

# Monitorización de la glucemia en DM2

Rosario Serrano Martín

Médico de familia del Centro de Salud Martín de Vargas, Área 11, Madrid

Noelia Sanz Vela

Enfermera y educadora en diabetes, Hospital Zarzuela, Madrid

## RESUMEN

Los dispositivos de monitorización continua de la glucemia nos permiten conocer el comportamiento glucémico en tiempo real. Esta valiosa herramienta puede ayudar a intensificar, reajustar y mejorar el control glucémico de las personas con diabetes y podremos anticiparnos a la aparición de complicaciones, tanto agudas como crónicas.

**Palabras clave:** control glucémico, monitorización de la glucosa, variabilidad glucémica, educación terapéutica.

## INTRODUCCIÓN

En el término diabetes mellitus (DM) incluimos un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia crónica. La DM se clasifica generalmente de acuerdo con sus diferencias patogénicas, siendo sus dos tipos principales: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La DM2 representa más del 90 % de los casos de DM en adultos.

A pesar de su heterogeneidad, los pacientes con cualquier forma de DM están en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas. Asimismo, estudios de intervención han demostrado que la mejoría del control glucémico, reduce el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas microangiopáticas, como la nefropatía, la neuropatía, la retinopatía y las enfermedades macrovasculares<sup>1</sup>.

Es necesario, por tanto, realizar un diagnóstico precoz e identificar la intensidad de la alteración metabólica de forma regular.

En general, la DM puede diagnosticarse según los criterios de<sup>2</sup>:

- Glucosa en plasma, ya sea la glucosa plasmática en ayunas (GPA) o la glucosa plasmática de 2 horas (GP2h) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG).
- Hemoglobina glicada (HbA1c)

Para la valoración del control glucémico, las determinaciones más habituales son la medición de la hemoglobina glicada (HbA1c), la glucemia capilar (GC) y la glucemia intersticial (GI).

## HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c)

La hemoglobina es una proteína contenida en el interior de los hematíes cuya función es el transporte de oxígeno. Existen diferentes tipos de hemoglobina, aunque la forma predominante, que representa cerca del 95-98 % del total de la hemoglobina, es la hemoglobina A. La glucosa que circula por la sangre puede unirse espontáneamente a la hemoglobina A.

La hemoglobina A1 (HbA1) es una molécula de hemoglobina a la que se ha unido una molécula de glucosa. La HbA1 está formada por tres componentes: HbA1a, HbA1b y HbA1c, siendo esta última el principal componente (aproximadamente el 80 %) de la HbA1.<sup>3</sup>

La concentración de HbA1c en sangre será proporcional a la glucemia, dado que la concentración de glucosa intraeritocitaria depende únicamente de la glucemia. Por otro lado, esta reacción de glicación se produce a lo largo de toda la vida del hematíe (120 días) y, por tanto, la medición de HbA1c representa una medida integrada de la glucemia durante los dos a tres meses previos al análisis. Con distinto peso específico de cada mes, el que más pondera es el último que supone un 50 % del valor.

Para su medición en el laboratorio debe utilizarse un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado según las recomendaciones

de la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) del año 2007. El resultado debe expresarse en unidades estandarizadas frente al NGSP en porcentaje y a la IFCC en mmol/mol.

Existen múltiples condiciones del paciente que pueden disminuir o elevar falsamente la HbA1c<sup>4</sup>.

### Factores que disminuyen la HbA1c

- Disminución de la edad media de los glóbulos rojos: anemia hemolítica (congénita, inmunológica, relacionada con fármacos, hepatopatía, esplenomegalia); reticulocitosis (por anemia hemolítica, terapia con eritropoyetina o hemorragia).
- Enfermedad renal crónica (eritrocitos de vida más corta, en parte debido a anemia renal y/o deficiencia de eritropoyetina).
- Transfusión de sangre y embarazo (por hemodilución).
- Infección por VIH como efecto directo del uso de inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa, posiblemente debido a la destrucción de los glóbulos rojos.
- Disminución de la glicación: dosis elevadas de vitaminas C y E, alcohol, algunos antivirales (por ej., ribavirina) o antibióticos (por ej., trimetoprima-cotrixamol).

