

Arbeitsgruppe der SGED/SSED für kontinuierliche Glukosemessung

Prof. Dr. Roger Lehmann (Präsident), Dr. med. Petra Elsässer, Doris Fischer-Taeschler (Vertreterin der SDG), Prof. Dr. François Pralong, Prof. Dr. Urs Zumsteg

Vorschlag zu Richtlinien zum Gebrauch der kontinuierlichen Glukosemessung (therapeutisch und diagnostisch)

Zielsetzung:

Formulieren von praktischen Behandlungs-Richtlinien. Welche Patienten profitieren am meisten vom Gebrauch der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) entweder therapeutisch im real-time Einsatz oder retrospektiv zur diagnostischen Verwendung.

Einleitung

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien und Metanalysen bei Erwachsenen und Kindern haben gezeigt, dass CGM folgende Vorteile im Vergleich zur Standard-Therapie aufweist (Referenzen und Tabelle im Anhang):

- Signifikante HbA1c Verbesserung bis zu 1.2% ohne vermehrte Hypoglykämien
- Signifikant weniger Zeit mit Hyperglykämien
- Signifikant weniger Zeit mit Hypoglykämien bei gut kontrollierten Patienten (HbA1c <7.0%)
- Signifikante Reduktion der glykämischen Variabilität

Der Gebrauch von CGM impliziert, dass Ärzte und Patienten sich bewusst sind, dass CGM den **Übergang von einer Punkt- zu einer Trendanalyse** darstellt. Die einzelnen absoluten Werte sind weniger wichtig als die dargestellte Tendenz der Blutzuckerwerte. Patienten müssen auf den Trend und nicht auf die absoluten Werte reagieren, welche aus verschiedenen Gründen ungenau sein können (Genauigkeit der Kalibrierung, Präzision der einzelnen Systeme und Genauigkeit der Blutzuckermessgeräte zur Kalibrierung).

In der Literatur wird die höchste Evidenzstufe für den Nutzen eines CGM Systems bei Patienten erreicht, welche ein HbA1c $\geq 7.0\%$ haben und das Gerät fast jeden Tag

gebrauchen (>70% der Zeit) und bei einem HbA1c < 7.0%, wenn bei fast täglichem Gebrauch damit Hypoglykämien vermieden werden können (3).

Die zusätzliche Anwendung von GCM zu einer etablierten Insulinpumpentherapie bedeutet sowohl für Kinder als auch Erwachsene eine nicht zu unterschätzende zusätzliche Belastung. Deshalb ist es verständlich, dass von vielen Patienten z.B. am Wochenende oder in den Ferien eine CGM- oder Pumpenpause eingelegt wird.

Da der Gebrauch von CGM die Therapie des Diabetes wesentlich verteuert, soll die Indikation für ein CGM System initial relativ breit gestellt werden können, unter der Voraussetzung, dass eine erste Kontrolle nach 3 und/oder 6 Monaten zu einer Verbesserung der zur Verschreibung führenden Indikation führt (Indikation 1-3). **Falls nach 6 Monaten keine Verbesserung festgestellt werden kann, soll auf ein therapeutisches CGM verzichtet werden**, wobei ein diagnostischer Einsatz weiterhin möglich ist, um die Blutzuckereinstellung zu verbessern und Hypoglykämien zu erkennen.

Guidelines

Verschiedene medizinischen Gesellschaften (AACE 2010, ADA 2012, US Consensus Guidelines, Endocrine Society 2011, Austrian CGM Consensus 2011, Canadian Diabetes Association 2008, UK Consensus Statement 2010, Spanish Consensus Statement 2009, Swedish Guidelines 2008, Netherlands Diabetes Federation 2010, Germany Consensus Statement 2012) haben Guidelines oder Richtlinien für den Gebrauch von CGM in der klinischen Praxis publiziert (1-15, 27-33). Die Empfehlungen schliessen folgende Patientenkategorien zum Gebrauch von CGM ein:

- Ungenügende HbA1c Werte (über individuellem Zielbereich)
- Hohes Risiko für Hypoglykämien oder Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Kinder
- Vor der Empfängnis und Schwangerschaften mit vorbestehendem Diabetes

Kostenerstattung

Die Kostenerstattung für CGM erfolgt in USA, Schweden, Slowenien, Niederlande, Israel, Schweiz und in der Region Como (Italien) für bestimmte, in den jeweiligen Konsenspapieren dargestellte Indikationen.

