

Linea Guida AAACE

Linea guida per la pratica clinica dell'American Association of Clinical Endocrinology: uso della tecnologia avanzata nella gestione delle persone con diabete mellito

George Grunberger, MD, FACP, MACE, Coordinatore 1, Jennifer Sherr, MD, PhD, Coordinatore 2, Myriam Allende, MD, FACE, FACP 3, Thomas Blevins, MD, FACE, ECNU 4, Bruce Bode, MD, FACE 5, Yehuda Handelsman, MD, FACP, FNLA, FASPC, MACE 6, Richard Hellman, MD, FACE, FACP 7, Rosemarie Lajara, MD 8, Victor Lawrence Roberts, MD, MBA, FACP, FACE, ECNU 9, David Rodbard, MD 10, Carla Stec, MA 11, Jeff Unger, MD, FAAFP, FACE 12

¹ Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, Michigan

² Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

³ University of Puerto Rico School of Medicine, San Juan, Puerto Rico

⁴ Texas Diabetes and Endocrinology, Austin, Texas

⁵ Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia

⁶ Metabolic Institute of America, Tarzana, California

⁷ University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri

⁸ Southern Endocrinology, Plano, Texas

⁹ University of Central Florida College of Medicine, Orlando, Florida

¹⁰ Biomedical Informatics Consultants, LLC, Potomac, Maryland

¹¹ American Association of Clinical Endocrinology, Jacksonville, Florida

¹² Unger Primary Care Concierge Medical Group, Rancho Cucamonga, California

INFORMAZIONI SULL'ARTICOLO

Storia dell'articolo:

Ricevuto: 24 marzo 2021

Accettato: 19 aprile 2021

Disponibile online: 28 maggio 2021

Parole chiave:

dosaggio automatizzato dell'insulina
monitoraggio glicemico continuo
infusione sottocutanea continua di insulina
diabete
tecnologia per il diabete
sensori glicemici
ansa chiusa ibrida
infusori insulinici
pompa accoppiata a sensore
sospensione con bassa glicemia
sospensione con bassa glicemia prevista

RIASSUNTO

Obiettivo: Fornire a clinici, team per la cura del diabete, professionisti sanitari e altri portatori di interesse raccomandazioni basate sull'evidenza riguardo all'utilizzo della tecnologia avanzata nella gestione delle persone con diabete mellito.

Metodi: L'American Association of Clinical Endocrinology (AAACE) ha condotto una ricerca della letteratura per trovare articoli rilevanti pubblicati dal 2012 al 2021. La task force di esperti medici ha sviluppato raccomandazioni in base alla revisione delle evidenze cliniche, alle competenze, e al consenso informale, secondo il protocollo AAACE per lo sviluppo delle linee guida.

Principali misure di esito: Gli esiti principali di interesse comprendevano emoglobina A1c, tassi e gravità di ipoglicemia, tempo trascorso all'interno dell'intervallo desiderato e tempo trascorso sopra e sotto tale intervallo.

Risultati: Questa linea guida comprende 37 raccomandazioni per la pratica clinica basate sull'evidenza, riguardanti la tecnologia avanzata per il diabete e contiene 357 citazioni che costituiscono la base di evidenza.

Raccomandazioni: Sono state sviluppate raccomandazioni basate sull'evidenza riguardanti efficacia e sicurezza dei dispositivi per la gestione delle persone con diabete mellito, le metriche usate per aiutare la valutazione della tecnologia avanzata per il diabete, e gli standard per l'implementazione di questa tecnologia.

Conclusioni: La tecnologia avanzata per il diabete può aiutare i diabetici a raggiungere efficacemente e con sicurezza gli obiettivi glicemici, migliorando la qualità di vita, con maggior confort e potenziale riduzione del peso della cura, e offrire un approccio personalizzato all'auto-gestione. Inoltre, la tecnologia per il diabete può migliorare efficienza ed efficacia del processo decisionale clinico. Perché l'integrazione di queste tecnologie nel processo di cura abbia successo, è richiesta la conoscenza del funzionamento dei dispositivi, un campo in rapida espansione. Queste informazioni consentiranno ai professionisti sanitari con la necessaria competenza per interpretare i dati e operare i necessari aggiustamenti terapeutici, di fornire educazione e istruzione adeguate alle persone che accedono a questi trattamenti.

© 2021 Pubblicato da Elsevier Inc. per conto di AAACE.

Dichiarazione sulla limitazione di responsabilità: Le linee guida per la pratica clinica dell'American Association of Clinical Endocrinology sono dichiarazioni sviluppate sistematicamente per aiutare i professionisti in ambito sanitario nel processo decisionale medico in situazioni cliniche specifiche. Il contenuto si fonda per la maggior parte su evidenze cliniche; sono stati utilizzati opinioni di esperti e giudizio professionale nelle aree di incertezza.

Queste linee guida sono un documento operativo che riflette lo stato dell'arte al momento della pubblicazione. Visti i rapidi progressi attesi nel campo, saranno inevitabili revisioni periodiche. Invitiamo i professionisti medici a usare queste informazioni unitamente al miglior giudizio clinico. Le raccomandazioni presentate potrebbero non essere adeguate in tutte le situazioni. Qualunque decisione del clinico sull'applicazione di queste linee guida deve essere presa alla luce delle risorse localmente disponibili e delle circostanze del singolo paziente.

Per richieste di ristampa: publications@aaace.com.

Fonti di finanziamento: Nessuna.

<https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>. 1530-891X/© 2021 Pubblicato da Elsevier Inc. per conto di AAACE.



Traduzione e adattamento italiano 2022 a cura di International Chapter of Clinical Endocrinology con il supporto di Associazione Medici Endocrinologi



In Italia sono appena uscite le linee guida AMD-SID.SIEDP approvate dall'ISS. Esse sono vincolanti, oltre che nell'ottica di una buona pratica clinica nell'interesse del paziente, anche dal punto di vista medico-legale. Pertanto, si raccomanda di fare riferimento a tale documento nell'attività quotidiana.

Alla contestualizzazione italiana a cura di International Chapter of Clinical Endocrinology hanno collaborato:

- Roberto Attanasio, Presidente eletto ICCE, Milano
- Giorgio Borretta, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo
- Olga Eugenia Disoto, SSD Diabetologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
- Maria Isabella Ramunni, Ambulatorio di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, DSS BA12, Conversano
- Silvia Taroni, UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Specialistica, Ospedale GB Morgagni, Forlì
- Francesco Tassone, Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale S Croce e Carle, Cuneo
- Valentina Todisco, UOSD Endocrinologia, ASL BR, PO "A. Perrino", Brindisi

Riassunto per non professionisti

Sono passati 100 anni dalla scoperta dell'insulina e negli ultimi 50 anni sono stati sviluppati strumenti sofisticati che aiutano le persone con diabete a migliorare la qualità di vita e ad affrontare la loro condizione con maggior facilità. Questa linea guida fornisce ai professionisti della salute raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica sull'uso sicuro ed efficace della tecnologia avanzata per il diabete. Molte persone con diabete utilizzano l'auto-monitoraggio glicemico e le iniezioni di insulina o le penne, ma questi strumenti stanno per essere sostituiti da tecnologie più avanzate, che forniscono dati più utili con maggior comodità. Strumenti avanzati, come il monitoraggio glicemico continuo (CGM), forniscono dati in tempo reale per aiutare i diabetici a evitare livelli glicemici troppo bassi o troppo alti. Al fianco dei loro pazienti, anche i medici usano il CGM per identificare problemi, stabilire obiettivi e trovare le migliori opzioni di trattamento individualizzato. Oggi i diabetici in trattamento con iniezioni multiple giornaliere di insulina possono usare penne "intelligenti" connesse per ottimizzare il dosaggio insulinico. Le pompe per insulina offrono la possibilità di regolare l'infusione di insulina basale e il calcolo dei boli insulinici attraverso l'uso di calcolatori, che consentono di definire il rapporto insulina/carboidrati e i fattori di correzione secondo il momento della giornata e permettono incrementi di dose insulinica più finemente calibrati rispetto a quanto consentito dalle iniezioni. Strumenti più aggiornati combinano il CGM con le pompe da infusione continua di insulina, per rendere automatico il calcolo del dosaggio e la sua somministrazione. Idealmente, un team sanitario competente fornisce educazione e addestramento alle persone che usano questi nuovi trattamenti per la gestione del diabete e interpreta i dati così raccolti per arrivare alle migliori decisioni terapeutiche individualizzate. La tecnologia per il diabete sta rapidamente migliorando e può fornire vantaggi a tutti i diabetici.

Abbreviazioni

AACE, American Association of Clinical Endocrinology; AGP, profilo glicemico ambulatoriale; AHCL, ansa chiusa ibrida avanzata; AID, dosaggio insulinico automatizzato; BEL, miglior livello di evidenza; CAN, neuropatia autonoma cardiovascolare; CGM, monitoraggio glicemico continuo; COVID-19, malattia da Corona-virus 2019; CSII, infusione sottocutanea continua di insulina; CV, coefficiente di variazione; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; DKA, cheto-acidosi diabetica; DMT1, diabete di tipo 1; DMT2, diabete di tipo 2; EL, livello di evidenza; FDA, Food and Drug Administration; GDM, diabete mellito gestazionale; GMI, indicatore di gestione del glucosio; HbA1c, emoglobina A1c; HCL, ansa ibrida chiusa; ICER, rapporto incrementale costo-efficacia; isCGM, CGM a scansione intermittente; LGS, sospensione per ipoglicemia; MDI, iniezioni multiple giornaliere; NICU, terapia intensiva neonatale; PLGS, sospensione per prevista ipoglicemia; Q, quesito; QALY, anni di vita aggiustati per la qualità; QoL, qualità della vita; R, raccomandazione; RCT, studio randomizzato controllato; rtCGM, CGM in tempo reale; SAP, pompa accoppiata a sensore; SD, deviazione standard; SMBG, auto-monitoraggio glicemico; TAR, tempo sopra il range; TIR, tempo nel range; TBR, tempo sotto il range.

Struttura della linea guida

1. Introduzione
 - Scopo
 - Limitazioni della letteratura
2. Metodi
3. Panoramica sulla tecnologia avanzata per il diabete
 - Monitoraggio glicemico continuo
 - Monitoraggio glicemico continuo personale
 - Monitoraggio glicemico continuo diagnostico/professionale/ cieco
 - Sistemi di somministrazione insulinica
 - Penne connesse
 - Pompe insuliniche
 - Pompe convenzionali
 - Infusione insulinica sottocutanea continua con monitoraggio glicemico continuo
 - Tecnologie di telemedicina
 - Applicazioni per smartphone
4. Razionale per ottenere una gestione glicemica ottimale
 - Impatto clinico
 - Impatto economico
 - Tecnologie per il monitoraggio glicemico continuo
 - Tecnologie per la somministrazione insulinica
 - Pompe insuliniche
 - Tecnologie per la somministrazione insulinica integrata
5. Raccomandazioni con base di evidenza
 - Raccomandazione
 - Grado della raccomandazione, forza dell'evidenza, miglior livello di evidenza (BEL)
 - Base di evidenza: riassunto del contesto clinico e studi evidenziati che meglio supportano la raccomandazione

Introduzione

La terapia insulinica è disponibile da un secolo, ma i progressi nel monitoraggio glicemico e nelle modalità di somministrazione insulinica degli ultimi 50 anni hanno portato allo sviluppo di tecnologie sofisticate, che consentono alle persone con diabete di migliorare in modo significativo l'auto-gestione quotidiana e la qualità di vita. Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) permette ai diabetici di raggiungere gli obiettivi glicemici evitando le complicanze acute di ipoglicemia e iperglicemia. L'analisi retrospettiva dei dati del CGM consente ai clinici e ai diabetici di lavorare insieme per identificare le aree critiche, stabilire gli obiettivi realistici e definire le terapie più appropriate.

La terapia insulinica intensiva prevede l'uso di iniezioni multiple giornaliere (MDI), ≥ 3 /die, o di una pompa per infusione sottocutanea continua (CSII). Le persone con diabete che oggi scelgono la terapia con MDI hanno a disposizione penne per insulina connesse con calcolatori integrati di bolo, che semplificano la somministrazione insulinica e l'accuratezza del calcolo della dose. L'integrazione tecnologica fra CGM e CSII ha portato allo sviluppo di pompe insuliniche integrate con sensori (SAP) e ha gettato le basi per sistemi di dosaggio insulinico automatizzati (AID), che combinano la somministrazione automatizzata di insulina basale, con sistemi che erogano boli automatizzati di correzione, in base ai valori glicemici rilevati dai CGM in tempo reale (rtCGM).

È importante notare che queste tecnologie sono potenzialmente in grado di migliorare efficienza ed efficacia del clinico, fornendo dati critici in formati standardizzati, come il profilo glicemico ambulatoriale (AGP), che facilita un processo decisionale più rapido e meglio informato. L'integrazione e l'utilizzo efficace di queste tecnologie richiede un team multi-disciplinare di specialisti del diabete. Questi devono essere accuratamente addestrati sul funzionamento di tutti i dispositivi correnti, essere in grado di fornire educazione e addestramento alle persone che li utilizzano, e disporre degli strumenti necessari per consentire loro di accedere ai referti, nonché delle competenze necessarie per interpretare i dati e apportare le opportune modifiche al trattamento.

Scopo

Anche se la maggioranza degli individui che necessitano di insulina continuano a usare l'auto-monitoraggio glicemico (SMBG) e le iniezioni o le penne per insulina, l'efficacia di questi strumenti è potenziata da tecnologie più avanzate che forniscono dati più fruibili e maggiore comodità. Di conseguenza, dare raccomandazioni sull'utilizzo di SMBG e penne per insulina va oltre l'ambito di questa linea guida. Sicurezza ed efficacia delle tecnologie avanzate per il diabete sono state dimostrate da ampi studi randomizzati controllati (RCT) e da studi osservazionali retrospettivi e prospettici nel mondo reale. C'è però scarsa disponibilità di dati per utilizzare questi strumenti integrandoli nella pratica clinica.

Per questo motivo, l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE) ha sviluppato questa linea guida di pratica clinica per l'uso della tecnologia avanzata per il diabete in ambito clinico. Le raccomandazioni presentate affrontano argomenti chiave e quesiti rilevanti, per determinare le prove alla base di efficacia e sicurezza dei dispositivi, le metriche utilizzate per la valutazione della tecnologia per il diabete, e gli standard per i clinici e gli altri professionisti della salute per usare le tecnologie avanzate nella gestione delle persone con diabete. Con queste premesse, questa task force ritiene che la tecnologia avanzata per il diabete possa essere integrata efficacemente e con sicurezza nella cura dei diabetici, permettendo un approccio personalizzato a questa condizione clinica eterogenea e complessa. Queste raccomandazioni devono essere interpretate alla luce della costante evoluzione della tecnologia.

Limitazioni della letteratura

Nell'ambito della letteratura in continua espansione sulla tecnologia per il diabete, non sono disponibili evidenze che confrontino ogni tecnologia in ogni categoria con tutti i dispositivi disponibili, in parte perché il processo di sviluppo ha avuto una rapida evoluzione. Esistono molti studi di piccole dimensioni su popolazioni omogenee e di breve durata. Sono scarsi gli RCT ben disegnati e di potenza adeguata a valutare l'efficacia e gli obiettivi clinici. Molti RCT sono stati condotti con un disegno aperto con bias potenziali o con un disegno crossover, con le limitazioni conseguenti al fatto che l'ordine dei trattamenti influenza gli esiti. L'eterogeneità fra gli studi è significativa, non limitata solo alle differenze nel disegno sperimentale, ma anche all'età dei partecipanti o alla durata del diabete. Gran parte degli studi sono stati in qualche modo finanziati dall'industria, cosa che costituisce un'altra sfida per interpretare la letteratura sulla tecnologia avanzata per il diabete.

Riconoscendo questi limiti, la gradazione delle evidenze ha tenuto conto del disegno sperimentale e della potenziale generalizzabilità.

Metodi

Il Comitato AACE di supervisione sulle linee guida di pratica clinica e il Consiglio Direttivo AACE hanno identificato la necessità di questa linea guida sulla tecnologia avanzata per il diabete, hanno confermato l'esistenza di una vasta letteratura e hanno incaricato una task force di clinici dello sviluppo secondo il protocollo AACE del 2017 per la produzione standardizzata di linee guida di pratica clinica. (Appendice tabelle 1-4).

Un metodologo ha condotto una ricerca estensiva della letteratura su PubMed, usando le intestazioni MeSH, le descrizioni dei campi e termini di testo libero, per identificare tutti i possibili studi sull'uomo, che rispondevano ai criteri di

inclusione, pubblicati in inglese tra il 1° gennaio 2012 e il 1° febbraio 2021 (Appendice tabella 5). La definizione di un periodo di tempo specifico in un campo in così rapida evoluzione ha rappresentato una sfida, dipendente dal fatto che gli studi precedenti avevano sicuramente utilizzato dispositivi differenti rispetto a quelli di impiego corrente nell'assistenza clinica. Abbiamo ritenuto che la scelta dell'ultima decade rappresentasse un compromesso accettabile fra la necessità di valutare le tecnologie di uso corrente e gli studi fondamentali alla base del loro sviluppo. Sono state poi riviste le bibliografie degli articoli selezionati, per assicurare che tutti i lavori potenzialmente rilevanti fossero inclusi. La ricerca della letteratura e la verifica delle bibliografie degli articoli originali e delle revisioni hanno prodotto 2478 studi, da cui sono state selezionate 357 citazioni (343 articoli e 14 link), a sostegno delle raccomandazioni di questa linea guida e delle informazioni di contestualizzazione.

Almeno due membri della task force hanno valutato titolo e riassunto degli articoli selezionati per ogni argomento e hanno di conseguenza proposto di includere o escludere ciascun articolo, dando il rationale per l'esclusione. I casi di disaccordo tra i revisori riguardo all'inclusione sono stati risolti per consenso con i coordinatori. Attraverso questo processo, gli autori hanno condotto una valutazione approfondita delle evidenze sull'intero ambito della letteratura disponibile, per determinare quali studi fornissero il miglior supporto per ciascuna raccomandazione.

Il metodologo e il personale AACE hanno definito il tipo di studio e attribuito il livello di evidenza agli studi selezionati secondo la metodologia consolidata AACE (Appendice tabella 1) e hanno estratto i dati dal testo di ogni articolo, riportando in una tabella strutturata autori, titolo, citazione, disegno sperimentale, popolazione studiata, controlli/ gruppo di confronto, intervento, esiti e limiti. Il metodologo e il personale hanno assegnato un punteggio alla qualità di ogni articolo, che ha costituito la base per assegnare la sicurezza delle prove aggregate e la forza dell'evidenza a ciascuna raccomandazione (Appendice Tabelle 2-3). Per alcuni aspetti relativi alla pratica clinica della tecnologia avanzata per il diabete le evidenze sono scarse. Nel caso la task force ritenesse necessario fornire indicazioni nonostante la mancanza di letteratura a sostegno, le raccomandazioni sono state formulate sulla base dell'opinione degli esperti e del consenso tra i membri della task force riguardo a esperienza, conoscenza e giudizio. Il grado complessivo assegnato a ciascuna raccomandazione poteva poi essere modificato in relazione a fattori predefiniti e soggettivi (Appendice tabella 4). Il grado delle raccomandazioni e la forza delle evidenze sono stati poi discussi fra tutti i membri della task force fino a raggiungere un consenso definitivo. I coordinatori della task force hanno supervisionato il processo di sviluppo.

Questa linea guida è stata costruita sulla base di quesiti clinici a cui sono state fornite risposte in forma di raccomandazioni. I membri della task force hanno sviluppato le risposte a specifici quesiti clinici, che sono state integrate nel documento finale e discusse per arrivare a un consenso unanime su ogni raccomandazione. I descrittori semantici "deve", "dovrebbe" e "può" si correlano generalmente, anche se non esclusivamente, con le raccomandazioni, rispettivamente, di grado A (forte), B (intermedio) e C (debole); secondo il protocollo AACE, ogni descrittore semantico può essere usato con una raccomandazione di grado D (assenza di evidenze conclusive e/o opinione di esperti). I scostamenti da questa mappa concettuale prevedono ulteriori processi decisionali basati sull'esperienza clinica.

AACE ha seguito un processo di sviluppo basato su una metodologia rigorosa, per raccogliere sistematicamente, valutare obiettivamente e riassumere in modo chiaro la letteratura scientifica disponibile, allo scopo di rilasciare raccomandazioni per la pratica clinica affidabili riguardanti la tecnologia avanzata per il diabete.

Tabella 1**Riassunto delle raccomandazioni**

Q = quesito; R = raccomandazione

Quesito 1: Quali metriche glicemiche usare nella pratica clinica per valutare lo stato glicemico?**Q 1.1 Quali sono le metriche prioritarie per il processo decisionale clinico relativo all'uso della tecnologia per il diabete?**

R 1.1.1 Usare obiettivi clinici consolidati per individualizzare gli obiettivi glicemici e adattare la terapia in base alle condizioni individuali: stato di salute generale, condizioni mediche concomitanti (p.e., gravidanza, fragilità) e rischio di ipoglicemia.

In tutte le persone con diabete:

- Numero di giorni di utilizzo attivo del CGM: 14 giorni preferenzialmente;
- Percentuale di dati disponibili derivanti dall'utilizzo attivo del CGM: > 70% dei dati di 14 giorni;
- Glicemia media: individualizzata in relazione agli obiettivi;
- Indicatore di gestione glicemico (GMI): individualizzato in relazione agli obiettivi;
- Variabilità glicemica, coefficiente di variazione: ≤ 36%.

Nelle persone con diabete di tipo 1 (DMT1)/diabete di tipo 2 (DMT2):

- Percentuale di tempo nel range (%TIR) 70-180 mg/dL: > 70%;
- Percentuale di tempo sotto il range (%TBR) < 70 mg/dL: < 4%;
- %TBR < 54 mg/dL: < 1%;
- Percentuale di tempo sopra il range (%TAR) > 180 mg/dL: < 25%;
- %TAR > 250 mg/dL: < 5%.

Negli anziani e nelle persone con DMT1 o DMT2 ad alto rischio:

- %TIR 70-180 mg/dL: > 50%;
- %TBR < 70 mg/dL: < 1%;
- %TBR < 54 mg/dL: ~ 0%;
- %TAR > 250 mg/dL: < 10%.

Nel DMT1 in gravidanza:

- %TIR 63-140 mg/dL: > 70%;
- %TBR < 63 mg/dL: < 4%;
- %TBR < 54 mg/dL: < 1%;
- %TAR > 140 mg/dL: < 25%.

Grado C; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 2.

R 1.1.2 Usare due metriche, %TIR e %TBR, come punto di partenza per valutare la qualità del controllo glicemico e come base per gli aggiustamenti terapeutici, con l'obiettivo prioritario di ridurre il TBR quando le percentuali di valori del CGM sotto 54 mg/dL o sotto 70 mg/dL sono vicine o superiori all'obiettivo.

Grado B; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 1.

Quesito 2: Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso delle tecnologie per il diabete?**Tecnologie per il monitoraggio glicemico****Q 2.1 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'utilizzo routinario del monitoraggio glicemico continuo?**

R 2.1.1 Il CGM è fortemente raccomandato per tutte le persone con diabete trattate con terapia insulinica intensiva (definita come almeno 3 iniezioni/die di insulina o utilizzo di pompa insulinica).

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1.

R 2.1.2 Si raccomanda l'SMBG strutturato negli individui in terapia insulinica in cui il CGM ha avuto successo limitato o che non sono capaci di utilizzarlo o non lo vogliono usare.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1.

R 2.1.3 Il CGM è raccomandato per tutti i soggetti con ipoglicemia problematica (frequente/grave, notturna, non percepita).

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

R 2.1.4 Il CGM è raccomandato per i bambini e gli adolescenti con DMT1.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

R 2.1.5 Il CGM è raccomandato nelle donne in gravidanza con DMT1 o DMT2, trattate con terapia insulinica intensiva.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

R 2.1.6 Il CGM è raccomandato nelle donne con diabete mellito gestazionale (GDM) in terapia insulinica.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

R 2.1.7 Il CGM può essere raccomandato nelle donne con GDM non in terapia insulinica.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

R 2.1.8 Il CGM può essere raccomandato negli individui con DMT2 trattati con terapia insulinica meno intensiva.

Grado B; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 1.

Q 2.2 Qual è un approccio efficiente all'interpretazione dei dati del monitoraggio glicemico continuo?

R 2.2.1 Nelle persone con diabete si può utilizzare il profilo glicemico ambulatoriale (AGP) per valutare lo stato glicemico.

Grado B; forza dell'evidenza bassa; BEL 1.

R 2.2.2 Nell'utilizzo dell'AGP, si raccomanda un approccio sistematico all'interpretazione dei dati del CGM:

1. controlla lo stato glicemico complessivo (p.e., GMI, glicemia media);
2. controlla le statistiche di TBR, TIR e TAR, focalizzando l'attenzione per prima cosa sull'ipoglicemia (TBR). Se le statistiche del TBR sono sopra il cut-off per lo scenario clinico (cioè, nella maggior parte dei casi di DMT1 > 4% < 70 mg/dL o > 1% < 54 mg/dL), la visita deve concentrarsi su questo aspetto. Altrimenti, passa alle statistiche del TIR e del TAR;
3. controlla il profilo glicemico delle 24 ore per riconoscere momento e dimensioni del problema identificato;
4. controlla lo schema di trattamento, aggiustandolo se necessario.

Grado B; forza dell'evidenza bassa; BEL 1.

Q 2.3 Quando preferire un metodo di monitoraggio glicemico continuo (CGM in tempo reale o a scansione intermittente) rispetto all'altro?

R 2.3.1 Il monitoraggio glicemico continuo in tempo reale (rtCGM) dovrebbe essere raccomandato rispetto a quello con scansione intermittente (isCGM) nelle persone con diabete e ipoglicemia problematica (frequente/grave, o notturna, o non avvertita), che necessitano di allarmi semplici o predittivi; è però necessario considerare anche lo stile di vita e altri fattori.

Grado B; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 1.

R 2.3.2 L'isCGM dovrebbe essere considerato nelle persone con diabete in cui si verifica almeno una delle seguenti condizioni:

- nuova diagnosi di DMT2;
- trattamento con terapie non a rischio di ipoglicemia;
- motivazione a verificare le letture del dispositivo parecchie volte al giorno;
- a basso rischio di ipoglicemia, ma che vogliono più dati di quelli forniti dall'SMBG.

Grado D; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4.

Q 2.4 Quando considerare il monitoraggio glicemico continuo diagnostico/professionale?

R 2.4.1 Il CGM diagnostico/professionale dovrebbe essere usato nella gestione delle persone con diabete in cui si verifica almeno una delle seguenti condizioni:

- nuova diagnosi di diabete mellito;
- non utilizzo di CGM;
- possibile ipoglicemia problematica, ma senza accesso a CGM personale;
- con DMT2 trattato con terapie non insuliniche, che trarrebbero beneficio dall'utilizzo saltuario del CGM a scopo educativo;
- a cui piacerebbe imparare di più sul CGM prima di impegnarsi nel suo uso quotidiano.

NB: chi usa il CGM diagnostico/professionale "mascherato" o "cieco", deve continuare a usare l'SMBG come ausilio per l'auto-cura quotidiana del diabete.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

Q 2.5 Quando considerare l'utilizzo intermittente/occasionale del monitoraggio glicemico continuo?

R 2.5.1 Il CGM intermittente/occasionale può essere raccomandato per la gestione delle persone con diabete riluttanti o incapaci a impegnarsi nell'uso routinario del CGM.

Grado C; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

Tecnologie per la somministrazione insulinica**Q 2.6 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una penna connessa?**

R 2.6.1 Le penne connesse possono essere raccomandate a tutte le persone con diabete trattate con insulina in modo intensivo (≥ 3 iniezioni giornaliere), che non utilizzano una pompa insulinica, nelle quali la valutazione del dosaggio insulinico può essere d'aiuto sia al paziente che al clinico per ottimizzare meglio il regime insulinico ed evitare la sovrapposizione di dosi di insulina rapida che potrebbe portare a ipoglicemia.

Grado C; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2.

Q 2.7 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una pompa insulinica senza monitoraggio glicemico continuo?

R 2.7.1 Si potrebbe usare una pompa insulinica senza CGM per trattare una persona con diabete che sta raggiungendo gli obiettivi glicemici con TBR minimo, che riferisce episodi non frequenti di ipoglicemia sintomatica, e che usa regolarmente il SMBG (almeno 4 volte al giorno se DMT1).

Grado B; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

Q 2.8 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una pompa insulinica con monitoraggio glicemico continuo (dispositivi separati o accoppiati)?

R 2.8.1 La pompa insulinica con CGM o SAP è raccomandata in tutte le persone con diabete in terapia insulinica intensiva che preferiscono non usare sistemi automatizzati di sospensione dell'infusione di insulina o che non vi hanno accesso.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

Q 2.9 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di tecnologie più avanzate di infusione insulinica: sospensione per ipoglicemia, sospensione per ipoglicemia prevista, o ansa chiusa ibrida?

R 2.9.1 Il dispositivo con sospensione per ipoglicemia (LGS) è fortemente raccomandato per tutte le persone con DMT1 per ridurre gravità e durata dell'ipoglicemia, mentre il dispositivo con sospensione per ipoglicemia prevista (PLGS) è fortemente raccomandato per tutte le persone con DMT1 per mitigare l'ipoglicemia. Entrambi i sistemi non portano ad aumento della glicemia media, mentre aumentano la confidenza e la fiducia nella tecnologia, garantiscono maggiore flessibilità intorno ai pasti, e riducono la sofferenza legata al diabete sia dei diretti interessati che di chi li assiste. Perciò questa modalità di somministrazione dell'insulina dovrebbe essere considerata per tutte le persone con ipoglicemie frequenti o inavvertite, o che per paura dell'ipoglicemia hanno frequenti episodi di iperglicemia.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1.

R 2.9.2 I sistemi AID sono fortemente raccomandati per tutte le persone con DMT1, dato che si è dimostrato un aumento del TIR con il loro uso, specialmente nel periodo notturno, senza aumentato rischio di ipoglicemia. Visto il miglioramento del TIR e la riduzione dell'iperglicemia con AID, questo metodo di somministrazione dell'insulina è da preferire rispetto ad altre modalità. Questi sistemi AID dovrebbero essere considerati nelle persone con diabete con glicemia subottimale, significativa variabilità glicemica, ipoglicemia inavvertita, o che consentono l'iperglicemia per paura dell'ipoglicemia.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1.

Q 2.10 In quali ambiti o situazioni speciali è vantaggioso l'utilizzo delle tecnologie per il diabete?

R 2.10.1 Nei diabetici bisogna considerare la prosecuzione dell'utilizzo del CGM e/o del CSII (pompa insulinica, SAP, LGS/PLGS) durante il ricovero ospedaliero se non hanno decadimento cognitivo, e idealmente se è presente un familiare istruito sull'uso di questi dispositivi o un team ospedaliero specializzato disponibile per consulenza e supporto.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

R 2.10.2 Nei diabetici ≥ 65 anni che necessitano di insulina, il rtCGM è raccomandato per ottenere un miglior controllo glicemico, ridurre gli episodi di ipoglicemia grave e migliorare la QoL; è però necessario individualizzare gli obiettivi glicemici per l'aumento delle comorbidità e la ridotta capacità di rilevare e contro-regolare l'ipoglicemia grave tipica di questa popolazione.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

R 2.10.3 Nelle persone con diabete il CGM dovrebbe essere prescritto come modalità di rilevamento della glicemia prima, durante e dopo l'esercizio, per monitorare la risposta glicemica all'esercizio e per aiutare a controllare l'apporto di insulina e il consumo di carboidrati, allo scopo di evitare ipoglicemia e iperglicemia. Quando questa tecnologia viene utilizzata come parte dei sistemi AID, può ridurre le escursioni glicemiche durante l'esercizio.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

Q 2.11 Qual è il ruolo della telemedicina nell'implementazione e nell'utilizzo della tecnologia per il diabete?

R 2.11.1 È fortemente raccomandato l'utilizzo della telemedicina, comprese telefonate periodiche, interazioni online via smartphone e supervisione periodica da parte di professionisti sanitari, nella gestione delle persone con diabete, nella loro educazione riguardo alla malattia, nel controllo da remoto dei valori del monitoraggio glicemico e degli schemi terapeutici insulinici per un eventuale aggiustamento, e per migliorare il controllo e gli esiti della malattia con un miglior coinvolgimento.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

Q 2.12 Sono utili le applicazioni per smartphone nella gestione del diabete?

R 2.12.1 Nelle persone con diabete dovrebbero essere raccomandate applicazioni per smartphone validate clinicamente per insegnare/rinforzare le abilità di auto-gestione del diabete, incoraggiare l'impegno (p.e. l'allenamento) e supportare/incoraggiare i comportamenti salutari (istruzioni per un'alimentazione sana, monitoraggio dell'esercizio fisico).

Grado B; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1.

Quesito 3: Ci sono problemi di sicurezza con l'utilizzo delle tecnologie per il diabete?**Q 3.1 Quali problemi di sicurezza comporta l'uso del monitoraggio glicemico continuo?**

R 3.1.1 Utilizzando il CGM, il clinico deve compiere ogni sforzo ragionevole per essere sicuro che il diabetico non ingerisca inavvertitamente una sostanza o un farmaco potenzialmente in grado di interferire con le letture del CGM, portando a informazioni false o ingannevoli. Bisogna inoltre rendere cosciente il diabetico del rischio teorico dell'interferenza delle radiazioni sulle tecnologie per il diabete.

Grado C; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 3.

R 3.1.2 I diabetici i cui dati glicemici vengono monitorati da remoto da una terza persona (coniuge, figlio di genitore anziano diabetico, genitore di bambino diabetico) dovrebbero essere allertati riguardo al possibile rischio di interruzione della trasmissione dei dati per malfunzionamento dei server. Sono necessari piani d'emergenza per il passaggio a SMBG o per comunicare i dati del CGM in altro modo, fino al ripristino del collegamento.

Grado D; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4.

Q 3.2 Quali problemi di sicurezza comporta l'uso dei dispositivi di somministrazione dell'insulina?

R 3.2.1 Tutti i diabetici che usano una qualche tecnologia di somministrazione dell'insulina devono ricevere un addestramento completo riguardante l'uso e la manutenzione del dispositivo.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2.

R 3.2.2 Per diminuire la frequenza delle ipoglicemie e delle gravi iperglicemie post-prandiali, se non si utilizza una pompa per insulina, è fortemente raccomandato l'utilizzo di calcolatori di bolo insulinico per smartphone approvati da FDA e clinicamente validati.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1.

R 3.2.3 I clinici devono assicurarsi che i diabetici che usano una tecnologia per la somministrazione dell'insulina siano a conoscenza della frequenza e del rischio relativo di malfunzionamento della pompa, ricevano istruzioni per riconoscere i segni di malfunzionamento, sappiano chi contattare in caso di malfunzionamento, e abbiano un piano definito per tale emergenza (p.e., penne da insulina).

Grado A; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 2.