### Factores que aumentan la HbA1c

- Mayor edad media de los glóbulos rojos (por ej., esplenectomía); disminución del % de reticulocitos (por ej., anemia aplásica) y mayores tasas de glicación (por ej., ferropenia)

En situaciones donde la medición de la HbA1c no es adecuada para el seguimiento del paciente con DM, las alternativas a considerar son el uso de: perfiles de glucemia, hemoglobina glucosilada total, fructosamina o albúmina glucosilada.

## GLUCEMIA CAPILAR

En relación al control metabólico de la DM, la HbA1c es la referencia para evaluarla y se correlaciona en la mayoría de los estudios realizados con las complicaciones. Sin embargo, tiene las siguientes limitaciones:

- No proporciona información sobre las fluctuaciones de glucemia.
- No permite predecir la hipoglucemia.

- No permite evaluar cambios a corto plazo en los niveles de glucemia inducidos por la ingesta, la medicación o el ejercicio.

Por ello, es necesario complementar su información con la procedente de la monitorización continua o puntual frecuente de la glucemia.

La glucemia capilar (GC) es el análisis del nivel de glucosa obtenida por punción de vasos capilares. Para realizarlo se utiliza un medidor de glucosa o glucómetro. La glucemia capilar medida es en sangre total y esta suele ser sobre un 10-15 % menor que la plasmática, que es la que se mide en el laboratorio clínico.

Los glucómetros son dispositivos de pequeño tamaño que requieren de una tira reactiva. La glucosa se mide por métodos que utilizan reacciones enzimáticas, que implican la generación de una corriente eléctrica o la formación de un producto coloreado de manera proporcional. El resultado es inmediato, en escasos 5-6 segundos. Los medidores de glucemia digitales comercializados en España vienen regulados por la norma ISO 15197, la última revisión de la norma en 2013 acepta un 1 % de mediciones fuera del rango óptimo. La compra de los mismos viene regulada por los reales decretos 1662/2000 y 1591/2009<sup>5</sup>.

En la actualidad, existe una amplia oferta en el mercado de estos dispositivos, centrándose la elección en su grado de adecuación a las necesidades particulares de cada paciente y su entorno: morfología del dispositivo, facilidad de uso, de sistemas informáticos y de conectividad.

La exactitud de los resultados de la medición está influida por errores relacionados con el manejo del medidor, así como la conservación y la caducidad de las tiras. En un estudio realizado en España se detectaron numerosos errores en la codificación, falta de lavado de manos previa a la punción e incluso en un 4 % de los estudiados se detectó el uso de tiras caducadas.<sup>6</sup>

En cuanto al lugar de punción, el pulpejo de los dedos es el más habitual. Otro lugar del cuerpo diferente, el antebrazo, no es más útil o exacto, aunque sí algo menos doloroso.

La medida de la glucemia capilar por los pacientes con DM2 se llama «autoanálisis» (AA) y se denominará «autocontrol» cuando, en función del resultado del AA, el paciente aplique medidas correctoras en función de las glucemias obtenidas; en este caso, la educación diabetológica es el complemento imprescindible. Aunque el control de la glucosa en sangre en personas que reciben terapias sin insulina no ha mostrado de

manera constante reducciones clínicamente significativas en A1C, puede ser útil cuando se modifica la dieta, la actividad física y/o los medicamentos, en particular los medicamentos que pueden causar hipoglucemia, junto con un programa de ajuste del tratamiento<sup>7</sup>.

### Periodicidad de autoanálisis

La Sociedad Española de Diabetes recoge, acerca del autoanálisis, normas sencillas y adaptadas a cada grupo de individuos en función del tratamiento y las circunstancias clínicas. La frecuencia de la medición capilar viene dada por las características específicas de cada individuo, así como por los requerimientos del equipo sanitario<sup>8</sup>, debiéndose tener en cuenta el tipo de diabetes, el tratamiento recibido, el grado de control necesario y las situaciones especiales (enfermedades concomitantes, cambios de tratamiento, periodos de inestabilidad y cambios de situación o actividad). En la Tabla 1 se esquematizan estas recomendaciones.

