

Mateusz Klamann, Lilianna Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Policach

Nowe technologie a wyrównanie cukrzycy typu 1

New technologies and metabolic control in type 1 diabetes mellitus

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Klamann M, Majkowska L. New technologies and metabolic control in type 1 diabetes mellitus. Clin Diabetol 2017; 6, 3: 111–114.

DOI: 10.5603/DK.2017.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Mimo zaostrezenia kryteriów wyrównania metabolicznego, wprowadzenia szybko działających i długodziałających analogów insuliny oraz znacznego postępu technologicznego w zakresie podawania insuliny i monitorowania glikemii wyrównanie cukrzycy typu 1 nadal pozostaje niezadowolające i nie różni się znacząco od czasu badania DCCT przeprowadzonego przed 20–30 laty. Prowadzenie terapii za pomocą osobistych pomp insulinowych (OPI) pozwala na poprawę wyrównanie cukrzycy, jednak efekty nie są tak dobre, jak można się było spodziewać, a wyniki są jedynie nieznacznie lepsze lub podobne do tych uzyskiwanych metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (WWI). Wydaje się, że metodą pozwalającą na osiągnięcie docelowych wartości glikemii przy równoczesnym unikaniu hipoglikemii, zarówno u osób stosujących OPI, jak i WWI, jest ciągłe monitorowanie glikemii (CGM) dokonywane w czasie rzeczywistym (*real-time*). Stosowanie CGM pozwala na istotną redukcję HbA_{1c} przy równoczesnym skróceniu czasu trwania hipoglikemii oraz redukcję częstości epizodów hipoglikemii. Warunkiem osiągnięcia poprawy jest jednak dobra współpraca z chorym i częste korzystanie z wyników

pomiarów. W Polsce najpowszechniejszymi systemami CGM są: Medtronic Enlite, Dexcom G4 Platinum i Abbott FreeStyle Libre. Dla większości chorych na cukrzycę typu 1 nie są one jednak refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, wyrównanie metaboliczne, ciągłe monitorowanie glikemii, nowoczesne technologie

ABSTRACT

The introduction of more rigorous criteria of metabolic control, rapid- and long-acting insulin analogues and the advances in diabetes technology (improved insulin delivery systems and blood glucose monitoring) have not been translated into better glycaemic control in patients with type 1 diabetes, which is quite similar to that observed 20–30 years ago in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) provided by personal insulin pumps may improve glycaemic control; however, observed results are not so good as it has been expected and are only slightly better or similar to these obtained with multiple daily insulin injections (MDII). Real-time continuous glucose monitoring (CGM) seems to be very useful to achieve target glycaemic control and to avoid hypoglycaemia in both CSII and MDII patients. While using CGM, levels of HbA_{1c} are lower, time spent in hypoglycaemia is shorter and frequency of hypoglycaemia episodes is reduced. To receive optimum benefit, excellent compliance and frequent readings of measurements are required. The most common

Adres do korespondencji:

lek. Mateusz Klamann

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Pomorski Uniwersytet Medyczny

ul. Siedlecka 2, 72-010 Police

Tel.: 91 425 38 55

e-mail: matklam@gmail.com

Nadesłano: 11.08.2017

Przyjęto do druku: 16.08.2017

real-time sensors used in Poland are: Medtronic Enlite, Dexcom G4 Platinum and Abbott FreeStyle Libre. Unfortunately, for majority of patients with type 1 diabetes CGM devices have no reimbursement.

Key words: type 1 diabetes, metabolic control, continuous glucose monitoring, advanced technologies