Q 3.3 Quali problemi di sicurezza comporta l'uso dei dispositivi integrati di trattamento delle persone con diabete?

R 3.3.1 Le persone con diabete che usano dispositivi integrati dovrebbero ricevere la formazione necessaria per l'uso dei loro dispositivi, in maniera che siano utilizzati in modo sicuro e corretto secondo le istruzioni del produttore.

Grado A; forza dell'evidenza bassa-intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2.

Q 3.4 I sistemi open-source di dosaggio automatizzato dell'insulina, attualmente non approvati da FDA, sono sicuri ed efficaci nella gestione delle persone con diabete mellito?

R 3.4.1 I clinici dovrebbero mettere in guardia i diabetici che usano sistemi fai-da-te che questi dispositivi non hanno superato i rigorosi processi di approvazione FDA, per verificarne sicurezza ed efficacia.

Grado B; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4.

Q 3.5 Quali sono i criteri per sospendere l'uso delle pompe per insulina nelle persone con diabete?

R 3.5.1 Il clinico dovrebbe fortemente considerare la sospensione della modalità di somministrazione dell'insulina tramite pompa nel caso in cui il soggetto fosse incapace di utilizzarla efficacemente e con sicurezza o esprimesse questa preferenza.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1.

Quesito 4: Come implementare nella pratica clinica l'uso delle tecnologie per il diabete?**Q 4.1 Chi dovrebbe prescrivere/istruire/supervisionare l'implementazione delle tecnologie per il diabete?**

R 4.1.1 L'avvio e l'uso della tecnologia per il diabete dovrebbero essere implementati da professionisti sanitari che sono addestrati, interessati ed esperti nel prescrivere e guidare l'uso di questi dispositivi. I clinici dovrebbero avere a disposizione un'infrastruttura di supporto per i bisogni dei diabetici che usano questa tecnologia.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 1.

Q 4.2 Come devono essere strutturati i programmi di educazione dei pazienti?

R4.2.1 L'addestramento dei diabetici dovrebbe utilizzare un programma strutturato integrato, che copra tutti gli aspetti dell'utilizzo sicuro ed efficace delle tecnologie per il diabete.

Grado C; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 2.

R 4.2.2 Gli specialisti del programma di educazione e supporto all'auto-gestione del diabete dovrebbero valutare la base di conoscenze, revisionare i dati con la persona con diabete e fornire feed-back individualizzati per l'avvio della terapia, gli aggiustamenti e/o le modifiche comportamentali necessarie per favorire il raggiungimento degli obiettivi glicemici individualizzati.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia-alta/opinione degli esperti della task force; BEL 1.

Panoramica sulla tecnologia avanzata per il diabete

Monitoraggio glicemico continuo

Il CGM sta affermandosi come standard di cura per i diabetici trattati con terapia insulinica intensiva.²⁻⁸ I sistemi per CGM misurano in modo continuo le concentrazioni di glucosio nel fluido interstiziale, che si correlano con i livelli glicemici.⁹ Anche se l'imprecisione dei primi sistemi CGM obbligava i pazienti a usare anche il SMBG per confermare i valori prima di fare aggiustamenti terapeutici, i sistemi odierni hanno raggiunto ormai un livello di accuratezza comparabile a quello dell'SMBG.¹⁰ La maggior parte degli attuali sistemi per CGM è ora approvata per l'uso come strumento per consentire il dosaggio di insulina senza necessità di test di conferma della glicemia capillare.

Monitoraggio glicemico continuo personale

A differenza dell'SMBG, che dà una misurazione del glucosio statica e puntiforme, gli attuali dispositivi forniscono anche una visualizzazione in formati numerici e grafici, che riportano il valore di glucosio attuale e la sua tendenza, con relative frecce che indicano direzione e velocità di modifica. La ricezione di allarmi sulle variazioni glicemiche prima del momento in cui il paziente avrebbe potuto decidere di controllare l'SMBG, consente di rispondere più tempestivamente: le conseguenti decisioni informate sul dosaggio insulinico e su altri aspetti dell'auto-gestione quotidiana permettono quindi di attenuare o prevenire gli eventi glicemici acuti. Il dispositivo consente di visualizzare (sullo schermo/ricevitore o su una applicazione per smartphone) dati seriatati, che possono essere scaricati per un'analisi retrospettiva, come quelli raccolti con l'SMBG; la differenza è che la quantità di dati raccolta è infinitamente più grande. La maggior parte degli attuali dispositivi per CGM dispone anche di allarmi e modalità di segnalazione attiva, di importanza critica per gli individui con ipoglicemia problematica (frequente, grave o scarsamente percepita).^{11,12} I soggetti con rischio ipoglicemico minore possono scegliere dispositivi senza allarmi o possono disattivarli. Come sicurezza aggiuntiva, gli attuali sistemi per CGM offrono infine la possibilità di condividere i dati da remoto con medici, assistenti, familiari e amici.

Sono attualmente disponibili due tipi di tecnologia per CGM per uso personale: rtCGM e isCGM, solitamente chiamato "flash" CGM. I sistemi rtCGM trasmettono automaticamente i dati al ricevitore e/o allo smartphone del diabetico, mentre i sistemi isCGM richiedono che il paziente avvicini il ricevitore o lo smartphone al sensore, per attivare la visualizzazione del dato glicemico corrente e della serie di quelli precedenti. Fino a poco tempo fa, la differenza fondamentale fra queste tecnologie era l'ulteriore misura di sicurezza data dalla presenza di allarmi attivi, che possono avvertire il diabetico del rischio immediato o imminente di eventi ipo- o iperglicemici. I nuovi sistemi isCGM offrono l'opzione di allarmi che avvertono l'utilizzatore quando i valori glicemici superano una soglia programmata (al di sotto o al di sopra di un certo valore), ma all'attuale stadio di sviluppo non sono in grado di dare la previsione del superamento di una soglia (alta o bassa). Sia rtCGM che isCGM sono disponibili come dispositivi autonomi, ma per ora solo i primi possono essere accoppiati a sistemi SAP o AID.

È importante prendere in considerazione e affrontare le aspettative del diabetico e di chi l'aiuta nella cura della malattia. È fondamentale che il paziente capisca cosa si può fare con i sistemi per CGM. Per esempio, il fatto che il CGM fornisca dati non vuol dire che automaticamente la somministrazione di insulina venga modificata, a meno che il CGM non sia utilizzato nell'ambito di un sistema integrato (vedi sotto). Inoltre, è fondamentale capire la necessità di verificare la glicemia. Anche se la maggior parte dei sistemi attuali non richiede più la calibrazione, è necessario che il

diabetico sappia che a volte è necessario misurare la glicemia pungendo il dito. Se si esauriscono le scorte di sensori o il sensore non dura per il tempo previsto o i sintomi non corrispondono alle letture del sensore, è prudente confermare il valore glicemico pungendo il dito. Dato che non tutti i diabetici sono disponibili a inserire l'utilizzo del CGM nella loro routine quotidiana, i clinici possono proporre loro un uso intermittente del dispositivo, che consenta di iniziare a provarne l'utilizzo e di rendersi conto della quantità di dati che se ne possono ricavare. Un'altra possibilità è l'utilizzo del CGM diagnostico/ professionale/cieco.

Monitoraggio glicemico continuo diagnostico/professionale/cieco

Il CGM diagnostico/professionale/cieco viene acquistato dal medico, che lo dà in uso al paziente per brevi periodi. Questa versione del CGM può raccogliere dati in cieco, se l'utilizzatore non li vede e vengono solo valutati a posteriori, ma con alcuni sistemi è anche possibile la visualizzazione dei dati in tempo reale. Questi sistemi professionali possono raccogliere i dati per 7-14 giorni, consentendo quindi di valutare l'efficacia dei trattamenti in corso. Con la visualizzazione aperta, il paziente può valutare l'andamento glicemico in tempo reale. Il clinico può poi utilizzare i dati (indipendentemente dal fatto che siano stati raccolti in cieco o in aperto) per valutare lo stato glicemico corrente e la sua variabilità, discuterne con l'interessato, fare formazione su particolari aspetti della gestione del diabete, e decidere come ottimizzare il trattamento, con modifiche comportamentali o aggiustamenti degli schemi terapeutici (farmaci e dosi), per ottenere valori glicemici più aderenti agli obiettivi.¹³ Il CGM diagnostico/professionale può aiutare il diabetico a familiarizzarsi con l'uso del dispositivo e portarlo poi alla scelta del CGM personale.

Sistemi di somministrazione dell'insulina

Penne connesse

Un recente sviluppo della tecnologia di iniezione dell'insulina è la penna "smart", che tiene traccia automaticamente del dosaggio di insulina e dà un supporto decisionale sulla dose da iniettare tramite un calcolatore di bolo.

Le penne connesse, divenute disponibili recentemente, danno dati oggettivi sulla somministrazione di insulina e possono essere combinate con SMBG o CGM per una miglior comprensione dei modelli di utilizzo di insulina. È importante sottolineare che queste penne sono in grado di distinguere tra dose iniziale e dose terapeutica, consentendo così il monitoraggio accurato dell'insulina attiva. Inoltre, le penne smart hanno la possibilità di fornire allarmi se la dose di insulina (sia gli analoghi rapidi che la basale) non viene iniettata in un arco di tempo definito. Questa caratteristica è particolarmente importante per evitare che il coinvolgimento non adeguato del soggetto nel suo trattamento porti a esiti glicemici sfavorevoli.¹⁴ Inoltre, queste penne forniscono dati integrati (riguardanti insulina, glucosio e carboidrati/pasti), che possono essere trasmessi al team di cura. Alcune penne smart dispongono di una funzione di memoria, che può richiamare la quantità delle dosi di insulina e il momento di somministrazione, sia retrospettivamente che in tempo reale.

Pompe insuliniche

L'uso delle pompe per CSII ha portato al miglioramento della qualità delle cure per la popolazione con DMT1 in termini di riduzione di emoglobina A1c (HbA1c) e frequenza e gravità delle ipoglicemie. Le pompe insuliniche sono comode nel caso si debbano usare boli multipli giornalieri senza dover dare iniezioni separate. Le continue innovazioni

nella tecnologia per CSII hanno portato allo sviluppo di una gamma diversificata di prodotti, che vanno da dispositivi simili a cerotti monouso a sofisticate pompe con funzionalità avanzate per automatizzare il dosaggio dell'insulina.

Pompe convenzionali

I sistemi di infusione insulinica convenzionali permettono al diabetico di programmare tassi precisi di insulina basale, con erogazione di dosi di insulina pre-impostate ora per ora, che possono variare durante il giorno e la notte. Altre caratteristiche possono includere calcolatori di bolo che utilizzano i dati del livello corrente di glicemia e i grammi di carboidrati assunti (da inserire manualmente), l'insulina residua al momento e i parametri insulinici individuali (ad es. il rapporto insulina/carboidrati, il fattore di sensibilità all'insulina, gli obiettivi glicemici). Tutti i sistemi erogano insulina tramite un catetere sottocutaneo, di plastica o di acciaio, ma mentre in alcuni sistemi convenzionali l'apparato di infusione è collegato a queste cannule, altri sono pompe adesive senza catetere, che contengono l'insulina in un serbatoio collocato direttamente sulla pelle. Il sistema indossabile V-Go (Zealand Pharma US, Inc.) richiede la sostituzione ogni 24 ore, eroga una velocità basale pre-impostata di insulina e richiede all'utente l'erogazione manuale dei boli prima dei pasti.

Infusione sottocutanea continua di insulina con monitoraggio glicemico continuo

Nell'ultima decade, i produttori hanno integrato il CGM nei sistemi tecnologici di infusione con un ampio spettro di dispositivi, da sistemi SAP a LGS e PLGS a sistemi ibridi ad ansa chiusa (HCL), noti come sistemi AID. Con i sistemi SAP, i valori del CGM sono trasmessi alla pompa, ma non modificano il dosaggio dell'insulina.

Il sistema LGS ha rappresentato la prima tecnologia in grado di consentire modificazioni della somministrazione di insulina in relazione ai valori glicemici rilevati dal sensore. I sistemi PLGS sono un'ulteriore evoluzione, in grado di interrompere la somministrazione basale di insulina in previsione di un'ipoglicemia (e non solo al superamento di una soglia predefinita).

Gli avanzamenti tecnologici hanno portato allo sviluppo dei sistemi AID, che hanno la capacità aggiuntiva di incrementare la somministrazione basale di insulina in caso di iperglicemia, oltre che di sospendere l'infusione per mitigare l'ipoglicemia. Inoltre, alcuni sistemi AID hanno algoritmi per la correzione automatizzata delle dosi. I sistemi AID attualmente disponibili sono considerati dispositivi HCL, perché bisogna preavvertire dell'arrivo del pasto inserendo il suo contenuto di carboidrati per agevolare la somministrazione del bolo insulinico. Questi sistemi aumentano il TIR delle persone con diabete, minimizzando il TBR e la necessità di trattare l'ipoglicemia. Il beneficio più consistente di questi sistemi è nel periodo notturno, vista la variazione di somministrazione dell'insulina in base ai corrispondenti dati glicemici del sensore. L'obiettivo finale è quello di arrivare alla chiusura completa dell'ansa, in cui l'utilizzatore non dovrà più preavvertire dell'arrivo del pasto o immettere i dati relativi all'assunzione di carboidrati. Questo potrà essere ottenuto con un sistema di erogazione di sola insulina oppure con un sistema a erogazione doppia, che combina la somministrazione di insulina con quella di un altro ormone, glucagone o pramlintide. Inoltre, l'arrivo di dati da dispositivi indossabili, in grado di fornire segnali biologici che stimolano la somministrazione di insulina, potrà consentire anche una gestione più sofisticata dell'attività fisica.

Tecnologie di telemedicina

La telemedicina è potenzialmente in grado di migliorare la qualità delle cure per il diabete, aumentando l'accesso alle cure per gli individui non in grado di accedere alle visite ambulatoriali o che vivono in aree geografiche dove l'accesso all'assistenza è limitato. La possibilità di interagire da remoto con i clinici, attraverso smartphone e altri dispositivi di comunicazione, aumenta in modo significativo l'accesso dei diabetici alle cure cliniche, ai programmi di addestramento e sostegno e ai gruppi di supporto online.

L'utilizzo delle tecnologie per la telemedicina è iniziato negli anni '60, ma l'adozione di queste tecnologie in campo diabetologico è stata lenta, per la mancanza di rimborsabilità e le restrizioni normative. L'integrazione della telemedicina nella clinica è diventata rapida nel 2020, vista la diffusione della pandemia da SARS-CoV-2 iniziata nel 2019 (malattia da coronavirus 2019 [COVID-19]). La telemedicina ha giocato un ruolo essenziale per proteggere i diabetici e il personale sanitario nell'era del COVID-19, ma non è chiaro come questi servizi potranno essere utilizzati nell'era post-COVID-19 e come cambieranno le strategie di fornitura e rimborso per i pazienti stabilizzati.

Applicazioni per smartphone

La rapida crescita delle tecnologie per la comunicazione digitale ha portato allo sviluppo di un'ampia offerta di applicazioni per smartphone per i diabetici, soprattutto nei settori delle abilità di auto-gestione, delle modifiche dello stile di vita e delle motivazioni per l'aderenza alla terapia. Un rapporto del 2017 aveva identificato 346 applicazioni per smartphone specificamente indirizzate all'auto-gestione del diabete e disponibili nei negozi online.¹⁵

La maggioranza di queste applicazioni fornisce semplici ausili per la gestione quotidiana del diabete (per esempio, diario glicemico, assistenza nella conta dei carboidrati, monitoraggio dell'esercizio fisico, alimentazione sana, calcolo del dosaggio insulinico), mentre altri fanno da mediatori tra l'utente e le grandi organizzazioni sanitarie professionali che forniscono istruzione, addestramento e consulenza clinica a distanza. Le applicazioni per il diabete hanno un enorme potenziale, dato che più di 5.2 miliardi di persone a livello mondiale utilizzano gli smartphone¹⁶ e circa 0.5 miliardi di queste già usa applicazioni per dieta, attività fisica e gestione di malattie croniche.¹⁷

Razionale per il raggiungimento di una gestione glicemica ottimale

Impatto clinico

Ampli studi clinici hanno dimostrato che raggiungere e mantenere una glicemia quasi normale riduce l'incidenza e la progressione delle complicanze correlate al diabete.¹⁸⁻²¹ Una quota importante di pazienti però non raggiunge gli obiettivi glicemici,²²⁻²⁴ con conseguente aumento delle complicanze acute e croniche e dei costi associati.²⁵

Dati del registro statunitense DMT1 Exchange hanno dimostrato che solo il 17% e il 21%, rispettivamente, dei giovani e degli adulti in una coorte di 22697 soggetti raggiungevano gli obiettivi glicemici, nonostante l'aumentata penetranza della tecnologia, compreso l'aumentato uso del CGM.²⁶ Una proporzione simile di HbA1c < 7% (~20%) è stata rilevata da uno studio retrospettivo osservazionale in una coorte di oltre 30000 persone con DMT1, valutata attraverso i database delle cartelle cliniche elettroniche.²⁷ Stratificando per controllo glicemico, quelli con HbA1c = 9% avevano il tasso maggiore di ipoglicemia grave e di cheto-acidosi diabetica (DKA), come pure la maggiore prevalenza di neuropatia e nefropatia.²⁷ Il buonsenso ha sempre suggerito di evitare l'ipoglicemia per paura del suo impatto sul cervello in via di

sviluppo, ma studi recenti hanno evidenziato che anche l'iperglicemia ha un potenziale impatto dannoso sullo sviluppo neurologico, sia strutturale che funzionale, rispetto ai controlli sani di pari età.²⁸⁻³⁰ Nonostante da più di un quarto di secolo sia noto che il raggiungimento degli obiettivi glicemici consente di evitare le complicanze, questo traguardo rimane irraggiungibile per la maggior parte dei diabetici.

L'ipoglicemia grave è una complicanza acuta comune nel diabete insulino-trattato, e parecchi individui con tale condizione non riescono a raggiungere i loro obiettivi glicemici senza incorrere in ipoglicemie frequenti e/o gravi. L'ipoglicemia grave non è definita da una specifica soglia glicemica, ma da un alterato funzionamento mentale e/o fisico, che richiede assistenza esterna per essere superato.³¹ Come riportato nell'ampio sondaggio prospettico DIALOG (N = 3743), l'85.3% e il 43.6% dei partecipanti con DMT1 e DMT2 insulino-trattato, rispettivamente, riferivano almeno un episodio ipoglicemico al mese, che era grave nel 13.4% e nel 6.4% dei casi, rispettivamente.³² Un'analisi retrospettiva in una popolazione con DMT1 (N = 206) riportava un tasso di incidenza dell'ipoglicemia grave di 0.49 eventi/paziente-anno, con tassi maggiori negli individui con pregressa ipoglicemia grave (3.71), neuropatia (4.16) e durata del diabete > 20 anni.³³

Oltre agli effetti immediati dell'ipoglicemia grave, studi recenti tra i pazienti con DMT2 insulino-trattato con glicemia subottimale hanno mostrato una forte associazione tra l'ipoglicemia grave e il rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori.³⁴⁻³⁶ Nel recente studio LEADER, gli individui con ipoglicemia grave avevano maggiore probabilità di andare incontro a eventi avversi cardiovascolari maggiori e morte (per cause cardio-vascolari e per tutte le cause), con un rischio ancora maggiore poco dopo l'ipoglicemia.³⁶ Episodi frequenti di ipoglicemia nel diabete insulino-trattato possono portare allo sviluppo di ridotta percezione dell'ipoglicemia, che a sua volta aumenta significativamente il rischio di ipoglicemia grave recidivante.^{37,38} Circa il 25% dei bambini/adolescenti e degli adulti con DMT1 ha ridotta percezione dell'ipoglicemia.³⁹⁻⁴¹ I primi studi monocentrici nel DMT2 insulino-trattato hanno mostrato un'ampia variabilità nella prevalenza di ridotta percezione dell'ipoglicemia, che varia dal 7% al 46%.^{37,38,42-44} Però, un recente studio nazionale su una coorte di 2350 individui con DMT2 insulino-trattato ha rilevato ridotta percezione dell'ipoglicemia nel 9.7% ed episodi di ipoglicemia grave nel 31.6% dell'intera coorte nel periodo di osservazione di 12 mesi.⁴⁵ Ciò che è più importante, anche negli adulti con diabete di lunga durata gli studi hanno rilevato che evitare l'ipoglicemia può portare al ripristino della consapevolezza dell'ipoglicemia stessa senza compromettere lo stato glicemico complessivo.⁴⁶⁻⁴⁹

L'ipoglicemia grave è una grande preoccupazione per i diabetici anziani, che sono a rischio significativamente maggiore dei giovani di ipoglicemia grave per l'età, la durata del diabete, la variabilità glicemica e la maggior prevalenza di ridotta percezione dell'ipoglicemia.^{32,33,50-52} Il rischio di ipoglicemia grave fra gli anziani con diabete è ulteriormente aumentato da deficit cognitivo, limitazioni fisiche e altre comorbilità.⁵⁰ Uno studio retrospettivo dal 1999 al 2011 fra gli assicurati con Medicare di 65 anni di età ha mostrato un aumento dell'11.7% nel tasso di ricovero per ipoglicemia grave (da 94 a 105 ricoveri/100mila persone-anno).⁵³

Come gli anziani, anche i bambini molto piccoli hanno un aumentato rischio di ipoglicemia e di progressione a ipoglicemia grave, dovuto a un insieme di fattori, che comprendono il mangiucchiare invece di mangiare a orari fissi e l'incapacità di riferire i sintomi dell'ipoglicemia.⁵⁴ Gli studi con i sistemi ad ansa chiusa nel DMT1 hanno dimostrato una maggiore variabilità nelle richieste di somministrazione dell'insulina nei giovani rispetto agli anziani.⁵⁵ Un recente studio nei bambini fra 2 e 8 anni ha dimostrato che il CGM è utilizzato principalmente per ridurre il TBR senza variazioni di TIR, a indicare che i familiari permettono l'iperglicemia per paura dell'ipoglicemia.⁵⁶

Come notato sopra, gli eventi ipoglicemici gravi (o la paura che possano verificarsi) possono influenzare la volontà dell'individuo di aderire alla terapia prescritta per la gestione del diabete, con possibile controllo glicemico subottimale e aumento del rischio di complicanze a lungo termine.^{57,58} In un ampio sondaggio internazionale su 27585 persone con diabete, dal 25.8% al 46.7% degli individui con DMT2 riferiva di aver ridotto il dosaggio di insulina in risposta all'ipoglicemia.⁵⁹

Visti gli effetti immediati e a lungo termine del controllo glicemico subottimale, per ottenere gli obiettivi per il diabete è fondamentale l'accesso agli strumenti necessari, cioè alla tecnologia avanzata. Questi dispositivi sono potenzialmente in grado di migliorare la qualità delle cure per il diabete e la QoL degli individui che devono quotidianamente fare i conti con le difficoltà di gestione di questa condizione cronica.

Impatto economico

Tecnologie per il monitoraggio glicemico continuo

La continua crescita della prevalenza del diabete ha creato una crisi che minaccia di scardinare i sistemi sanitari statunitensi. Si stima che il costo totale dei casi diagnosticati di diabete sia stato di 327 miliardi di dollari nel 2017.⁶⁰ Circa il 73% di questi costi è direttamente correlato al trattamento delle complicanze evitabili del compenso glicemico subottimale, che comprendono ricoveri e accessi in pronto soccorso, e ai costi indiretti associati con riduzione o perdita di produttività.⁶⁰ In un'analisi del 2014 dell'RCT con disegno cross-over SWITCH, che analizzava 79 adulti e 72 bambini con DMT1, l'utilizzo del CGM con CSII ha mostrato che il potenziale aumento di costo era compensato da un minor numero di giorni di scuola persi dai bambini che utilizzavano il sensore per un tempo > 70%, rispetto ai bambini nel braccio senza sensore (P 0.0046).⁶¹ Oltre ai benefici clinici, è importante considerare l'impatto economico delle tecnologie avanzate per il diabete, sia per i sistemi sanitari che per gli enti pagatori.

Nonostante siano ben noti i benefici di salute a lungo termine del controllo glicemico intensivo nelle persone con DMT1, il controllo glicemico è ancora subottimale in molti casi.^{26,62} Il controllo glicemico subottimale porta inevitabilmente all'aumento del rischio di complicanze a lungo termine, comprese quelle micro- e macro-vascolari, che aumentano notevolmente i costi della cura del diabete.^{20,31} Un ostacolo al trattamento glicemico intensivo è l'aumento del rischio di ipoglicemia (grave e non), che ha un impatto negativo sulla QoL e aumenta ulteriormente i costi del trattamento.^{63,64}

Numerosi studi recenti hanno valutato e dimostrato il rapporto costo-efficacia favorevole del monitoraggio glicemico avanzato⁶⁵⁻⁷⁰ e delle tecnologie avanzate per la somministrazione di insulina^{69,71-82} discusse in questa linea guida di pratica clinica.

Come dimostrato da un recente studio nel Regno Unito, rispetto al SMBG l'uso del rtCGM è associato a un aumento medio di 1.49 anni di vita aggiustata per la qualità (QALY), con minori tassi di retinopatia, nefropatia terminale, malattie cardio-vascolari e ipoglicemia grave con necessità di assistenza medica.⁷⁰

L'analisi economica di una coorte dello studio DIAMOND,⁸³ che comprendeva 158 persone con DMT1 trattato con MDI che avevano HbA1c 7.5% ed erano state randomizzate in un rapporto 2:1 a rtCGM o SMBG, ha trovato che l'uso dell'rtCGM ha inizialmente aumentato i costi (\$ 15.20/die) senza un immediato miglioramento della QoL (misurata con il questionario EQ-5D).⁶⁹ Però, l'rtCGM ha significativamente ridotto l'HbA1c (-0.6%), l'utilizzo quotidiano di strisce reattive (-201 strisce/anno), e gli eventi ipoglicemici non gravi (-25 episodi/anno).⁶⁹ Estrapolando questi benefici clinici sull'arco della vita intera, l'rtCGM si rivela un intervento costo-efficace, con un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di \$ 98 108 per QALY, in cui

i partecipanti guadagnano 0.54 QALY.⁶⁹ L'ICER è il rapporto tra il costo incrementale della nuova terapia e la misura incrementale del beneficio. Gli autori concludevano che anche nel mondo reale l'utilizzo del rtCGM può essere altamente costo-efficace.

Un altro studio ha valutato il rapporto costo-efficacia di isCGM rispetto a SMBG in un'ipotetica coorte di 1000 persone con DMT1 che vivono in Spagna.⁶⁸ Il costo totale annuo per paziente era \$ 5405 per l'SMBG rispetto a \$ 3077 per l'isCGM (convertendo da euro a dollari US). Gli autori hanno calcolato che l'uso dell'isCGM sarebbe associato a un risparmio annuale di \$ 2328 per paziente-anno, grazie alla riduzione dei costi del monitoraggio e della gestione degli episodi ipoglicemici. È stato riportato che rispetto all'SMBG l'uso dell'isCGM in questa coorte di 1000 persone potrebbe evitare in un anno circa 4900 episodi ipoglicemici gravi e 93 ricoveri, con un risparmio totale fino a \$ 2.326.916/anno. Uno studio simile in donne con DMT1 in gravidanza ha riportato che l'uso del rtCGM porterebbe a un significativo risparmio dovuto alla riduzione dei ricoveri e della loro durata in unità di cure intensive neonatali (NICU).⁶⁷ In un ipotetico piano sanitario commerciale con 10 milioni di iscritti di 18-64 anni, un'analisi dei costi ha stimato una diagnosi di diabete nel 9.3% dei casi, dei quali il 20% avrebbe una mancata consapevolezza dell'ipoglicemia.⁶⁵ L'analisi ha stimato che l'uso dell'rtCGM in questa popolazione ridurrebbe il costo annuale dei ricoveri per ipoglicemia di \$ 54.369.000, con un risparmio netto stimato totale da \$ 8.799.000 a \$ 12.519.000 e individuale da \$ 946 a \$ 1346.⁶⁵

In un recente studio prospettico osservazionale, che ha valutato l'impatto nel mondo reale dell'isCGM in una coorte di 1913 adulti con DMT1 in un periodo di 12 mesi, i ricoveri per ipoglicemia grave e/o DKA si riducevano dal 3.3% al 2.2% (P 0.031), con un numero significativamente minore di individui che riportavano un evento ipoglicemico grave (7.8% vs 14.6%, P < 0.0001) o coma ipoglicemico (1.1% vs 2.7%, P 0.001).⁸⁴ Dati simili sono stati riportati nello studio prospettico osservazionale RESCUE, che in 12 mesi di utilizzo di rtCGM associato a terapia con pompa insulinica ha dimostrato riduzioni significative dei ricoveri per ipoglicemia grave (dall'11.9% al 3.17%) e DKA (dal 4.6% all'1.06%).⁸⁵

Utilizzando le evidenze di un precedente RCT in adulti con DMT2 trattati con terapia insulinica non intensiva,⁸⁶ gli autori di uno studio costo-efficacia del 2016 hanno valutato gli esiti clinici ed economici dell'uso di rtCGM proiettati sull'arco dell'intera vita, evidenziando che in questa popolazione l'uso intermittente a breve termine di rtCGM è sia clinicamente efficace che conveniente per la gestione della malattia.⁶⁶

Tecnologie per la somministrazione di insulina

Pompe insuliniche. Uno studio economico ben disegnato del 2018 suggeriva che il trattamento intensivo per oltre 30 anni dei partecipanti al Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) fosse più costoso del trattamento convenzionale con 1-2 iniezioni giornaliere di insulina; se tutte le persone con DMT1 utilizzassero le pompe, non ne deriverebbe alcun vantaggio economico.⁸⁷

Il dispositivo usa e getta V-Go (Zealand Pharma US, Inc.) si associava a maggior riduzione di HbA1c e minor consumo di insulina, e si è dimostrato che il suo rapporto costo-efficacia è più favorevole della terapia insulinica intensiva con MDI.⁸⁸

Un RCT pragmatico in bambini (età mediana 9.8 anni) con una nuova diagnosi di DMT1 non ha dimostrato un vantaggio finanziario derivante dall'uso di CSII rispetto a MDI; in questa popolazione le conclusioni erano generalizzabili per i 12 mesi successivi all'inizio della terapia con pompa.⁸⁹ Un RCT del 2019 con analisi economica ha negato che il CSII abbia un rapporto costo-efficacia favorevole.⁹⁰ Dati del Registro Nazionale Svedese del Diabete hanno dimostrato minore incidenza di alcuni eventi cardio-vascolari e della mortalità per tutte le cause negli individui con DMT1 in

terapia insulinica con pompa dal 2005 al 2012.⁹¹ Il Registro Nazionale del Diabete ha cominciato nel 2002 a tener conto della terapia insulinica con pompa e l'utilizzo di questa negli individui con DMT1 è aumentato dal 10% nel 2002 al 22% nel 2015.⁹²

Il rapporto costo-efficacia della terapia insulinica con pompa dipende dagli effetti terapeutici al di là dell'uso delle risorse e dei costi, nonché su quanto l'ente pagatore sia disposto a investire in QALY aggiuntivi. Se la soglia di costo-efficacia dell'ente pagatore è di 50mila dollari per QALY guadagnato, il trattamento deve fornire una media annuale aggiuntiva di 0.1 QALY o, sulla base delle analisi dei sottogruppi, guadagni compresi tra 0.06 e 0.12 QALY. Allo stesso modo, se la soglia è di 100mila dollari, il guadagno richiesto nei QALY annuali dovrebbe essere compreso fra 0.03 e 0.06. Uno studio di coorte del 2019 basato su dati di registro ha rilevato che la differenza media di costo tra le terapie insuliniche in un orizzonte temporale di 20 anni corrispondeva approssimativamente a una differenza di costo totale scontato (3%) di 62mila dollari e quello corrispondente a un orizzonte temporale di 40 anni era di 95mila dollari.⁸²

Altri hanno rilevato che l'utilizzo di pompe insuliniche non integrate con sensori aumentava il rischio di ipoglicemia correlata al trattamento e che il rapporto costo-efficacia nella gestione del DMT1 poteva essere non favorevole.^{71,78}

Tecnologie integrate per la somministrazione di insulina. Sebbene le prime versioni di SAP abbiano mostrato beneficio scarso o nullo rispetto a MDI supportato da CGM,⁹³ una simulazione economica che considerava i sistemi SAP con allarmi rispetto a MDI ha mostrato che SAP migliorava l'aspettativa di vita media di ulteriori 3.51 anni rispetto a MDI, con un ritardo nell'insorgenza di complicanze legate al diabete e un aumento del tempo di sopravvivenza senza complicanze.⁹⁴ L'ICER stimato per il sistema integrato pompa + CGM era di circa 23200 dollari per QALY guadagnato.⁹⁴ Un'analisi economica svedese del 2017 sulla gestione di persone con DMT1 e storia di eventi ipoglicemici gravi o scarso controllo glicemico nonostante l'uso di CSII, ha concluso che rispetto al CSII la SAP con sospensione automatica dell'insulina era un'opzione conveniente associata a una migliore aspettativa di vita (sia grezza che aggiustata per la qualità).⁷⁴

Nel DMT1 è stato dimostrato che gli odierni sistemi integrati più avanzati con le tecnologie LGS, PLGS e HCL sono efficaci clinicamente ed economici rispetto alla sola terapia con pompa insulinica, grazie al miglioramento del controllo glicemico e alla riduzione delle ipoglicemie.^{72,75,77,80,81,95,96} Un modello costo-efficacia del 2019 in due coorti olandesi con DMT1 ha dimostrato che tra i partecipanti con controllo glicemico non ottimale, l'LGS migliorava l'aspettativa di vita aggiustata per la qualità di 1.77 QALY rispetto alla terapia con sola pompa, con costi più elevati (189.855 vs 150.366 euro proiettati sull'intera vita), con conseguente ICER di 22.325 euro per QALY guadagnato.⁸¹ Per i soggetti con aumentato rischio di ipoglicemia, l'uso del sistema si associava a un aumento di 2.16 QALY con costi più elevati (204.013 vs 171.032 euro proiettati sull'intera vita), portando a un ICER di 15.243 euro per QALY guadagnato.⁸¹ Gli autori concludevano che tra gli individui con controllo glicemico non ottimale e/o rischio più elevato di ipoglicemia, il passaggio da CSII senza CGM a un sistema integrato con LGS è conveniente e probabilmente porta a guadagni clinici a lungo termine.⁸¹

Un precedente studio di valutazione costo-efficacia ha dimostrato che i miglioramenti nei risultati clinici previsti con l'associazione a un sistema LGS si traducevano in un buon valore economico, in particolare negli individui con ipoglicemia problematica.⁷⁹ Risultati simili sono stati riportati in uno studio costo-efficacia del 2018,⁷⁷ mentre un altro studio del 2018 ha dimostrato l'efficacia in termini di costi della funzione LGS in individui con DMT1 e mancata percezione dell'ipoglicemia.⁷² Un precedente studio australiano aveva riportato che l'uso di LGS per un periodo di 6 mesi riduceva significativamente l'incidenza di ipoglicemia grave rispetto alla terapia con pompa standard e

SMBG. L'ICER per evento ipoglicemico grave evitato era di 18257 dollari (che diventavano 14944 dollari per le persone di età ≥ 12 anni) e per le persone di età ≥ 12 anni il costo era di 40803 dollari per QALY guadagnato.⁷⁶ La più recente revisione sistematica del 2020 riguardante il rapporto costo-efficacia della tecnologia per il diabete ha riportato che i sistemi integrati pompa insulinica + LGS erano più convenienti rispetto al CSII + SMBG per 8 su 10 degli studi pertinenti inclusi.⁹⁶

Anche se non sono ancora state eseguite analisi dei costi sui sistemi PLGS, diversi studi hanno dimostrato riduzioni dell'ipoglicemia, in particolare notturna, simili ai risultati degli studi con LGS. Stime aggregate da una recente meta-analisi hanno dimostrato che l'uso di PLGS nel periodo notturno si associava a rischio di ipoglicemia notturna diminuito dell'8.8% rispetto all'uso senza PLGS, con verosimile significativa riduzione dei costi.⁹⁵

Con i sistemi HCL, i benefici economici sono più evidenti. Come dimostrato da uno studio svedese del 2019, l'uso dell'unico sistema HCL in commercio si associava a un guadagno di 1.90 QALY.⁷⁵ Dati i maggiori costi complessivi in confronto a CSII, l'ICER era di 19579 dollari per QALY guadagnato.⁷⁵ Però, l'uso del sistema portava a minor incidenza cumulativa di complicanze correlate al diabete, compensando così il costo più elevato attraverso la riduzione dei costi delle complicanze e delle perdite di produttività.