In der Schweiz wird gemäss MiGel Position 21.05 vom Bundesamt für Gesundheit der Gebrauch von CGM bei Patienten mit einem Typ 1 Diabetes mellitus und einer Insulinpumpentherapie vergütet, falls eine von drei Kriterien zutrifft:

- HbA1c \geq 8.0 oder
- schwere Hypoglykämien (Grad 2 oder 3) oder
- schwere Form von „Brittle“ Diabetes

Die Verschreibung muss durch einen Facharzt Endokrinologie/ Diabetologie oder Pädiater mit Schwerpunkt Endokrinologie/Diabetologie erfolgen.

Empfehlungen für CGM der SGED/SSEDS

1. Empfehlungen für diagnostisches CGM

Definition: Gebrauch von CGM über 1-2 Wochen entweder real-time oder zur retrospektiven Analyse.

Wir empfehlen das diagnostische CGM bei **Zuständen, welche zu a) Hypoglykämie** führen können **oder b) als Schulungsinstrument**:

Hypoglykämie

- neonatale Hypoglykämie
- Stoffwechselstörungen (Glykogenosen, Insulinom, ...)
- Typ 1 Diabetes
- Typ 2 Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoff behandelt

Schulungsinstrument

CGM kann auch als Instrument zur Schulung der Patienten zum Verständnis bezüglich Einfluss von Mahlzeiten, Bewegung, Sport und schwierigen Lebenssituationen (insbesondere Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft) zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle oder zur Aufdeckung einer Diskrepanz zwischen dokumentierten Blutzuckerwerten und HbA1c Wert benutzt werden

Sofern CGM als Instrument für Schulung der Patienten bei Typ 1 Diabetes mellitus in bestimmten Lebenssituationen oder zur Entdeckung nächtlicher Hypoglykämien dient, kann diese Messung in regelmässigen Abständen wiederholt werden, sofern daraus eine Verbesserung der Stoffwechselsituation (HbA1c, Hypoglykämien und Schwankungen der Blutzuckerwerte) resultiert.

Dasselbe gilt für Stoffwechselstörungen (z.B. Glykogenosen, wo im allgemeinen jährlich ein diagnostisches CGM durchgeführt wird mit einer parallel dazu laufenden Messung der Laktaturie). Dies erlaubt es, die diätetische Therapie zu überwachen.

2. Empfehlung für therapeutisches CCM

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus mit oder ohne Insulinpumpentherapie.

Wir empfehlen bei folgenden Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus den Gebrauch von CGM:

- HbA1c-Wert ausserhalb des individuellen Zielbereichs oder
- häufigen schweren Hypoglykämien (Grad 2 und 3) oder
- „Brittle“ Diabetes oder
- sehr geringer Insulinbedarf (Kleinkinder)

Durch ein CGM System können nächtliche Hypoglykämien reduziert und eine höhere Flexibilität in bestimmten Situationen im Alltag (Sport, schwankende körperliche Aktivität im Beruf, Schichtarbeit, Schwangerschaft) erreicht werden.

a) Indikationen bei Erwachsenen

1. Die Nutzung von CGM bei der Indikation von Hypoglykämien ist gegeben bei:

- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Nächtlichen Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisationen
- Verdacht auf Hypoglykämie bei niedrigem HbA1c Wert
- Angst vor Hypoglykämien und demzufolge hohem HbA1c
- Patienten mit einem HbA1c < 7.0%, welche das Gerät fast jeden Tag gebrauchen (≥70%), um Hypoglykämien zu vermeiden.

2. Die Nutzung von CGM bei der Indikation ungenügende Blutzuckereinstellung wird empfohlen bei:

- Zu hohen HbA1c Wert (bei Insulinpumpen > 7.5% bei allen anderen > 8.0%), Schwangerschaftswunsch mit HbA1c > 7.0% (erhöhte Missbildungsrate)
- Hohe glykämische Variabilität („brittle“ diabetes):
- Schwangere Patientinnen mit Typ 1 Diabetes zum Erreichen der prä- und postprandialen Zielwerte (<5.3 mM, respektiv <8.0 mM 1 Stunde postprandial) und zur postpartalen Umstellung bis eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht wird, wobei hier die postprandiale Verzögerung (Lag-time) von Plasmaglukose und interstitieller Glukose berücksichtigt werden muss.