### Glucemia intersticial (GI)

Mientras que los glucómetros miden la glucemia capilar, los sistemas de monitorización continua de glucosa y monitorización flash de glucosa, comercializados actualmente, miden la glucosa intersticial (GI).

Las mediciones de GI no coinciden exactamente con los valores de GC. La exactitud actual de los sistemas de monitorización de glucosa intersticial es adecuada para tomar decisiones tanto en manejo de hipo/hiperglucemias como en dosificación de insulina es una MARD < 10 %<sup>9</sup>. Otra fuente de discrepancia entre la GI y la GC es el retraso en los cambios de la GI respecto de la sangre. Este retraso tiene un componente “fisiológico”, se necesita un tiempo para la difusión de la glucosa desde el espacio vascular al intersticial, y un componente “técnico”, el tiempo de difusión de la glucosa a través de la membrana del sensor y el tiempo necesario para el procesamiento de los datos por parte del mismo. Por todo ello, los cambios de glucosa en el intersticio ocurren más tarde que en sangre y, en momentos de variabilidad glucémica, se necesita más tiempo para conseguir que se equiparen ambos compartimentos<sup>10</sup>.

En general, cuando el nivel de glucosa en sangre es estable durante un tiempo, los valores de GC y GI se equilibran y coinciden. Sin embargo, cuando hay fluctuaciones rápidas en la concentración de glucosa sanguínea, por aumento o por descenso, las diferencias entre GC y GI se acentúan y las mediciones pueden ser diferentes.

Si la glucosa desciende, el sensor muestra valores más altos que los de la GC y, si la glucosa aumenta, el sensor indica valores más bajos. Como consecuencia, durante el tratamiento de la hipoglucemia, el paciente no debe evaluar la recuperación en base a los datos del sensor.

Tabla 1. Periodicidad del autoanálisis según el tipo de tratamiento o situación.

Tratamiento/situación	Control glucémico estable	Control glucémico inestable
Medidas no farmacológicas y fármacos que no provocan hipoglucemias	Solo como medio de educación terapéutica y de forma temporal	1/día o 1 perfil semanal
Fármacos que sí provocan hipoglucemias	1/semana	1/día o 1 perfil semanal
Insulina basal	3/semana	2-3/día
Insulina bifásica o intermedia en 2-3 dosis	1-3/día	2-3/día + 1 perfil semanal
Terapia basal bolo	3-4/día + 1 perfil semanal	4-7/día
Bombas de infusión de insulina	4-10/día	Individualizar
Deportistas, maquinistas y conductores	Individualizar según la actividad	
Tratamiento con corticoides	Según la pauta de tratamiento	
Hipoglucemia	Ante cualquier sospecha o duda y después de tratar la hipoglucemia	

Fuente: Menéndez Torre E, *et al.*<sup>8</sup>

Los sistemas de MCG-TR y MFG miden la GI de forma continua. En el caso de MFG la medición es minuto a minuto; los MCG tiempo real pueden ser, según el sistema, cada 1 o cada 5 minutos. Lo que diferencia los sistemas tiempo real de flash es cómo el paciente obtiene estas lecturas, en el caso del tiempo real la transmisión es directa y en el caso de flash recibe las lecturas cuando el paciente se escanea. Se componen de un sensor con un filamento flexible que se inserta bajo la piel con un aplicador sencillo cuya vida media variará según el modelo y, por otro lado, un transmisor que envía la señal a un monitor (pantalla de infusión subcutánea continua de insulina-ISCI, monitor externo, teléfono móvil...) para informar sobre la lectura.

