG Study Group. 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;40:538-545
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:371-378
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:365-374
- Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW; DIAMOND Study Group. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2017;40:736-741

6. Šoupal J, Petruželkova L, Flekač M, et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensor-augmented insulin regimens, in 52 weeks of follow-up: a COMISAIR study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:532-538
7. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893-902
8. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254-2263
9. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8: 55-73
10. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:288-291
11. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407-1408
12. Heinemann L, Freckmann G, Erdmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring use in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1367-1377
13. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomised controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2018; 35:483-490
14. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2017;40:764-770
15. Dovc K, Cargnelutti K, Sturm A, Selb J, Bratina N, Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;147:76-80
16. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: *Standards of Medical Care in Diabetes - 2019*. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S71-S80
17. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al.; Consensus Conference Writing Committee. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2016;22:1008-1021
18. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40: 1631-1640
19. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM Systems: issues and recommendations: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2017;40:1614-1621
20. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA_{1c} for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40:1622-1630
21. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):302-325
22. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66-72
23. Foster NC, Miller K, Dimeglio L, et al. Marked increases in CGM use has not prevented increases in HbA_{1c} levels in participants in the T1D Exchange (T1DX) clinic network (Abstract). *Diabetes* 2018;67(Suppl. 1):A451
24. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 2013;15: 198-211
25. American Diabetes Association. Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care* 2017;41(Suppl. 1):S1-S2
26. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA_{1c}. *J Diabetes Sci Technol*. 13 January 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1932296818822496
27. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21: 81-85
28. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2011;14: 665-671
29. Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1947-1958
30. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36: 1384-1395
31. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:155-157
32. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:655-662
33. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55: 3155-3162
34. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011;34:2403-2405
35. Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, et al. Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1659-1662
36. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:1008-1012
37. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Health Information Center. Sickle cell trait & other hemoglobinopathies & diabetes (for providers) [Internet]. Available from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diagnostic-tests/sickle-cell-trait-hemoglobinopathies-diabetes>. Accessed 12 January 2018
38. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001;47:153-163
39. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA_{1c} among adults in the US. *J Diabetes* 2011;3:67-73
40. Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, et al. HbA_{1c} levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-1201
41. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA_{1c} alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994-999
42. Xing D, Kollman C, Beck RW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:351-358
43. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et al. Optimal sampling duration for continuous glucose monitoring to determine long-term glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2018;20: 314-316
44. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy. *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S165-S172
45. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA_{1c}: comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:353-362
46. Famulla S, Pieber TR, Eilbracht J, et al. Glucose exposure and variability with empagliflozin as adjunct to insulin in patients with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring data from a 4-week, randomized, placebo-controlled trial (EASE-1). *Diabetes Technol Ther* 2017;19: 49-60
47. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care* 2018;41:2552-2559
48. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, et al.; DEPICT-1 and DEPICT-2 Investigators. Glucose variables in type 1 diabetes studies with dapagliflozin: pooled analysis of continuous glucose monitoring data from DEPICT-1 and -2. *Diabetes Care* 2019;42:1081-1087
49. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2370-2376
50. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-405

51. Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, et al.; T1D Exchange Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes Study Group. Risk factors associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:603-610
52. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1513-1517
53. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787-793
54. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al.; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015;52:845-853
55. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015;41:116-125
56. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Manas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015;6:156-167
57. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The association of biochemical hypoglycemia with the subsequent risk of a severe hypoglycemic event: analysis of the DCCT data set. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:1-5
58. Murphy HR, Rayman G, Duffield K, et al. Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 2007;30:2785-2791
59. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390:2347-2359
60. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 23 March 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00125-019-4850-0
61. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:644-654
62. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Day-and-night closed-loop insulin delivery in a broad population of pregnant women with type 1 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2018;41:1391-1399
63. Law GR, Alnaji A, Alrefaii L, et al. Suboptimal nocturnal glucose control is associated with large for gestational age in treated gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019;42:810-815
64. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680
65. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877-1883
66. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA_{1c} in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018;35:1118-1129
67. Mazze RS, Lucido D, Langer O, Hartmann K, Rodbard D. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. *Diabetes Care* 1987;10:111-117
68. Fonseca V, Grunberger G. Letter to the editor: standard glucose reporting: follow-up to the February 2016 AACE CGM Consensus Conference. *Endocr Pract* 2017;23:629-632
69. Mullen DM, Bergenstal R, Criego A, Arnold KC, Goland R, Richter S. Time savings using a standardized glucose reporting system and ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:614-621
70. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(Suppl. 2):S4-S11
71. Hirsch IB, Verderese CA. Professional flash continuous glucose monitoring with ambulatory glucose profile reporting to supplement A1C: rationale and practical implementation. *Endocr Pract* 2017;23:1333-1344
72. Kruger DF, Edelman SV, Hinnen DA, Parkin CG. Reference guide for integrating continuous glucose monitoring into clinical practice. *Diabetes Educ* 2019;45(Suppl. 1):35-205
73. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther* 2016;18(Suppl. 2): S3-S13
74. Rodbard D. Glucose variability: a review of clinical applications and research developments. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(Suppl.2):S25-S215
75. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-2280
76. Cohen RM, Franco RS, Smith EP, Higgins JM. When HbA_{1c} and blood glucose do not match: how much is determined by race, by genetics, by differences in mean red blood cell age? *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:707-710
77. Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, et al. Early glycemic control and magnitude of HbA_{1c} reduction predict cardiovascular events and mortality: population-based cohort study of 24,752 metformin initiators. *Diabetes Care* 2017;40:800-807
78. Safford MM, Shewchuk R, Qu H, et al. Reasons for not intensifying medications: differentiating "clinical inertia" from appropriate care. *J Gen Intern Med* 2007;22:1648-1655
79. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
80. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-853
81. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
82. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376: 419-430
83. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-2206
84. DeWalt DA, Davis TC, Wallace AS, et al. Goal setting in diabetes self-management: taking the baby steps to success. *Patient Educ Couns* 2009; 77:218-223
85. Lawlor KB, Hornyak MJ. SMART goals: how the application of SMART goal scan contribute to achievement of student learning outcomes. *Developments in Business Simulation and Experiential Learning: Proceedings of the Annual ABSEL Conference* 2012;39:259-267
86. DiMeglio LA, Acerini C, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:105-114
87. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, 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;1:1445-1460
88. Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, et al. A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system to manage children and adolescents with diabetes. *J Endocr Soc* 2017;1: 1461-1476
89. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Approach to using trend arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in adults. *J Endocr Soc* 2018;2:1320-1337
90. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832-838
91. Rodbard D. Hypo- and hyperglycemia in relation to the mean, standard deviation, coefficient of variation, and nature of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther* 2012;14: 868-876

All rights reserved. © 2019 American Diabetes Association
Reprinted from an article originally published in English in *Diabetes Care*, 2019;42:1593-1603

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the American Diabetes Association.

The copyright in the contents and material in this publication is owned by the American Diabetes Association. Although great care has been taken in translating the content of this publication, neither Springer Healthcare, the American Diabetes Association, or their servants are responsible or liable in any way for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies in the original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Readers are advised to check the appropriate medical literature and the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered.



One New York Plaza, Suite 4600, New York, NY 10004-1562
Tel. +1-212-460-1500
www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group