3. Die Nutzung von CGM aus anderer Indikation ist gegeben bei:

- Patienten, welche mehr als 10 Blutzuckermessungen am Tag zur Erreichung des Therapieziels benötigen, falls damit eine wesentliche Einsparung von Blutzuckermessungen erreicht werden kann (>50%)

b) Indikation für CGM bei Kindern und Jugendlichen

Generell ist zu beachten, dass die Akzeptanz der CGM Systeme bei Kindern und Jugendlichen eher niedrig ist und der Nutzen einer CGM Anwendung wie bei Erwachsenen wesentlich vom fast täglichen Gebrauch abhängt.

1. Die Nutzung von CGM bei der Indikation von Hypoglykämie ist gegeben bei:

- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Nächtlichen Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisation
- Verdacht auf Hypoglykämien bei niedrigem HbA1c Wert
- Angst vor Hypoglykämien (Eltern und Kind) und demzufolge hohem HbA1c

2. Die Nutzung von CGM bei der Indikation ungenügende Blutzuckereinstellung wird empfohlen bei:

- HbA1c Werten über den individuellen HbA1c Zielwerten (abhängig vom Alter, Lebenssituation, Motivation)
- Ausgeprägte Blutzuckerschwankungen und hohe und tiefe postprandiale Blutzuckerspiegel

3. Die Nutzung von CGM aus anderer Indikation ist gegeben bei:

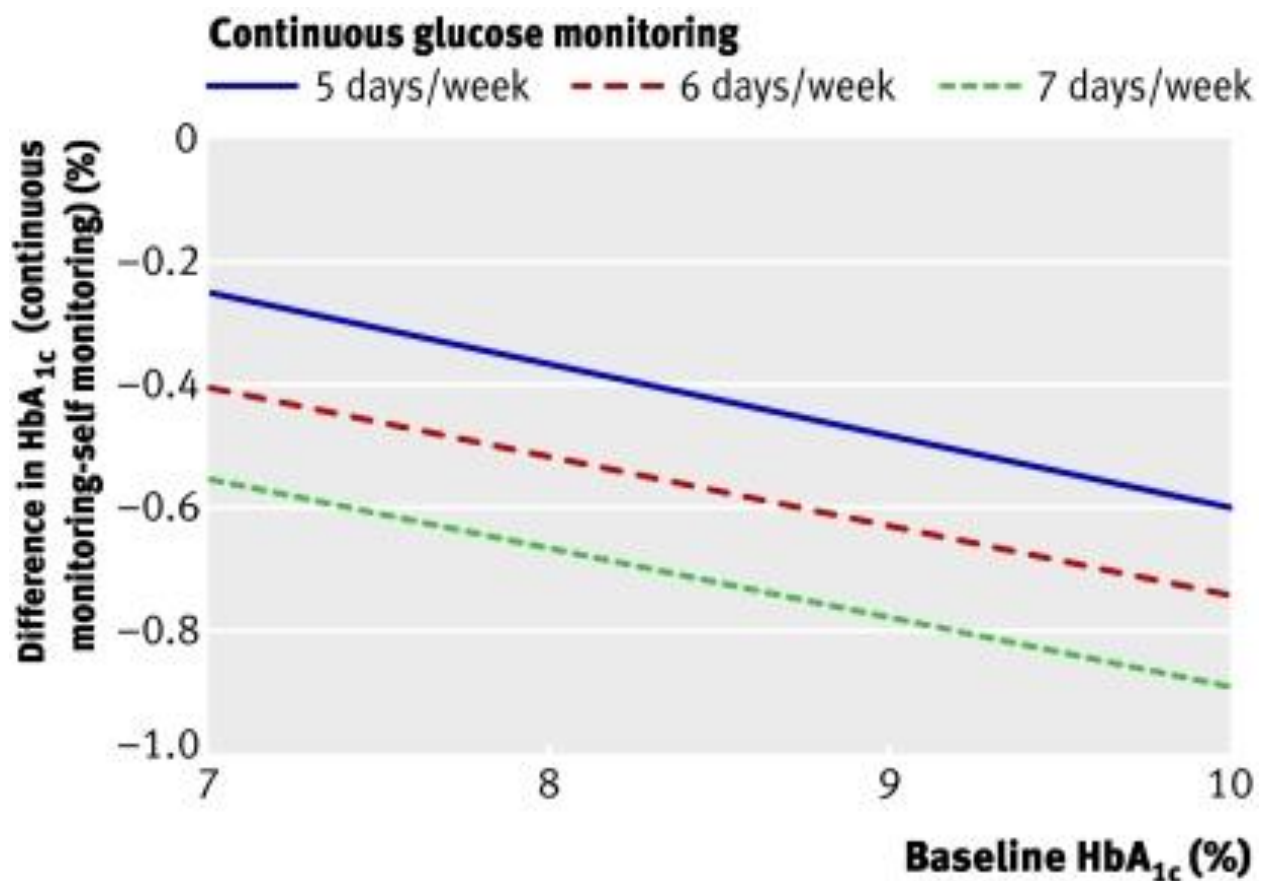
- Kinder (und Eltern), welche mehr als 10 Blutzuckermessungen am Tag zur Erreichung des Therapieziels benötigen, falls damit eine wesentliche Einsparung von Blutzuckermessungen erreicht werden kann (>50%)
- Unvorhersehbares Essverhalten (auswärts essen) und Essstörungen
- Aussergewöhnliche Umstände (Party, Alkohol, Tanzen, Sport, lange Prüfungen in Schule)