Wciąż niezadowolające wyrównanie cukrzycy typu 1

Według aktualnie obowiązujących wytycznych zalecane wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u młodych osób z cukrzycą typu 1 wynoszą $\leq 6,5\%$ lub przynajmniej $\leq 7\%$, przy równoczesnym unikaniu hipoglikemii [1, 2]. Mimo zaostrzenia kryteriów wyrównania metabolicznego, wprowadzenia szybko działających i długodziałających analogów insuliny oraz znacznego postępu technologicznego w zakresie podawania insuliny i monitorowania glikemii wyrównanie cukrzycy typu 1 nadal pozostaje niezadowolające. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, którym objęto ponad 16 000 chorych z cukrzycą typu 1 leczonych w ośrodkach specjalistycznych, średnie wartości HbA_{1c} wynosiły $8,4\%$, mimo że ponad 60% tych chorych było leczonych za pomocą osobistych pomp insulinowych (OPI) [3]. U dzieci średnie wartości HbA_{1c} wynosiły od $8,2\%$ (u młodszych) do $8,5\%$ (u starszych), u nastolatków w wieku 13–17 lat — $9,0\%$, u młodych dorosłych w wieku 18–25 lat — $8,7\%$, zaś u osób po 25. roku życia — $7,6\%$. Maksymalne wartości $9,2\%$ odnotowano u 19-latków. Zalecane docelowe wartości HbA_{1c} obserwowano jedynie u 23% — u 22% dzieci, 17% młodzieży, 14% młodych dorosłych i 30% osób powyżej 25. roku życia. W prawie wszystkich grupach wiekowych wyrównanie cukrzycy było gorsze niż kilka lat wcześniej. Niezadowolające wyniki wyrównania obserwowano także u ponad 27 000 młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 ocenianych w Niemczech i Austrii [4].

Wyniki cytowanych badań wskazują, że obecnie wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 nie różni się znacząco od czasu przeprowadzenia badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), to jest od lat 90. ubiegłego wieku. Warto przypomnieć, że w badaniu DCCT średnie wartości HbA_{1c} w grupie leczonej intensywnie wynosiły $7,2\%$, natomiast w grupie leczonej konwencjonalnie $9,1\%$ [5]. W badaniu EDIC będącym kontynuacją badania DCCT, mimo zalecanej wszystkim osobom intensyfikacji leczenia, odsetek HbA_{1c} w obu porównywanych wcześniej grupach był prawie identyczny i wynosił około $8,0\%$ [6].

Efekty leczenia za pomocą osobistych pomp insulinowych

Uważa się, że stosowanie terapii za pomocą OPI daje lepsze wyniki niż terapia z zastosowaniem wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (WWI), jednak efekty nie są tak dobre, jak można się było spodziewać. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych średnie wartości HbA_{1c} u dzieci poniżej 13. roku życia wynosiły $8,3\%$ przy stosowaniu OPI i $8,7\%$ przy terapii WWI, w grupie 13–25 lat — odpowiednio $8,7\%$ i $9,3\%$, zaś w grupie powyżej 25. roku życia — $7,7\%$ i $7,8\%$ [7]. Analiza randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych u osób z cukrzycą typu 1, dokonana przez Golden i wsp. wskazuje, że terapia OPI i WWI jest podobnie skuteczna w zakresie redukcji HbA_{1c} i ryzyka ciężkich hipoglikemii u dzieci i młodzieży, natomiast u osób dorosłych różnica HbA_{1c} na korzyść OPI wynosi około $0,3\%$ [8]. Należy podkreślić, że w cytowanej metaanalizie różnica obserwowana u osób dorosłych była efektem spektakularnych wyników jednego z badań [9]. Po wyłączeniu tego badania z analizy łącznej OPI i WWI wykazywały podobną skuteczność także u osób dorosłych [8]. Bardzo niewielką przewagę terapii OPI nad WWI potwierdzili również Misso i wsp., którzy analizując wyniki 23 randomizowanych badań klinicznych obejmujących prawie 1000 chorych, potwierdzili niewielką różnicę HbA_{1c} wynoszącą około $0,3\%$ na korzyść terapii pompowej [10]. W cytowanej analizie częstość łagodnych hipoglikemii była podobna dla OPI i WWI, natomiast ciężkie hipoglikemie obserwowano nieco rzadziej w przypadku terapii OPI. Terapia OPI wiązała się także z lepszą jakością życia chorych.

Najnowsze badania kliniczne potwierdzają wcześniejsze obserwacje [11, 12]. Wyniki randomizowanego badania RESPOSE wskazują, że u osób z cukrzycą typu 1 włączenie terapii OPI daje podobne efekty jak wprowadzenie intensywnej terapii za pomocą WWI [11]. Po przeprowadzeniu identycznego szkolenia z zakresu funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii, obejmującego dobieranie dawek insuliny do spożywanych posiłków, aktualnej glikemii i wykonywanego wysiłku fizycznego, nie obserwowano istotnych różnic w zakresie HbA_{1c} . Odsetek osób, które uzyskały wartości $HbA_{1c} \leq 7,5\%$, był w obydwu grupach zbliżony i zaskakująco niski — po 6 miesiącach wynosił około 21% , po roku 23% , po 2 latach $23\text{--}25\%$. W obydwu grupach obserwowano znaczącą i bardzo podobną redukcję częstości ciężkich hipoglikemii. Osoby korzystające z OPI deklarowały lepszą jakość życia i większą satysfakcję z leczenia. W innym badaniu — COMISAIR — wykazano także nieznaczne różnice w zakresie HbA_{1c} u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych przy zastosowaniu OPI i WWI,