Raccomandazioni e base di evidenza

Quesito 1: Quali metriche glicemiche utilizzare nella pratica clinica per valutare lo stato glicemico?

Q 1.1 Quali sono le metriche prioritarie per il processo decisionale clinico relativo all'uso della tecnologia per il diabete?

Raccomandazione 1.1.1

Usare obiettivi clinici consolidati per individualizzare gli obiettivi glicemici e adattare la terapia in base alle condizioni individuali: stato di salute generale, condizioni mediche concomitanti (p.e. gravidanza, fragilità) e rischio di ipoglicemia.

In tutte le persone con diabete:

- numero di giorni di utilizzo attivo del CGM: 14 giorni preferenzialmente;
- percentuale di dati derivanti dall'utilizzo attivo del CGM: > 70% dei dati di 14 giorni;
- glicemia media: individualizzata in relazione agli obiettivi;
- GMI: individualizzato in relazione agli obiettivi;
- variabilità glicemica: CV $\leq 36\%$.

Nelle persone con DMT1/DMT2:

- % TIR 70-180 mg/dL: > 70%;
- % TBR < 70 mg/dL: < 4%;
- % TBR < 54 mg/dL: < 1%;
- % TAR > 180 mg/dL: < 25%;
- % TAR > 250 mg/dL: < 5%.

Negli anziani/persone con DMT1 o DMT2 ad alto rischio:

- % TIR 70-180 mg/dL: > 50%;
- % TBR < 70 mg/dL: < 1%;
- % TBR < 54 mg/dL: ~0%;
- % TAR > 250 mg/dL: < 10%.

Nel DMT1 in gravidanza:

- % TIR 63-140 mg/dL: > 70%;
- % TBR < 63 mg/dL: < 4%;
- % TBR < 54 mg/dL: < 1%;
- % TAR > 140 mg/dL: < 25%.

Grado C; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 2

Base di evidenza

Fin dal DCCT e dagli United Kingdom Prospective Diabetes Studies, i clinici hanno fissato gli obiettivi glicemici in termini di traguardi di HbA1c da raggiungere. Tipicamente, gli obiettivi iniziali raccomandati erano <

7.0% per l'American Diabetes Association³¹ e $\leq 6.5\%$ ⁹⁷ per AACE; le società riconoscevano però con chiarezza la necessità di individualizzare gli obiettivi. Gli obiettivi erano fissati con l'idea che valori minori di HbA1c riducessero le complicanze micro- e macro-vascolari a lungo termine. Però, gli esperti riconoscevano la necessità di modificare gli obiettivi in base allo scenario clinico (ad esempio, aspettativa di vita limitata o comorbidità), ai problemi correlati all'ipoglicemia (frequenza, gravità, mancata percezione), all'attività lavorativa, alle malattie intercorrenti, ai viaggi e ai problemi comportamentali.⁹⁸ Classicamente, l'HbA1c è stata utilizzata dalla maggior parte dei medici come punto di partenza per aggiustare la terapia anti-iper-glicemica, ma diversi fattori ne limitano le possibilità di utilizzo per prendere decisioni terapeutiche:⁹⁹⁻¹⁰³ emoglobinopatie, velocità del turnover eritrocitario e anche l'etnia possono alterare l'accuratezza della misurazione di HbA1c. Inoltre, l'HbA1c si modifica gradualmente nel tempo (in 2-3 mesi) ed è necessario un prelievo venoso, anche se sono disponibili sistemi che utilizzano sangue capillare con ragionevole accuratezza. Infine, anche se l'HbA1c può aiutare medici e pazienti a capire se gli obiettivi glicemici sono stati o meno raggiunti, queste misurazioni forniscono pochi dati che indichino come modificare gli schemi di trattamento.

Con l'ampia disponibilità del CGM e il suo uso sempre più diffuso nella gestione sia del DMT1 che del DMT2, sono diventate disponibili nuove fonti di informazioni, tra cui la glicemia media (misurata preferibilmente nell'arco di 14 giorni), la sua variabilità (deviazione standard [DS] e CV) e la percentuale di tempo trascorso in ipoglicemia, in iperglicemia e all'interno dell'intervallo glicemico considerato accettabile.

Nell'ambito della Conferenza del 2017 sulle Tecnologie Avanzate & Trattamenti per il Diabete, un gruppo internazionale di esperti ha raggiunto un consenso sull'uso del CGM e ha fornito informazioni sul TIR.⁶ Nel 2019, un gruppo di esperti (clinici, ricercatori e pazienti) ha definito come valutare i dati del CGM nell'ambito dell'assistenza clinica.⁴

La disponibilità di dati glicemici adeguati è fondamentale per un'interpretazione accurata e clinicamente significativa dei dati del CGM. È stato dimostrato che l'uso di CGM per oltre il 70% del tempo negli ultimi 14 giorni ha una forte correlazione con i valori degli ultimi tre mesi di glicemia media, TIR e misurazioni dell'iper-glicemia.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Negli individui con DMT1 ci sono correlazioni più deboli con l'ipoglicemia e la variabilità glicemica.¹⁰⁵ Negli individui con maggiore variabilità glicemica potrebbero essere necessari periodi più prolungati di raccolta dei dati del CGM (ad es. 4 settimane) per indagare l'esposizione all'ipoglicemia.^{4,104}

Tabella 2

Corrispondenza fra glicemia media derivata dai valori del monitoraggio glicemico continuo (CGM) e valori dell'indicatore di gestione glicemica (GMI)

Glicemia media (mg/dL) derivata dal CGM (%) [*]	GMI
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5

Da: Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2275-2280.

^{*}Stima dei valori attesi di HbA1c

Il GMI è una nuova metrica che sostituisce l'HbA1c, utilizzando una formula basata sui dati CGM dello studio HypoDE.¹⁰⁷ Il GMI fornisce una stima dell'HbA1c basata sulla media dei livelli glicemici del CGM nell'arco di diverse settimane. La **tabella 2** mostra la relazione tra la glicemia media al CGM e i valori di GMI.

È importante sottolineare che il valore di GMI è meno influenzato da condizioni che possono alterare le misurazioni di HbA1c¹⁰⁹, come anemia,¹⁰² turnover eritrocitario,¹⁰⁰ emoglobinopatie,⁹⁹ carenza di ferro¹⁰⁸ e gravidanza.¹⁰³ Tuttavia, la correlazione tra GMI e glicemia media può variare, poiché i risultati misurati di HbA1c sono alterati da queste condizioni. Ad esempio, in un recente studio su 641 individui con DMT1, l'11% presentava discordanza tra HbA1c e GMI < 0.1%, sebbene il 50% e il 22% presentassero differenze rispettivamente $\geq 0.5\%$ e $\geq 1.0\%$.¹¹⁰

Tre gruppi hanno dimostrato che è possibile migliorare il GMI come stima dell'HbA1c utilizzando i dati del CGM, la stima della vita media dei globuli rossi e il tasso di glicazione dell'emoglobina. Questi metodi sono stati introdotti molto di recente, sebbene non siano ancora disponibili nei software commerciali per l'elaborazione dei dati del CGM.¹¹¹⁻¹¹³

Diversi studi hanno osservato una correlazione quasi lineare tra TIR e HbA1c.¹¹⁴⁻¹¹⁶ L'analisi dei dati di 4 RCT, che includevano misurazioni centralizzate di HbA1c in 545 adulti con DMT1, ha mostrato una forte correlazione tra TIR (70-180 mg/dL) e HbA1c.¹¹⁴ In media, rilevare che il 70% del tempo è trascorso nell'intervallo glicemico 70-180 mg/dL è quasi equivalente a rilevare un valore medio di HbA1c del 7.0%.¹¹⁴ Risultati simili sono stati riportati in una revisione sistematica del 2019, che comprendeva 18 RCT, con più di 2500 individui con DMT1 e DMT2 con differenti età e valori

di HbA1c.¹¹⁶ Ci sono però differenze tra i risultati dei due studi, probabilmente dovute a differenze nel numero di studi analizzati e alla tipologia di individui inclusi.⁴

La **tabella 3** illustra la relazione numerica tra TIR, HbA1c e glicemia media derivata dallo studio di Beck et al¹¹⁴ e da quello di Vigersky et al¹¹⁶ e presenta una media dei risultati.

È stata trovata una correlazione quasi lineare anche fra TIR e glicemia media.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Studi recenti hanno dimostrato correlazioni fra aumento del TIR (70-180 mg/dL) e riduzione di retinopatia diabetica,¹¹⁷ nefropatia,^{118,119} neuropatia periferica¹¹⁸ e neuropatia autonoma cardio-vascolare (CAN).^{120,121} In un recente studio sulle associazioni tra metriche derivate dal CGM (TIR, iperglicemia, ipoglicemia) e CAN in individui con DMT2, i ricercatori hanno riportato che un aumento del 10% del TIR era inversamente associato alla gravità della CAN.¹²¹ Ogni aumento del 10% della TAR (> 180 mg/dL) è stato correlato in modo indipendente con presenza e gravità della CAN ed è stata rilevata una correlazione inversa simile anche tra TIR e malattia cardio-vascolare.^{122,123}

I limiti di accettabilità del TIR si basano sulla distribuzione dei valori glicemici nelle persone senza diabete noto,¹²⁴⁻¹²⁶ che aiutano a definire il limite inferiore per l'intervallo desiderato. Sulla base delle evidenze, il TIR è stato recentemente validato come misura di esito per gli studi clinici sul diabete.¹²⁷

La metrica TBR è stata derivata da un'analisi post-hoc dei dati del DCCT, che ha mostrato una forte associazione tra bassi valori di glicemia (tra 54 e 70 mg/dL e < 54 mg/dL) e l'aumentato rischio di grave ipoglicemia.¹²⁸ La scelta della soglia di 70 mg/dL dipende da diversi studi sull'ipoglicemia, che hanno valutato i sintomi soggettivi, i risultati neurologici e cognitivi, le risposte contro-regolatorie e altri fattori.¹²⁹⁻¹³¹

Tabella 3

Stime della percentuale di tempo in range in relazione a HbA1c e glicemia media

Beck 2019 (N = 455 partecipanti con DMT1)			Vigersky 2019 (N = 1137 partecipanti con DMT1 o DMT2)			Media - Beck e Vigersky		
%TIR 70-180 mg/dL	HbA1c (%)	Glicemia media stimata (mg/dL)	%TIR 70-180 mg/dL	HbA1c (%)	Glicemia media stimata (mg/dL)	%TIR 70-180 mg/dL	HbA1c (%)	Glicemia media stimata (mg/dL)
20%	9.4	223	20%	10.6	256	20%	10.0	239
30%	8.9	210	30%	9.8	236	30%	9.4	223
40%	8.4	194	40%	9.0	212	40%	8.7	202
50%	7.9	181	50%	8.3	191	50%	8.1	185
60%	7.4	165	60%	7.5	170	60%	7.5	167
70%	7.0	154	70%	6.7	147	70%	6.9	151
80%	6.5	141	80%	5.9	125	80%	6.2	131
90%	6.0	125	90%	5.1	99	90%	5.6	113

Da: Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1C. J Diabetes Sci Technol. 2019 Jul;13(4):614-626. e Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019;21(2):81-85.

Abbreviazioni: HbA1c = emoglobina A1c; DMT1 = diabete tipo 1; DMT2 = diabete tipo 2; TIR = tempo in range.

ICCE: quali metriche glicemiche

La comprensione e l'utilizzo dei profili e dei pattern glicemici generati dal CGM sono fondamentali per la gestione del diabete e per la titolazione della terapia relativa.

L'uso efficace e l'interpretazione appropriata dei dati ottenuti dal CGM per ottimizzare i risultati clinici si basa su metriche comuni per la valutazione dello stato glicemico, visualizzazione grafica dei dati glicemici e del profilo giornaliero e obiettivi clinici chiari.

L'elenco delle metriche CGM standardizzate di base, correntemente in uso nella pratica clinica fa solitamente riferimento al documento di Consenso Internazionale del 2019 (1), cui le principali LG fanno riferimento. Le metriche CGM standardizzate includono nuove statistiche sul glucosio e obiettivi come il tempo nell'intervallo (TIR), il tempo sopra intervallo (TAR; alto, molto alto, pericolosamente alto), tempo al di sotto dell'intervallo (TBR; basso, molto basso, pericolosamente basso) e indicatore di gestione del glucosio (GMI) insieme alla glicemia media e alla variabilità glicemica.

Le presenti LG AACE così come altre LG di riferimento (ADA) hanno riconosciuto che la gestione del diabete deve andare oltre l'HbA1c e considerare anche queste nuove metriche relative allo stato glicemico, tra cui il TIR, la standardizzazione dei report mediante AGP, il GMI in sostituzione dell'HbA1c stimata (eA1c) calcolato utilizzando un'equazione aggiornata ed obiettivi clinici chiari.

Il TIR si riferisce a una delle metriche del CGM, fornendo informazioni più complete sul controllo glicemico a breve termine rispetto alla sola HbA1c, ed è emersa come nuova metrica fondamentale per la valutazione del controllo glicemico negli ultimi anni, superando alcuni dei limiti intrinseci dell'HbA1c, oltre alla sua associazione con le complicanze legate al diabete.

Per massimizzare il compenso glico-metabolico non è peraltro sufficiente considerare solo il TIR, ma è anche necessario quantificare il TBR e il TAR e pertanto, un uso combinato di misure aggiuntive che quantificano la quantità e la gravità dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia è considerato necessario per rendere il TIR più ampiamente adatto come endpoint di ricerca clinica o di parametro clinico.

In una recente rassegna (2) è stato in effetti valutato come la combinazione di più di una di queste nuove metriche disponibili con l'utilizzo del CGM – in particolare TIR, TAR e TBR – viene migliorata la capacità di valutare l'effetto e l'efficacia delle terapie oltreché degli interventi non farmacologici per la cura del diabete.

Concludendo, rispetto ad altre le presenti LG AACE forniscono, a nostro avviso, raccomandazioni cliniche chiare e specifiche per l'utilizzo di queste nuove metriche nella pratica clinica per migliorare la gestione clinica del paziente diabetico.

Obiettivi glicemici in gravidanza

Le donne in gravidanza con DM tipo 1 in CGM hanno obiettivi di TIR e TAR più bassi rispetto alle donne con DM1 non in gravidanza, obiettivi già proposti dalle linee guida ADA, sulla base dell'International Consensus Report del Advanced Technologies & Treatment For Diabetes (ATTD) Congress (1), in cui è riportato che l'aumento del 5-7% di TIR nel secondo e terzo trimestre è associato a minor rischio di peso eccessivo per età gestazionale ed esiti neonatali, come distocia di spalla, ipoglicemia neonatale e ricovero del neonato in terapia intensiva.

Però solo una ridotta percentuale di pazienti raggiunge questi obiettivi, come dimostrato anche nello studio osservazionale LOIS-P (3), in cui sono state arruolate 25 donne con DM1 entro la 17° settimana di gestazione, in trattamento con pompa insulinica e rtCGM: la media del TIR era 59±14% e solo 7 partecipanti avevano raggiunto TIR > 70%; le complicanze materne o il ricovero in terapia intensiva neonatale erano più frequenti nelle donne con il più basso TIR.

Non sono ancora stati stabiliti gli obiettivi per DM2 e GDM, ma alcuni studi hanno dimostrato che obiettivi più stringenti e maggiore attenzione al profilo glicemico notturno migliorano gli esiti nelle donne con GDM (4,5).

Bibliografia

1. Battelino T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019, 42: 1593-603.
2. Rodbard D. Quality of glycemic control: assessment using relationships between metrics for safety and efficacy. *Diabetes Technol Ther* 2021, 23: 692-704.
3. O'Malley G, et al. Longitudinal observation of insulin use and glucose sensor metrics in pregnant women with type 1 diabetes using continuous glucose monitors and insulin pumps: the LOIS-P study. *Diabetes Technol Ther* 2021, 23: 807-17.
4. Paramasivam SS, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2018, 35: 1118-29.
5. Law GR, et al. Suboptimal nocturnal glucose control is associated with large for gestational age in treated gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2019, 42: 810-5.

Raccomandazione 1.1.2

Usare due metriche, % TIR e % TBR, come punto di partenza per valutare la qualità del controllo glicemico e come base per gli aggiustamenti terapeutici, con l'obiettivo prioritario di ridurre il TBR quando le percentuali di valori del CGM sotto 54 mg/dL o sotto 70 mg/dL sono vicine o superiori all'obiettivo.

Grado B; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 1.

Base di evidenza

L'obiettivo principale per una gestione sicura ed efficace della glicemia è la riduzione del TBR in associazione all'aumento del TIR. Beck et al¹⁴ hanno riportato che ad ogni aumento del 10% del TIR corrisponde una diminuzione di HbA1c di circa lo 0.5%. L'obiettivo appropriato nella maggior parte degli adulti con diabete è ottenere un TIR (70-180 mg/dL) > 70% (> 15 ore e 48 minuti/die), se è raggiungibile senza un rischio inaccettabilmente alto di ipoglicemia (TBR < 4% a < 70 mg/dL, < 1% a < 54 mg/dL)⁴ in assenza di altri fattori clinici (aspettativa di vita, importanti comorbidità, complicanze macro-vascolari e micro-vascolari avanzate, aderenza, durata del diabete, e presenza di supporto).⁹⁸

L'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes ha appoggiato le raccomandazioni sul TIR pubblicate da un gruppo internazionale di esperti. Le linee guida di pratica clinica del 2018 dell'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes raccomandano un obiettivo di HbA1c < 7.0% per bambini, adolescenti e giovani con accesso a cure integrate.¹³² Questo sarebbe equivalente a un obiettivo di TIR del 70% per la maggior parte dei giovani. Tuttavia, se l'obiettivo di HbA1c negli individui di età < 25 anni è 7.5%, l'obiettivo equivalente di TIR sarebbe fissato a circa il 60%.⁴

La combinazione di TIR e TBR definisce anche i limiti per TAR, perché per definizione la somma delle metriche TIR + TBR + TAR è pari al 100%. È importante sforzarsi di arrivare a TBR (al di sotto della soglia di 70 mg/dL) < 1%, perché gli individui più anziani e/o fragili sono a maggior rischio di ipoglicemia.^{32,33,50,51}

Sono stati definiti obiettivi diversi per le donne con DMT1 in gravidanza. Questi cut-off si basano sui dati dello studio CONCEPTT, che ha confermato che è possibile raggiungere TBR < 4% (con soglia < 63 mg/dL), soprattutto dopo il primo trimestre, e che il 68% delle donne ha raggiunto la raccomandazione di TIR > 70% (63-140 mg/dL).¹³³ Per il diabete in gravidanza rimangono gli obiettivi glicemici pre-prandiali e post-prandiali a 2 ore (< 95 mg/dL e 120 mg/dL, rispettivamente),¹³⁴ oltre ai nuovi obiettivi di TIR con CGM per la glicemia complessiva. Vista la mancanza di prove a sostegno degli obiettivi in gravidanza e con CGM, non sono ancora state fissate raccomandazioni riguardanti il TIR per le donne con DMT2 trattate con regimi meno intensivi o con GDM. Potrebbe essere ragionevole trattare queste donne in modo simile a quelle con DMT1 in gravidanza, dati gli effetti deleteri sugli esiti neonatali di un controllo glicemico subottimale. Potrebbero essere necessari obiettivi più rigorosi e maggiore attenzione ai profili glicemici notturni, in particolare all'ipoglicemia problematica.¹³⁵

Rispetto ai soggetti con DMT2, questi obiettivi sono spesso più difficili da raggiungere in quelli con DMT1, anche se trattati con MDI o terapia con pompa, per la maggiore variabilità glicemica e il maggior rischio di ipoglicemia anche grave.^{136,137} Ciò può essere dovuto alla maggior durata di malattia o alla maggior perdita di meccanismi contro-regolatori, sia a livello delle cellule alfa-pancreatiche (glucagone) che ipotalamico.¹³⁰

Per valutare la variabilità glicemica, la metrica più popolare è il CV, che si correla con ipoglicemia¹³⁸ e mortalità.^{139,140} Monnier et al hanno riportato che un CV < 36% distingue in modo affidabile tra variabilità glicemica stabile e instabile.^{141,142} Quando il CV supera questo limite, la frequenza di ipoglicemia è significativamente aumentata in relazione alla DS media e alla natura della distribuzione del glucosio.^{115,142-145}

È importante sottolineare che tutti gli obiettivi clinici devono essere individualizzati. Ciò è particolarmente vero per i bambini, gli anziani, le persone fragili e le donne incinte.⁴

Quesito 2: Chi potrebbe trarre vantaggio dall'utilizzo delle tecnologie per il diabete?

Tecnologie per il monitoraggio glicemico

Q 2.1. Chi potrebbe trarre vantaggio dall'utilizzo routinario del monitoraggio glicemico continuo?

Raccomandazione 2.1.1

Il CGM è fortemente raccomandato per tutte le persone con diabete trattate con terapia insulinica intensiva (definita come almeno tre iniezioni/die di insulina o utilizzo di pompa insulinica).

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1

Base di evidenza

I clinici dovrebbero utilizzare il CGM nei diabetici in terapia insulinica allo scopo di raggiungere valori glicemici ottimali, facilitarne il coinvolgimento nella cura del diabete e sollevarli dall'onere delle misurazioni glicemiche invasive con il pungidito.

Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia clinica dell'utilizzo del CGM nel DMT1, indipendentemente dalla modalità di somministrazione dell'insulina.^{11,83,146-155} È stata anche dimostrata una significativa riduzione dell'assenteismo e dei ricoveri per eventi acuti correlati al diabete.^{85,156,157}

L'ampio studio randomizzato di 24 settimane DIAMOND ha dimostrato che nelle persone con DMT1 trattate con MDI l'uso del rtCGM in confronto all'SMBG portava a minori livelli di HbA1c (-1.0% vs 0.4%, $P < 0.001$), con riduzione significativa del tempo passato con livelli glicemici < 70 mg/dL (-22 vs +37 min/die, differenza media -59 min/die, $P = 0.002$) e > 250 mg/dL (-78 vs +78 min/die, differenza media -156 min/die, $P < 0.001$).⁸³ Tra gli utilizzatori del rtCGM venivano anche riportate una significativa riduzione della sofferenza correlata al diabete e una maggiore capacità di gestione dell'ipoglicemia.¹⁵⁸ Dati simili sono stati riportati nello studio cross-over di 6 mesi GOLD, condotto in 15 centri svedesi. Durante le 26 settimane di utilizzo dell'rtCGM, i partecipanti passavano in media il 2.79% del tempo con livelli glicemici < 70 mg/dL e lo 0.79% con livelli < 54 mg/dL, in confronto al 4.79% e 1.23%, rispettivamente, con l'SMBG.¹⁵¹ Uno studio non randomizzato del 2020 nel mondo reale in adulti con DMT1 trattati con MDI o SAP con rtCGM ha dimostrato riduzioni significative e sostenute di HbA1c nell'arco di 3 anni, con aumento del TIR e riduzione del TBR in confronto all'SMBG.¹⁵⁴

Anche con isCGM sono stati dimostrati benefici glicemici in adulti con DMT1 trattati con terapia insulinica intensiva.^{148,152} Nello studio IMPACT, con 239 partecipanti con HbA1c 6.7% al basale, l'uso di isCGM si associava a una riduzione del tempo passato in ipoglicemia (-38% a < 70 mg/dL) e della variabilità glicemica e ad aumento del tempo passato nel range euglicemico.¹⁴⁸ Anche se ampi studi clinici hanno mostrato miglioramenti solo minimi di HbA1c con l'isCGM nelle popolazioni con DMT2 trattate con terapia insulinica intensiva, il suo utilizzo si associava a significative riduzioni di ipoglicemia.^{149,150} Nello studio REPLACE, è stata riportata una significativa riduzione del tempo passato in ipoglicemia in 149 adulti con DMT2 che usavano l'isCGM rispetto ai 75 che usavano l'SMBG, con una riduzione del 43% del TBR ($P = 0.0006$).¹⁴⁹

Inoltre, chi utilizzava l'isCGM aveva una riduzione del 54.3% delle ipoglicemie notturne (< 70 mg/dL) in confronto a chi usava l'SMBG ($P < 0.0001$, a 6 mesi).¹⁴⁹ Le diminuzioni erano sostenute nell'arco dei 6 mesi di follow-up dello studio.¹⁵⁰ È stato anche dimostrato che l'uso dell'isCGM migliorava la soddisfazione per il trattamento in questa popolazione e poteva portare a miglioramento dello stato glicemico, senza aumento della frequenza di ipoglicemia.¹⁵⁹

Raccomandazione 2.1.2

Si raccomanda l'SMBG strutturato negli individui in terapia insulinica in cui il CGM ha avuto successo limitato o che non sono capaci di utilizzarlo o non lo vogliono usare.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1

Base di evidenza

Anche se il CGM è il metodo da preferire per il monitoraggio glicemico, molti individui potrebbero non essere ancora pronti a passare dall'SMBG a questa tecnologia; in altri potrebbero esserci difficoltà di utilizzo per limitazioni fisiche e/o cognitive o per problemi di costo. Per la gestione quotidiana del diabete in questi soggetti potrà quindi essere utilizzato l'SMBG strutturato. D'altro canto, anche la capacità di eseguire l'SMBG può essere limitata da altri fattori, come tremore, deficit neurologico o visivo. Sarà quindi compito del clinico ricordare costantemente la necessità di individualizzare la terapia per ogni diabetico.

L'SMBG strutturato comporta la raccolta di dati glicemici con uno schema definito, l'interpretazione dei dati e il loro utilizzo per appropriati adeguamenti farmacologici e/o dello stile di vita.¹⁶⁰ Il vecchio e fondamentale studio DCCT ha dimostrato che la terapia insulinica intensiva supportata dall'SMBG strutturato (con un minimo di 4 controlli/die) abbassava l'HbA1c e riduceva sviluppo/progressione delle complicanze a lungo termine del diabete.¹⁶¹ Alcuni studi in pazienti con DMT2 di nuova diagnosi o non insulino-trattato non controllato in modo ottimale hanno dimostrato l'utilità dell'SMBG strutturato,^{160,162} metodica che potrebbe contribuire a migliorare la fiducia in sé stessi.¹⁶³ Anche se l'uso dell'SMBG strutturato negli adulti con DMT2 non insulino-trattato non è stato associato a deterioramento della qualità di vita,¹⁶² nel DMT2 a esordio giovanile sono stati osservati peggioramento dell'HbA1c e bassa aderenza all'utilizzo della tecnica.¹⁶⁴

Raccomandazione 2.1.3

Il CGM è raccomandato per tutti i soggetti con ipoglicemia problematica (frequente/grave, notturna, non percepita).

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Lo studio HypoDE ha dimostrato la riduzione degli eventi ipoglicemici e un minor numero di episodi di ipoglicemia grave con l'uso del rtCGM negli adulti con DMT1 trattati con MDI con ipoglicemia problematica ($N = 141$).¹¹ A 6 mesi, il numero medio di eventi ipoglicemici era diminuito da 10.4 a 3.4 tra gli utilizzatori del rtCGM, a fronte di riduzioni trascurabili nei controlli (da 13.5 a 13.2). Inoltre, nel gruppo rtCGM il tasso di incidenza di ipoglicemia era significativamente minore (IRR 0.28, $P < 0.0001$).

Anche lo studio GOLD-3 ha dimostrato che l'uso di rtCGM comportava una significativa riduzione degli eventi ipoglicemici notturni e diurni negli individui con DMT1 trattati con MDI.¹⁶⁵ Tra gli utilizzatori di rtCGM, il tempo di ipoglicemia notturna era diminuito da 19.6 a 10.2 min/notte per i valori < 70 mg/dL e da 8.9 a 3.1 min/notte per quelli < 54 mg/dL (entrambi $P < 0.001$). Il tempo in ipoglicemia diurna (< 70 mg/dL) era diminuito da 49 a 29 min/die. Tra gli utilizzatori di rtCGM veniva anche riportata una miglior sicurezza nell'evitare l'ipoglicemia ($P = 0.002$).

L'uso del rtCGM si è dimostrato utile anche nei diabetici anziani. In un recente RCT in 203 soggetti con DMT1 di età > 60 anni, rispetto all'SMBG l'uso del rtCGM ha portato a percentuali significativamente minori di valori glicemici < 70 mg/dL.¹⁶⁶ Nei 6 mesi dello studio, il tempo mediano passato con valori < 70 mg/dL è diminuito da 73 a 38 min/die tra gli utilizzatori di rtCGM, in confronto al lieve aumento (da 68 a 70 min/die) del gruppo con SMBG ($P < 0.001$).

Anche con l'uso di isCGM si è osservata una riduzione simile delle ipoglicemie. In una analisi di sottogruppo dei partecipanti allo studio IMPACT,^{148,152} si è osservata una riduzione del 46% del tempo passato in ipoglicemia (< 70 mg/dL), da 3.44 a 1.86 h/die tra gli utilizzatori di isCGM rispetto alla riduzione trascurabile tra gli utilizzatori di SMBG (da 3.73 a 3.66 h/die, $P < 0.0001$). Nel gruppo con isCGM miglioravano anche la soddisfazione per il trattamento e la capacità di percepire ipo e iperglicemia.

Anche recenti studi osservazionali e prospettici hanno mostrato notevoli miglioramenti sia di HbA1c che di ipoglicemia, nonché riduzioni di ricoveri per diabete con l'uso sia di rtCGM che di isCGM.^{84,156,157}

Nello studio RESCUE, l'uso di rtCGM si è associato a riduzioni significative del numero di partecipanti con ipoglicemia grave e ricoveri per DKA, diminuiti dopo 1 anno, rispettivamente, dall'11.9% al 3.17% e dal 4.6% all'1.06%.¹⁵⁶

Uno studio simile ha valutato l'impatto nel mondo reale dell'isCGM in una coorte di 1913 adulti con DMT1.⁸⁴ Durante il periodo di osservazione di 12 mesi, i ricoveri per

ipoglicemia grave e/o DKA sono diminuiti dal 3.3% al 2.2% ($P = 0.031$) e un minor numero di partecipanti ha riportato eventi ipoglicemici gravi (7.8% vs 14.6%, $P < 0.0001$) o coma ipoglicemico (1.1% vs 2.7%, $P < 0.001$). Riduzioni dell'ipoglicemia e dei ricoveri correlati al diabete sono stati osservati anche in uno studio simile su 1365 utilizzatori di isCGM arruolati nel registro olandese del diabete.¹⁵⁷

Raccomandazione 2.1.4

Il CGM è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con DMT1.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Nelle popolazioni pediatriche e adolescenziali con DMT1 è stato dimostrato che l'utilizzo di rtCGM e isCGM migliora il controllo glicemico, senza aumentare l'ipoglicemia.¹⁶⁷⁻¹⁷³ Un recente studio crossover ha valutato il controllo glicemico con rtCGM in 30 adolescenti e giovani adulti con DMT1. Con l'utilizzo del rtCGM rispetto a SMBG, durante le 8 settimane dello studio si sono verificati un significativo aumento del TIR (35.7% vs 24.6%, $P < 0.001$) e una maggior riduzione di HbA1c (-0.53% vs 0.24%, $P < 0.001$).¹⁷³ Un RCT del 2020 di più ampie dimensioni ha valutato l'impatto sull'HbA1c dell'utilizzo di rtCGM rispetto a SMBG in 153 adolescenti e giovani adulti con DMT1, con HbA1c basale di 8.9%.¹⁶⁸ Dopo 26 settimane, l'rtCGM si associava a riduzione significativamente maggiore di HbA1c rispetto a SMBG (-0.4% vs 0.1%, $P < 0.01$), a miglioramento del TIR (da 37% a 43% vs da 36% a 35%, $P < 0.001$), con significativa riduzione del tempo passato con valori glicemici < 70 mg/dL (da 3.2% a 2.2% vs da 3.7% a 3.2%, $P = 0.02$).¹⁶⁸ Miglioramenti simili di HbA1c e rischio di ipoglicemia sono stati riportati anche da precedenti studi in giovani adolescenti con DMT1.¹⁶⁷ È stato dimostrato che l'utilizzo di rtCGM con monitoraggio da remoto migliora le misure della QoL nei genitori di bambini con DMT1¹⁷⁴ e facilita il controllo glicemico in corso di esercizio.¹⁷⁵

Uno studio osservazionale su 335 bambini e adolescenti con DMT1 nel mondo reale ha dimostrato i benefici glicemici dell'isCGM.¹⁷⁰ Tra i 278 partecipanti passati da SMBG a isCGM, la percentuale di individui in cui si è verificato un evento ipoglicemico grave è diminuita dell'86% ($P = 0.037$) rispetto a nessun cambiamento in quelli che hanno continuato l'SMBG ($P = 0.317$); con l'uso continuativo di isCGM il tasso di ipoglicemia grave è diminuito del 53% a 12 mesi ($P = 0.012$).¹⁷⁰ È importante sottolineare che 234 partecipanti stavano ancora utilizzando il dispositivo, a suggerirne l'elevata accettabilità all'interno di questa popolazione. Anche in studi più piccoli sono state osservate riduzioni di HbA1c¹⁷¹ e miglioramenti nelle misure della QoL.^{171,176,177}

Raccomandazione 2.1.5

Il CGM è raccomandato nelle donne in gravidanza con DMT1 o DMT2 trattate con terapia insulinica intensiva.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Alcuni RCT hanno dimostrato che l'uso del rtCGM in gravidanza migliora il controllo glicemico e gli esiti neonatali.^{133,152,178} Lo studio CONCEPTT ha valutato l'impatto clinico del rtCGM rispetto all'SMBG in una coorte di 325 donne con DMT1 con gravidanza in atto (alla 13^a settimana) o in programmazione.¹³³ È stato riportato che l'utilizzo del rtCGM rispetto all'SMBG aumentava significativamente il TIR (68% vs 61%, $P = 0.0034$), con minore incidenza di nati grandi per l'età gestazionale ($P = 0.0210$), minor numero di ricoveri in NICU per più di 24 ore ($P = 0.0157$), minor incidenza di ipoglicemia neonatale ($P = 0.0250$) e diminuzione di un giorno della lunghezza del ricovero ($P = 0.0091$). Un'analisi secondaria dello studio CONCEPTT su 225 coppie di donne e neonati ha mostrato

modesto aumento del TIR (5-7%) con rtCGM durante il secondo e terzo trimestre, associato a ridotto rischio di ipoglicemia neonatale.¹⁷⁸

L'utilizzo di isCGM in donne gravide con DMT1 ben controllato trattate con MDI ha portato a significativa riduzione del tempo in ipoglicemia senza compromettere l'HbA1c.¹⁵² Però, un ampio RCT multicentrico in donne gravide con DMT1 e DMT2 non ha rilevato significativi vantaggi sugli esiti glicemici o neonatali derivanti dall'uso di CGM intermittente (in cieco) rispetto all'SMBG.¹⁷⁹

L'accuratezza dell'rtCGM (calibrato in fabbrica) è stata valutata in una coorte di donne gravide con diabete, che includeva DMT1 ($n = 20$), DMT2 ($n = 3$) e GDM ($n = 9$). È stato definito che l'accuratezza del sensore era simile a quanto descritto in precedenza e che il braccio era il sito di inserimento con il miglior livello di accuratezza.¹⁸⁰

ICCE: CGM in gravidanza

L'HbA1c in gravidanza è influenzata da vari fattori (aumentata produzione di eritrociti, ridotto ciclo metabolico degli eritrociti, carenza di ferro) e anche in assenza di miglior controllo metabolico diminuisce con il progredire della gravidanza. Il CGM diventa quindi molto importante nella gestione del diabete in gravidanza, in quanto non è influenzato dai fisiologici cambiamenti che avvengono in gravidanza.