Se ha demostrado que la monitorización continua de glucosa tanto flash (MFG) como tiempo real (MCG-TR) es beneficiosa para los adultos con DM2 que utilizan la terapia intensiva de insulina<sup>11</sup>. También recientemente se ha comprobado el beneficio metabólico de la MCG, en comparación con la monitorización con GC, en adultos con DM2 mal controlada, tratados con insulina basal sin insulina rápida antes de las comidas.<sup>12</sup>

### VARIABILIDAD GLUCÉMICA

#### Definición de variabilidad glucémica

La hemoglobina glicosilada es una medida que indica los niveles medios de glucosa en sangre durante los dos o tres últimos meses, pero no nos habla de fluctuaciones o variabilidad glucémica. De ahí, que vaya emergiendo con más fuerza el concepto de variabilidad glucémica (VG) que refleja las fluctuaciones de glucosa que la persona experimenta a lo largo del día, semanas o meses.

La medición de la VG puede objetivarse gracias a los sistemas de monitorización de glucosa.

- La VG a corto plazo: correspondería con la variabilidad que experimentan los niveles de glucosa durante el día o durante varios días.
- La VG a largo plazo: hace referencia a las fluctuaciones durante meses<sup>13</sup>.

Desde su introducción en el año 2000, los sistemas de monitorización de glucosa han supuesto un gran avance, tanto para optimizar el control adecuado en los pacientes, como para mejorar su calidad de vida. Permiten conocer los niveles de glucosa intersticial sin que la persona deba realizarse mediciones de glucemia capilar de manera rutinaria, aportan

información sobre la VG, las tendencias glucémicas y la presencia de complicaciones agudas como hipoglucemia o hiperglucemia.

La utilidad de estos dispositivos cada vez va siendo más generalizada gracias a la financiación por parte de los sistemas sanitarios públicos. Este avance tecnológico proporciona numerosos beneficios, que contribuyen a un manejo más preciso del control glucémico, principalmente en personas tratadas con insulina o riesgo de hipoglucemia. A pesar de la mejora que representan, su utilización en la práctica clínica sigue siendo relativamente baja. Esto puede ser debido a:

- La necesidad de una mayor financiación.
- La inexperiencia por parte de los profesionales sanitarios para gestionar los datos.
- Falta de *software* estandarizado para realizar las descargas de información.
- Falta de tiempo<sup>14</sup>.

#### Evidencias que avalan su uso

La primera evidencia es el tiempo en rango (TIR), que se define como el período de tiempo en el que los niveles de glucosa se encuentran entre 70-180 mg/dL. Se consideran por debajo de rango, niveles  $\leq 70$  mg/dL y por encima de rango niveles  $\geq 181$  mg/dL. Según hizo público la American Diabetes Association (ADA) en 2020, el TIR es un parámetro válido para reevaluar el tratamiento<sup>15</sup>.

Los resultados del estudio realizado por Lu *et al.*, en pacientes con DM2 y retinopatía diabética, muestran una asociación entre el TIR y la progresión de la retinopatía diabética (RD). Así, los pacientes que mantenían un menor TIR presentaban una RD más avanzada, por el contrario al aumentar el TIR, disminuía la prevalencia de la misma<sup>16</sup>.

Otro estudio mostró que la tasa riesgo para el desarrollo de microalbuminuria aumentó un 40 % por cada 10 % de la reducción del TIR<sup>17</sup>. También hay bibliografía que apunta a la VG como predictor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>18</sup>.

Sin embargo, en el estudio DIAMOND realizado en personas con DM2 y múltiples dosis de insulina, la monitorización continua de glucosa no mostró una reducción significativa de la hipoglucemia, aunque sí una mejoría sobre la hemoglobina glicosilada<sup>19</sup>. Si bien en otros estudios como el REPLACE con MFG sí se encuentra reducción de las hipoglucemias en DM2 y MDI al iniciar la monitorización flash de glucosa<sup>20</sup>.