przy czym w obydwu grupach samokontrola glikemii była prowadzona za pomocą glukometrów [12]. Wartości HbA_{1c} u chorych leczonych OPI były w kolejnych okresach rocznej obserwacji niższe zaledwie o 0,1–0,2% w porównaniu z wartościami u osób leczonych metodą WWI, choć w obydwu grupach doszło do poprawy tego parametru. Częstość ciężkich hipoglikemii była w obydwu grupach zbliżona.

Efekty stosowania ciągłego monitorowania glikemii

Wpływ na wartość glikemii

Wydaje się, że metodą pozwalającą na zdecydowaną poprawę wartości HbA_{1c} , zarówno u leczonych OPI, jak i stosujących WWI, jest ciągłe monitorowanie glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*). W dużym amerykańskim badaniu obserwacyjnym wskazano, że stosowanie CGM u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych OPI pozwala na uzyskanie wartości HbA_{1c} mniejszych o około 0,6% u dzieci i młodzieży, o 0,6% u młodych dorosłych oraz o około 0,4% u osób powyżej 25. roku życia. W przypadku metody WWI stosowanie CGM również istotnie wpływa na odsetek HbA_{1c} . U dzieci jest on niższy o 0,8%, u młodzieży i młodych dorosłych o 1,1%, a u osób po 25. roku życia o 0,5% [7]. We wszystkich grupach wiekowych osoby stosujące CGM osiągały zbliżone wartości HbA_{1c} niezależnie od tego, czy była to terapia OPI czy WWI. Na nieco gorszą skuteczność stosowania CGM wskazuje przegląd systematyczny i metaanaliza 14 badań, którymi objęto ponad 1200 chorych na cukrzycę typu 1 [13]. Redukcja HbA_{1c} u osób stosujących CGM w porównaniu z osobami prowadzącymi standardowy sposób samokontroli wynosiła jedynie około 0,25% u dzieci i młodzieży oraz około 0,3% u osób dorosłych. Równocześnie w grupie użytkowników CGM obserwowano większy odsetek chorych osiągających docelowe wartości HbA_{1c} i mniejszą liczbę epizodów hipoglikemii [13].

Najnowsze publikacje wskazują jednak na znacznie większą skuteczność CGM. W badaniu czeskim wykazano, że zastosowanie systemu CGM pozwala na istotne zmniejszenie wartości HbA_{1c} oraz redukcję ryzyka hipoglikemii zarówno u chorych leczonych metodą OPI, jak i metodą WWI [12]. W ciągu 12 miesięcy obserwacji wartości HbA_{1c} w grupie OPI z CGM zmniejszyły się o około 1,1%, zaś w grupie WWI z CGM redukcja HbA_{1c} wyniosła około 1,3%. W obydwu grupach różnica HbA_{1c} w stosunku do osób stosujących standardową samokontrolę (zarówno leczonych OPI, jak i WWI) wyniosła na koniec badania około 0,8%. Wyniki badania stały się podstawą stwierdzenia, że metoda WWI połączona z CGM może być równorzędną alternatywą w stosunku do metody OPI z CGM. Badania GOLD i DIAMOND potwierdzają

dużą skuteczność monitorowania CGM u osób leczonych metodą WWI [14, 15]. U osób monitorowanych metodą CGM wartości HbA_{1c} były o 0,4–0,6% mniejsze niż u osób stosujących standardowy sposób samokontroli.

W cytowanych wcześniej badaniach GOLD, DIAMOND oraz badaniu IMPACT wykazano, że warunkiem osiągnięcia poprawy jest dobra współpraca z chorym i *compliance* sięgający przynajmniej 80% [14–16].

Według innych autorów szczególnie korzystne jest połączenie metody OPI z CGM, ponieważ wartości HbA_{1c} u osób stosujących taki typ leczenia mogą być mniejsze o 0,6% w porównaniu z metodą WWI z CGM [17].