Molti studi hanno messo in relazione il TIR con l'HbA1c nel DM1, ma pochi sono i dati in gravidanza. Un recente studio (1) ha messo in relazione i dati del CGM con l'HbA1c in 98 donne cinesi affette da DM1 seguite dall'inizio della gravidanza, ogni trimestre, fino a dopo il parto e hanno evidenziato che ogni 1% di riduzione di HbA1c corrispondeva a un incremento di TIR di 8.5% e che HbA1c di 6%, 6.5%, 7% corrisponde a TIR 78%, 74%, 69%. Pur con i limiti dello studio, solo donne cinesi e profili di CGM su 5-7 giorni, i risultati indicano che per ottenere HbA1c = 6% l'obiettivo di TIR in gravidanza deve essere > 78%.

L'uso del rtCGM rispetto al SMBG in gravidanza ha dimostrato un maggiore %TIR e una minore incidenza di macrosomia e ipoglicemia neonatale (2), e l'uso dell'isCGM nelle donne affette da DM1 in MDI ha dimostrato una riduzione del tempo in ipoglicemia (3).

Il CGM è risultato molto utile, inoltre, nelle donne in gravidanza con DM1 e fibrosi cistica, in quanto riduce gli episodi di ipoglicemia, molto frequenti nella fibrosi cistica a causa dell'alterata secrezione di insulina e glucagone (4).

Bibliografia

1. Ling P, et al. Achieving the HbA1c target requires longer time in range in pregnant women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: e4309-17.
2. Yamamoto JM, et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPTT trial. *Diabet Med* 2019, 36: 1046-53.
3. Oskarsson P, et al. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia* 2018, 61: 539-50.
4. Oxman R, et al. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021, 27: 100289.

Raccomandazione 2.1.6

Il CGM è raccomandato nelle donne con GDM in terapia insulinica.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Raccomandazione 2.1.7

Il CGM può essere raccomandato nelle donne con GDM non in terapia insulinica.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Anche se l'utilizzo dell'rtCGM nel GDM non è stato ben valutato in studi randomizzati, un ampio studio prospettico di coorte ha riportato livelli giornalieri di glicemia significativamente migliori e minor variabilità glicemica

(valutata dall'ampiezza media dell'escursione glicemica) con l'rtCGM rispetto all'SMBG.¹⁸¹ L'ampiezza media del punteggio di escursione glicemica era significativamente associata al peso alla nascita ($P < 0.001$) ed è risultata un fattore indipendente per pre-eclampsia ed esiti neonatali compositi. Un RCT del 2016 in donne con GDM ha mostrato un'associazione tra l'uso di rtCGM e la riduzione del peso corporeo.¹⁸² Uno studio più recente non ha riscontrato differenze tra rtCGM e rtCGM intermittente (in cieco) nelle misure glicemiche; tuttavia, non sono state valutate le differenze negli esiti tra CGM e SMBG.¹⁸³ È importante sottolineare che ciascuno di questi studi includeva un sottogruppo di donne in terapia insulinica, che era tendenzialmente più numeroso nel gruppo che utilizzava i sensori: nella maggior parte di questi studi l'insulina veniva utilizzata in ~ 30% del gruppo CGM rispetto al 12% del gruppo SMBG.^{181,182}

ICCE: CGM in GDM

In uno studio prospettico (1), 20 donne gravide, 11 con GDM non in terapia insulinica e 9 non diabetiche, hanno utilizzato il CGM nel secondo-terzo trimestre subito dopo l'OGTT. È risultato che nelle donne con GDM c'era una grande variabilità glicemica rispetto alle non diabetiche, per cui il CGM è utile per individuare gli episodi di iperglicemia e ipoglicemia, soprattutto notturni, che non sarebbero rilevati con il SMBG e che comunque sono associati a esiti materno-fetali sfavorevoli. Gli autori hanno inoltre riscontrato che la presenza di familiarità per diabete, il maggior BMI pre-gravidico, il maggior aumento ponderale in gravidanza e l'età più avanzata si associavano a una maggiore variabilità glicemica.

Una recente revisione (2) ha analizzato 6 studi clinici randomizzati su un totale di 482 donne con GDM in CGM o SMBG, confermando che l'utilizzo di CGM rispetto a SMBG si associava a minori livelli di HbA1c alla fine della gravidanza, a minor aumento ponderale durante la gravidanza e a minor peso alla nascita.

Bibliografia

1. Gáborová M, et al. Glycaemic variability and risk factors of pregnant women with and without gestational diabetes mellitus measured by continuous glucose monitoring. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18: 3402.
2. García-Moreno RM, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med* 2021, 39: e14703.

Raccomandazione 2.1.8

Il CGM può essere raccomandato negli individui con DMT2 trattati con terapia insulinica meno intensiva.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Base di evidenza

L'utilizzo di rtCGM e isCGM ha ottenuto benefici negli individui con DMT2 trattati solo con insulina basale o terapia non insulinica.^{86,184} Un RCT di 40 settimane ha valutato gli

effetti a lungo termine di rtCGM intermittente rispetto all'uso di SMBG in soggetti con DMT2 trattati con sola dieta ed esercizio fisico oppure con altre terapie ipoglicemizzanti esclusa l'insulina prandiale.⁸⁶ Sono stati eseguiti 4 cicli di rtCGM (2 settimane con/1 settimana senza) per un totale di 3 mesi. È stata osservata una significativa riduzione dell'HbA1c a 12 settimane nel gruppo rtCGM rispetto al gruppo SMBG, con miglioramento sostenuto per tutta la durata dello studio.⁸⁶ È importante sottolineare che il miglioramento osservato nel gruppo rtCGM si è verificato senza intensificazione della terapia farmacologica.⁸⁶

Q 2.2 Qual è un approccio efficiente all'interpretazione dei dati del monitoraggio glicemico continuo?

Raccomandazione 2.2.1

Nelle persone con diabete si può utilizzare l'AGP per valutare lo stato glicemico.

Grado B; forza dell'evidenza bassa; BEL 1

Raccomandazione 2.2.2

Nell'utilizzo dell'AGP, si raccomanda un approccio sistematico all'interpretazione dei dati del CGM:

1. controlla lo stato glicemico complessivo (p.e., GMI, glicemia media);
2. controlla le statistiche di TBR, TIR e TAR, focalizzando l'attenzione per prima cosa sull'ipoglicemia (TBR). Se le statistiche del TBR sono sopra il cut-off per lo scenario clinico (cioè, nella maggior parte dei casi di DMT1, $> 4\% < 70 \text{ mg/dL}$ o $> 1\% < 54 \text{ mg/dL}$), la visita deve concentrarsi su questo aspetto. Altrimenti, passa alle statistiche del TIR e del TAR;
3. controlla il profilo glicemico delle 24 ore, per riconoscere momenti e dimensioni del problema identificato;
4. controlla lo schema di trattamento, aggiustandolo se necessario.

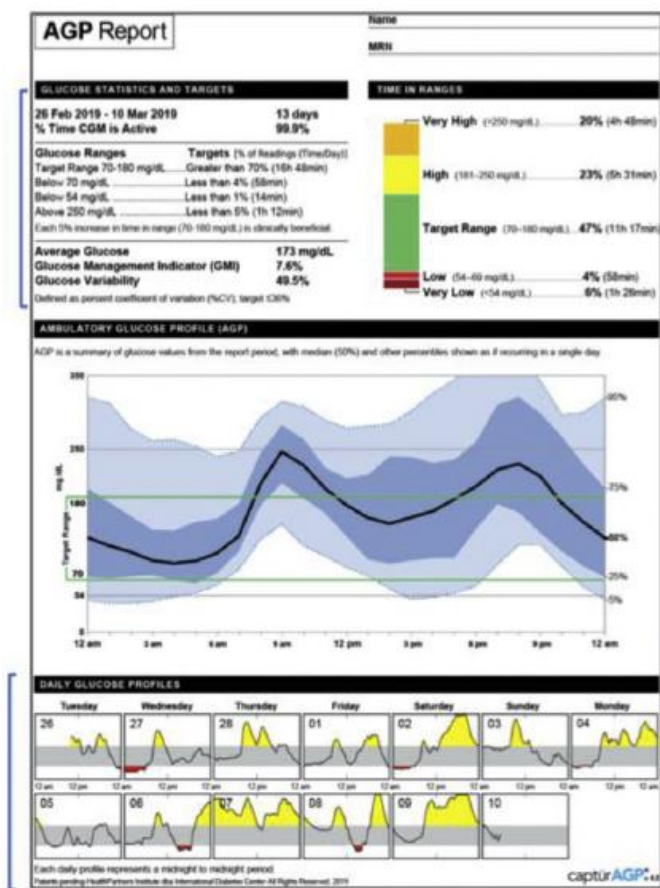
Grado B; forza dell'evidenza bassa; BEL 1

Base di evidenza

Si raccomanda l'uso dell'AGP come modello per la presentazione e l'interpretazione dei dati (Fig. 1).^{46,185-192} I resoconti AGP possono essere ricavati dai dati di SMBG o di CGM. Per i dati CGM, è fondamentale garantire che siano disponibili dati adeguati ed è stato dimostrato che una percentuale di utilizzo del CGM $> 70\%$ negli ultimi 14 giorni è fortemente correlata con le metriche trimestrali di glicemia media, TIR e iperglicemia.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ L'AGP presenta le metriche di base in un formato standardizzato, facilitando così la rapida valutazione di TIR, TBR, TAR e altri dati pertinenti.

Gli intervalli glicemici forniscono statistiche sulla percentuale di tempo passata all'interno, al di sopra o al di sotto del range.

- L'indicatore di gestione del glucosio (GMI) indica il livello medio di HbA1c che ci si aspetta sulla base della glicemia media misurata in un ampio numero di soggetti diabetici.
- La variabilità glicemica è riportata come coefficiente di variazione in percentuale.
- I profili glicemici quotidiani visualizzano un profilo per ogni giorno coperto.



Alto (iperglicemia di livello 1) e molto alto (iperglicemia di livello 2) indicano la percentuale di tempo sopra il range (TAR) per ognuno dei livelli glicemici aumentati.

- **Intervallo predefinito** indica la percentuale di tempo nel range (TIR), cioè all'interno di quello che è stato definito come obiettivo di intervallo glicemico individuale.
- **Basso (ipoglicemia di livello 1) e molto basso (ipoglicemia di livello 2)** indicano la percentuale di tempo sotto il range (TBR) per ognuno dei livelli glicemici diminuiti.
- **Profilo glicemico ambulatoriale (AGP)** combina i profili quotidiani per creare un grafico delle 24 ore. La linea nera indica il livello mediano di glicemia in tutte le parti della giornata. Le aree ombreggiate in blu chiaro e scuro indicano graficamente il grado di variabilità glicemica (DS o CV), che in questo caso è ben superiore all'obiettivo raccomandato ($\leq 36\%$).

Figura 1. Profilo glicemico ambulatoriale. Modificato da: Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dove K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603. Con il permesso dell'American Diabetes Association and the Copyright Clearance Center

Q 2.3 Quando preferire un metodo di monitoraggio glicemico continuo (rtCGM o isCGM) rispetto all'altro?

Raccomandazione 2.3.1

L'rtCGM dovrebbe essere raccomandato rispetto all'isCGM nelle persone con diabete e ipoglicemia problematica (frequente/grave, o notturna, o non avvertita), che necessitano di allarmi semplici o predittivi; è però necessario considerare anche lo stile di vita e altri fattori.

Grado B; forza dell'evidenza bassa-intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Sono disponibili pochi studi di confronto tra rtCGM e isCGM. Quando questi sistemi non includevano allarmi di soglia, le prove disponibili dimostravano la superiorità di rtCGM rispetto a isCGM nel ridurre l'ipoglicemia e migliorare il TIR negli adulti con DMT1 con normale percezione dell'ipoglicemia.^{12,193} Oltre al rischio di ipoglicemia, le revisioni hanno suggerito l'utilizzo preferenziale del rtCGM nei diabetici fisicamente attivi o che hanno uno stile di vita con numerosi impegni che renderebbero difficile la scansione frequente del sensore isCGM, o che richiedono un monitoraggio ininterrotto da parte di genitori/tutori, o che scelgono di utilizzare modalità avanzate di somministrazione dell'insulina (SAP, LGS/PLGS, AID), o che non riescono a raggiungere gli obiettivi glicemici desiderati con l'isCGM.^{194,195}

L'isCGM dovrebbe essere considerato nelle persone con diabete in cui si verifica almeno una delle seguenti condizioni:

- nuova diagnosi di DMT2;
- trattamento con terapie non a rischio di ipoglicemia;
- motivazione a verificare le letture del dispositivo parecchie volte al giorno;
- a basso rischio di ipoglicemia, ma che vogliono più dati di quelli forniti dall'SMBG.

Grado D; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4

Base di evidenza

In mancanza di studi formali, l'opinione degli esperti suggerisce che l'uso di isCGM può essere più appropriato per alcune categorie di diabetici^{194,195}:

- con basso rischio di ipoglicemia;
- con DMT2 di nuova diagnosi;
- trattati con regimi meno intensivi (insulina basale, terapia non insulinica);
- motivati a eseguire una scansione frequente;
- che preferiscono monitorare la glicemia senza il supporto di allarmi/avvisi predittivi.

Q 2.4 Quando considerare il monitoraggio glicemico continuo diagnostico/professionale?

Raccomandazione 2.4.1

Il CGM diagnostico/professionale dovrebbe essere usato nella gestione delle persone con diabete in cui si verifica almeno una delle seguenti condizioni:

- nuova diagnosi di diabete mellito;
- non utilizzo di CGM;
- possibile ipoglicemia problematica, ma senza accesso a CGM personale;
- con DMT2 trattato con terapie non insuliniche, che trarrebbero beneficio dall'utilizzo saltuario del CGM a scopo educativo;
- a cui piacerebbe imparare di più sul CGM prima di impegnarsi nel suo uso quotidiano.

NB: chi usa il CGM diagnostico/professionale "mascherato" o "cieco", deve continuare a usare l'SMBG come ausilio per l'auto-cura quotidiana del diabete.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Nella maggior parte degli studi che valutano l'uso del CGM professionale i dati sono in cieco, per cui l'utente non può visualizzarli in tempo reale. I primi studi hanno dimostrato che nelle persone con DMT2 l'rtCGM professionale può portare a riduzioni di HbA1c, peso corporeo e/o incidenza di ipoglicemia quando il clinico ne utilizza i dati per le modifiche terapeutiche.^{86,196-200}

Un RCT del 2014 ha dimostrato che iniziare e titolare la terapia basal-bolus negli individui con DMT2 attraverso l'utilizzo retrospettivo del rtCGM era una procedura sicura, che migliorava l'HbA1c con bassi tassi di ipoglicemia.¹⁹⁶ Recenti RCT hanno dimostrato che l'isCGM dà benefici simili nella gestione di persone con DMT1 e DMT2.^{201,202}

Q 2.5 Quando considerare l'utilizzo intermittente/occasionale del monitoraggio glicemico continuo?

Raccomandazione 2.5.1

Il CGM intermittente/occasionale può essere raccomandato per la gestione delle persone con diabete riluttanti o incapaci a impegnarsi nell'uso routinario del CGM.

Grado C; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Pochi studi hanno suggerito che l'uso intermittente/occasionale del CGM con regimi di trattamento meno intensivi si associa a significativi miglioramenti glicemici^{86,184} ed è efficace nel promuovere i comportamenti desiderati di cura.¹⁸⁴ Uno studio osservazionale del 2020 su 594 adulti con DMT2 trattati con sola insulina basale o terapia non insulinica ha valutato l'impatto dell'uso intermittente di rtCGM. I partecipanti hanno portato il sensore per una media di 31.1 ± 26.5 giorni in un periodo di 4.8 ± 3.2 mesi.¹⁸⁴ Durante quel periodo all'interno della coorte sono state osservate riduzioni significative di HbA1c rispetto al basale (da 7.7% ± 1.6 a 7.1% ± 1.2, P < 0.0001). È importante sottolineare che il punteggio medio complessivo di soddisfazione del rtCGM era di 4.5/5 e la maggior parte degli intervistati concordava sul fatto che l'uso del rtCGM ne avesse aumentato la conoscenza del diabete, migliorato la comprensione dell'importanza dei farmaci, reso più facile seguire altri comportamenti di auto-gestione, migliorato la comprensione dell'impatto del cibo sul controllo del diabete e contribuito a migliorare la gestione del diabete anche nei momenti in cui il dispositivo non veniva portato. La maggioranza dei partecipanti (88.4%) indicava di voler utilizzare nuovamente il rtCGM.

Tecnologie per la somministrazione insulinica

Q 2.6 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una penna connessa?

Raccomandazione 2.6.1

Le penne connesse possono essere raccomandate a tutte le persone con diabete trattate con insulina in modo intensivo (≥ 3 iniezioni giornaliere), che non utilizzano una pompa insulinica, nelle quali la valutazione del dosaggio insulinico può essere d'ausilio sia al paziente che al clinico per ottimizzare meglio il regime insulinico ed evitare la sovrapposizione di dosi di insulina rapida che potrebbe portare a ipoglicemia.

Grado C; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2

Base di evidenza

Le penne connesse per la somministrazione di insulina possono contribuire a una migliore gestione del diabete. Questi dispositivi danno la possibilità di registrare il dosaggio di insulina (quando e quanta ne è stata somministrata). Inoltre, alcuni dispositivi hanno la capacità di impostare promemoria di notifica, per evitare di dimenticarsi la somministrazione.

I dati sulla somministrazione di insulina forniti da queste penne possono essere combinati con i dati glicemici, derivati sia da SMBG che da CGM, per consentire una migliore valutazione dell'andamento glicemico. Questa tecnologia consente inoltre al diabetico di connettersi al software gestionale, per avere informazioni sul conteggio dei carboidrati e accedere a un algoritmo di supporto per decidere il dosaggio dell'insulina. Pertanto, le penne connesse aiutano a migliorare il coinvolgimento del paziente e permettono una cura del diabete più precisa.

Le penne connesse con relativi supporti collegati forniscono informazioni gestionali aggiornate, altrimenti non disponibili per le persone che non utilizzano pompe o CGM. Pertanto, aiutano a modificare i comportamenti sulla base della revisione retrospettiva dei dati acquisiti. Ci sono pochi studi che hanno valutato i risultati clinici ottenuti con queste penne "intelligenti": una recente revisione sistematica ha riassunto i dati pubblicati, che confermano la preferenza dei diabetici per questo dispositivo e ne indicano il potenziale impatto positivo sull'auto-gestione del diabete.²⁰³

Q 2.7 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una pompa insulinica senza monitoraggio glicemico continuo?

Raccomandazione 2.7.1

Si potrebbe usare una pompa insulinica senza CGM per trattare una persona con diabete che sta raggiungendo gli obiettivi glicemici con TBR minimo, che riferisce episodi non frequenti di ipoglicemia sintomatica, e che usa regolarmente il SMBG (almeno 4 volte al giorno se DMT1).

Grado B; forza dell'evidenza intermedia-alta; BEL 1

Base di evidenza

I primi studi negli adulti con DMT1 hanno dimostrato che l'uso di pompe per insulina si associa a significativi miglioramenti glicemici rispetto alla terapia con MDI. Uno studio osservazionale del 2015 in adulti con DMT1, basato sui dati del registro nazionale svedese, ha valutato gli effetti a lungo termine della terapia con micro-infusore rispetto a MDI sulla malattia cardio-vascolare e sulla mortalità: a un follow-up di 6.8 anni, si osservavano rapporti di rischio aggiustati significativamente più bassi per coronaropatia fatale (0.55), malattia cardio-vascolare fatale (coronaropatia o ictus, 0.58) e mortalità per tutte le cause (0.73).⁹¹ Dopo il completamento del più ampio studio DIAMOND,⁸³ che descriveva l'impatto del CGM nei diabetici in terapia con MDI, è stato condotto uno studio di follow-up, in cui 75 adulti con DMT1 sono stati randomizzati a CSII o MDI, continuando CGM in entrambi i gruppi.²⁰⁴ Il TIR (da 70 a 180 mg/dL) è migliorato nei randomizzati a CSII rispetto a quelli randomizzati a continuare MDI.²⁰⁴

Anche se nello studio REPOSE in adulti con DMT1, rispetto a MDI la terapia con micro-infusore per oltre 12 mesi non ha

migliorato significativamente gli esiti glicemici, sono migliorati significativamente a 12 e 24 mesi gli esiti secondari relativi a QoL e soddisfazione del trattamento.⁷³ Nello studio HypoCOMPASS in adulti con DMT1 e ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia, la soddisfazione per il trattamento era maggiore nel gruppo CSII e rtCGM (incoraggiato, non obbligatorio) rispetto al gruppo MDI con SMBG ($P = 0.0003$).²⁰⁵

Studi più recenti sull'uso del micro-infusore insulinico si sono focalizzati sulle persone con DMT2. Un RCT crossover monocentrico del 2018 ha riportato riduzioni significative di HbA1c a 6 mesi (-0.9%) tra gli utilizzatori di pompa, ma non nel gruppo trattato con MDI.²⁰⁶ A 12 mesi, i partecipanti passati da MDI a micro-infusore hanno mostrato riduzioni significative di HbA1c (-0.5%), mentre coloro che hanno continuato alla terapia con micro-infusore hanno ottenuto un'ulteriore riduzione di HbA1c (-0.7%).²⁰⁶

La fase di follow-up a 12 mesi seguita ai precedenti rapporti dello studio OpT2mise^{207,208} ha mostrato risultati simili, dove l'uso del micro-infusore si associava a riduzioni significativamente maggiori di HbA1c nei primi 6 mesi di utilizzo rispetto alla terapia con MDI (-1.1 vs -0.4, $P < 0.001$).²⁰⁹ Il miglioramento è stato sostenuto per i successivi 6 mesi, mentre coloro che sono passati dall'MDI all'uso della pompa insulinica hanno ottenuto una riduzione dello 0.8% a 12 mesi.

Un piccolo studio randomizzato crossover ($N = 29$) ha confrontato un sistema con pompa patch con l'uso della pompa insulinica tradizionale per 2 periodi consecutivi di 12 settimane.²¹⁰ Anche se sono state osservate riduzioni significative di HbA1c con entrambi i dispositivi, la maggior parte (76%) dei partecipanti riferiva di preferire la pompa patch rispetto alla tradizionale e il 56% riteneva che si adattasse meglio al proprio stile di vita.²¹⁰

In uno studio a lungo termine che ha valutato nei bambini gli effetti glicemici dell'uso prolungato di pompe per insulina rispetto a MDI, i ricercatori hanno riportato a 6 mesi una differenza dello 0.3% di HbA1c a favore della terapia con micro-infusore, sostenuta nel tempo, con la maggiore differenza a 6 anni (0.4%).²¹¹ Tuttavia, oltre i 6 anni l'HbA1c non era significativamente inferiore. Nel confronto a 3 anni del micro-infusore insulinico con la terapia con MDI in bambini e giovani adolescenti, alla fine dello studio nel gruppo MDI i livelli di HbA1c erano peggiori (7.98% vs 7.56%, $P = 0.002$), non c'erano state differenze nei ricoveri per eventi acuti, ma la durata della degenza ospedaliera era stata superiore di 1.25 giorni.¹¹² Uno studio osservazionale internazionale in bambini e giovani adulti ha riscontrato miglioramenti glicemici simili dopo 7 anni di utilizzo del micro-infusore per insulina.²¹² Uno studio trasversale in 669 bambini con analisi longitudinale retrospettiva in 1904 bambini < 6 anni con DMT1 ha mostrato valori di HbA1c più bassi dopo l'inizio della terapia con pompa rispetto all'uso continuato di MDI (7.9 vs 8.5%, $P < 0.001$).²¹³ In questo studio longitudinale, l'HbA1c è diminuita dello 0.2% dopo l'inizio di CSII ($P < 0.001$).²¹³ Sebbene non vi siano state differenze tra i gruppi nella frequenza di ipoglicemia grave, gli eventi di DKA segnalati dai genitori nell'anno precedente erano stati più frequenti tra gli utilizzatori di micro-infusore rispetto a quelli con MDI (10% vs 8%, $P = 0.04$).²¹³ In un'analisi combinata dei dati dei registri Prospective Diabetes Follow-Up, DMT1 Exchange e National Pediatric Diabetes Audit in bambini e adolescenti con DMT1, l'uso del micro-infusore insulinico si associava a HbA1c media inferiore rispetto all'uso di iniezioni ($P < 0.001$).²¹⁴

Tra le donne in gravidanza con DMT1, l'uso della pompa insulinica senza l'integrazione del CGM non sembra vantaggioso. In un'analisi pre-specificata dello studio CONCEPTT, che ha coinvolto 248 donne in gravidanza con DMT1, i ricercatori hanno riferito che le partecipanti trattate con MDI avevano maggiori probabilità di avere risultati glicemici migliori e meno probabilità di avere ipertensione gestazionale, ipoglicemia neonatale e ricoveri in terapia intensiva neonatale rispetto alle utilizzatrici della pompa insulinica.²¹⁵ Tuttavia, la prosecuzione dell'utilizzo del micro-infusore insulinico durante il travaglio e il parto nelle donne che già lo usavano si è dimostrata sicuro ed efficace, con miglior controllo glicemico durante il parto rispetto a quelle passate all'infusione endovenosa di insulina.²¹⁶

ICCE: infusore nel DMT1

Le recenti LG redatte da AMD-SID-SIEDP e approvate dall'Istituto Superiore di Sanità definiscono le caratteristiche e gli ambiti di applicazione

delle nuove tecnologie nel DMT1. L'indicazione, pertanto, è quella di seguire tali LG nell'ambito clinico.

Bibliografia

1. AMD-SID-SIEDP. La terapia del diabete mellito di tipo 1. Istituto Superiore di Sanità, [marzo 2022](#).

ICCE: infusore nel DMT2

L'utilizzo della pompa per CSII nel DM2 resta un'opzione terapeutica rivolta ai pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) non adeguatamente controllati; tale opzione, a nostro parere, trova indicazione in due gruppi di pazienti con DM2 insulino-trattati: quelli con diabete autoimmune grave e quelli con grave deficit di insulina, due delle cinque classi di DM2 individuate nello studio di Ahlqvist et al (1).

In particolare, le LG ADA 2022 confermano che l'opzione CSII nel DM2 in MDI può essere considerata nei pazienti che abbiano dimestichezza nell'utilizzo dei dispositivi.

Esistono sul mercato pompe per infusione di insulina molto semplificate, il cui utilizzo trova indicazione in questi casi. Un esempio è la pompa VGO, un dispositivo adesivo applicabile su cute, che rilascia una quantità di insulina pre-determinata, a velocità costante. Sono disponibili dispositivi che erogano 20, 30 o 40 U/24 h. Al momento del bolo, tramite un pulsante, possono essere rilasciate ulteriori unità aggiuntive, di 2 in 2 fino al massimo di 36 U/die. Tale dispositivo riproduce lo schema basal-bolus, garantendo continuità di somministrazione basale, si ricarica giornalmente ed è di semplice utilizzo.

In aggiunta, è presente sul mercato un nuovo sistema per il rilascio dell'insulina solo per i pasti: PAQ-MEAL è un dispositivo adesivo, che si posiziona sulla cute per 3 giorni, rilascia insulina ai pasti, contiene massimo 200 unità e il tasto eroga 2 unità per volta (2).

Un recente studio (3) nei pazienti con DM2 trattati con alti dosaggi giornalieri di insulina (> 200 U/die) ha evidenziato la possibilità di utilizzare in pompa insulina umana U-500, che ha mostrato migliori profili di farmacocinetica e farmaco-dinamica, ma sono necessari ulteriori studi.

Bibliografia

1. Ahlqvist E, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 361-9](#).
2. Javassuri J, Aleppo G. Diabetes technology use in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2020, 49: 37-55](#).
3. Xiaosu Ma, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of human regular U-500 insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion versus subcutaneous injection in adults with type 2 diabetes and high-dose insulin requirements. *J Diabetes Sci Technol* [2022, 16: 401-7](#).

ICCE: infusore in gravidanza

Le LG non forniscono raccomandazioni specifiche sull'uso delle pompe insuliniche in gravidanza, anzi sconsigliano l'uso della pompa senza integrazione del CGM, in quanto nello studio CONCEPTT (1) le diabetiche gravide in MDI hanno avuto risultati glicemici migliori e meno probabilità di ipertensione gestazionale, ipoglicemia neonatale e ricoveri in terapia intensiva neonatale, rispetto alle diabetiche in CSII.

Un recente studio (2) ha valutato le differenze negli esiti materno-fetali in 185 donne gravide affette da DM1 in CGM real-time o intermittente, 131 in MDI e 54 in CSII. I risultati di tutti i parametri del CGM (glicemia media, DS, %TIR, %TAR, %TBR) hanno mostrato che non si è ottenuto un compenso glicemico ottimale in entrambi i gruppi senza differenze negli esiti: la frequenza di peso eccessivo per età gestazionale era alta in entrambi i gruppi (MDI 49%, pompa 63%, senza differenze significative).

L'utilizzo dell'AID non è indicato in gravidanza, a causa degli obiettivi glicemici impostati, che sono maggiori di quanto richiesto in gravidanza (120-150 mg/dL). Sono stati pubblicati però dei case report (3,4), in cui questi dispositivi sono stati utilizzati in donne gravide, ottenendo buoni risultati nel controllo glicemico durante la gravidanza e nessuna complicanza neonatale.

Nel 2016, uno studio osservazionale (5) ha dimostrato che il mantenimento del micro-infusore durante il travaglio e il parto consente un controllo glicemico migliore rispetto all'infusione endovenosa di insulina. Un recente studio retrospettivo (6), però, non ha evidenziato differenze significative con la somministrazione endovenosa di insulina in termini di esiti materno-fetali.

Bibliografia

1. Feig DS, et al. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPTT randomized trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2471-9.
2. Kjölhede K, et al. Glycemic, maternal and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy - Pump vs multiple daily injections, a secondary analysis of an observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 927-33.
3. Bukhari K, Malek R. Open-source automated insulin delivery systems for the management of type 1 diabetes during pregnancy. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e243522.
4. Fernandez JM, et al. Commercialized hybrid closed-loop system (Minimed Medtronic 670G) results during pregnancy. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7: 177-9.
4. Drever E, et al. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med* 2016; 33: 1253-9.
5. Wilkie G. Comparison of intrapartum glycemic management strategies in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* DOI: 10.1080/14767058.2021.2004114.

Q 2.8 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di una pompa insulinica con monitoraggio glicemico continuo (dispositivi separati o accoppiati)?

Raccomandazione 2.8.1

La pompa insulinica con CGM o SAP è raccomandata in tutte le persone con diabete in terapia insulinica intensiva, che preferiscono non usare sistemi automatizzati di sospensione dell'infusione di insulina o che non vi hanno accesso.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia-alta; BEL 1

Base di evidenza

L'utilizzo del CGM con una pompa insulinica, sia come dispositivi indipendenti che come sistema SAP integrato, ha mostrato benefici glicemici rispetto all'SMBG in bambini, adolescenti e adulti.^{83,154,167,217,218} In un RCT del 2012, rispetto all'utilizzo della terapia con MDI i bambini che utilizzavano SAP avevano maggiori probabilità di raggiungere gli obiettivi glicemici specifici per età, con ridotta variabilità glicemica.²¹⁸ In un RCT del 2012 bambini e adulti che utilizzavano un dispositivo SAP in modalità con sensore acceso rispetto a quella con sensore spento ottenevano riduzioni significative di HbA1c, diminuzione del tempo trascorso con livelli glicemici < 70 mg/dL e maggiore aderenza al trattamento.¹⁶⁷ Inoltre, il punteggio relativo alla soddisfazione per il trattamento e alla QoL erano significativamente migliori (P < 0.001) in adulti e bambini con DMT1 (e relativi caregiver) del gruppo SAP rispetto a quelli gestiti con MDI e SMBG.²¹⁹

Uno studio in ricoverati con DMT2 trattati con SAP rispetto a MDI ha riportato riduzione del tempo necessario a raggiungere gli obiettivi glicemici (P < 0.001) e meno ipo- (P < 0.05) e iperglicemia (P < 0.05).²²⁰ In uno studio precedente, che ha confrontato per 6 giorni CSII e MDI con SAP in pazienti con DMT2, l'uso di SAP ha determinato ridotta fluttuazione della glicemia, senza aumento del rischio di ipoglicemia.²²¹

Una coorte di adulti con DMT1 dello studio DIAMOND DMT1 del 2017⁸³ è stata randomizzata a continuare per 28 settimane la MDI o a passare a una pompa insulinica, continuando il CGM.²⁰⁴ Durante il periodo dello studio, il TIR (70-180 mg/dL) era di 791 min/die nel gruppo rtCGM più CSII e di 741 min/die nel gruppo rtCGM più MDI (P = 0.01). Nel gruppo rtCGM più CSII c'è stata anche maggior riduzione della glicemia media misurata con rtCGM (P = 0.005) e dell'iperglicemia (P = 0.007), ma aumento dell'ipoglicemia (< 70 mg/dL, P = 0.0002, e < 50 mg/dL, P = 0.0002).²⁰⁴ Uno studio osservazionale prospettico a quattro bracci ha mostrato riduzioni sostenute di HbA1c nell'arco di 3 anni, con aumento di TIR e riduzione di TBR negli adulti con DMT1 trattati con MDI o SAP utilizzando rtCGM rispetto a SMBG.¹⁵⁴

Un recente studio in individui con DMT1 nel mondo reale ha riportato valori minori di HbA1c con l'uso combinato di CGM e

pompa insulinica rispetto all'uso di SMBG e pompa insulinica.²²² I ricercatori hanno anche notato che l'inizio precoce della combinazione CGM più pompa insulinica può portare a migliore controllo glicemico a lungo termine.