Voraussetzung für den Einsatz von CGM beim behandelnden Arzt

Wie bei einer Insulinpumpentherapie muss der Verschreiber eines CGM-Systemes über genügend Erfahrung im Gebrauch der verschiedenen diagnostischen und therapeutischen CGM-Systeme verfügen und der Interpretation dieser Blutzuckerkurven verfügen. Nur im Curriculum für den Facharzt Endokrinologie/Diabetologie und für Pädiater mit Schwerpunkt Endokrinologie/Diabetologie ist der Gebrauch von Insulinpumpen und CGM enthalten. Deshalb ist der Besitz einer dieser Facharztstitel Voraussetzung für die Verschreibung dieser Systeme.

Anhang

Abbildung: Abhängigkeit der Tragfrequenz von CGM Systemen von der HbA1c Senkung



Modell, welches den HbA1c Unterschied zwischen CGM und normaler Blutzuckermessung aufgrund von Ausgangs-HbA1c und Sensor Gebrauch schätzt (bei einem 40 jährigen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus). Bei einem Ausgangs-HbA1c von 8.0% könnte dieser Patient, wenn er den Sensor 5 Tage pro Woche tragen würde (~70%) eine HbA1c Senkung von 0.35% erreichen, während er, wenn er den Sensor jeden Tag tragen würde, eine HbA1c Senkung von 0.65% hätte (Ref. 70).

Tabelle: Übersicht der wichtigsten randomisierten Studien zum Gebrauch von CGM Systemen