Redukcja ryzyka hipoglikemii

Ważnym czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia cukrzycy typu 1 jest zwiększone ryzyko hipoglikemii. Systemy CGM pozwalają na lepszą kontrolę glikemii poprzez efektywniejsze dostosowanie dawek insuliny do trendów glikemii, zmniejszenie liczby incydentów hipoglikemii lub przynajmniej nie wpływają na ich częstość [8, 13]. Wpływają ponadto na skrócenie łącznego czasu hipoglikemii. W badaniu przeprowadzonym u dzieci i dorosłych z cukrzycą typu 1 i odsetkiem $HbA_{1c} < 7,5\%$ łączny czas hipoglikemii w ciągu doby u osób prowadzących standardową samokontrolę wynosił $0,97 \pm 1,55$ h, podczas gdy u osób korzystających z systemu CGM $0,48 \pm 0,57$ h. Ciągłe monitorowanie glikemii wiązało się ze skróconym czasem hipoglikemii i jednoczesnym spadkiem poziomu HbA_{1c} [18]. Podobną redukcję czasu trwania hipoglikemii (z 11,4% do 6,8%) stwierdzono w badaniu IN CONTROL, w którym wykazano także 3-krotne zmniejszenie częstości ciężkich epizodów hipoglikemii [19]. W badaniu JDRF przeprowadzonym u chorych z dobrym wyrównaniem metabolicznym ($HbA_{1c} < 7\%$) po 6 miesiącach stosowania CGM czas trwania glikemii < 70 mg/dl skrócił się o ponad 40%, choć równocześnie nie zaobserwowano różnic w zakresie częstości epizodów hipoglikemii i hipoglikemii ciężkich [20].

Systemy ciągłego monitorowania glikemii

Urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii wykorzystuje się w praktyce klinicznej od kilkunastu lat, przy czym zastosowanie praktyczne do prowadzenia samokontroli mają urządzenia rejestrujące stężenia w czasie rzeczywistym (*real-time*). Kolejność pojawiania się tych urządzeń jest następująca: GlucoWatch G2, Medtronic RT-Guardian, Abbott FreeStyle Navigator CGM, Medtronic RT-CGM, Dexcom SEVEN Plus, Medtronic Enlite, Dexcom G4 Platinum, Abbott FreeStyle Libre [21]. Prawie wszystkie, z wyjątkiem ostatniego z wymienionych, wymagają kalibrowania 2–4 razy w ciągu doby za pomocą pomiaru glikemii z krwi włoś-

niczkiej klasycznym glukometrem. Możliwe jest w ich przypadku ustawienie alarmów dla określonych wartości glikemii. Wyjątek stanowi najnowsze urządzenie FreeStyle Libre™, w którym zastosowano nową technologię *flash*, kalibrowane fabrycznie, niewymagające kalibrowania przez pacjenta przy użyciu glikemii z krwi włośniczkowej. Urządzenie pokazuje aktualne stężenia glukozy i trendy, ale w przeciwieństwie do pozostałych wymienionych nie ma funkcji alarmu. W Polsce najpowszechniejszymi systemami ciągłego monitorowania glikemii są: Medtronic Enlite, Dexcom G4 Platinum i Abbott FreeStyle Libre. Systemy te składają się z sensora (czujnika), transmittera (nadajnika) i urządzenia monitorującego (czytnika, monitora). Działanie CGM opiera się na pólínwazyjnej metodzie odczytywania przez sensor umieszczony w tkance podskórnej natężenia prądu powstałego na skutek reakcji katalizowanej przy udziale enzymu oksydazy glukozowej. Enzym ten jest odpowiedzialny za reakcję utleniania β -D-glukopiranozy płynu międzykomórkowego do kwasu glukonowego. Wartości rejestrowane przez sensor konwertowane są w urządzeniu rejestrującym na stężenia glukozy. Sensor zakłada się podskórnie za pomocą specjalnego urządzenia zapewniającego precyzję (sertera) w miejsce, w którym grubość podskórnej tkanki tłuszczowej jest wystarczająca do jego wprowadzenia. Miejsce wprowadzenia sensora jest uzależnione od noszonego ubrania, wygody, indywidualnych preferencji lub doświadczenia. Zalecane jest unikanie miejsc niedawnego podawania insuliny. Producenci CGM jako miejsca zakładania sensora polecają okolicę brzucha, górną część pośladków, ramiona, jednakże każdy producent sensorów ma własne zalecenia dotyczące lokalizacji. Do sensora podłączany jest transmitter. Często sensor i transmitter stanowią nierozdzielalną całość. Zadaniem transmittera jest przekazywanie danych do urządzenia monitorującego, które może być niezależnym narzędziem, jak również może być wbudowane w pompę insulinową.