Q2.9 Chi potrebbe trarre vantaggio dall'uso di tecnologie più avanzate di infusione insulinica: sospensione per ipoglicemia, sospensione per ipoglicemia prevista, o ansa chiusa ibrida?

Raccomandazione 2.9.1

Il LGS è fortemente raccomandato per tutte le persone con DMT1 per ridurre gravità e durata dell'ipoglicemia, mentre il PLGS è fortemente raccomandato per tutte le persone con DMT1 per mitigare l'ipoglicemia. Entrambi i sistemi non portano ad aumento della glicemia media, mentre aumentano la confidenza e la fiducia nella tecnologia, garantiscono maggiore flessibilità intorno ai pasti, e riducono la sofferenza legata al diabete sia dei diretti interessati che di chi li assiste. Perciò questa modalità di somministrazione dell'insulina dovrebbe essere considerata per tutte le persone con ipoglicemie frequenti o inavvertite, o che per paura dell'ipoglicemia hanno frequenti episodi di iperglicemia.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1

Raccomandazione 2.9.2

I sistemi AID sono fortemente raccomandati per tutte le persone con DMT1, dato che si è dimostrato un aumento del TIR con il loro uso, specialmente nel periodo notturno, senza aumentato rischio di ipoglicemia. Visto il miglioramento del TIR e la riduzione dell'iperglicemia con AID, questo metodo di somministrazione dell'insulina è da preferire rispetto ad altre modalità. Questi sistemi AID dovrebbero essere considerati nelle persone con diabete con glicemia subottimale, significativa variabilità glicemica, ipoglicemia inavvertita, o che consentono l'iperglicemia per paura dell'ipoglicemia.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1

Base di evidenza

Lo studio ASPIRE ha dimostrato che l'uso di un sistema LGS comportava una riduzione del 38% dell'ipoglicemia notturna rispetto al solo CGM, senza aumentare l'HbA1c.²²³ Questo risultato è stato confermato da un RCT del 2013, che includeva 95 bambini e adulti con DMT1.²²⁴

Nei sistemi PLGS aumenta la complessità degli algoritmi di interruzione dell'insulina, che sospendono l'insulina basale in previsione di ipoglicemia. Per valutare l'efficacia di tale sistema, si è indotto con insulina un abbassamento della glicemia in 69 soggetti: il sistema PLGS ha evitato l'ipoglicemia nel 60% dei casi senza causare iperglicemia di rimbalzo.²²⁵ Uno studio crossover randomizzato del 2018 di confronto fra un sistema PLGS e SAP ha riportato risultati simili in 103 partecipanti di età compresa tra 6 e 72 anni.²²⁶

È stato dimostrato che l'uso di sistemi HCL migliora gli esiti nei bambini e negli adulti che utilizzano sistemi SAP.²²⁷⁻²³⁴ In un RCT multicentrico di 6 mesi su 168 individui con DMT1 di età compresa tra 14 e 71 anni, l'utilizzo di un sistema HCL rispetto a un SAP si associava a maggior TIR, minore iperglicemia e ipoglicemia e livelli di HbA1c migliorati.²²⁸ Due RCT hanno riportato miglioramenti simili di TIR e riduzioni di HbA1c con l'uso di HCL rispetto ai sistemi LGS.^{233,235} È importante sottolineare che l'RCT del 2018 includeva specificamente soggetti con glicemia subottimale, ad ampliare la generalizzabilità dei risultati.²³³ Un recente studio di 16 settimane, che ha coinvolto oltre 100 bambini con DMT1, ha rilevato livelli glicemici nell'intervallo desiderato per una percentuale di tempo maggiore negli individui che utilizzavano un sistema ad ansa chiusa rispetto a quelli che utilizzavano un SAP.²³⁶ Le meta-analisi hanno costantemente dimostrato che l'uso di sistemi di somministrazione insulinica HCL abbassa la glicemia media, aumenta il TIR e riduce il tempo in ipoglicemia.^{234,237,238}

Gli studi più recenti riportano i risultati di un sistema sperimentale avanzato ibrido a circuito chiuso (AHCL), progettato per automatizzare la somministrazione di insulina

basale e fornire boli di correzione automatizzati ogni 5 minuti. Un recente RCT condotto in Nuova Zelanda, che includeva partecipanti di appena 7 anni, ha mostrato un miglioramento complessivo di 13 punti percentuali del TIR con il sistema AHCL rispetto al SAP con PLGS.²³⁹ Un RCT in adolescenti e giovani adulti, una coorte il cui compenso glicemico è tradizionalmente complesso, che non avevano mai utilizzato in precedenza tecnologia per il diabete, ha confrontato il sistema AHCL con un sistema HCL. Il sistema AHCL ha aumentato la quantità di tempo trascorso nell'intervallo glicemico desiderato di 10 punti percentuali, fino ad arrivare a circa 16 ore nell'arco delle 24 ore. Con il sistema avanzato un maggior numero di individui raggiungeva l'obiettivo del 70% di TIR, con un aumento fino a 3 volte rispetto al basale (contro l'aumento di 2 volte del sistema precedente).²⁴⁰

ICCE: tecnologia avanzata

In uno studio osservazionale mono-centro sono stati arruolati 121 soggetti con diabete di tipo 1, che hanno iniziato una terapia con micro-infusore combinato con sensore non integrato o utilizzatori di micro-infusori che hanno solo cambiato dispositivo, o con gestione predittiva della glicemia bassa (gruppo convenzionale) e soggetti con Hybrid Closed Loop (HCL) utilizzando i sistemi Medtronic 780G. Dopo 3 mesi sono stati analizzati i parametri glicemici e i livelli di HbA1c. Tutti i soggetti hanno ricevuto adeguato training ed è stato loro proposto un monitoraggio mediante telemedicina da personale infermieristico. Non si sono verificati episodi di grave ipoglicemia o cheto-acidosi diabetica, né gravi eventi avversi correlati al micro-infusore nonostante il modello di cura ambulatoriale. Dopo 3 mesi, i livelli target di HbA1c sono stati raggiunti solo nel 27% nel gruppo convenzionale e nel 91% nel gruppo HCL. Anche il TIR è migliorato ed è risultato ottimale nel sistema ibrido ad ansa chiusa con 83% di soggetti con TIR > 70%. Pertanto, con una struttura dedicata l'inizio della terapia con micro-infusore insulinico è sicuro nei pazienti ambulatoriali. Il monitoraggio della telemedicina dopo l'inizio del trattamento ambulatoriale fornisce strumenti per migliorare il controllo glicemico con un micro-infusore per insulina. La gestione ambulatoriale è applicabile anche ai sistemi ibridi a circuito chiuso, che hanno portato a migliori risultati nel controllo della glicemia (1).

In un recente studio sono state valutate nella quotidianità le prestazioni preliminari del sistema MiniMed 780G. I dati caricati da agosto 2020 a marzo 2021, da individui residenti in Belgio, Finlandia, Italia, Paesi Bassi, Qatar, Sudafrica, Svezia, Svizzera e Regno Unito per un totale di 4120 pazienti, sono stati aggregati e analizzati retrospettivamente per determinare l'indicatore di gestione del glucosio medio (GMI), la percentuale di tempo trascorso entro (TIR), al di sotto (TBR) e al di sopra (TAR) degli intervalli glicemici, dell'uso del sistema e del consumo di insulina negli utenti che avevano almeno 10 giorni di dati del sensore (SG) dopo l'avvio dell'AHCL. La maggior parte degli utenti del sistema MiniMed 780G ha raggiunto in un contesto di quotidianità TIR > 70% e GMI < 7%, riducendo al minimo l'ipoglicemia (2).

Non è ancora chiaro nei bambini il possibile vantaggio della terapia ibrida a circuito chiuso (pancreas artificiale) rispetto alla terapia con pompa potenziata da sensori. È stato recentemente pubblicato uno studio condotto in 7 centri nordeuropei, randomizzato, cross-over, che ha arruolato bambini di età compresa tra 1 e 7 anni con diabete di tipo 1, già in terapia con pompa di insulina. I partecipanti hanno ricevuto il trattamento in due periodi di 16 settimane, in ordine casuale, in cui il sistema a circuito chiuso è stato confrontato con la terapia con pompa potenziata dal sensore utilizzata come controllo). L'end-point primario era la differenza nel TIR (70-180 mg/dL) durante ognuno dei due periodi di 16 settimane. Gli end-point secondari includevano il TAR (glicemia >180 mg/dL), il valore di emoglobina glicata, il livello medio di glucosio del sensore e il TBR (glicemia < 70 mg/dL). È stata valutata inoltre la sicurezza. I risultati hanno dimostrato che il sistema ibrido a circuito chiuso nei bambini molto piccoli con diabete di tipo 1 ha migliorato significativamente il controllo glicemico, in termini di TIR, TAR, HbA1c e glicemia media, senza aumentare il TBR (3).

In un'analisi secondaria dello studio International Diabetes Closed-Loop, i pazienti arruolati nel braccio CLC (n = 122) sono stati stratificati in cinque sotto-gruppi sulla base del valore di HbA1c alla randomizzazione (< 6.5%, 6.5-7.0%, 7.0-8.0%, 8.0-8.5%, ≥ 8.5%). In tutti i sotto-gruppi c'è stato miglioramento del TIR. La maggior riduzione del TBR si è verificata nei pazienti con HbA1c < 6.5%. La maggior riduzione del TAR si è verificata nei pazienti con HbA1c ≥ 8.5%. Il numero di boli (al pasto e di correzione) somministrati dal paziente era maggiore nel gruppo con HbA1c < 6.5%, quello dei boli di correzione automatici era maggiore nel gruppo con HbA1c ≥ 8.5%. I risultati di questa analisi suggeriscono che tutti i pazienti con

diabete di tipo 1, indipendentemente dal loro livello abituale di controllo metabolico, possono trarre beneficio dall'utilizzo di un sistema CLC e, pertanto, il valore di HbA1c raggiunto con le terapie precedenti non dovrebbe rappresentare un criterio di esclusione per l'utilizzo di questa tecnologia (4).

Di non minore importanza sono gli effetti migliorativi sugli aspetti psico-sociali derivati dall'utilizzo delle nuove tecnologie. All'inizio del 2020 negli Stati Uniti è diventato disponibile il sistema t:slim X2™ con tecnologia Control-IQ™, un sistema ibrido avanzato a circuito chiuso, i cui risultati nel mondo reale non erano ancora stati riportati in modo completo. Questo studio ha arruolato oltre 9000 pazienti con diabete di tipo 1 (≥ 14 anni di età), 1435 dei quali hanno completato i questionari psico-sociali: Scala di accettazione della tecnologia (TAS), indice di benessere (OMS-5) e scala Diabetes Impact and Devices Satisfaction (DIDS) almeno 3 settimane dopo l'avvio della tecnologia Control-IQ e il DIDS e l'OMS-5 dopo altre 4 settimane. I risultati riportati dai pazienti (PRO) riflettevano un'elevata soddisfazione relativa al dispositivo. I fattori che contribuivano all'elevata fiducia nel sistema includevano l'accuratezza del sensore, il miglior controllo del diabete, la riduzione dei livelli estremi di glicemia nel sangue e la migliore qualità del sonno. Inoltre, i partecipanti indicavano come caratteristiche preziose del sistema la migliore qualità di vita, la facilità d'uso e la connettività efficiente al sistema CGM. L'uso continuato nel mondo reale della pompa t:slim X2 con la tecnologia Control-IQ ha mostrato miglioramenti negli esiti psico-sociali e il raggiungimento persistente degli esiti glicemici, in termini di TIR raccomandati nelle persone con diabete tipo 1 (5).

Bibliografia

1. Thivole C, Gaudillière M, Villar Fimbel S, et al. Hybrid closed loop improved glucose control compared to sensor-augmented pumps in outpatients with type1 diabetes in real life conditions with telehealth monitoring. *Acta Diabetol* 2022, 59: 395-401.
2. Da Silva J, Lepore G, Battelino T, et al. Real-world performance of the Minimed 780G system: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther* 2022, 24: 113-9.
3. Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al; KidsAP Consortium. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2022, 386: 209-19.
4. Ekhlaspour L, Town MA, Raghinaru D, et al. Glycemic outcomes in baseline hemoglobin A1C subgroups in the international diabetes closed-loop (iDCL) trial. *Diabetes Technol Ther* 2022, DOI: 10.1089/dia.2021.0524.
5. Pinsky JE, Muller L, Costantino A, et al. Real-world patient-related outcomes and glycemic result with initiation of control-IQ technology. *Diabetes Technol Ther* 2021, 23: 120-7.

Q 2.10 In quali ambiti o situazioni speciali è vantaggioso l'utilizzo delle tecnologie per il diabete?

Raccomandazione 2.10.1

Nei diabetici bisogna considerare la prosecuzione dell'utilizzo del CGM e/o del CSII (pompa insulinica, SAP, LGS/PLGS) durante il ricovero ospedaliero se non hanno decadimento cognitivo, e idealmente se è presente un familiare istruito sull'uso di questi dispositivi o un team ospedaliero specializzato disponibile per consulenza e supporto.

Base di evidenza

Il mantenimento dell'utilizzo di CGM e CSII nei diabetici ricoverati è spesso una sfida, per la mancanza di politiche ospedaliere uniformi o di esperienza nell'uso di queste tecnologie tra il personale ospedaliero. Fondamentale per la decisione è la valutazione sia del contesto (ricovero in reparto ordinario o in terapia intensiva) sia del quadro clinico. L'uso delle tecnologie per il diabete si basa sulla disponibilità al capezzale di qualcuno che ne abbia familiarità: un membro addestrato della famiglia può ricoprire questo ruolo nel caso il diabetico abbia un deterioramento cognitivo. L'uso della tecnologia in ambito ospedaliero sarà incrementato se vi è la disponibilità ospedaliera di un'équipe diabetologica o di personale infermieristico qualificato. Se questo non si verifica e la politica ospedaliera lo consente, l'uso delle tecnologie per il diabete può essere fattibile se sono soddisfatti i pre-requisiti di cui sopra (parere di esperti). Sebbene siano scarse le prove a sostegno dell'uso delle tecnologie CGM e CSII nelle persone ospedalizzate, sono in numero crescente le prove a sostegno del beneficio derivante dalla

continuazione dell'auto-gestione del paziente anche in ambito ospedaliero.^{241,242} La pandemia di COVID-19 ha offerto un'opportunità unica sulla possibilità di utilizzare il CGM nei reparti di degenza, evidenziandone il successo,²⁴³ ma ciò è stato possibile solo per la mancanza di obiezioni da parte della FDA, viste le circostanze straordinarie date dalla pandemia.^{244,245}

I risultati di uno studio su 81 persone ospedalizzate con DMT2, di età compresa tra 18 e 65 anni, trattate con insulina e randomizzate a SAP o MDI con SMBG e CGM in cieco, hanno mostrato in 21 partecipanti che hanno utilizzato SAP significativa diminuzione di ipoglicemia (< 50 mg/dL 0.04% vs 0.32%, $P < 0.05$) e iperglicemia (> 180 mg/dL 21.56% vs 35.03%, $P < 0.05$).²²⁰

Inoltre, è stato recentemente indagato se l'inizio della CGM possa essere vantaggioso per i diabetici. In un RCT del 2020, 72 persone con DMT2 insulino-trattato ad alto rischio di ipoglicemia sono state randomizzate a rtCGM in combinazione con un sistema di telemetria, che trasmetteva in modalità senza fili i dati glicemici dal letto del paziente a un monitor centralizzato presso la postazione infermieristica.²⁴⁶ Nella coorte con rtCGM si sono verificati un minor numero di eventi ipoglicemici, sia generali (< 70 mg/dL, $P = 0.024$) che clinicamente significativi (< 54 mg/dL, $P = 0.003$), con percentuale inferiore di TBR (< 70 mg/dL e < 54 mg/dL) rispetto al gruppo di controllo con misurazione della glicemia al letto ($P = 0.17$).²⁴⁶ Non sono state osservate differenze tra i gruppi per quanto riguarda ipoglicemia notturna, TIR (70-180 mg/dL) e TAR.

ICCE: tecnologia nei ricoverati

Ai pazienti in grado di utilizzare in sicurezza i dispositivi per la gestione del diabete dovrebbe essere consentito di continuare a utilizzarli in ambiente ospedaliero o durante le procedure ambulatoriali, nel caso sia disponibile un'adeguata supervisione. I pazienti che hanno familiarità nella gestione dei propri profili glicemici possono spesso regolare le dosi di insulina in modo più consapevole rispetto al personale ospedaliero, che non conosce personalmente il paziente o la sua modalità di gestione (1).

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. Summary of revisions. *Diabetes Care* 2022, 45 suppl 1: S4-S7.

Raccomandazione 2.10.2

Nei diabetici ≥ 65 anni che necessitano di insulina, il rtCGM è raccomandato per ottenere un miglior controllo glicemico, ridurre gli episodi di ipoglicemia grave e migliorare la QoL; è però necessario individualizzare gli obiettivi glicemici per l'aumento delle comorbidità e la ridotta capacità di rilevare e contro-regolare l'ipoglicemia grave tipica di questa popolazione. **Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1**

Base di evidenza

Le persone anziane con diabete hanno un rischio significativamente più elevato di ipoglicemia grave rispetto agli individui più giovani.^{50,51,53} È stato dimostrato che l'utilizzo di CGM in questa popolazione è in grado di rilevare²⁴⁷ e ridurre l'ipoglicemia,^{166,248} ridurre l'HbA1c,²⁴⁹ e migliorare la QoL.²⁴⁸

In un RCT del 2020, 203 anziani (≥ 60 anni) sono stati randomizzati a CGM o SMBG. A 6 mesi, il CGM si associava a diminuzione dell'ipoglicemia grave rispetto all'SMBG, mostrando riduzioni significative nei tassi di incidenza dell'ipoglicemia grave (1.9 vs 22.4 per 100 anni-persona, $P = 0.02$).¹⁶⁶ L'utilizzo di CGM si associava anche a riduzione della percentuale di tempo trascorso a livelli glicemici < 70 mg/dL (dal 5.1% al 2.7%), rispetto all'aumento con l'uso di SMBG (dal 4.7% al 4.9%, $P < 0.001$).¹⁶⁶

Un'analisi di sottogruppo delle coorti degli studi DIAMOND DMT1 e DMT2^{204,250} ha riportato una significativa riduzione di HbA1c tra gli utenti di rtCGM rispetto a quelli di SMBG.²⁴⁹

ICCE: tecnologia negli anziani

Gli anziani (≥ 65 anni) con diabete di tipo 1 sono spesso sotto-rappresentati negli studi clinici sui sistemi di somministrazione automatizzata di insulina. Questo studio ha testato l'efficacia del sistema ibrido ad ansa chiusa Control-IQ in questa popolazione. I partecipanti hanno utilizzato la terapia con pompa insulinica potenziata dal sensore (SAP) per quattro settimane e poi per altre quattro settimane un sistema di somministrazione automatica di insulina AID (Control-IQ). Oltre alle variabili di controllo glicemico, sono stati valutati con questionari i risultati riportati dal paziente ed è stato monitorato il sonno. Durante l'AID rispetto a SAP sono migliorati parametri glicemici ed è diminuito significativamente il disagio correlato al diabete, ma i parametri del sonno sono rimasti invariati. In conclusione, l'uso di questo sistema AID negli anziani ha migliorato il controllo glicemico con punteggi elevati per facilità d'uso e fiducia ma senza cambiamenti significativi nel sonno (1).

Bibliografia

1. Bisio A, Gonder-Frederick L, McFadden R, et al. The impact of a recently approved automated insulin delivery system on glycemic, sleep, and psychosocial outcomes in older adults with type 1 diabetes: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2022, DOI: 10.1177/1932296820986879.

Raccomandazione 2.10.3

Nelle persone con diabete il CGM dovrebbe essere prescritto come modalità di rilevamento della glicemia prima, durante e dopo l'esercizio, per monitorare la risposta glicemica all'esercizio e per aiutare a controllare l'apporto di insulina e il consumo di carboidrati, allo scopo di evitare ipoglicemia e iperglicemia. Quando questa tecnologia viene utilizzata come parte dei sistemi AID, può ridurre le escursioni glicemiche durante l'esercizio. **Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1**

Base di evidenza

Il CGM ha migliorato la gestione glicemica durante l'esercizio. I dati del CGM facilitano l'assunzione di carboidrati¹⁷⁵ e gli aggiustamenti delle dosi di insulina specialmente per CSII²⁵¹⁻²⁵³ prima, durante e dopo l'esercizio. L'accuratezza del CGM è buona in diverse condizioni di esercizio.²⁵⁴ Tuttavia, alcuni studi mostrano una minore accuratezza dei sensori durante l'attività fisica, sia del sistema isCGM durante l'esercizio²⁵⁵ che del rtCGM in uno studio su 17 adulti con DMT1.²⁵⁶

È stato dimostrato che il CGM allevia l'ipoglicemia indotta dall'esercizio nella PLGS, con ridotta necessità di trattamento dell'ipoglicemia dopo un esercizio di intensità moderata in ambiente clinico²⁵⁷ e con AID.²⁵⁸ Un sistema ad ansa chiusa con liberazione bi-ormonale indotta da esercizio ha avuto prestazioni migliori sulla riduzione dell'ipoglicemia rispetto a un sistema mono-ormonale indotto da esercizio e a un sistema PLGS.^{259,260}

Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di ipoglicemia potrebbe essere necessario preavvertire l'algoritmo 30 minuti prima dell'esecuzione dell'esercizio.²⁶¹ Negli adulti con DMT1 per limitare il rischio ipoglicemico associato a 30 minuti di esercizio senza supplementi di carboidrati eseguito 3 ore dopo pranzo, le migliori opzioni sembrano la riduzione dell'80% della velocità basale di infusione o l'interruzione dell'erogazione per esercizio moderato o intenso; nel caso di esercizio moderato eseguito 90 minuti dopo pranzo, sembra meglio la riduzione del bolo prandiale piuttosto che della velocità basale.²⁶²

Alcuni studi hanno dimostrato che la sospensione automatizzata della somministrazione di insulina ha ridotto significativamente la durata e la gravità dell'ipoglicemia indotta, senza causare iperglicemia di rimbalzo.^{263,264}

Q 2.11 Qual è il ruolo della telemedicina nell'implementazione e nell'utilizzo della tecnologia per il diabete?

Raccomandazione 2.11.1

È fortemente raccomandato l'utilizzo della telemedicina, comprese telefonate periodiche, interazioni online via smartphone e supervisione periodica da parte di professionisti sanitari, nella gestione delle persone con diabete, nella loro educazione riguardo alla malattia, nel controllo da remoto dei valori del monitoraggio glicemico e degli schemi terapeutici insulinici per un eventuale aggiustamento, e per migliorare il controllo e gli esiti della malattia con un miglior coinvolgimento.

Grado A; forza dell'evidenza alta-intermedia; BEL 1

Base di evidenza

A seguito della pandemia di COVID-19 c'è stato un rapido adattamento ed espansione dell'utilizzo della telemedicina. La telemedicina come tecnologia di comunicazione è potenzialmente in grado di migliorare l'accesso alle cure delle persone con diabete, per la facilità di accesso, l'efficienza temporale, la migliore copertura geografica e la maggiore comodità. La telemedicina può fornire accesso alla gestione e all'educazione, avviare l'uso da remoto della tecnologia, portare a risultati uguali o migliori delle visite di persona e facilitare incontri più frequenti.

Una visita di telemedicina comprende le stesse componenti di una visita di persona; anche se l'esame obiettivo è limitato (solo visivo), sono possibili quasi tutte le parti essenziali di una visita per i diabetici. La telemedicina è particolarmente adatta alla gestione del diabete, perché la cura è guidata dai dati raccolti da sistemi CGM connessi, dispositivi per la somministrazione di insulina e dispositivi periferici, tra cui conta-passi, bilance e applicazioni per smartphone. I dati di questi dispositivi possono essere scaricati da remoto e analizzati durante una visita di telemedicina; una possibile limitazione potrebbe essere la capacità di caricare i dati da parte del paziente.

Numerosi studi hanno dimostrato che nelle persone con DMT1 e DMT2 varie modalità di visita di telemedicina, tra cui telefonate, trasmissione di dati via telefono e internet e videochiamate, sono simili alle visite di persona e portano a misure di controllo glicemico.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Altri studi in persone con DMT1 e DMT2 hanno dimostrato che la telemedicina si associa a miglioramento dell'HbA1c,^{184,268-279} riduzione del disagio correlato al diabete,²⁸⁰ e miglioramento nell'aderenza ai farmaci.²⁸¹

L'uso della telemedicina è stato anche associato a migliori misure di coinvolgimento nell'auto-gestione del diabete tra gli individui più giovani con DMT1.²⁸² Un RCT del 2016 ha riportato una riduzione del grasso corporeo e un miglioramento dei lipidi nel gruppo assegnato alle visite di telemedicina,²⁷⁴ e in un recente RCT l'uso della telemedicina in donne con GDM ha determinato riduzione dell'HbA1c, migliore coinvolgimento e minor aumento di peso materno.²⁷²

Un recente RCT su 240 bambini (età 1-16 anni) con DMT1, ha valutato l'impatto delle visite mensili di telemedicina sul controllo glicemico e sulla sofferenza correlata al diabete, rispetto alle modalità abituali di cura.²⁸³ A 6 mesi, non c'era nessuna differenza di HbA1c tra i gruppi, ma i genitori riferivano diminuzione della sofferenza correlata alla malattia e migliore soddisfazione del trattamento. A 12 e 15 mesi di follow-up, si rilevava un significativo miglioramento dell'HbA1c.²⁸³

Inoltre, articoli recenti e i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie hanno riportato che l'uso delle tecnologie di telemedicina aiuta a superare molti degli ostacoli causati dalla pandemia di COVID-19.²⁸⁴⁻²⁸⁸

ICCF: telemedicina e gravidanza

La possibilità di condividere i dati del CGM tra paziente e medico, anche tramite la telemedicina, fortemente raccomandata dalle LG, consente di valutare ed eventualmente correggere in tempi brevi la terapia insulinica o dietetica. Una recente metanalisi (1) di 32 studi sull'uso della telemedicina

nella gestione del GDM ha dimostrato che le donne con GDM seguite attraverso la telemedicina hanno un miglior controllo glico-metabolico e una minore incidenza di eventi avversi materno-fetali e il gruppo di studio interassociativo AMD-SID diabete e gravidanza ha sviluppato un PDTA (2) per seguire con la telemedicina le donne in gravidanza con diabete mellito tipo 1, tipo 2 e gestazionale.

Bibliografia

1. Xie W, et al. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020, 20: 198.
2. Torlone E, et al. Recommendations and management of hyperglycaemia in pregnancy during COVID-19 pandemic in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2020, 166: 108345.

Q 2.12 Sono utili le applicazioni per smartphone nella gestione del diabete?

Raccomandazione 2.12.1

Nelle persone con diabete dovrebbero essere raccomandate applicazioni per smartphone validate clinicamente per insegnare/rinforzare le abilità di auto-gestione del diabete, incoraggiare l'impegno (p.e. l'allenamento) e supportare/incoraggiare i comportamenti salutari (istruzioni per un'alimentazione sana, monitoraggio dell'esercizio fisico).

Grado B; forza dell'evidenza intermedia-alta; BEL 1

Base di evidenza

Nonostante siano disponibili una pletera di applicazioni per i diabetici, come notato da un documento di consenso dell'American Diabetes Association e del gruppo di lavoro sulle tecnologie dell'European Association for the Study of Diabetes, pochi studi hanno indagato la validità clinica di queste applicazioni, che per la stragrande maggioranza non sono regolamentate.^{289,290} Meta-analisi e revisioni sistematiche hanno dimostrato che le applicazioni per l'auto-gestione del diabete possono migliorare l'HbA1c²⁹¹⁻²⁹³ e le modifiche dello stile di vita.²⁹⁴ Una revisione sistematica del 2017 ha riportato che le applicazioni per smartphone che facilitano interventi comportamentali possono migliorare l'accesso all'educazione, all'auto-gestione del diabete e al sostegno.²⁹¹ Un altro studio non ha mostrato alcun vantaggio derivante da un'applicazione di auto-gestione se utilizzata da sola, anche se l'applicazione potrebbe essere vantaggiosa in combinazione con la gestione interattiva.²⁹⁵ Una recente meta-analisi ha riportato che le applicazioni per smartphone possono aiutare a migliorare l'HbA1c, ma l'impatto clinico è scarso.²⁹⁶

Sebbene gli studi abbiano dimostrato i benefici di specifiche applicazioni per smartphone nelle persone con DMT1 e DMT2,²⁹¹⁻²⁹³ la grande maggioranza non ha avuto una valutazione formalizzata per determinarne la validità clinica né ha ricevuto l'autorizzazione della FDA. Uno studio integrato del 2018 per la U.S. Agency for Health Care Research and Quality ha trovato solo 11 RCT (clinici vs controllo) che riportavano risultati sanitari tra le centinaia di applicazioni disponibili in commercio per l'auto-gestione del diabete.²⁹⁷ Di questi 11 RCT, solo 5 si associavano a miglioramenti clinicamente significativi, ma modesti, dell'HbA1c. Nessuno degli studi ha dimostrato miglioramenti nella qualità della vita, nella pressione arteriosa, nel peso o nell'indice di massa corporea.²⁹⁷ Un RCT del 2019 non ha mostrato alcun vantaggio derivante dal solo utilizzo di un'applicazione di auto-gestione, anche se l'applicazione potrebbe essere vantaggiosa in combinazione con la gestione interattiva.²⁹⁵

Sono regolamentate in modo più rigoroso le applicazioni che assistono nel calcolo delle dosi di insulina, utilizzate in combinazione con dispositivi regolamentati da FDA, come pompe insuliniche e penne intelligenti. Le applicazioni mediche "a basso rischio" comprendono programmi per le funzioni amministrative, per incoraggiare uno stile di vita sano, che funzionano come cartella elettronica per il paziente, per aiutare a visualizzare o archiviare i dati o per dare un supporto limitato per i dati clinici. La FDA elenca le applicazioni approvate/autorizzate

nel suo database: le 510mila in approvazione pre-mercato e l'elenco dei dispositivi con un numero di registrazione.²⁹⁸⁻³⁰¹

Quesito 3: Ci sono problemi di sicurezza con l'utilizzo delle tecnologie per il diabete?

Q 3.1. Quali problemi di sicurezza comporta l'uso del monitoraggio glicemico continuo?

Raccomandazione 3.1.1

Utilizzando il CGM, il clinico deve compiere ogni sforzo ragionevole per essere sicuro che il diabetico non ingerisca inavvertitamente una sostanza o un farmaco potenzialmente in grado di interferire con le letture del CGM, portando a informazioni false o ingannevoli. Bisogna inoltre rendere cosciente il diabetico del rischio teorico dell'interferenza delle radiazioni sulle tecnologie per il diabete.

Grado C; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 3

Base di evidenza

Ognuno dei sistemi per CGM attualmente in uso può fornire informazioni errate o fuorvianti in presenza di sostanze interferenti. I sistemi Freestyle Libre (Abbott) possono rilevare un falso aumento della glicemia in presenza di alte dosi di acido ascorbico (> 500 mg/die) e i dispositivi CGM G4 e G5 (Dexcom) valori falsamente elevati in presenza di acetaminofene. Livelli elevati di idrossiurea possono portare a rilevazioni di glicemia falsamente elevate da parte del sensore.³⁰² Anche il sistema Guardian 3 (Medtronic) è vulnerabile alle interferenze di paracetamolo, acido ascorbico e xilosio, nonché a quelle derivanti da livelli molto elevati di bilirubina e acido urico. Il sensore Eversense (Senseonics Inc.) non mostra un'interferenza significativa da acido ascorbico e paracetamolo, ma è influenzato da mannitolo e tetraciclina.^{303,304} Esiste un rischio teorico derivante dall'esposizione a radiazioni dei dispositivi medici. Anche se tale rischio è ritenuto basso, in mancanza di studi formali per valutarlo, può essere prudente che i diabetici rimuovano tali dispositivi quando eseguono procedure di diagnostica per immagini con esposizione a radiazioni o che richiedano metodi alternativi in situazioni in cui vengono utilizzati metal detector.³⁰⁵

Raccomandazione 3.1.2

I diabetici i cui dati glicemici vengono monitorati da remoto da una terza persona (coniuge, figlio di genitore anziano diabetico, genitore di bambino diabetico) dovrebbero essere allertati riguardo al possibile rischio di interruzione della trasmissione dei dati per malfunzionamento dei server. Sono necessari piani d'emergenza per il passaggio a SMBG o per comunicare i dati del CGM in altro modo, fino al ripristino del collegamento.

Grado D; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4

Base di evidenza

Come ogni altro elemento tecnologico, un dispositivo medico può rompersi, non durare fino alla scadenza prevista, non riuscire a trasmettere il segnale al ricevitore/telefono se non è posizionato nelle immediate vicinanze e, in alcune circostanze, essere disattivato (per esempio da potenti magneti). Inoltre, anche i server utilizzati per trasmettere i segnali sono soggetti potenzialmente a interruzioni del servizio, con mancata disponibilità dei dati da remoto. Nel 2019 si è verificato un evento di questo tipo, che ha provocato problemi ad alcune persone con diabete e ai loro cari.³⁰⁶ Quando il dispositivo sembra non funzionare come previsto, è consigliabile che le persone con diabete e il loro team sanitario affrontino il problema, se necessario tornando all'utilizzo dell'SMBG (parere dell'esperto). Questi avvertimenti non hanno lo scopo di limitare l'uso di questo importante dispositivo, ma di renderlo più sicuro ed efficace. Sarà quindi essenziale garantire la disponibilità di forniture di riserva, come glucometri e strisce

reattive.

Q 3.2 Quali problemi di sicurezza comporta l'uso dei dispositivi di somministrazione dell'insulina?