Study	Purpose & Design	Main clinical findings
EURYTHMICS Hermanides ¹⁶ 2011	RT-CGM and CSII vs MDI and SMBG. RCT, 83 type 1 pts, age 18-65 years. HbA1c \geq 8.2%. 6 mo follow-up	1.1% lower HbA1c in the sensor-augmented pump group (1.23% vs. 0.13%). Proportion of patients with HbA1c < 7.0% was 34.1% (CSII+CGM) vs. 0% (SMBG+MDI).
STAR_3 Bergenstal et al ¹⁷ 2010	RT-CGM and CSII vs MDI in adults and children. RCT, 485 type 1 pts with HbA1c > 7.4%. 12 mo follow-up	0.8% reduction in HbA1c in sensor-augmented pump group vs 0.2% in MDI group. Patients wearing the CGM \geq 81% of the time reduced their mean HbA1c by 1.2%.
ONSET Kordonouri et al ²⁶ 2010	RT-CGM and CSII vs CSII in newly diagnosed paediatric pts. RCT, 160 type 1 pts (aged 1- 16). 12 mo follow-up	Patients with regular sensor use had lower HbA1c values compared with the combined group with no or low sensor usage. CSII with CGM experienced a significant reduction in glycaemic variability vs. CSII alone.
Peyrot ³⁴ 2009	RT-CGM and CSII vs MDI in adults with HbA1c: 8.87 / 8.36 (study / control). RCT, 28 type 1 pts. 4 mo follow-up.	CGM is associated with substantial improvement in PROs over SMBG + MDI.
JDRF CGM Study 1-year follow-up ^{18,19} 2009	RT-CGM in type 1 pts on CSII or MDI, who used CGM as part of previous 6-mo RCT. 83 adults >25 years of age. 12 mo follow-up.	Mean change in HbA1c level from baseline to 12 mo was $-0.4 \pm 0.6\%$ ($P < 0.001$) in subjects with baseline HbA1c $\geq 7.0\%$ Time per day with glucose levels in the range of 71–180 mg/dL increased significantly from baseline to 12 mo.
“Real-Trend” Raccach et al ²⁰ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII in uncontrolled Type 1 pts (HbA1c $\geq 8\%$) on MDI. RCT, 115 pts (children, adolescents and adults). 6 mo follow-up	HbA1c improved significantly in both groups (-0.81% vs -0.57% , $P < 0.001$). Considering patients who wear the CGM more than 70% of the time HbA1c improvement was significantly greater in the sensor augmented pump group (-0.96 vs -0.55).
“ASAPS” O’Connell et al ²³ 2009	RT-CGM and CSII vs CSII. RCT, 62 Type 1 pts (aged between 13 and 40) with HbA1c $\leq 8.5\%$. 3 mo follow-up	0.4% difference in HbA1c at end-of-study. 0.5% lower HbA1c with sensor use $\geq 70\%$
JDRF CGM Study Group ²⁴ 2009	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII with HbA1c < 7.0%. RCT, 129 type 1 pts (adults and children >8 years of age). 6 mo follow-up.	Time out of glucose range (<70 or >180 mg/dl) was significantly lower in the CGM group than in the control group (377 vs. 491 min/day, $P < 0.003$). 0.34% difference in HbA1c .
JDRF CGM Study Group ²¹ 2008	RT-CGM vs SMBG in pts on MDI or CSII. RCT, 322 type 1 pts (adults and children >8 years of age) with HbA1c 7% -10%. 6 mo follow-up.	0.5% reduction in HbA1c ($P = 0.001$) in adults (>25 yrs old) on CGM vs SMBG, without an increase in hypoglycaemia. Improvement in glycaemic control was strongly related to sensor use and age.
STAR 1 Hirsch et al ⁴⁷ 2008	RT- CGM vs CSII and SMBG. RCT, 138 type 1 pts (aged 12 – 72), with HbA1c > 7.5%. 6 mo follow-up.	Change in HbA1c from baseline was significant for both groups ($P < 0.001$) Dose-dependant effect of sensor compliance was significant ($P = 0.0456$)
“Guard Control” Deiss et al ²⁷ 2006	RT-CGM (continuous or 3d/biweekly) vs SMBG in poorly controlled MDI and CSII Type 1 pts (HbA1c > 8.1%). RCT, 162 pts (adults and children >8). 3 mo follow-up.	1% reduction in HbA1c ($P = 0.003$) after 3 mo of continuous CGM use in 50% of patients, compared to SMBG patients.
Garg ⁴⁸ 2006	RT-CGM vs SMBG RCT, 91 type 1 and 2 adults. MDI or CSII HbA1c: 8.0 / 7.6 (display / control) 9 days follow-up	26% increase in time spent in normoglycaemia 21% decrease in time spent in hypoglycaemia 23% decrease in time spent in hyperglycaemia. Nocturnal hypoglycaemia was reduced
Bode ⁴⁹ 2004	RT-CGM alerts only vs SMBG. RCT, 71 type 1 adults insulin-taking HbA1c :7.5 / 7.6%. (alert / control). 12 days follow-up	27 min reduction in duration of hypoglycaemic events in the alert group.

Referenzen

- 1) Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Continuous glucose monitoring task force. *Endocr Pract* 2010 16 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012 January; 35 Suppl 1:S11-S63.
- 2) Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008;10:232-44.
- 3) The Endocrine Society. Clinical Guidelines - Continuous Glucose Monitoring 2011. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 2968–2979.
- 4) Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGMS – Continuous Glucose Monitoring). Österreichische Diabetes Gesellschaft. February 2011. Available at http://www.oedg.org/1102_positionspapier.html
- 5) Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:S1-S201.
- 6) Ryden L, Standl E, Barntnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007 January;28:88-136.
- 7) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN RT. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_495944/guardian-rt.
- 8) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations; GUARDIAN REAL-Time. HAS 2007; Available at: http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_615839/guardian-real-time.
- 9) Haute Autorité de Santé (HAS). Système PARADIGM VEO, pompe à insuline et moniteur en continu du glucose interstitiel. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des Technologies de sante - Avis de la Commission. December 21st 2010
- 10) Haute Autorité de Santé (HAS). Holter glycémique : mesure ambulatoire de la glycémie en continu (CGMS). Haute Autorité de Santé; October 2006. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_490646/holter-glycemique-mesure-ambulatoire-de-la-glycemie-en-continu-cgms
- 11) Liebl A. et al. Evidenz und Konsens für den klinischen Einsatz von CGM. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, Band 21, 1/2012.
- 12) Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Füchtenbusch M., Götz S., Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Deutsche Diabetes Gesellschaft. Version 1.0 September / 2011.
- 13) Indicatiecriteria voor vergoeding van Real Time – Continue Glucose Monitoring (RT-CGM). Nederlandse Diabetes Federatie. NDF April 2010
- 14) Ruiz de Adana M, Rigla M. Consenso sobre el uso de la monitorización continua de glucosa. *Avances en Diabetologia*, 2009; 25:96-98
- 15) American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009;32 Suppl 1:S3-S5.
- 16) J. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et. al., Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diab Med* 2011; 28:1158-67
- 17) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2010;363:311-20
- 18) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *ADA 2009 204-OR*
- 19) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA_{1c}, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049
- 20) Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the RealTrend study. *Diabetes Care* 2009; 32; 2245-50