Coraz częstsze stosowanie systemów ciągłego monitorowania stężenia glukozy zwiększa zaangażowanie chorych w kontrolowanie własnej choroby, co przyczynia się do obniżenia odsetka HbA_{1c} bez zwiększenia ryzyka hipoglikemii. Niestety systemy CGM nie są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia dla chorych powyżej 18. roku życia.

PIŚMIENNICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetol Klin. 2017; 3(Suppl. A): A1–A81.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2017. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1): S1–S135. Diabetes Care. 2017; 40(1): S1–S132.

3. Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current State of Type 1 Diabetes Treatment in the U.S.: Updated Data From the T1D Exchange Clinic Registry. Diabetes Care. 2015; 38(6): 971–978, doi: [10.2337/dc15-0078](#), indexed in Pubmed: [25998289](#).
4. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, et al. Metabolic control as reflected by HbA_{1c} in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. Eur J Pediatr. 2008; 167(4): 447–453, doi: [10.1007/s00431-007-0586-9](#), indexed in Pubmed: [17924142](#).
5. The 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. Eng. J. Med. 1993; 329(14): 977–986, doi: [10.1056/nejm199309303291401](#), indexed in Pubmed: [8366922](#).
6. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY JY, et al. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Engl. J. Med. 2005; 353: 2643–2653.
7. Foster NC, Miller KM, Tamborlane WV, et al. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. Diabetes Care. 2016; 39(6): e81–e82, doi: [10.2337/dc16-0207](#), indexed in Pubmed: [27208319](#).
8. Golden SH, Brown T, Yeh HC, et al. Methods for insulin delivery and glucose monitoring: Comparative effectiveness. Review No. 57. (prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under contract No. 290-2007-10061-I). AHRQ Publication No. 12-EHC036-EF. Rockville. Agency for Healthcare Research and Quality. 2012.
9. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, et al. A Randomized Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Intensive Injection Therapy in Type 1 Diabetes for Patients With Long-Standing Poor Glycemic Control. Diabetes Care. 2002; 25(11): 2074–2080, doi: [10.2337/diacare.25.11.2074](#), indexed in Pubmed: [12401759](#).
10. Misso M, Egberts K, Page M, et al. Cochrane review: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2010; 5(4): 1726–1867, doi: [10.1002/ebch.623](#).
11. REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). BMJ. 2017; 356: j1285, doi: [10.1136/bmj.j1285](#), indexed in Pubmed: [28360027](#).
12. Soupal J, Petruzelkova L, Flekac 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, doi: [10.1089/dia.2016.0171](#), indexed in Pubmed: [27482825](#).
13. Wojciechowski P, Rys P, Lipowska A, et al. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2011; 121(10): 333–343, indexed in Pubmed: [22045094](#).
14. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 317(4): 379–387, doi: [10.1001/jama.2016.19976](#), indexed in Pubmed: [28118454](#).
15. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017; 317(4): 371–378, doi: [10.1001/jama.2016.19975](#), indexed in Pubmed: [28118453](#).
16. Bolinder J, Weltgasser R, Antuna R, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016; 388(10057): 2254–2263, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)31535-5](#).

17. Ruiz-de-Adana M, Dominguez-Lopez ME, Gonzalez-Molero I, et al. Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients: A randomized open-labelled parallel study. *Med. Clin.* 2016; 146(6): 239–246, doi: [10.1016/j.medcli.2015.09.020](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.09.020), indexed in Pubmed: [26656958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26656958/).
18. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(4): 795–800, doi: [10.2337/dc10-1989](https://doi.org/10.2337/dc10-1989), indexed in Pubmed: [21335621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21335621/).
19. van Beers C, DeVries J, Kleijer S, 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, doi: [10.1016/s2213-8587\(16\)30193-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30193-0), indexed in Pubmed: [27641781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641781/).
20. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group J J, Beck RW, Hirsch IB. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(8): 1378–1383, doi: [10.2337/dc09-0108](https://doi.org/10.2337/dc09-0108), indexed in Pubmed: [19429875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429875/).
21. Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors: Past, Present and Future Algorithmic Challenges. *Sensors (Basel).* 2016; 16(12): 2093, doi: [10.3390/s16122093](https://doi.org/10.3390/s16122093), indexed in Pubmed: [27941663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941663/).