Raccomandazione 3.2.1

Tutti i diabetici che usano una qualche tecnologia di somministrazione dell'insulina devono ricevere un addestramento completo riguardante l'uso e la manutenzione del dispositivo.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2

Base di evidenza

La valutazione della capacità di utilizzare le varie tecnologie di somministrazione dell'insulina è un processo continuo, in cui un team multi-disciplinare deve provvedere a rinnovare periodicamente educazione e addestramento (parere di esperti). La rieducazione può essere essenziale nei ragazzi man mano che diventano più indipendenti o nei figli adulti della popolazione geriatrica. Poiché il processo di apprendimento può essere differente nelle diverse persone, le tecniche di istruzione su come utilizzare le varie tecnologie per il diabete devono includere sia la trasmissione verbale di informazioni con il rinforzo attraverso segnali visivi che la revisione delle abilità tattili. Uno studio recente ha riportato che l'utilizzo di un addestramento virtuale su un sistema avanzato di somministrazione dell'insulina ha portato a elevata soddisfazione e risultati glicemici a breve termine paragonabili all'addestramento di persona.³⁰⁷ È spesso utile mantenere uno stretto contatto dopo aver iniziato a usare il dispositivo, per consentire l'ottimizzazione della dose, rafforzare i concetti relativi alla terapia con la pompa e rispondere a tutte le possibili domande. La sicurezza dei dispositivi per la somministrazione di insulina può essere migliorata da un approccio personalizzato all'istruzione, secondo lo stile di apprendimento preferito dall'interessato. È stata dimostrata l'utilità dei programmi educativi strutturati per la terapia con pompa.³⁰⁸

Raccomandazione 3.2.2

Per diminuire la frequenza delle ipoglicemie e delle gravi iperglicemie post-prandiali, se non si utilizza una pompa per insulina, è fortemente raccomandato l'utilizzo di calcolatori di bolo insulinico per smartphone approvati da FDA e clinicamente validati.

Grado A; forza dell'evidenza alta; BEL 1

Base di evidenza

I primi studi hanno dimostrato che i calcolatori di bolo aiutano gli utenti del micro-infusore a soddisfare più accuratamente i requisiti di dosaggio dell'insulina prandiale, a migliorare le escursioni glicemiche post-prandiali,³⁰⁹ a ridurre gli episodi ipoglicemici,³¹⁰ a ridurre la variabilità glicemica³¹¹ e a raggiungere livelli glicemici ottimali con un tempo maggiore trascorso all'interno dell'intervallo glicemico desiderato. È stato dimostrato che l'uso di un glucometro con calcolatore del bolo integrato migliora il controllo glicemico e la soddisfazione del trattamento senza aumentare l'ipoglicemia grave³¹² e aumenta la fiducia nelle persone trattate con la terapia con MDI. Inoltre, molti di questi calcolatori di bolo considerano nel calcolo l'insulina in corso e riducono le dosi suggerite per i boli, evitando l'accumulo di insulina e prevenendo così episodi di ipoglicemia.

Il numero crescente di applicazioni per smartphone per calcolare il bolo aumenta l'accesso dei diabetici a questa tecnologia. Sicurezza ed efficacia clinica di questi calcolatori di bolo non sono però note. Nel 2015, la FDA ha pubblicato una guida ai sistemi di gestione dati dei dispositivi medici, che riguardava i calcolatori di bolo per smartphone e una serie di altre tecnologie mobili.³¹³ Da allora la FDA ha concesso a diverse aziende l'approvazione per i calcolatori di bolo per smartphone, che soddisfacevano i criteri di sicurezza ed efficacia dell'agenzia.

Le pompe insuliniche con calcolatori di bolo integrati, in particolare se utilizzate in combinazione con CGM e algoritmi per la somministrazione di insulina, hanno dimostrato di essere

superiori nel ridurre a breve termine l'ipoglicemia notturna e nell'aumentare il TIR. Entrambi i risultati aumentano significativamente la sicurezza personale dei diabetici e possono aumentare la QoL, sia del paziente che della sua famiglia.

Raccomandazione 3.2.3

I clinici devono assicurarsi che i diabetici che usano una tecnologia per la somministrazione dell'insulina siano a conoscenza della frequenza e del rischio relativo di malfunzionamento della pompa, ricevano istruzioni per riconoscerne i segni di malfunzionamento, sappiano chi contattare in caso di malfunzionamento, e abbiano un piano definito per tale emergenza (p.e., penne da insulina).

Grado A; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 2

Base di evidenza

Il malfunzionamento del micro-infusore è la grande preoccupazione degli individui trattati con i sistemi CSII,³¹⁴⁻³¹⁶ con tassi più elevati nei sistemi più sofisticati.³¹⁶ Poiché la terapia con micro-infusore utilizza esclusivamente analoghi insulinici ad azione rapida, i pazienti devono essere informati che se i livelli di glucosio tendono a salire e non raggiungono l'obiettivo dopo un bolo di correzione, bisogna considerare non funzionante il set di infusione e provvedere a sostituirlo. La maggior parte dei problemi segnalati con le pompe insuliniche (sia tradizionali che integrate) riguarda il set di infusione (che si può occludere, attorcigliare o staccare), ma si possono verificare anche problemi di connettività o malfunzionamento della pompa.³¹⁶⁻³¹⁸ In alcuni casi, i difetti di produzione hanno portato a richiamo dei set di infusione. Il rischio di DKA può essere ridotto al minimo preparando il diabetico alle strategie per la gestione di questo possibile problema.

Tutti i dispositivi per la somministrazione di insulina hanno potenziali problemi tecnologici: batterie che si scaricano, danni da caduta, da schiacciamento o da esposizione a forti campi elettro-magnetici; in alcuni casi, la rottura dello schermo rende impossibile la somministrazione in sicurezza del bolo di insulina. In queste situazioni, il diabetico deve essere preparato a tornare alla terapia iniettiva in attesa della sostituzione del dispositivo. Per i sistemi integrati di somministrazione dell'insulina, si deve considerare cosa succede se il micro-infusore perde la connessione con il sensore o con il dispositivo di controllo, se non è incorporato nel micro-infusore stesso. Quando la persona che utilizza un AID disattiva le funzioni automatizzate, è importante che comprenda le impostazioni pre-definite del sistema.

Il database FDA MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) contiene numerose informazioni sulle molte cause comuni e non comuni di eventi avversi in corso di terapia con micro-infusore, ma la navigazione non è facile.³¹⁹ Inoltre, il sistema prevede una segnalazione accurata dei problemi della pompa e diversi autori ne hanno notato le carenze: l'evento avverso potrebbe essere registrato, senza che ne siano note le cause. Infine, tutti i dispositivi meccanici, come le pompe per insulina, potrebbero non funzionare in modo adeguato man mano che invecchiano: le batterie potrebbero scaricarsi più spesso, i pulsanti e gli schermi potrebbero diventare meno reattivi, i segnali dai dispositivi collegati (come il sensore) potrebbero più spesso non pervenire in modo adeguato. La valutazione di tali problemi durante il follow-up aiuterà i clinici a garantire che le persone con diabete dispongano di strumenti sicuri per la somministrazione di insulina.

Inoltre, l'errore umano è una possibilità significativa, che può portare a grave morbilità. Le persone a maggior rischio in questo senso possono essere identificate durante l'istruzione all'uso corretto del dispositivo e i rinforzi.

Q 3.3 Quali problemi di sicurezza comporta l'uso dei dispositivi integrati di trattamento delle persone con diabete?

Raccomandazione 3.3.1

Le persone con diabete che usano dispositivi integrati dovrebbero ricevere la formazione necessaria per l'uso dei loro dispositivi, in maniera che siano utilizzati in modo sicuro e corretto secondo le istruzioni del produttore.

Grado A; Forza dell'evidenza bassa-intermedia/opinione degli esperti della task force; BEL 2

Base di evidenza

Vi sono prove evidenti sull'efficacia e sicurezza dei dispositivi integrati per la gestione delle persone con diabete, ma i clinici devono tener presente che questi dispositivi non sono infallibili, possono funzionare male e ogni componente dei micro-infusori può essere vulnerabile, compresi serbatoio, cateteri e connessione.^{316,320} Nel valutare la causa di un evento avverso è anche importante considerare l'errore umano. Poiché l'introduzione in commercio di sistemi di AID approvati è relativamente recente (2017), ancor più importante è il fatto che molti dei dati derivano da studi ben costruiti che ne hanno dimostrato l'efficacia, ma sono disponibili pochi dati sulla frequenza degli eventi avversi con i nuovi sistemi, oltre al database MAUDE della FDA. Pertanto, i medici devono valutare la volontà e la capacità dei pazienti di utilizzare in modo corretto e sicuro i sistemi avanzati di somministrazione dell'insulina.

Q 3.4 I sistemi open-source di dosaggio automatizzato dell'insulina, attualmente non approvati da FDA, sono sicuri ed efficaci nella gestione delle persone con diabete mellito?

Raccomandazione 3.4.1

I clinici dovrebbero mettere in guardia i diabetici che usano sistemi fai-da-te che questi dispositivi non hanno superato i rigorosi processi di approvazione FDA, per verificarne sicurezza ed efficacia.

Grado B; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 4

Base di evidenza

Migliaia di diabetici in tutto il mondo stanno attualmente utilizzando sistemi fai-da-te di somministrazione insulinica ad ansa chiusa. Tali sistemi combinano componenti approvati dalla FDA, tra cui pompe per insulina e CGM, con software open source per la somministrazione di insulina. Poiché non sono state formalmente valutate efficacia e sicurezza di questi sistemi, la FDA ha allertato sulla possibilità di eventi avversi conseguenti a misurazioni glicemiche imprecise o dosaggi di insulina non sicuri derivanti dal loro uso.³²¹

Una letteratura crescente suggerisce sicurezza ed efficacia dei sistemi fai-da-te, ma nella forma attuale questi non sono ancora stati formalmente integrati nel nostro modello di cura. Tuttavia, i dati raccolti in uno studio osservazionale nel mondo reale hanno dimostrato sicurezza ed efficacia degli algoritmi fai-da-te e si sta attualmente tentando di arrivare alla loro commercializzazione.³²²

Gli individui che utilizzano tali sistemi trarrebbero comunque beneficio dall'assistenza di uno specialista diabetologo, per cui i clinici dovrebbero documentare l'uso del sistema off-label e proseguire l'assistenza clinica. Analogamente alla situazione più comune dell'uso di sistemi disponibili in commercio, i medici devono assistere il paziente nell'ottimizzazione delle impostazioni della pompa, nella determinazione dell'adeguatezza e appropriatezza degli allarmi del CGM, nel fornire piani di emergenza, inclusa la terapia iniettiva per i casi di malfunzionamento delle componenti del sistema e le istruzioni sulla gestione dell'ipoglicemia e il controllo dei chetoni nel caso di iperglicemia prolungata dato dal possibile blocco del set di

infusione.

ICCE: sistemi fai-da-te

In Italia alcuni pazienti utilizzano di propria volontà sistemi open source per integrare sistemi micro-infusionali e sensori non validati da studi pubblicati. Se ne sconsiglia pertanto l'impiego e comunque si raccomanda un confronto con centri di terzo livello in casi selezionati e in pazienti particolarmente preparati e motivati.

Q 3.5 Quali sono i criteri per sospendere l'uso delle pompe per insulina nelle persone con diabete?

Raccomandazione 3.5.1

Il clinico dovrebbe fortemente considerare la sospensione della modalità di somministrazione dell'insulina tramite pompa nel caso in cui il soggetto fosse incapace di utilizzarla efficacemente e con sicurezza o esprimesse questa preferenza.

Grado A; forza dell'evidenza intermedia; BEL 1

Base di evidenza

Anche se la maggior parte degli studi mostra un vantaggio significativo del CSII rispetto alla terapia con MDI,³²³⁻³²⁵ altri hanno indicato una maggiore frequenza di ipoglicemia e DKA negli utilizzatori di CSII,^{204,320,326} spesso dovuta a malfunzionamento della pompa o coinvolgimento non ottimale del paziente. I dati dei registri in adolescenti e giovani adulti hanno mostrato minor rischio di ipoglicemia grave e DKA con l'uso della pompa.³²⁷ Quando o perché interrompere l'uso delle tecnologie per il diabete non è stato oggetto di studio. In assenza di indicazioni al riguardo, la decisione sull'interruzione deve basarsi sul giudizio clinico individualizzato, in relazione al fatto che la terapia in corso consenta o meno all'utente di raggiungere gli obiettivi di trattamento desiderati e che l'uso continuato della tecnologia aumenti o meno il rischio di eventi avversi.

I clinici devono rispettare desideri personali e motivazione individuale riguardo alla prosecuzione dell'utilizzo della tecnologia. Sono necessari ulteriori studi per affrontare questo problema. Nel caso il diabetico non raggiunga gli obiettivi di trattamento concordati, il clinico deve cercare di comprendere gli ostacoli e migliorare l'educazione sull'efficace integrazione dei dispositivi per la cura del diabete nel regime di cura personale. Nel corso di una conversazione aperta le persone con diabete devono avere la possibilità di esprimere il desiderio o meno di continuare con una particolare modalità di somministrazione dell'insulina.

Quesito 4: Come implementare nella pratica clinica l'uso delle tecnologie per il diabete?

Q 4.1 Chi dovrebbe prescrivere/istruire/supervisionare l'implementazione delle tecnologie per il diabete?

Raccomandazione 4.1.1

L'avvio e l'uso della tecnologia per il diabete dovrebbero essere implementati da professionisti sanitari che sono addestrati, interessati ed esperti nel prescrivere e guidare l'uso di questi dispositivi. I clinici dovrebbero avere a disposizione un'infrastruttura di supporto per i bisogni dei diabetici che usano questa tecnologia.

Grado B; forza dell'evidenza intermedia/opinione degli esperti della Task Force; BEL 1

Base di evidenza

Per utilizzare le tecnologie al massimo delle potenzialità, è necessario disporre di un team diabetologico multi-disciplinare, in cui a ognuno vengano assegnati ruoli specifici. Idealmente il team per la cura del diabete

dovrebbe comprendere un endocrinologo esperto e un medico di base, con personale aggiuntivo che può includere infermieri, dietisti/nutrizionisti e/o altri professionisti, come un assistente sociale e uno psicologo. Il team per la cura del diabete può essere composto anche solo da due medici, un medico di base e un diabetologo, con la possibilità di lavorare con partner delle industrie per fare formazione sui dispositivi e di fare riferimento a specialisti locali per le terapie comportamentali. In altre circostanze, può essere opportuno un team più diversificato, che includa tutti i ruoli sovra-elencati. L'obiettivo del team è garantire che i medici dispongano delle conoscenze e dei metodi di supporto disponibili per aiutare i diabetici a integrare le tecnologie avanzate nelle loro vite. Il primo passo per integrare la tecnologia per il diabete nella pratica è acquisire familiarità con i dispositivi più comuni che possono essere utilizzati. Inoltre, una chiara divisione del lavoro può ottimizzare la gestione e l'interpretazione dei dati da remoto.

I responsabili dell'avvio e della supervisione all'utilizzo delle tecnologie per il diabete devono essere esperti nella gestione del diabete, capaci di utilizzare e insegnare caratteristiche e funzionalità di tutte le tecnologie prescrittibili per il diabete. Le aree di competenza devono comprendere:

- configurazione del dispositivo, capacità di risoluzione dei problemi e di affrontare domande, problemi e preoccupazioni comuni;
- possibilità di scaricare e interpretare i dati del dispositivo (ad es. glicemia, somministrazione di insulina), modificarne le impostazioni secondo necessità e regolare la terapia.

C'è scarsità di letteratura che affronti il livello di competenza ed esperienza necessari agli operatori sanitari per implementare la tecnologia per il diabete. Le pompe insuliniche sono tipicamente prescritte da diabetologi ed endocrinologi, sebbene non vi sia alcun requisito di certificazione. I CGM sono prescritti e interpretati sia da diabetologi che da medici di base, senza che sia richiesta alcuna certificazione. Uno studio del 2019 ha mostrato una conoscenza non ottimale delle pompe per insulina e del CGM in 42 borsisti di endocrinologia pediatrica.³²⁸ È nostra opinione che sia necessario che i programmi di formazione in endocrinologia, sia pediatrica che dell'adulto, includano una formazione specifica sulla tecnologia per il diabete. Chiunque prescrivere tecnologia per il diabete, medico di base o specialista, può trarre beneficio da una formazione specifica.

Un RCT esplorativo ha mostrato che impiegando infermieri specializzati e nel contesto di cure primarie l'avvio dell'insulina e l'utilizzo del CGM avveniva con sicurezza e migliorava l'HbA1c.¹⁹⁶ Uno studio di coorte del 2019 in adulti ad alto rischio con DMT2 non controllato ha mostrato che un approccio basato sul team ha portato a miglioramento del controllo glicemico e riduzione dei ricoveri ospedalieri, con potenziale risparmio.³²⁹ Una recente revisione sosteneva che gli specialisti diabetologi sono nella posizione migliore per aiutare i diabetici a integrare la tecnologia nelle cure quotidiane.³³⁰

Il progetto ECHO della Stanford University per l'estensione dell'assistenza sanitaria di comunità³³¹ recluta medici di base e cliniche che si occupano di persone con diabete. Utilizzando la telemedicina, diabetologi e medici di base possono condividere le conoscenze tramite regolari sessioni di formazione, in cui discutere le migliori pratiche e le nuove tecnologie e in cui vengono forniti feed-back sui casi condivisi. Recenti studi in ambiente di cure primarie hanno mostrato esiti clinici favorevoli, compreso il rilevamento dell'ipoglicemia nelle persone con DMT2 trattate con ipoglicemizzanti orali³³² e il miglioramento del TIR a 12 mesi.²⁰¹

Man mano che la tecnologia per il diabete migliora e si diffonde, sempre più medici e operatori sanitari saranno in grado di inserirla nelle loro pratiche.

Q 4.2 Come devono essere strutturati i programmi di educazione dei pazienti?

Raccomandazione 4.2.1

L'addestramento dei diabetici dovrebbe utilizzare un programma strutturato integrato, che copra tutti gli aspetti dell'utilizzo sicuro ed efficace delle tecnologie per il diabete.

Grado C; forza dell'evidenza bassa/opinione degli esperti della task force; BEL 2

Base di evidenza

L'istruzione e la formazione sul diabete sono essenziali per ottimizzare l'uso del CGM e delle altre tecnologie per il diabete.³³³⁻³³⁵ Diabetici e operatori sanitari devono comprendere i fattori che possono influenzare l'accuratezza del sensore, come il ritardo tra i valori del CGM e dell'SMBG e l'esistenza di sostanze interferenti. È essenziale comprendere come utilizzare in modo sicuro ed efficace i dati del CGM per l'auto-gestione quotidiana del diabete e come interpretare e cosa apprendere dai dati retrospettivi. Sebbene molti sensori siano approvati per essere utilizzati in modo indipendente, senza necessità di una conferma della glicemia capillare (al polpastrello), i diabetici devono essere informati che è prudente un controllo del livello di glucosio su sangue capillare nel caso i sintomi non corrispondano ai valori glicemici rilevati dal sensore o se ritengono impreciso il sensore. Nei pazienti che scelgono un sistema di CGM con allarmi e avvisi attivi, è importante che l'impostazione di questi sia personalizzata per prevenire lo stress da allarme.

Inoltre, è essenziale monitorare i problemi cutanei, le reazioni allergiche, l'ipersensibilità causata dal sensore del CGM o la sua scarsa adesione, che potrebbero influire sulla persistenza nell'uso del dispositivo. Se il sensore non dura fino alla scadenza prevista, vi saranno periodi senza disponibilità di dati nel caso l'assicurazione limiti la fornitura dei dispositivi.

È anche importante gestire le aspettative su ciò che il CGM può e non può fare e il tempo e lo sforzo necessari per integrare l'uso del CGM nella propria vita quotidiana. L'uso di domande dirette, la collaborazione continua tra il diabetico e il suo medico e la definizione di obiettivi condivisi consentono un approccio centrato sulla persona, in grado di superare la maggior parte degli ostacoli incontrati durante l'introduzione del CGM e delle altre tecnologie per il diabete.^{333,336-338}

Una volta selezionata una tecnologia, il paziente avrà bisogno di formazione completa su impostazione, funzionamento e risoluzione dei problemi del proprio dispositivo. Il calcolo accurato dei dosaggi prandiali e correttivi dell'insulina è una sfida significativa per il diabetico che utilizza la terapia con MDI, a volte dovuta a scarse capacità di calcolo.^{339,340} Uno studio di coorte del 2012 ha rilevato errori matematici in oltre il 60% dei calcoli manuali della dose di bolo, anche se gli errori sono sostanzialmente ridotti quando viene utilizzato un calcolatore del bolo.³⁴¹ Nello studio SENLOCOR, nelle persone con DMT1 il controllo metabolico migliorava dopo una formazione su SAP di 6 mesi da parte di un team multidisciplinare, specie se al domicilio, con un alto livello di aderenza e soddisfazione.³⁴²

I medici devono tener conto del fatto che la maggior parte della tecnologia applicata alla gestione del diabete non è del tutto auto-esplicativa. I diabetici e chi li assiste nelle cure (genitori, coniuge e figli per la popolazione geriatrica) devono ricevere un'istruzione approfondita, sia sulla gestione del diabete in generale sia sui dispositivi utilizzati come parte del piano di gestione del diabete. Tale piano può anche richiedere supporto psico-sociale e supporto tecnico, con monitoraggio periodico a seconda dei casi.

Prima di iniziare il CGM, il team sanitario dovrebbe valutare la capacità dell'individuo di calcolare accuratamente il dosaggio del bolo di insulina, prandiale e correttivo. La formazione iniziale deve concentrarsi su quanto segue:

- basi del funzionamento del dispositivo per CGM (impostazione del sistema, inserimento del sensore, risoluzione dei problemi);
- somiglianze/differenze tra CGM e SMBG (ad es. ritardo tra glicemia e glucosio interstiziale);
- prevenzione e trattamento degli eventi glicemici acuti;
- significato e utilizzo degli allarmi/avvisi (se applicabile).

La formazione durante il follow-up dovrebbe concentrarsi su:

- uso delle frecce di tendenza per il dosaggio e l'aggiustamento dell'insulina e la modifica dell'attività/nutrizione;
- utilizzo dei dati del CGM retrospettivo;
- utilizzo delle funzioni condivise (se applicabile).

Dovrebbe infine esserci un piano definito per il follow-up strutturato, con la possibilità di ricevere feed-back a cui dare un seguito, con l'accesso a uno specialista disponibile a rispondere alle domande, aiutare nella definizione degli obiettivi, sviluppare competenze e fornire supporto immediato in caso di escursioni glicemiche estreme. Inoltre, bisogna rivedere i dati con il paziente, valutarne le conoscenze, fornire feed-back individualizzati sui comportamenti salutari e avviare i necessari aggiustamenti della terapia e/o interventi comportamentali per migliorare il controllo glicemico.

Il team dovrebbe prevedere un approccio graduale, che fornisca al diabetico con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia prove dell'efficacia della gestione, inizialmente con un'educazione strutturata sulla terapia insulinica flessibile, che può incorporare terapie psicologiche e comportamentali, e poi progredire verso la tecnologia del diabete, che comprende sensori e pompe insuliniche.

Durante il periodo di avvio iniziale, gli utenti del CGM devono essere incoraggiati a personalizzare l'uso delle funzioni di allarme/avviso del sistema. Anche se si può iniziare contemporaneamente l'utilizzo del CGM e la somministrazione di insulina, gli utenti del CGM dovrebbero essere invitati ad attendere fino a quando non si sentono a proprio agio con l'applicazione generale dei dati del CGM e ad apprendere come il loro corpo risponde ai vari pasti (quantità/composizione) e all'attività fisica, prima di regolare la dose di insulina utilizzando le frecce di tendenza. Come ulteriore misura di sicurezza, i medici dovrebbero consigliare agli utenti del CGM la possibilità di condividere i propri dati con i partner assistenziali, anche se alcuni diabetici scelgono di non condividere i propri dati.

Per il follow-up, gli specialisti dovrebbero programmare le interazioni in base alle esigenze individuali e fornire feed-back attuabili. La frequenza dei contatti può variare da giornaliera, a settimanale, quindicinale, mensile o trimestrale. Guardando i dati, la priorità deve essere l'identificazione delle ipoglicemie. Nel caso di significatività variabilità glicemica fra i diversi giorni della settimana, è necessario ottenere almeno 2 settimane di registrazioni del CGM, cui far seguire analisi e raccomandazioni appropriate.

Raccomandazione 4.2.2

Gli specialisti del programma di educazione e supporto all'auto-gestione del diabete dovrebbero valutare la base di conoscenze, revisionare i dati con il diabetico e fornire feed-back individualizzati per l'avvio della terapia, gli aggiustamenti e/o le modifiche comportamentali necessarie per favorire il raggiungimento degli obiettivi glicemici individualizzati.

Grado B; Forza dell'evidenza intermedia-alta/opinione degli esperti della task force; BEL 1

Base di evidenza

L'educazione alla malattia è uno strumento prezioso per coinvolgere il diabetico nell'auto-gestione ed è stato dimostrato che migliora la qualità della vita e determina un miglioramento a lungo termine della glicemia.^{343,344} Il valore

dell'educazione centrata sulla persona è documentato in diversi studi nel DMT1.³⁴⁵⁻³⁴⁷ Un RCT del 2019 ha mostrato che i programmi strutturati nel DMT2 determinano maggiore responsabilizzazione, motivazione e aderenza medica.³⁴⁸ Uno studio precedente aveva rilevato che l'uso di un programma intensivo di educazione al diabete combinato con SMBG strutturato si associava a riduzioni clinicamente significative di HbA1c, aumento della frequenza di SMBG e miglioramento della QoL.³⁴⁹ Un RCT del 2019 ha mostrato che l'uso di un programma strutturato di educazione e trattamento ha migliorato il controllo glicemico e ridotto il disagio correlato al diabete negli utenti di isCGM.³⁵⁰ Allo stesso modo, un programma educativo mirato a ottimizzare la terapia insulinica convenzionale nel DMT2 ha migliorato l'HbA1c, sia in ambito ospedaliero che ambulatoriale.³⁵¹

Come per l'assistenza clinica, i programmi educazionali possono includere supporto telefonico, visite di telemedicina o comunicazioni sicure su Internet. Un RCT del 2012 ha mostrato che i videomessaggi telefonici possono aiutare nel supporto per l'auto-cura del diabete.³⁵² Che avvenga attraverso consulenze di persona o a distanza, la revisione congiunta rende i dati relativi al diabete comprensibili all'interessato, mettendolo in grado di prendere decisioni informate e modificare la cura in modo consapevole.

Sebbene i gruppi strutturati svolgano un ruolo fondamentale nell'educazione all'auto-gestione, un RCT del 2013 ha mostrato che possono essere altrettanto efficaci i membri del personale adeguatamente formati nelle pratiche di assistenza primaria.³⁵³

Prospettive future

Il campo della tecnologia per il diabete è in rapida evoluzione. Tuttavia, come evidenziato in precedenza, diverse aree sono ancora da esplorare.

Attualmente, i criteri per l'uso di isCGM invece di rtCGM si basano in gran parte sull'opinione di esperti e sulla necessità di utilizzare rtCGM per quei dispositivi che modificano la somministrazione di insulina tramite pompe in base ai profili glicemici del sensore. Poiché sono previsti studi per valutare la possibilità di utilizzare l'isCGM nei sistemi AID, questo fattore di differenziazione potrà diminuire con il tempo.

Anche se le penne connesse sono già in commercio, sarà necessaria un'ulteriore valutazione della loro utilità nel mondo reale. La possibilità di transizione senza soluzione di continuità tra penne connesse e pompe potrà offrire ai diabetici l'opportunità di sentirsi meno vincolati ai dispositivi.

Sarà fondamentale la valutazione continua della sicurezza delle tecnologie per il diabete. Se emergeranno problemi di sicurezza, saranno essenziali modificazioni tecnologiche e/o dell'addestramento, per garantire che i diabetici acquisiscano le competenze necessarie a risolvere i problemi. Poiché tutti i sistemi che utilizzano pompe (CSII convenzionale, SAP, LGS, PLGS e HCL) sono soggetti a guasti del set di infusione, saranno da esplorare prioritariamente le strategie per minimizzare il rischio di dislocazione o occlusione, attraverso modifiche dei materiali e/o sviluppo di algoritmi che avvisino l'utente del potenziale non funzionamento del set di infusione. Tali sviluppi potrebbero ridurre al minimo il rischio di DKA. In alternativa, il rilevamento di nuovi bio-segnali, come la misurazione continua dei chetoni, potrà aiutare a individuare il deterioramento metabolico che potrebbe verificarsi a seguito del malfunzionamento del set di infusione.

Per garantire la sicurezza di coloro che soffrono di ipoglicemia notturna o di mancata percezione dell'ipoglicemia, sarà essenziale l'uso di CGM con allarmi acustici. Fondamentale per garantire che il CGM possa aiutare a ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia e iperglicemia è aiutare i diabetici nell'impostazione delle

soglie e degli avvisi/allarmi predittivi.¹¹ L'uso di avvisi vibratori o segnali visivi sugli smartphone potrà essere utile alle persone con disabilità visive e/o uditive. Ancora più essenziale potrebbe essere l'uso del monitoraggio da remoto da parte dei partner assistenziali (familiari, badanti, personale delle case di cura). Questa pratica è comune nei bambini diabetici, ma la famiglia potrà monitorare a distanza i dati glicemici del sensore durante l'orario scolastico, un approccio accettato sia dai genitori che dal personale infermieristico nelle scuole.³⁵⁴ Tali sistemi di monitoraggio da remoto hanno migliorato la QoL e il sonno dei genitori dei bambini diabetici.³⁵⁴ I dati sull'utilizzo nella popolazione adulta di tale monitoraggio a distanza sono scarsi, ma la pandemia di COVID-19 ha fornito dati sul monitoraggio a distanza delle persone ricoverate.

Dovrebbe essere esplorato il coinvolgimento di un partner assistenziale per aiutare le persone con difficoltà uditive o disturbi cognitivi a rispondere agli allarmi. Lo strumento più prezioso nell'arsenale per il trattamento degli individui con deterioramento cognitivo saranno i sistemi capaci di modificare la somministrazione di insulina in base ai valori glicemici rilevati dal sensore, in particolare le pompe impiantabili con controllo esterno in remoto. I primi studi ambulatoriali hanno dimostrato i benefici glicemici di una pompa patch abilitata all'AID, confermati poi da studi più ampi.^{355,356}

Dovranno essere perfezionate le strategie per aiutare i medici a prendersi cura dei diabetici che utilizzano dispositivi Fai-Da-Te, cosa facilitata dal fatto che alcuni algoritmi sono attualmente in fase di revisione da parte delle autorità regolatorie.

Saranno utili anche i metodi per consentire ai medici di monitorare il successo dell'implementazione delle tecnologie del diabete nella cura dei loro pazienti. Con i dati su cloud, che possono tracciare non solo l'uso del dispositivo, ma anche i risultati delle metriche basate sul CGM, i medici potranno fornire cure in modo più strategico, concentrandosi su coloro il cui dispositivo si sta usurando o il cui TBR o TIR è al di sotto delle soglie personalizzate. Sono state espresse preoccupazioni in merito alla privacy, da prendere in considerazione per determinare come consentire l'accesso ai dati, pur tutelando la privacy dell'individuo.

Riconoscendo la ricchezza di dati generati dai dispositivi per il diabete, un RCT del 2020 ha evidenziato che l'uso di uno strumento di supporto decisionale automatizzato di intelligenza artificiale non era inferiore alle raccomandazioni mediche nell'ottimizzazione delle dosi di insulina.³⁵⁷ È importante sottolineare che questo strumento prevede che un medico riveda e accetti le raccomandazioni sul dosaggio prima di inviarle al paziente; tuttavia, è ipotizzabile che con il perfezionamento di questi algoritmi si possa rinunciare in futuro al nullaosta del clinico.

Visto che il TIR è stato dimostrato essere una misura di esito accettabile, gli studi clinici, sia che si tratti di nuove terapie o di tecnologie, dovranno includere la valutazione delle metriche basate sul CGM come misure prestabilite di esito. Questi dati possono fornire al clinico dati concreti sulla cui base indicare ai diabetici il beneficio clinico che ne deriva. Questo potrà facilitare la decisione congiunta sull'opportunità o meno di integrare un trattamento nel piano di cura individuale.

Ove possibile, sarà fondamentale la valutazione della QoL in combinazione con i parametri derivati dal CGM per dimostrare che i benefici delle terapie vanno oltre i miglioramenti numerici, con un impatto più significativo sul fardello quotidiano di questa condizione medica cronica. Gli studi futuri dovranno prendere in considerazione le misure del rapporto costo-efficacia, per aiutare a garantire l'accesso ai dispositivi man mano che diventano disponibili in commercio.

Ci sarà sicuramente un progresso nella miniaturizzazione e nella riduzione della complessità dei dispositivi, che ne permetteranno una maggiore penetrazione nell'assistenza clinica. L'integrazione dei dispositivi ne aumenterà l'accettabilità, perché saranno necessari meno siti di inserimento una volta che il catetere avrà la capacità sia di

rilevare il glucosio che di somministrare l'insulina. Attualmente sono allo studio set di infusione a lunga durata, che durano fino a 7 giorni e dovrebbero migliorare l'aderenza e ridurre il peso della cura. Infine, l'ideale sarebbe la creazione di un sistema con ansa completamente chiusa, che possa funzionare indipendentemente dall'utente. Le potenziali strategie per raggiungere questo obiettivo includono: 1) l'uso di preparazioni insuliniche più fisiologiche, 2) sistemi a rilascio di doppio ormone, 3) l'integrazione di dispositivi indossabili che sfruttano i dati fisiologici per informare gli algoritmi, 4) dispositivi impiantabili. Molte di queste aree sono in corso di attiva esplorazione in ambito accademico in collaborazione con partner industriali.

ICCE: commento generale

Il ritmo di sviluppo della tecnologia del diabete è estremamente rapido. Ogni anno diventano disponibili nuovi approcci e strumenti.

Lo sviluppo di sistemi ad ansa chiusa, anche se al momento ancora ibridi, ha modificato significativamente la panoramica nella gestione del diabete mellito di tipo 1, sia per il paziente stesso che per il clinico.

Dai numerosi studi clinici riportati in queste e altre linee guida, tra cui le LG ADA 2022, non è stato dimostrato un miglioramento così significativo in termini di HbA1c nei pazienti che utilizzano un micro-infusore da solo rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva, mentre numerosi studi clinici hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di HbA1c, TIR e riduzione del TBR nei pazienti che utilizzano CGM anziché SMBG. Un ulteriore miglioramento dei parametri AGP è stato poi ampiamente dimostrato dopo l'introduzione dei sistemi avanzati, inizialmente con funzione di sospensione per glucosio basso (LGS) e poi con sospensione predittiva di glucosio basso (PLGS), con riduzione significativa delle ipoglicemie soprattutto gravi e notturne.

Recenti studi clinici hanno dimostrato un significativo miglioramento di TIR, GMI, HbA1c e riduzione di TAR e TBR in corso di utilizzo di AHCL, associati a miglioramento degli esiti psico-sociali (valutati con TAS, WHO-5, DIDS), anche nell'ambito di situazioni non abituali, come in corso di ricovero ospedaliero e in popolazioni particolari, come gli anziani.

Alla luce di tutto ciò viene spontaneo domandarsi se ci sia ancora spazio per l'utilizzo di micro-infusori isolati e se sia etico non proporre a un paziente ritenuto idoneo la tecnologia più avanzata in grado di dargli migliori risultati nella gestione del diabete e migliorare la qualità di vita.