- 21) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 22) Deiss D, Bolinder J, Riveline JP et al., Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2732
- 23) O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257
- 24) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1378-1383
- 25) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
- 26) Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al., Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53:2487-95
- 27) Diabetolog Nytt. Riktlinjer för kontinuerlig mätning av vävnadsglukos vid diabetes mellitus. *Diabetolog Nytt* 2007; Available at: <http://diabetolognytt.se/extra/artikel4.html>.
- 28) Andersson M, Eliasson B, Gustafsson J, Hanas R. Guidelines for the clinical use of CGM in Sweden - Letter to TLV. 2009 Sep.
- 29) NICE. Clinical Guidelines 15. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004-Update June 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10944/29390/29390.pdf>
- 30) Hammon PJ, Amiel SA, Dayan CM, et al. ABCD Position Status on Continuous Glucose Monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract. Diab Int* 2010; 27:1-3
- 31) Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490–1497
- 32) Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:666–673
- 33) Sistemes de monitoratge continu de glucosa de Medtronic - Minimed a pacients amb diabetis mellitus de tipus 1 i gestacional: eficàcia i seguretat. Agència de Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. November 2010. Available at: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/medtronic_minimed_diabetis_aiaqs_2_010ca.pdf
- 34) Peyrot M, Rubin RR. Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2009;11:57-62
- 35) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on HbA1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047-2049.
- 36) Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, et al. Efficacy of continuous glucose monitoring systems in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5:952–965
- 37) Klonoff DC, FDA is now preparing to establish tighter performance standards for blood glucose monitors. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:499–504
- 38) Louie RF, Tang Z, Sutton DV, Lee JH, Kost GJ, Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:257–266
- 39) Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25:889–893
- 40) Pfützner J, Forst T, Butzer R, et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during the development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23:1124–1129

- 41) Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141:625–630
- 42) Gandrud LM, Xing D, Kollman C, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:307–316
- 43) Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, et al. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007; 30:1125–1130
- 44) Tansey M, Tamborlane W, Kollman C, et al. The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:266–272
- 45) Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1929–1935
- 46) Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D, A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1101–1106
- 47) Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377–383
- 48) Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50
- 49) Bode B, Beck RW, Xing D, et al. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2047–2049
- 50) Wilson DM, Beck RW, Tamborlane WV, et al. The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:59–64
- 51) Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007 151:388–393
- 52) Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008 10:385–390
- 53) Bailey TS, Zisser HC, Garg SK Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:203–210
- 54) Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:792–801
- 55) Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1378–1383
- 56) Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;359:1464–1476
- 57) Chase HP, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:507–515
- 58) DCCT Research Group, The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;25:177–188
- 59) Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947–1953
- 60) JDRF CGM Study Group Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabetes Med* 2011; 88: 1118-22
- 61) Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J 2011 Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34:795–800
- 62) Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2881–2886

- 63) Buckingham B, Xing D, Weinzimer S, et al. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes* 2008;9:142–147
- 64) Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:377-383
- 65) Ludvigsson J, Hanas R, Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003;111:933–938
- 66) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030–2034
- 67) Tanenberg R, Bode B, Lane W, et al. Use of continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1521–1526
- 68) Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C, SAFIR Study Group, Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:483–492
- 69) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680
- 70) Pickup JP, Freeman SC, Sutton AJ, Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data, *BMJ*. 2011; 343: d3805