È comunque indispensabile che il paziente venga adeguatamente selezionato e seguito presso centri di riferimento, con team sanitari specializzati, che lo educino e lo supportino nel tempo attraverso una formazione continua all'utilizzo di tali tecnologie. È indispensabile, inoltre, che le aspettative del paziente vengano confrontate con la realtà, in quanto, ad oggi, non è ancora disponibile una tecnologia che elimini completamente i compiti di ciascuno nella cura della persona e quindi ancora più necessari per la cura del diabete.

Allo stato attuale non si sa quando e se i sistemi micro-infusionali e i dispositivi per l'iniezione di insulina in grado di dialogare con sistemi di lettura della glicemia saranno disponibili in Italia, in quanto l'immissione in commercio dipende dalla reale necessità, dagli studi disponibili, dalla contrattazione tra aziende produttrici e sostenibilità del SSN; inoltre, le gare regionali potrebbero costituire un ulteriore motivo di diffusione non omogenea di tali sistemi sul mercato.

Conclusioni

La tecnologia avanzata sta mantenendo la promessa di avvantaggiare tutti coloro che convivono con il diabete. Tuttavia, la tecnologia, nel suo stato attuale, non è una soluzione, ma fornisce una visione più ampia delle sfide e strumenti avanzati per affrontarle. È prevedibile che l'accesso universale a queste tecnologie porterà a migliorare i valori glicemici, consentendo di aumentare il numero dei diabetici che raggiungono i loro obiettivi glicemici, migliorare la qualità di vita e, si spera, ridurre il carico di questa condizione complessa, cronica ed eterogenea.

Sono previsti perfezionamenti della tecnologia, come il

passaggio a un sistema completamente chiuso e la riduzione delle dimensioni e dell'ingombro dell'attuale tecnologia per il CGM. Rendere facilmente accessibili i dati raccolti dai dispositivi tramite la trasmissione diretta al cloud, consentirà sia ai diabetici che ai clinici di visualizzare i dati in tempo reale e di rivederli in modo retrospettivo. I produttori dei dispositivi stanno studiando la possibilità di utilizzare l'intelligenza artificiale come ausilio nell'interpretazione dei dati glicemici e per le raccomandazioni sul dosaggio dell'insulina. Per rendere questo sforzo ampiamente applicabile, sarà fondamentale la rimborsabilità di questi dispositivi. Poiché i dati hanno dimostrato il miglioramento delle metriche glicemiche con la tecnologia avanzata per il diabete, l'attuale sfida è garantire un'adeguata copertura finanziaria, l'educazione dei diabetici all'uso dei dispositivi disponibili e l'integrazione di questi strumenti nel regime di cura. Come con altri progressi tecnologici, il campo della tecnologia del diabete è in rapida evoluzione; clinici e pazienti dovranno sforzarsi di rimanere al passo con questi sviluppi.

Conflitti di interesse

La task force è stata organizzata in conformità con la politica sui conflitti di interesse (COI) dell'AACE e approvata dal sottocomitato COI dell'AACE. Tutti i membri della Task Force di esperti hanno compilato il modulo AACE sui conflitti di interesse relativi a rapporti commerciali e finanziari diretti con aziende che lavorano nel campo dei disturbi endocrini entro i 12 mesi precedenti. I possibili rapporti comprendono rapporti di lavoro, possesso di azioni o altri titoli, relazioni finanziarie dirette (ad es. relatore o consulente), finanziamento della ricerca, essere autore o membro del gruppo di autori di una linea guida relativa a un argomento simile o altre situazioni relative a un COI percepito. Il sotto-comitato COI dell'AACE ha esaminato questi conflitti rispetto a un elenco approvato dall'AACE di aziende interessate a questa linea guida e ha raggiunto un consenso sui membri autorizzati a far parte della task force a pieno titolo, quelli con COI gestibili e quelli che non soddisfano i criteri per farne parte. Il comitato AACE di supervisione delle linee guida per la pratica clinica ha riesaminato e approvato le decisioni del sotto-comitato COI relative a COI gestibili e partecipazione al panel. È stato ricordato ai membri della task force di dare informazione qualora si verificassero nuovi potenziali conflitti durante il servizio e di controllare l'aggiornamento delle relative comunicazioni. L'AACE ha fatto ogni sforzo per ridurre al minimo i potenziali conflitti di interesse che potrebbero influenzare le raccomandazioni di questa linea guida di pratica clinica.

Co-Coordinatori della Task Force

George Grunberger, MD, FACP, MACE: relatore: Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Abbott

Jennifer Sherr, MD, PhD: consulente/relatore: Eli Lilly and Company, Medtronic; consulente: Insulet, Sanofi; comitato consultivo: Bigfoot Biomedical, Cecelia Health, Insulet, JDRF T1D Fund, Medtronic; autore: linea guida dell'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes sulla tecnologia per il diabete (capitolo 21), <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2018>, Linee guida AID del gruppo di lavoro sulla tecnologia del diabete ADA/EASD, linee guida per la medicina di precisione ADA; revisore: standard di cura ADA sulla tecnologia per il diabete

Membri della Task Force

Myriam Allende, MD, FACE, FACP: non segnala potenziali conflitti di interesse

Thomas Blevins, MD, ECNU, FACE: relatore: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Merck, Sanofi, Senseonics; responsabile della sicurezza dei dati: Medtronic; investigatore principale nazionale o generale: Abbott, Dexcom, Eli Lilly and Company, Gan & Lee, Medtronic, Mylan,

Novo Nordisk

Bruce Bode, MD, FACE: relatore: Medtronic, Senseonics; investigatore principale nazionale o generale: Abbott, Dexcom, Medtronic, Senseonics

Yehuda Handelsman, MD, FACE, FACP, FNLA: relatore: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; consulente: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi

Richard Hellman, MD, FACE, FACP: non segnala potenziali conflitti di interesse

Rosemarie Lajara, MD: consulente: AstraZeneca, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, Sanofi

Victor Roberts, MD, ECNU, FACE, FACP: non segnala potenziali conflitti di interesse

David Rodbard, MD: consulente: Eli Lilly and Company

Carla Stec, MA: non segnala potenziali conflitti di interesse

Jeff Unger, MD, FACE: relatore: Abbott

Revisori

Ronald Brazg, MD, FACE: Rainier Clinical Research Center; Finanziamento all'istituto di ricerca: Abbott, Allergan, Ascensia, Eli Lilly and Company, Gan & Lee, Medtronic, Roche, Senseonics; membro del comitato per gli eventi clinici: Medtronic, Senseonics

Rayhan Lal, MD: Stanford Health Care; consulente: Abbott, Biolinq, Capillary Biomedical, Morgan Stanley, Tidepool

Autore di testi medici

Christopher G. Parkin: CG Parkin Communications, Inc.

Composizione del panel

La task force è stata organizzata in conformità con la politica COI dell'AACE. Questa linea guida di pratica clinica basata sull'evidenza è stata sviluppata da un gruppo di professionisti medici accreditati nei campi dell'endocrinologia e delle cure primarie, uno specialista di metodologia e un autore di testi medici.

Processo di revisione

Le bozze di questa linea guida sono state riviste e approvate da tutti i membri della task force, dai revisori esterni, dal comitato di supervisione delle linee guida di pratica clinica dell'AACE, dal consiglio direttivo dell'AACE e dai revisori di *Endocrine Practice*.

Finanziamento

Questa linea guida di pratica clinica sulla tecnologia avanzata per il diabete è stata sviluppata con il supporto finanziario dell'American Association of Clinical Endocrinology (AACE). Tutti i membri che hanno prestato servizio in questa Task Force dell'AACE hanno completato il lavoro sul manoscritto elettronicamente e si sono incontrati tramite videoconferenze; pertanto, non sono state richieste spese di viaggio. L'AACE non ha ricevuto finanziamenti esterni per lo sviluppo di questa linea guida. Gli autori di questa task force e i revisori esterni non hanno ricevuto alcun compenso per la loro partecipazione allo sviluppo di questa linea guida.

Politica sull'aggiornamento

AACE rivede e aggiorna o ritira le sue linee guida basate sull'evidenza ogni 3 anni o dopo significativi sviluppi scientifici o cambiamenti nella politica pubblica, come determinato dalla leadership esecutiva dell'AACE, dal Comitato di supervisione delle CPG dell'AACE e dalla rete AACE sullo stato di malattia.

Data di scadenza del documento: giugno 2024

Ringraziamenti

Ringraziamo Ronald Brazg, MD, FACE, Rayhan Lal, MD, e il Comitato di supervisione delle CPG dell'AACE per le revisioni ponderate e i commenti sagaci. Ringraziamo anche Stephanie Adams, PhD, per l'assistenza nella revisione delle evidenze.

Christopher Parkin ha fornito supporto per la scrittura, con il finanziamento di AACE.

Bibliografia

Nota: le fonti di riferimento sono seguite da un livello di evidenza [EL] con il punteggio di 1, 2, 3 o 4. I livelli di evidenza più forti (LE 1 e LE 2) sono visualizzati in rosso per un più facile riconoscimento.

- Meehanick JJ, Pessah-Pollack R, Camacho P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Protocol for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines, Algorithms, and Checklists - 2017 update. *Endocr Pract.* 2017;23(8):1006-1021 [EL 4; NE].
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management: NICE guideline [NG17]. Published August 26, 2015; Last updated December 16, 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>. Accessed March 1, 2021. [EL 4; NE].
- American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(suppl 1):S85-S99 [EL 4; NE].
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603 [EL 4; NE].
- Borot S, Benhamou PY, Atlan C, et al. Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: a French position statement. *Diabetes Metab J.* 2018;44(1):61-72 [EL 4; NE].
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640 [EL 4; NE].
- Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2016;22(8):1008-1021 [EL 4; NE].
- Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3922-3937 [EL 4; NE].
- Fogh-Andersen N, Altura BM, Altura BT, Siggaard-Andersen O. Composition of interstitial fluid. *Clin Chem.* 1995;41(10):1522-1525 [EL 4; NE].
- Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, et al. Investigation of the accuracy of 18 marketed blood glucose monitors. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1681-1688 [EL 1; RCT].
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10128):1367-1377 [EL 1; RCT].
- Reddy M, Jugnee N, Anantharaja S, Oliver N. Switching from flash glucose monitoring to continuous glucose monitoring on hypoglycemia in adults with type 1 diabetes at high hypoglycemia risk: the extension phase of the I HART CGM study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(11):751-757 [EL 2; OLES].
- Ziegler R, Heinemann L, Freckmann G, Schnell O, Hinzmann R, Kulzer B. Intermittent use of continuous glucose monitoring: expanding the clinical value of CGM. *J Diabetes Sci Technol.* 2020. 1932296820905577 [EL 4; NE].
- Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonadherence to insulin therapy detected by bluetooth-enabled pen cap is associated with poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1129-1131 [EL 2; CSS].
- Izhar S, Lean QY, Hameed MA, et al. Content analysis of mobile health applications on diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2017;8:318 [EL 4; NE].
- GSMA. The mobile economy 2020. Available at: https://www.gsma.com/mobileeconomy/wp-content/uploads/2020/03/GSMA_MobileEconomy2020_Global.pdf. Accessed March 2, 2021.
- Hood M, Wilson R, Corsica J, Bradley L, Chirinos D, Vivo A. What do we know about mobile applications for diabetes self-management? A review of reviews. *J Behav Med.* 2016;39(6):981-994 [EL 4; NE].
- 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(14):977-986 [EL 1; RCT].
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589 [EL 1; RCT].
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-2653 [EL 2; PHAS].
- 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 (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352(9131):837-853 [EL 1; RCT].
- Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Glycated hemoglobin goals in the US remains unchanged through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863-873 [EL 2; ES].
- Lauffenburger JC, Lewey J, Jan S, Lee J, Ghazizadeh R, Choudhry NK. Association of potentially modifiable diabetes care factors with glycemic control in patients with insulin-treated type 2 diabetes. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919645 [EL 2; CS].
- Stone MA, Charpentier G, Doggen K, et al. Quality of care of people with type 2 diabetes in eight European countries: findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE) study. *Diabetes Care.* 2013;36:2628e2638 [EL 2; CSS].
- O'Connell JM, Manson SM. Understanding the economic costs of diabetes and prediabetes and what we may learn about reducing the health and economic burden of these conditions. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1609-1611 [EL 4; NE].
- 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(2):66-72 [EL 2; ES].
- Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in US adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care.* 2019;42(8):2220-2227 [EL 2; CS].
- Sput Omladi c J, Slana Ozimi c A, Vovk A, et al. Acute hyperglycemia and spatial working memory in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(8):1941-1944 [EL 2; CS].
- Foland-Ross LC, Reiss AL, Mazaika PK, et al. Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(10):1111/1111.12683. [EL 2; CS].

30. Maura N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of type 1 diabetes in the developing brain in children: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2021;44(4):983-992 [EL 2; CS].
31. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(suppl 1):S73-S84 [EL 4; NE].
32. 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 J*. 2015;41(2):116-125 [EL 2; ES].
33. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol*. 2015;52(5):845-853 [EL 2; CS].
34. Heller SR, Bergenstal RM, White WB, et al. Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: the EXAMINE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):664-671 [EL 1; RCT].
35. Sun B, He F, Sun L, et al. Cause-specific risk of major adverse cardiovascular outcomes and hypoglycemic in patients with type 2 diabetes: a multicenter prospective cohort study. *Endocrine*. 2019;63:44-51 [EL 2; PCS].
36. Zimman B, Marso SP, Christiansen E, Calanna S, Rasmussen S, Buse JB. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1783-1791 [EL 1; RCT].
37. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med*. 2006;23(7):750-756 [EL 2; ES].
38. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med*. 2003;20(12):1016-1021 [EL 2; CS].
39. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(4):501-504 [EL 2; ES].
40. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(3):206-213 [EL 2; ES].
41. Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, Aune SE, Hansen LI, Bjørgaas MR. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes: the association with diabetes duration. *Diabet Med*. 2014;31(10):1210-1217 [EL 2; CS].
42. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Prospective and retrospective recording of severe hypoglycaemia, and assessment of hypoglycaemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(12):1306-1308 [EL 4; NE].
43. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med*. 1993;10(3):231-237 [EL 2; CS/ES].
44. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):64-68 [EL 2; ES/PCS].
45. van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ, et al. High prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and severe hypoglycaemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: the Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1), e000935 [EL 2; CS/ES].
46. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287 [EL 2; CS].
47. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycaemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuro-endocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycaemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993;42(11):1683-1689 [EL 2; CS].
48. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycaemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*. 1994;43(12):1426-1434 [EL 2; CS].
49. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycaemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the Hypo-COMPaSS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070 [EL 1; RCT].
50. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the Accord trial. *Diabetes Care*. 2012;35(4):787-793 [EL 2; PHAS].
51. Weinstock RS, DuBoise SN, Bergenstal RM, et al. Risk factors associated with severe hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):603-610 [EL 2; RCCS].
52. 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(5):1384-1395 [EL 4; NE].
53. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1116-1124 [EL 2; CS].
54. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. ISPAD guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):499-517 [EL 4; NE].
55. Dove K, Boughton C, Tauschmann M, et al. Young children have higher variability of insulin requirements: observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1344-1347 [EL 2; CS].
56. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A randomized clinical trial assessing continuous glucose monitoring (CGM) use with standardized education with or without a family behavioral intervention compared with fingerstick blood glucose monitoring in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(2):464-472 [EL 1; RCT].
57. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2010;10:50 [EL 2; MNRCT].
58. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med*. 2010;27(1):72-78 [EL 2; ES].
59. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121-129 [EL 2; CS/ES].
60. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928 [EL 3; ECON].
61. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):845-851 [EL 1; RCT].
62. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the US: updated data from the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971-978 [EL 2; ES].
63. Fulcher G, Singer J, Castaneda R, et al. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. *J Med Econ*. 2014;17(10):751-761 [EL 2; ES].
64. Heller SR, Frier BM, Herslov ML, Gungdaard J, Gough SC. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabet Med*. 2016;33(4):471-477 [EL 2; PHAS].
65. Bronstone A, Graham C. Potential cost implications of averting severe hypoglycemic events requiring hospitalization in high-risk adults with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):905-913 [EL 3; ECON].
66. Fonda SJ, Graham C, Munakata J, Powers JM, Price D, Vigersky RA. The cost-effectiveness of real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):898-904 [EL 3; ECON].
67. Murphy HR, Feig DS, Sanchez JJ, de Portu S, Sale A, CONCEPT Collaborative Group. Modelling potential cost savings from use of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2019;36(12):1652-1658 [EL 3; ECON].
68. Oyagüer I, Merino-Torres JF, Brito M, et al. Cost analysis of the flash monitoring system (FreeStyle Libre 2) in adults with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1), e001330 [EL 3; ECON].
69. Wan W, Skandari MR, Minc A, et al. Continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1227-1234 [EL 3; ECON].
70. Roze S, Isitt J, Smith-Palmer J, Javanbakht M, Lynch P. Cost-effectiveness of Dexcom G6 real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in patients with type 1 diabetes in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2411-2417 [EL 3; ECON].
71. Ackermann RT, Wallia A, Kang R, et al. Comparative effectiveness and costs of insulin pump therapy for diabetes. *Am J Manag Care*. 2017;23(6):353-359 [EL 2; CS].
72. Conget I, Martín-Vaquero P, Roze S, et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycaemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(7):380-386 [EL 3; ECON].
73. Heller S, White D, Lee E, et al. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess*. 2017;21(20):1-278 [EL 1; RCT].
74. Jendle J, Smith-Palmer J, Delbaere A, et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy with automated insulin suspension versus standard insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes in Sweden. *Diabetes Ther*. 2017;8(5):1015-1030 [EL 3; ECON].
75. Jendle J, Pohlmann J, de Portu S, Smith-Palmer J, Roze S. Cost-effectiveness analysis of the MiniMed 670G hybrid closed-loop system versus continuous subcutaneous insulin infusion for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(3):110-118 [EL 3; ECON].
76. Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A, et al. A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. *Value Health*. 2014;17(5):561-569 [EL 3; ECON].
77. Nicolucci A, Rossi MC, D'Ostilio D, Delbaere A, de Portu S, Roze S. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(7):707-715 [EL 3; ECON].
78. Pollard DJ, Brennan A, Dixon S, et al. Cost-effectiveness of insulin pumps compared with multiple daily injections both provided with structured education for adults with type 1 diabetes: a health economic analysis of the Relative Effectiveness of Pumps over Structured Education (REPOSE) randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(4), e016766 [EL 3; ECON].
79. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy with low glucose suspend versus standard insulin pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in France. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(2):75-84 [EL 3; ECON].
80. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine WJ, et al. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective. *J Med Econ*. 2016;19(3):236-242 [EL 3; ECON].
81. Roze S, Smith-Palmer J, de Portu S, Delbaere A, de Brouwer B, de Valk HW. Cost-effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes in the Netherlands. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019;11:73-82 [EL 3; ECON].
82. Toresson Grip E, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Real-world costs of continuous insulin pump therapy and multiple daily injections for type 1 diabetes: a population-based and propensity-matched cohort from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2019;42(4):545-552 [EL 2; ES].
83. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycaemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(4):371-378 [EL 1; RCT].
84. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, et al. Life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults living with type 1 diabetes (FUTURE): a prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):389-397 [EL 2; PCS].
85. Charleer S, De Block C, Nobels F, et al. Impact of real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes on insulin pump therapy: results after the 24-month RESCUE study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3016-3023 [EL 2; PCS].
86. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2012;35(1):32-38 [EL 1; RCT].
87. Herman WH, Braffett BH, Kuo S, et al. The 30-year cost-effectiveness of alternative strategies to achieve excellent glycemic control in type 1 diabetes: an

- economic simulation informed by the results of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *J Diabetes Complications*. 2018;32(10):934-939 [EL 3; ECON].
88. Lajara R, Davidson JA, Nikkel CC, Morris TL. Clinical and cost-effectiveness of insulin delivery with V-go disposable insulin delivery device versus multiple daily injections in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin. *Endocr Pract*. 2016;22(6):726-735 [EL 2; CS].
 89. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIP RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22(42):1-112 [EL 1; RCT].
 90. Blair JC, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:11226 [EL 1; RCT].
 91. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015;350:h3234 [EL 2; CS].
 92. Swedish National Diabetes Register. 20 years of successful improvements: The Swedish National Diabetes Register. Available at: https://www.ndr.nu/pdfs/20%20years%20of%20successful%20improvements_lowres_singelpage.pdf. Accessed February 6, 2021.
 93. Kamble S, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health*. 2012;15(5):632-638 [EL 3; ECON].
 94. Gomez AM, Alfonso-Cristancho R, Orozco JJ, et al. Clinical and economic benefits of integrated pump/CGM technology therapy in patients with type 1 diabetes in Colombia. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):466-474 [EL 3/ECON].
 95. Chen E, King F, Kohn MA, Spanakis EK, Breton M, Klonoff DC. A review of predictive low glucose suspend and its effectiveness in preventing nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(10):602-609 [EL 1; MRCT].
 96. Pease A, Zomer E, Liew D, Lo C, Earnest A, Zoungas S. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. *Syst Rev*. 2020;9(1):171 [EL 2; MNRCT].
 97. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015;21(suppl 1):1-87 [EL 4; NE].
 98. Cahn A, Raz I, Kleinman Y, et al. Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide diabetologists. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2293-2300 [EL 2; ES].
 99. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47(2): 153-163 [EL 4; NE].
 100. Cohen RM, Franco RS, Khara PK, et al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood*. 2008;112(10):4284-4291 [EL 2; PCS].
 101. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Pühr S, Walker TC, Price DA. Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*. 2019;36(12):1637-1642 [EL 2; CS].
 102. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, Aldawudi I, Khan S. The effect of anemia and the goal of optimal HbA1c control in diabetes and non-diabetes. *Cureus*. 2020;12(6), e8431 [EL 2; MNRCT].
 103. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200-1201 [EL 2; CSS].
 104. Herrero P, Alalitei A, Reddy M, Georgiou P, Oliver N. Robust determination of the optimal continuous glucose monitoring length of intervention to evaluate long-term glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2020;23(4):314-319 [EL 3; DS].
 105. 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(4):314-316 [EL 2; CS].
 106. Xing D, Kollman C, Beck RW, et al. Optimal sampling intervals to assess long-term glycemic control using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(3):351-358 [EL 2; CS].
 107. 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(11):2275-2280 [EL 4; NE].
 108. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes*. 2011;3(1):67-73 [EL 2; CSS].
 109. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017;40(8):994-999 [EL 4; NE].
 110. Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2020;23(4):253-258 [EL 2; CSS].
 111. Fabris C, Heinemann L, Beck R, Cobelli C, Kovatchev B. Estimation of hemoglobin A1c from continuous glucose monitoring data in individuals with type 1 diabetes: is time in range all we need? *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(7): 501-508 [EL 3; DS].
 112. Fendler W, Baranowska AI, Mianowska B, Szadkowska A, Mlynarski W. Three-year comparison of subcutaneous insulin pump treatment with multiple daily injections on HbA1c, its variability and hospital burden of children with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2012;49(5):363-370 [EL 2; PCS].
 113. Xu Y, Grimsmann JM, Karges B, et al. Personal glycation factors and calculated HbA1c for diabetes management: real-world data from the DPV registry. *Diabetes Technol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0553>. Epub ahead of print [EL 2; ES].
 114. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4): 614-626 [EL 2; CS].
 115. Rodbard D. Glucose time in range, time above range, and time below range depend on mean or median glucose or HbA1c, glucose coefficient of variation, and shape of the glucose distribution. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(7): 492-500 [EL 4; NE].
 116. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-85 [EL 2; MNRCT].
 117. 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(11):2370-2376 [EL 2; CSS].
 118. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1), e000991 [EL 2; CSS].
 119. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, et al. Association between continuous glucose monitoring-derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(10):768-776 [EL 2; CS].
 120. Guo Q, Zang P, Xu S, et al. Time in range, as a novel metric of glycemic control, is reversely associated with presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy independent of HbA1c in Chinese type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2020;2020:5817074 [EL 2; CS].
 121. Kim MY, Kim G, Park JY, et al. The association between continuous glucose monitoring-derived metrics and cardiovascular autonomic neuropathy in outpatients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021a. [EL 2; CSS].
 122. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(2):72-78 [EL 2; CSS].
 123. Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2021;44(2):549-555 [EL 2; PCS].
 124. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928 [EL 2; CS].
 125. Mazze RS, Strock E, Wesley D, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(3): 149-159 [EL 2; PCS].
 126. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia*. 2019;62(7):1123-1128 [EL 4; NE].
 127. 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(3):400-405 [EL 2; CS].
 128. 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):1-5 [EL 2; PHAS].
 129. 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(1):155-157 [EL 4; NE].
 130. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New Eng J Med*. 2013;369(4):362-372 [EL 4; NE].
 131. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1470-1473 [EL 4; NE].
 132. DiMeglio LA, Acerini CL, 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(suppl 27):105-114 [EL 4; NE].
 133. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10110):2347-2359 [EL 1; RCT].
 134. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(suppl 1): S200-S210 [EL 4; NE].
 135. Paramasivam SS, Chinna K, Singh AKK, et al. Continuous glucose monitoring results in lower HbA1c in Malaysian women with insulin-treated gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018;35(8):1118-1129 [EL 1; RCT].
 136. Augstein P, Heinke P, Vogt L, et al. Q-score: development of a new metric for continuous glucose monitoring that enables stratification of anti-hyperglycemic therapies. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:22 [EL 2; CS].
 137. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c: comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):353-362 [EL 2; CSS].
 138. Uemura F, Okada Y, Torimoto K, Tanaka Y. Relation between hypoglycemia and glycemic variability in type 2 diabetes patients with insulin therapy: astudy based on continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(2):140-146 [EL 2; CSS].
 139. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2), e001753 [EL 2; PCS].
 140. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care*. 2014;18(2):R86 [EL 2; CS].
 141. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-838 [EL 2; CS].
 142. Monnier L, Wojtusciszyn A, Molinari N, Colette C, Renard E, Owens D. Respective contributions of glycemic variability and mean daily glucose as predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes: are they equivalent? *Diabetes Care*. 2020;43(4):821-827 [EL 2; CS].
 143. 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(10):868-876 [EL 4; NE].
 144. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(8):813-818 [EL 2; CS].
 145. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):502-510 [EL 4; NE].
 146. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *DiabetesCare*. 2017;40(4):538-545 [EL 1; RCT].
 147. Benkhadra K, Alahdad F, Tamhane S, et al. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):354-360 [EL 1; MRCT].
 148. 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(10057):2254-2263 [EL 1; RCT].
149. Haak T, Hanraire 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(1):55-73 [EL 1; RCT].
 150. Haak T, Hanraire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(3): 573-586 [EL 2; PHAS].
 151. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycaemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(4):379-387 [EL 1; RCT].
 152. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550 [EL 1; RCT].
 153. S oupal J, Petru zelkova L, Fleka c 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(9):532-538 [EL 2; PCS].
 154. S oupal J, Petru zelkova L, Grunberger G, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):37-43 [EL 2; PCS].
 155. 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(11):893-902 [EL 1; RCT].
 156. Charleer S, Mathieu C, Nobels F, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycaemic control, acute admissions, and quality of life: a real-world study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1224-1232 [EL 2; PCS].
 157. Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1), e000809 [EL 2; ES].
 158. 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(6):736-741 [EL 1; RCT].
 159. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycaemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178-1184 [EL 1; RCT].
 160. Parkin CG, Buskirk A, Hinnen DA, Axel-Schweitzer M. Results that matter: structured vs. unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(1):6-15 [EL 4; NE].
 161. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16 [EL 4; NE].
 162. Russo GT, Scavini M, Acmet E, et al. The burden of structured self-monitoring of blood glucose on diabetes-specific quality of life and locus of control in patients with noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(7):421-428 [EL 1; RCT].
 163. Shen Y, Zhu W, Lu L, et al. Contribution of structured self-monitoring of blood glucose to self-efficacy in poorly controlled diabetes patients in China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1), e3067 [EL 1; RCT].
 164. Weinstock RS, Braffett BH, McGuigan P, et al. Self-monitoring of blood glucose in youth-onset type 2 diabetes: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):903-909 [EL 1; RCT].
 165. Olafsdottir AF, Polonsky W, Bolinder J, et al. A randomized clinical trial of the effect of continuous glucose monitoring on nocturnal hypoglycemia, daytime hypoglycemia, glycaemic variability, and hypoglycemia confidence in persons with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections (GOLD-3). *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):274-284 [EL 1; RCT].
 166. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2397-2406 [EL 1; RCT].
 167. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. 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 [EL 1; RCT].
 168. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycaemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2388-2396 [EL 1; RCT].
 169. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012;35(2):204-210 [EL 1; RCT].
 170. Messaoui A, Tenouasse S, Crenier L. Flash glucose monitoring accepted in daily life of children and adolescents with type 1 diabetes and reduction of severe hypoglycemia in real-life use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:329-335 [EL 2; PCS].
 171. Pintus D, Ng SM. Freestyle libre flash glucose monitoring improves patient quality of life measures in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) with appropriate provision of education and support by healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(5):2923-2926 [EL 2; PCS].
 172. Piona C, Dove K, Mutlu GY, et al. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: the free-summer study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1285-1293 [EL 1; RCT].
 173. Thabit H, Prabhu JN, Mubita W, et al. Use of factory-calibrated real-time continuous glucose monitoring improves time in target and HbA1c in a multiethnic cohort of adolescents and young adults with type 1 diabetes: the MILLENNIALS study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2537-2543 [EL 1; RCT].
 174. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The use of continuous glucose monitoring with remote monitoring improves psychosocial measures in parents of children with type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2641-2643 [EL 1; RCT].
 175. Burckhardt MA, Chetty T, Smith GJ, et al. Use of continuous glucose monitoring trends to facilitate exercise in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(1):51-55 [EL 1; RCT].
 176. Al Hayek AA, Al Dawish MA. The potential impact of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on mental well-being and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Ther*. 2019;10(4):1239-1248 [EL 2; ES].
 177. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Effectiveness of the freestyle libre flash glucose monitoring system on diabetes distress among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):927-937 [EL 2; PCS].
 178. Yamamoto JM, Corcoy R, Donovan LE, et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPT trial. *Diabet Med*. 2019;36(8):1046-1053 [EL 2; PCS].
 179. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucOMOMS): a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):1894-1902 [EL 1; RCT].
 180. Castorino K, Polsky S, O'Malley G, et al. Performance of the Dexcom G6 continuous glucose monitoring system in pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):943-947 [EL 2; CS].
 181. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycaemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4674-4682 [EL 2; PCS].
 182. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2016;6:19920 [EL 1; RCT].
 183. Lane AS, Mlynarczyk MA, de Veciana M, Green LM, Baraki DI, Abuhamad AZ. Real-time continuous glucose monitoring in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2019;36(9):891-897 [EL 1; RCT].
 184. Bergenstal RM, Layne JE, Zisser H, et al. Remote application and use of real-time continuous glucose monitoring by adults with type 2 diabetes in a virtual diabetes clinic. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(2):128-132 [EL 2; ES].
 185. Ajjan RA, Abougila K, Bellary S, et al. Sensor and software use for the glycaemic management of insulin-treated type 1 and type 2 diabetes patients. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2016;13(3):211-219 [EL 1; RCT].
 186. Aleppo G, Webb K. Continuous glucose monitoring integration in clinical practice: a stepped guide to data review and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):664-673 [EL 4; NE].
 187. Brown SA, Basu A, Kovatchev BP. Beyond HbA1c: using continuous glucose monitoring metrics to enhance interpretation of treatment effect and improve clinical decision-making. *Diabet Med*. 2019;36:679-687 [EL 4; NE].
 188. Carlson AL, Criego AB, Martens TW, Bergenstal RM. HbA1c: the glucose management indicator, time in range, and standardization of continuous glucose monitoring reports in clinical practice. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 2020;49:95-107 [EL 4; NE].
 189. Carlson AL, Mullen DM, Mazze R, Strock E, Richter S, Bergenstal RM. Evaluation of insulin glargine and exenatide alone and in combination: a randomized clinical trial with continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Endocr Pract*. 2019;25(4):306-314 [EL 1; RCT].
 190. Ekhlaspour L, Tabatabai I, Buckingham B. A review of continuous glucose monitoring data interpretation in the age of automated insulin delivery. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(4):645-663 [EL 4; NE].
 191. Johnson ML, Martens TW, Criego AB, Carlson AL, Simonson GD, Bergenstal RM. Utilizing the ambulatory glucose profile to standardize and implement continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(suppl 2):S217-S225 [EL 4; NE].
 192. Rodbard D. The ambulatory glucose profile: opportunities for enhancement. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):332-341 [EL 4; NE].
 193. Jaskova A, Radovnicka L, Petruzelkova L, et al. Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: the CORRIDA randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2744-2750 [EL 1; RCT].
 194. Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical implications of real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2265-2274 [EL 4; NE].
 195. Adolffson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelle LG. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system - a practical approach. *Eur Endocrinol*. 2018;14(1):24-29 [EL 4; NE].
 196. Blackberry ID, Furler JS, Ginnivan LE, et al. An exploratory trial of basal and prandial insulin initiation and titration for type 2 diabetes in primary care with adjunct retrospective continuous glucose monitoring: INITIATION study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):247-255 [EL 1; RCT].
 197. Gehlert RR, Dogbey GY, Schwartz FL, Marling CR, Shubrook JH. Hypoglycemia in type 2 diabetes—more common than you think: a continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(5):999-1005 [EL 2; PCS].
 198. Kesavadev J, Vigersky R, Shin J, et al. Assessing the therapeutic utility of professional continuous glucose monitoring in type 2 diabetes across various therapies: a retrospective evaluation. *Adv Ther*. 2017;34(8):1918-1927 [EL 2; CS].
 199. Kim SK, Kim HJ, Kim T, et al. Effectiveness of 3-day continuous glucose monitoring for improving glucose control in type 2 diabetic patients in clinical practice. *Diabetes Metab J*. 2014;38(6):449-455 [EL 2; CS].
 200. Leinung M, Nardacci E, Patel N, Bettadahalli S, Paika K, Thompson S. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):744-747 [EL 2; CS].
 201. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Use of professional-mode flash glucose monitoring, at 3-month intervals, in adults with type 2 diabetes in general practice (GP-OSMOTIC): a pragmatic, open-label, 12-month, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):17-26 [EL 1; RCT].
 202. Raviteja KV, Kumar R, Dayal D, Sachdeva N. Clinical efficacy of professional continuous glucose monitoring in improving glycaemic control among children with type 1 diabetes mellitus: an open-label randomized control trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):6120 [EL 1; RCT].
 203. Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Gorgens SW, Gorgen C. Digital diabetes management: a literature review of smart insulin pens. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;1932296820983863 [EL 2; MNRCT].
 204. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):700-708 [EL 1; RCT].
 205. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycaemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2x2 factorial randomized

- controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (Hypo-COMPaSS). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2114-2122 [EL 1; RCT].
206. Chlup R, Runzis S, Castaneda J, Lee SW, Nguyen X, Cohen O. Complex assessment of metabolic effectiveness of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes beyond HbA1c reduction. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(2):153-159 [EL 1; RCT].
207. Conget I, Castaneda J, Petrovski G, et al. The impact of insulin pump therapy on glycemic profiles in patients with type 2 diabetes: data from the OpT2mise study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(1):22-28 [EL 1; RCT].
208. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265e1272 [EL 1; RCT].
209. Aronson R, Reznik Y, Conget I, et al. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):500-507 [EL 1; RCT].
210. Leberthal Y, Lazar L, Benzaquen H, Shalitin S, Phillip M. Patient perceptions of using the OmniPod system compared with conventional insulin pumps in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(5):411-417 [EL 1; RCT].
211. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(8):1459-1466 [EL 2; RCTS].
212. Marni C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014;51(2):205-210 [EL 2; CS].
213. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(8):564-572 [EL 2; CS].
214. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. 2016;59(1):87-91 [EL 2; CSS].
215. Feig DS, Corcoy R, Donovan LE, et al. Pumps or multiple daily injections in pregnancy involving type 1 diabetes: a prespecified analysis of the CONCEPT randomized trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2471e2479 [EL 2; PHAS].
216. Drever E, Tomlinson G, Bai AD, Feig DS. Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med*. 2016;33(9):1253-1259 [EL 2; CS].
217. Ramirez-Rincon A, Hincapie-García J, Arango CM, et al. Clinical outcomes after 1 year of augmented insulin pump therapy in patients with diabetes in a specialized diabetes center in Medellín, Colombia. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(11):713-718 [EL 2; CS].
218. 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;13:6e11 [EL 1; RCT].
219. Rubin RR, Peyrot M. STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(2):143-151 [EL 1; RCT].
220. Gu W, Liu Y, Chen Y, et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: Time to reach target glucose. *Diabetes Metab*. 2017;43(4):359-363 [EL 1; RCT].
221. Luo P, Cheng Q, Chen B, et al. Hypoglycemia and blood glucose fluctuations in the application of a sensor-augmented insulin pump. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(12):984-989 [EL 1; RCT].
222. Sun R, Banerjee I, Sang S, Joseph J, Schneider J, Hernandez-Boussard T. Type 1 diabetes management with technology: patterns of utilization and effects on glucose control using real-world evidence. *Clin Diabetes*. 2021;cd200098 [EL 2; CS].
223. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *New Eng J Med*. 2013;369(3):224-232 [EL 1; RCT].
224. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. 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(12):1240-1247 [EL 1; RCT].
225. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a predictive low-glucose management system in-clinic. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(5):288-292 [EL 2; CS].
226. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2155-2161 [EL 1; RCT].
227. Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the algorithm do the Work": reduction of hypoglycemia using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in pediatric type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(3):173-182 [EL 2; PCS].
228. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *New Eng J Med*. 2019;381(18):1707-1717 [EL 1; RCT].
229. Buckingham BA, Beck RW, Ruedy KJ, et al. The effects of inpatient hybrid closed-loop therapy initiated within 1 week of type 1 diabetes diagnosis. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(5):401-408 [EL 1; RCT].
230. Lepore G, Scaranna C, Corsi A, Dodesini AR, Trevisan R. Switching from suspend-before-low insulin pump technology to a hybrid closed-loop system improves glucose control and reduces glucose variability: a retrospective observational case-control study. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(4):321-325 [EL 2; CCSI].
231. Pease A, Lo C, Earnest A, Kiriakova V, Liew D, Zoungas S. The efficacy of technology in type 1 diabetes: a systematic review, network meta-analysis, and narrative synthesis. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(5):411-421 [EL 2; NMA].
232. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D, et al. Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(12):772-783 [EL 1; RCT].
233. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in sub-optimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329 [EL 1; RCT].
234. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(7):501-512 [EL 1; MRCT].
235. Renard E, Tubiana-Rufi N, Bonnemaison-Gilbert E, et al. Closed-loop driven by control-to-range algorithm outperforms threshold-low-glucose-suspend insulin delivery on glucose control albeit not on nocturnal hypoglycaemia in prepubertal patients with type 1 diabetes in a supervised hotel setting. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):183-187 [EL 1; RCT].
236. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *New Eng J Med*. 2020;383(9):836-845 [EL 1; RCT].
237. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for out-patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;361:k1310 [EL 1; MRCT].
238. Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: a systematic review and network meta-analysis. *Metab Clin Exp*. 2019;90:20-30 [EL 1; MRCT].
239. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved glycemic outcomes with Medtronic MiniMed advanced hybrid closed-loop delivery: results from a randomized crossover trial comparing automated insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):969-975 [EL 1; RCT].
240. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-219 [EL 1; RCT].
241. Nair BG, Dellinger EP, Flum DR, Rooke GA, Hirsch IB. A pilot study of the feasibility and accuracy of inpatient continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e168-169 [EL 2; PCS].
242. Fortmann AL, Spierling Bagsic SR, Talavera L, et al. Glucose as the fifth vital sign: a randomized controlled trial of continuous glucose monitoring in a non-ICU hospital setting. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2873-2877 [EL 1; RCT].
243. Reutrakul S, Genco M, Salinas H, et al. Feasibility of inpatient continuous glucose monitoring during the COVID-19 pandemic: early experience. *Diabetes Care*. 2020;43(10):e137-e138 [EL 3; PRELIN].
244. Abbott. Abbott's Freestyle Libre 14 day system now available in U.S. for hospitalized patients with diabetes during Covid-19 pandemic. Available at: <https://abbott.mediaroom.com/2020-04-08-Abbotts-FreeStyle-R-Libre-14-Day-System-Now-Available-in-U-S-for-Hospitalized-Patients-with-Diabetes-During-COVID-19-Pandemic>. Accessed March 16, 2021.
245. Dexcom. Fact sheet for healthcare providers: use of Dexcom continuous glucose monitoring systems during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.dexcom.com/hospitalfacts>. Accessed March 16, 2021.
246. Singh LG, Satyarengga M, Marciano I, et al. Reducing inpatient hypoglycemia in the general wards using real-time continuous glucose monitoring: the glucose telemetry system, a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2736-2743 [EL 1; RCT].
247. Mattisshent K, Loke YK. Detection of asymptomatic drug-induced hypoglycemia using continuous glucose monitoring in older people - systematic review. *J Diabetes Complications*. 2018;32(8):805-812 [EL 2; MNRCT].
248. Polonsky WH, Peters AL, Hessler D. The impact of real-time continuous glucose monitoring in patients 65 years and older. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):892-897 [EL 2; CSS].
249. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C, DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1138-1146 [EL 1; RCT].
250. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. 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):365-374 [EL 1; RCT].
251. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2217-2224 [EL 1; RCT].
252. Thomakos P, Vazeou A, Sakkas D, et al. Avoiding hypoglycemia: the use of insulin pump combined with continuous glucose monitor in type 1 diabetes crossing a Rocky Gorge. *Q J M*. 2018;111(9):629-633 [EL 2; PCS].
253. Moniotte S, Owen M, Barrea T, Robert A, Lysy PA. Outcomes of algorithm-based modifications of insulinotherapy during exercise in MDI vs insulin pump-treated children with type 1 diabetes: results from the TREAD-DIAB study. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):925-933 [EL 1; RCT].
254. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;112:1e5 [EL 1; RCT].
255. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, et al. Impact of physical exercise on sensor performance of the FreeStyle Libre intermittently viewed continuous glucose monitoring system in people with Type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabet Med*. 2019;36(5):606-611 [EL 1; RCT].
256. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, et al. Lagtime remains with the new real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):313-321 [EL 2; PHAS].
257. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an overnight predictive low-glucose suspend system in relation to hypoglycemia risk factors in youth and adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1216-1221 [EL 1; RCT].
258. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2017;60(11):2157-2167 [EL 1; RCT].
259. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, et al. Randomized outpatient trial of single- and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1471-1477 [EL 1; RCT].
260. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(11):1110-1119 [EL 1; RCT].
261. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Closed-loop basal insulin delivery

- over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(4):838-844 [EL 1; RCT].
262. Franc S, Daoudi A, Pochat A, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(12):1150-1157 [EL 1; RCT].
263. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(3):205-209 [EL 1; RCT].
264. Paldus B, Lee MH, Jones HM, et al. Glucose control using a standard versus an enhanced hybrid closed loop system: a randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(1):56-58 [EL 1; RCT].
265. Baron JS, Hirani S, Newman SP. A randomised, controlled trial of the effects of a mobile telehealth intervention on clinical and patient-reported outcomes in people with poorly controlled diabetes. *J Telemed Telecare*. 2017;23(2): 207-216 [EL 1; RCT].
266. Ruiz de Adana MS, Alhambra-Exposito MR, Munoz-Garach A, et al. Randomized study to evaluate the impact of telemedicine care in patients with type 1 diabetes with multiple doses of insulin and suboptimal HbA1c in Andalusia (Spain): PLATEDIAN study. *Diabetes Care*. 2020;43:337-342 [EL 1; RCT].
267. Yaron M, Sher B, Sorek D, et al. A randomized controlled trial comparing a telemedicine therapeutic intervention with routine care in adults with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Acta Diabetol*. 2019;56(6): 667-673 [EL 1; RCT].
268. Benson GA, Sidebottom A, Hayes J, et al. Impact of ENHANCED (diEtitiaNs Helping pAtieNts CarE for Diabetes) telemedicine randomized controlled trial on diabetes optimal care outcomes in patients with type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(4):585-598 [EL 1; RCT].
269. Dixon RF, Zisser H, Layne JE, et al. A virtual type 2 diabetes clinic using continuous glucose monitoring and endocrinology visits. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(5):908-911 [EL 2; CS].
270. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, et al. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2017;189(9):E341-E364 [EL 1; MRCT].
271. Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res*. 2015;17(7):e178 [EL 1; RCT].
272. Guo H, Zhang Y, Li P, Zhou P, Chen LM, Li SY. Evaluating the effects of mobile health intervention on weight management, glycaemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(6):709-714 [EL 1; RCT].
273. Hansen CR, Perrild H, Koefoed BG, Zander M. Video consultations as add-on to standard care among patients with type 2 diabetes not responding to standard regimens: a randomized controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6): 727-736 [EL 1; RCT].
274. Lim S, Kang SM, Kim KM, et al. Multifactorial intervention in diabetes care using real-time monitoring and tailored feedback in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53(2):189-198 [EL 1; RCT].
275. Salehi S, Olyaeemanesh A, Mobinizadeh M, Nasli-Esfahani E, Riazi H. Assessment of remote patient monitoring (RPM) systems for patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metabolic Disord*. 2020;19(1):115-127 [EL 1; RCT].
276. Schiaffini R, Tagliente I, Carducci C, et al. Impact of long-term use of eHealth systems in adolescents with type 1 diabetes treated with sensor-augmented pump therapy. *J Telemed Telecare*. 2016;22(5):277-281 [EL 1; RCT].
277. Tehero H, Kangambega P, Briatte C, Brunet-Houdard S, Retaili GR, Rusch E. Clinical effectiveness of telemedicine in diabetes mellitus: a meta-analysis of 42 randomized controlled trials. *Telemed J E Health*. 2019;25(7):569-583 [EL 1; MRCT].
278. Varney JE, Weiland TJ, Inder WJ, Jelinek GA. Effect of hospital-based telephone coaching on glycaemic control and adherence to management guidelines in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Intern Med J*. 2014;44(9): 890-897 [EL 1; RCT].
279. Wang X, Shu W, Du J, et al. Mobile health in the management of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):21 [EL 1; MRCT].
280. Polonsky WH, Layne JE, Parkin CG, et al. Impact of participation in a virtual diabetes clinic on diabetes-related distress in individuals with type 2 diabetes. *Clin Diabetes*. 2020;38(4):357-362 [EL 2; CS].
281. Bingham JM, Black M, Anderson EJ, et al. Impact of telehealth interventions on medication adherence for patients with type 2 diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2020;55(5):637-649 [EL 2; MNRCT].
282. Reid MW, Krishnan S, Berget C, et al. CoYoT1 clinic: home telemedicine increases young adult engagement in diabetes care. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):370-379 [EL 2; PCS].
283. von Sengbusch S, Eiseemann N, Mueller-Godeffroy E, et al. Outcomes of monthly video consultations as an add-on to regular care for children with type 1 diabetes: a 6-month quasi-randomized clinical trial followed by an extension phase. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1502-1515 [EL 1; RCT].
284. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): using telehealth to expand access to essential health services during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/telehealth.html>. Accessed February 4, 2021.
285. Galindo RJ, Aleppio G, Klonoff DC, et al. Implementation of continuous glucose monitoring in the hospital: emergent considerations for remote glucose monitoring during the COVID-19 pandemic. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):822-832 [EL 4; NE].
286. Jones MS, Goley AL, Alexander BE, Keller SB, Caldwell MM, Buse JB. Inpatient transition to virtual care during COVID-19 pandemic. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):444-448 [EL 3; DS].
287. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. *New Eng J Med*. 2020;382(23):e82 [EL 4; NE].
288. Peters AL, Garg SK. The silver lining to COVID-19: avoiding diabetic ketoacidosis admissions with telehealth. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(6):449-453 [EL 3; CCS].
289. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2020;43(1):250-260 [EL 4; NE].
290. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. A consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2020;63(2):229-241 [EL 4; NE].
291. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):1015-1027 [EL 2; MNRCT].
292. Huang Z, Tao H, Meng Q, Jing L. Management of endocrine disease. Effects of telecare intervention on glycaemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R93-R101 [EL 1; MRCT].
293. Peterson A. Improving type 1 diabetes management with mobile tools: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(4):859-864 [EL 2; MNRCT].
294. Wu X, Guo X, Zhang Z. The efficacy of mobile phone apps for lifestyle modification in diabetes: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth*. 2019;7(1), e12297 [EL 1; MRCT].
295. Zhang L, He X, Shen Y, et al. Effectiveness of smartphone app-based interactive management on glycaemic control in Chinese patients with poorly controlled diabetes: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2019;21(12), e15401 [EL 1; RCT].
296. Martos-Cabrera MB, Velando-Soriano A, Pradas-Hernandez L, et al. Smartphones and apps to control glycosylated hemoglobin (HbA1c) level in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(3):693 [EL 1; MRCT].
297. Veazie S, Winchell K, Gilbert J, et al. Mobile applications for self-management of diabetes. *Technical Brief No. 31. (Prepared by the Scientific Resource Center under Contract Nos. 290-2012-0004-C and 290-2017-00003-C.) AHRQ Publication No. 18-EHC010-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 [EL 4; NE].
298. US Food and Drug Administration (FDA). Device software functions including mobile medical applications. Available at: www.fda.gov/medical-devices/digital-health/mobile-medical-applications. Accessed February 3, 2021.
299. US Food and Drug Administration (FDA). Premarket approval (PMA). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm>. Accessed March 19, 2021.
300. US Food and Drug Administration (FDA). Search the releasable 510(k) database. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/510k-clearances/search-releasable-510k-database>. Accessed March 19, 2021.
301. US Food and Drug Administration (FDA). Establishment registration & device listing. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm>. Accessed March 19, 2021.
302. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, et al. Continuous glucose monitors and automated insulin dosing systems in the Hospital Consensus Guideline. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1035-1064 [EL 4; NE].
303. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference assessment of various endogenous and exogenous substances on the performance of the Eversense long-term implantable continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(5):344-352 [EL 3; PRECLIN].
304. Basu A, Veetil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct evidence of acetaminophen interference with subcutaneous glucose sensing in humans: a pilot study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(suppl 2):S243-S247 [EL 3; CCS].
305. United States Food and Drug Administration (FDA). Interference between CT and electronic medical devices. Available at: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/electromagnetic-compatibility-eme/interference-between-ct-and-electronic-medical-devices>. Accessed March 11, 2021.
306. Hoskins M, When medical technology fails. Healthline. Last updated November 30, 2019. Available at: <https://www.healthline.com/diabetesmine/when-medical-technology-fails#1>. Accessed February 22, 2021.
307. Vigersky RA, Velado K, Zhong A, Agrawal P, Cordero TL. The effectiveness of virtual training on the MiniMed 670G system in people with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(2):104-109 [EL 2; ES].
308. Ehrmann D, Kulzer B, Schipfer M, Lippmann-Grob B, Haak T, Hermanns N. Efficacy of an education program for people with diabetes and Insulin Pump Treatment (INPUB): results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2453-2462 [EL 1; RCT].
309. Ramotowska A, Golicki D, Dzygala K, Szybowska A. The effect of using the insulin pump bolus calculator compared to standard insulin dosage calculations in patients with type 1 diabetes mellitus - systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(5):248-254 [EL 1; MRCT].
310. Ramotowska A, Szybowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children - randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):146-153 [EL 1; RCT].
311. van Meijel LA, van den Heuvel-Bens SP, Zimmerman LJ, Bazelmann E, Tack CJ, de Galan BE. Effect of automated bolus calculation on glucose variability and quality of life in patients with type 1 diabetes on CSII treatment. *Clin Ther*. 2018;40(6):862-871 [EL 1; RCT].
312. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, et al. Use of an insulin bolus advisor improves glycaemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycaemic control: first results from the ABACUS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3613-3619 [EL 1; RCT].
313. United States Food and Drug Administration (FDA). Medical device data systems, medical image storage devices, and medical image communications devices. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-data-systems-medical-image-storage-devices-and-medical-image-communications-devices>. Accessed March 1, 2021.
314. Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Nonmetabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(3):145-149 [EL 2; ES].
315. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1): 21-39 [EL 4; NE].
316. Rabbone I, Minuto N, Bonfanti R, et al. Insulin pump failures in Italian children with type 1 diabetes: retrospective 1-year cohort study. *Diabet Med*. 2017;34(5):621-624 [EL 2; PCS].
317. Cope JU, Samuels-Reid JH, Morrison AE. Pediatric use of insulin pump technology: a retrospective study of adverse events in children ages 1-12

- years. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1053-1059 [EL 4; NE].
318. Ross PL, Milburn J, Reith DM, Wiltshire E, Wheeler BJ. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta Diabetol*. 2015;52:1017-1024 [EL 4; NE].
 319. United States Food and Drug Administration (FDA). MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>. Accessed February 3, 2021.
 320. Flores M, Amir M, Ahmed R, et al. Causes of diabetic ketoacidosis among adults with type 1 diabetes mellitus: insulin pump users and non-users. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2) [EL 2; PCS].
 321. United States Food and Drug Administration (FDA). FDA warns against the use of unauthorized devices for diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-unauthorized-devices-diabetes-management>. Accessed February 3, 2021.
 322. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the loop open source automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):367-375 [EL 2; PCS].
 323. Anstey J, Yassaee A, Solomon A. Clinical outcomes of adult inpatients treated with continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(10):1279-1288 [EL 2; MNRCT].
 324. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:77-84 [EL 1; MRCT].
 325. Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, et al. Efficacy and safety of suspend-before-loop insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):462-472 [EL 1; RCT].
 326. Almgogbel E. Impact of insulin pump therapy on glycemic control among adult Saudi type-1 diabetic patients. An interview-based case-control study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1013-1019 [EL 2; CCS].
 327. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA*. 2017;318(14):1358-1366 [EL 2; PCS].
 328. Marks BE, Wolfsdorf JI, Waldman G, Stafford DE, Garvey KC. Pediatric endocrinology trainees' education and knowledge about insulin pumps and continuous glucose monitors. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(3):105-109 [EL 2; ES].
 329. Magee MF, Baker KM, Fernandez SJ, et al. Redesigning ambulatory care management for uncontrolled type 2 diabetes: a prospective cohort study of the impact of a Boot Camp model on outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1), e000731 [EL 2; PCS].
 330. Isaacs D, Cox C, Schwab K, et al. Technology integration: the role of the diabetes care and education specialist in practice. *Diabetes Educ*. 2020;46(4):323-334 [EL 4; NE].
 331. Stanford Children's Health. ECHO diabetes. Available at: <https://www.stanfordchildrens.org/en/service/echo-diabetes>. Accessed January 15, 2021.
 332. Bareti c M, Brali c Lang V. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents detected by continuous glucose monitoring: a multi-center prospective observational study in Croatia. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):35 [EL 2; PCS].
 333. Bailey TS, Walsh J, Stone JY. Emerging technologies for diabetes care. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20:S278-S284 [EL 4; NE].
 334. Majeed W, Thabit H. Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(8): 579-590 [EL 4; NE].
 335. Tanenbaum ML, Adams RN, Hanes SJ, et al. Optimal use of diabetes devices: clinician perspectives on barriers and adherence to device use. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):484-492 [EL 2; ES].
 336. Tanenbaum ML, Bhatt HB, Thomas VA, Wing RR. Use of self-monitoring tools in a clinic sample of adults with type 2 diabetes. *Transl Behav Med*. 2017;7(2): 358-363 [EL 2; ES].
 337. Lawton J, Blackburn M, Allen J, et al. Patients' and caregivers' experiences of using continuous glucose monitoring to support diabetes self-management: qualitative study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):12 [EL 2; ES].
 338. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498 [EL 4; NE].
 339. Marden S, Thomas PW, Sheppard ZA, Knott J, Lueddeke J, Kerr D. Poor numeracy skills are associated with glycemic control in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(5):662-669 [EL 2; CCS].
 340. Zaugg SD, Dogbey G, Collins K, et al. Diabetes numeracy and blood glucose control: association with type of diabetes and source of care. *Clin Diabetes*. 2014;32(4):152-157 [EL 2; CSS].
 341. Sussman A, Taylor EJ, Patel M, et al. Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):339-344 [EL 2; CS].
 342. Picard S, Hanair H, Baillot-Rudoni S, et al. Evaluation of the adherence to continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes patients on sensor-augmented pump therapy: the SENLOCOR study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(3):127-135 [EL 2; ES].
 343. Tang TS, Funnell MM, Oh M. Lasting effects of a 2-year diabetes self-management support intervention: outcomes at 1-year follow-up. *Prev Chronic Dis*. 2012;9:E109 [EL 2; PCS].
 344. Tang TS, Funnell MM, Noorulla S, Oh M, Brown MB. Sustaining short-term improvements over the long-term: results from a 2-year diabetes self-management support (DSMS) intervention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;95(1):85-92 [EL 2; PCS].
 345. Brorsson AL, Leksell J, Andersson Franko M, Lindholm Olinder A. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes-A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(7):986-996 [EL 1; RCT].
 346. Chen L, Chuang LM, Chang CH, et al. Evaluating self-management behaviors of diabetic patients in a telehealthcare program: longitudinal study over 18 months. *J Med Internet Res*. 2013;15(12):e266 [EL 2; CS].
 347. Glowinska-Olszewska B, Tobiaszewska M, Luczynski W, Bossowski A. Monthly use of a real-time continuous glucose monitoring system as an educational and motivational tool for poorly controlled type 1 diabetes adolescents. *Adv Med Sci*. 2013;58(2):344-352 [EL 2; CS/ES].
 348. Varming AR, Rasmussen LB, Husted GR, Olesen K, Grønnegaard C, Willaing I. Improving empowerment, motivation, and medical adherence in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial of a patient-centered intervention. *Patient Educ Couns*. 2019;102(12):2238e2245 [EL 1; RCT].
 349. Lali c NM, Lali c K, Joti c A, et al. The impact of structured self-monitoring of blood glucose combined with intensive education on HbA1c levels, hospitalizations, and quality-of-life parameters in insulin-treated patients with diabetes at primary care in Serbia: the multicenter SPA-EDU study. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(4):746-752 [EL 2; CS].
 350. Hermans N, Ehrmann D, Schipfer M, Kröger J, Haak T, Kulzer B. The impact of a structured education and treatment programme (FLASH) for people with diabetes using a flash sensor-based glucose monitoring system: Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:111-121 [EL 1; RCT].
 351. Kuniss N, Müller UA, Kloos C, et al. Substantial improvement in HbA1c following a treatment and teaching programme for people with type 2 diabetes on conventional insulin therapy in an in- and outpatient setting. *Acta Diabetol*. 2018;55(2):131-137 [EL 2; NRCT].
 352. Bell AM, Fonda SJ, Walker MS, Schmidt V, Vigersky RA. Mobile phone-based video messages for diabetes self-care support. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):310-319 [EL 1; RCT].
 353. Siminerio L, Ruppert KM, Gabbay RA. Who can provide diabetes self-management support in primary care? Findings from a randomized controlled trial. *Diabetes Educ*. 2013;39(5):705-713 [EL 1; RCT].
 354. Eric C, Van Name MA, Weyman K, et al. Schooling diabetes: use of continuous glucose monitoring and remote monitors in the home and school settings. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(1):92-97 [EL 2; ES].
 355. Forlenza GP, Buckingham BA, Brown SA, et al. First outpatient evaluation of a tubeless automated insulin delivery system with customizable glucose targets in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0546>. Epub ahead of print. [EL 2; PCS].
 356. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter trial of a tubeless, on-body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44: 1-11 [EL 2; PCS].
 357. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*. 2020;26(9):1380-1384 [EL 1; RCT].

Appendice

Tabella 1. Prima tappa delle linee guida AACE per la costruzione di linee guida, algoritmi e liste di controllo— Attribuzione del punteggio alle evidenze^a

Descrittore numerico ^b	Descrittore semantico	Descrittore metodologico
EVIDENZA FORTE		
1 (1)	RCT	Studio randomizzato controllato ^c
1 (1)	MRCT	Metanalisi di soli studi randomizzati controllati
EVIDENZA INTERMEDIA		
2 (2)	MNRCT	Metanalisi di studi prospettici non randomizzati o studi caso-controllo
2 (nuovo)	NMA	Metanalisi di rete
2 (2)	NRCT	Studio controllato non randomizzato (o randomizzazione non confermata)
2 (2)	PCS	Studio prospettico di coorte (non comprende studio di estensione in aperto)
2 (2)	RCCS	Studio retrospettivo caso-controllo
2 (nuovo)	NCCS	Studio caso-controllo annidato
2 (3; riassegnato)	CSS	Studio trasversale
2 (3; riassegnato)	ES	Studio epidemiologico (guidato da ipotesi; include sondaggi, registri, estrazione di dati, con o senza analisi uni-multivariate retrospettive o corrispondenza della propensione)
2 (nuovo)	OLES	Studio di estensione in aperto
2 (nuovo)	PHAS	Studio di analisi post-hoc
EVIDENZA DEBOLE		
3 (nuovo)	DS	Scienza di frontiera (esplorativa/induttiva; include -omiche, "big data", analisi di rete, biologia dei sistemi, inferenza bayesiana, modellazione)
3 (nuovo)	ECON	Studio economico (comprende modelli di Markov, farmaco-economica)
3 (3)	CCS	Serie di casi consecutivi (N > 1)
3 (3)	SCR	Case report singolo (N = 1)
3 (nuovo)	PRECLIN	Studio pre-clinico (p.e., fattibilità, sicurezza)
3 (nuovo)	BR	Ricerca di base (deve essere di alto impatto e rilevante)
ASSENZA DI EVIDENZA		
4 (4)	NE	Non evidenza (teoria, opinione, consenso, revisione, posizione, norma, linea guida)
4 (nuovo)	O	Altro (ad es., ricerca di base pertinente/di minore impatto; qualsiasi studio con gravi difetti)

^a In base al principio che gli interventi, il controllo scientifico, la generalizzabilità, i difetti metodologici e i dettagli probatori determinano la forza, coerentemente con altri sistemi metodologici basati sull'evidenza. Descrittori numerici e semantici dei livelli di evidenza forniti nel materiale supplementare online.

^b La descrizione numerica originale del 2004, 2010 e 2014 è fornita tra parentesi.

^cLa superiorità dell'RCT su tutti gli altri studi, e in particolare sull'MRCT, è discussa altrove.

Ristampato con il permesso di Mechanick JI, et al. *Endocr Pract.* 2017;23:1006-1021.(1)

Tabella 2. Seconda tappa delle linee guida AACE per la costruzione di linee guida, algoritmi e liste di controllo — Analisi dell'evidenza e dei fattori soggettivi^a

Disegno dello studio ^a	Analisi dei dati ^b	Interpretazione dei risultati
Occultamento dell'allocazione (randomizzazione)	Intenzione di trattamento	Generalizzabilità
Cecità ^c	Realizzazione del modello (p.e., Markov)	Incompletezza
Gruppo di confronto	Analisi di rete	Logica
Esiti (clinici reali vs surrogate)	Statistica	Enfatizzata
Ipotesi	Follow-up appropriato	Validità
Analisi della potenza (dimensione del campione troppo piccola)	Fine appropriata del periodo dello studio	
Presupposto		
Errore di tipo I (p.e., aggiustato per PHAS)		

Abbreviazioni: PHAS = studio con analisi *post hoc*; AACE = American Association of Clinical Endocrinology

^aQuesti fattori soggettivi riguardano una citazione individuale. I fattori soggettivi sono forniti nel materiale supplementare online di (1).

^bQuesti elementi sono appropriati per lo studio?

^cInclusi pazienti, clinici, compilatori dei dati, arbitri dell'esito e analisti di dati.

Ristampato con il permesso di Mechanick JI, et al. *Endocr Pract.* 2017;23:1006-1021.(1)

Tabella 3. Terza tappa delle linee guida AACE per la costruzione di linee guida, algoritmi e liste di controllo — Fattori che influenzano le raccomandazioni

Ricadute (ci sono altre versioni della raccomandazione basate su fattori etno-culturali?)
Opinioni in dissenso (in base alle preferenze di personale sanitario e pazienti)
Economia (p.e., costo-efficacia, costo-beneficio, valore)
Base di evidenza (ci sono lacune significative o prove schiaccianti?)
Rilevanza (evidenza orientata al paziente vs evidenza orientata alla malattia; accettabilità sociale)
Disponibilità di risorse (limitata o sufficiente)
Rischio/beneficio
^a Ciascuno di questi elementi riguarda la raccomandazione con le prove considerate in forma aggregata. L'elemento può essere positivo o negativo, e quindi modificare il voto sulla raccomandazione finale. I qualificatori di raccomandazione sono forniti nel materiale supplementare online da (1).
Ristampato con il permesso di Mechanick JI, et al. <i>Endocr Pract.</i> 2017;23:1006-1021.(1)

Tabella 4. Quarta tappa delle linee guida AACE per la costruzione di linee guida, algoritmi e liste di controllo — Creare i gradi di raccomandazione iniziale^a

Miglior livello di evidenza	SF e/o RQ in gran parte negativi	SF e/o RQ in gran parte positivi	Consenso sulla raccomandazione e sul grado	EL per la mappatura dei gradi	Passaggio al grado di raccomandazione finale
1	No	No	> 66%	Diretto	1 → A
Qualunque ^b	No	No	100%	Regola	Qualunque → A (nuovo)
2	No	Sì	> 66%	Innalza	2 → A
2	No	No	> 66%	Diretto	2 → B
1	Sì	No	> 66%	Abbassa	1 → B
3	No	Sì	> 66%	Innalza	3 → B
3	No	No	> 66%	Diretto	3 → C
2	Sì	No	> 66%	Abbassa	2 → C
4	No	Sì	> 66%	Innalza	4 → C
4	No	No	> 66%	Diretto	4 → D
3	Sì	No	> 66%	Abbassa	3 → D
Qualunque ^b	Sì/no	Sì/no	> 66%	Regola	Qualunque → AD (nuovo)

Abbreviazioni: BEL = miglior livello di evidenza; EL = livello di evidenza; RQ = qualificatori di raccomandazione; SF = fattori soggettivi;

^aGrado della raccomandazione: A = molto forte; B = forte; C = non forte; D = basata soprattutto su opinione degli esperti. La mappatura è fornita nel materiale supplementare fornito online in (1).

^bAggiustamento basato sulla regola per cui qualsiasi raccomandazione può essere di grado A "molto forte" se c'è il 100% di consenso su questa attribuzione. Allo stesso modo, se non viene raggiunto un consenso > 66%, anche con un certo grado di fondatezza scientifica, viene attribuito il grado D "basato soprattutto sull'opinione di esperti". Le ragioni per il declassamento a D possono essere una base di prove inconcludente o incoerente o semplicemente l'incapacità del comitato di esperti di raggiungere un consenso sufficiente. Si noti che qualsiasi raccomandazione viene omessa dal documento se c'è qualche difetto; quindi, qualunque raccomandazione di grado D nel documento finale deve essere ritenuta sufficientemente importante. Gli aggiustamenti basati su regole sono forniti nel materiale supplementare online da (1).

Ristampato con il permesso di Mechanick JI, et al. *Endocr Pract.* 2017;23:1006-1021.(1)

Tabella 5. Criteri di inclusione/esclusione per l'evidenza a sostegno delle raccomandazioni

Inclusi:	Esclusi:
<p>Studi con livello di evidenza (LE) 1: studi randomizzati controllati (RCT); revisioni sistematiche o meta-analisi di RCT</p> <p>Studi con EL 2: meta-analisi comprendenti studi non randomizzati o studi osservazionali; studi controllati senza randomizzazione; studi di coorte, caso-controllo, trasversali; studi epidemiologici (compresi sondaggi e dati di registro); studi di estensione in aperto; analisi post-hoc</p> <p>Studi con EL 3: studi economici; studi di modellizzazione relativi alle metriche di monitoraggio continuo del glucosio (CGM), indicatore di gestione del glucosio; analisi di rete</p> <p>Studi con EL 4: consenso/posizione/dichiarazioni politiche e linee guida, quando non siano disponibili altre prove</p> <p>Studi sull'uomo</p> <p>Publicati in inglese</p> <p>Publicati, come articolo completo su rivista peer-reviewed, dal 1° gennaio 2012 in poi</p> <p>Soggetti: tutte le persone con diabete mellito in terapia insulinica intensiva</p> <p>CGM: in tempo reale, a scansione intermittente, integrato, utilizzo in ospedale</p> <p>Terapia con micro-infusore insulinico: infusione sottocutanea continua di insulina; terapia con micro-infusore accoppiato a sensore, pompe per insulina patch, somministrazione di insulina ad ansa chiusa, sistemi di dosaggio automatizzati per micro-infusori</p> <p>Pompe per insulina approvate negli Stati Uniti</p> <p>Pompe fai-da-te non approvate da US Food and Drug Administration</p> <p>Alternative alla tecnologia per il diabete: iniezioni multiple giornaliere e auto-monitoraggio della glicemia</p>	<p>Studi con EL 3: casi clinici/serie, studi pre-clinici/ di fattibilità/ protocollo/ pilota, studi con coorti ipotetiche, ricerca di base (tranne quando non siano disponibili altre prove)</p> <p>Studi con EL 4: editoriali/lettere, opinioni, revisioni, teorie (tranne quando non siano disponibili altre prove)</p> <p>Studi su animali</p> <p>Publicati in lingue diverse dall'inglese</p> <p>Studi pubblicati prima del 2012</p> <p>Soggetti: persone senza diabete</p> <p>Studi che si concentrano sulla tecnologia del diabete non più rilevante per la pratica al momento della pubblicazione</p> <p>Studi incentrati sulla precisione di un prodotto/dispositivo Pompe per insulina non approvate negli Stati Uniti</p>