**Tabla 2.** Mediciones estandarizadas de monitorización continua de glucosa en la práctica clínica.

Estandarización de las medidas de medición continua de glucosa (Personas con DM1 o DM2)	
• Número de días que lleva puesto el dispositivo (14 días)	
• Porcentaje de tiempo activo en que la MCG está activa (se recomienda recoger el 70 % de los datos de los 14 días)	
• Objetivos de variabilidad glucémica ( $\leq 36\%$ )*	
• Tiempo por encima de rango (TAR) mediciones $\geq 250$	• Nivel 2
• Tiempo por encima de rango (TAR) mediciones $> 180$ mg/dL	• Nivel 1
• Tiempo en rango (TIR) valores entre 70-180 mg/dL	• En rango
• Tiempo por debajo del rango (TBR) 69-54 mg/dL	• Nivel 1
• Tiempo por debajo del rango (TBR) $< 54$ mg/dL	• Nivel 2
*Algunos estudios advierten que unos objetivos de VG $< 33\%$ en pacientes en tratamiento con insulina o sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia.	

Fuente: American Diabetes Association<sup>15</sup>.

A pesar de los beneficios reseñados que presentan los sistemas de medición de glucosa intersticial, también debemos valorar una serie de inconvenientes como:

- Aumento de los niveles de ansiedad en algunos pacientes.
- Limitaciones en su precisión.
- En algunas personas pueden causar alergias o dermatitis<sup>17</sup>. Estos eventos adversos se han reducido drásticamente al eliminar el componente IBOA de la composición de los sensores. El cambio entre los primeros sistemas y el FreeStyle Libre 2 ha mejorado mucho la calidad de vida de los pacientes<sup>21-23</sup>.

### Variables principales que la definen

Tratando de llegar a un consenso a la hora de interpretar los datos glucémicos, el Congreso de Tecnologías Avanzadas y Tratamientos para la Diabetes lanzó una serie de recomendaciones a la hora de fijar objetivos generales (Tabla 2).

El objetivo principal, a la hora de alcanzar un control eficaz, será disminuir el TBR y aumentar el tiempo TIR. Aunque deberemos tener siempre presente la necesidad de individualizar, según las características de cada paciente, para cada aumento del 5 % del TIR se obtiene una repercusión clínicamente significativa. Generalmente, las personas con DM2 tienen menor VG que los pacientes con DM1, por lo que sería más factible mantener un mayor TIR sin hipoglucemias<sup>17</sup>.

### CONTINUIDAD DEL CONTROL GLUCÉMICO

A la hora de prescribir este tipo de dispositivos, es absolutamente imprescindible que la prescripción vaya acompañada de educación y capacitación en el manejo, uso e interpretación de datos, ya que la persona va a tener que tomar decisiones en función de la información obtenida. También deberá conocer en qué momentos es preciso realizar una glucemia capilar, por ejemplo, en aquellos casos en los que la medición no corresponda con los síntomas que está experimentando<sup>24</sup>.

El estudio llevado a cabo por Walt *et al.* mostró que plantear objetivos alcanzables, no solamente mejora la capacidad de afrontamiento de los pacientes, sino que, una vez alcanzados esos objetivos, los pacientes iniciaron nuevas metas de manera proactiva.

El enfoque para este seguimiento sería la intervención definida como objetivo SMART: específico, medible, alcanzable, relevante y con límite de tiempo. Para ello debemos tener en cuenta cuatro puntos clave:

1. Las metas que pretendemos alcanzar deben ser lo suficientemente específicas.
2. Debemos poder medir los objetivos alcanzados.
3. Los objetivos deben ser alcanzables para el paciente.
4. La meta debe ser alcanzada en un corto periodo de tiempo<sup>17</sup>.

Es necesario, dentro del proceso de capacitación, enseñar a la persona con diabetes cuáles serían los objetivos de control deseados según sus circunstancias<sup>17</sup>. La intervención a realizar y la finalidad a alcanzar debe basarse en acuerdos y pactos de manera conjunta, establecidos entre el profesional y el paciente.

### CONCLUSIONES

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento y manejo de la diabetes. La determinación de la hemoglobina glicosilada ha sido durante años el Gold Standard para el control y reajuste del tratamiento. Debido a la evolución tecnológica e implementación de los dispositivos de MCG, podemos obtener un mayor registro de datos y conocer

el comportamiento glucémico en tiempo real. De esta manera, tendremos acceso a información sobre patrones diarios de glucosa, VG, posibles hiperglucemias o hipoglucemias, tendencias glucémicas, TIR, etc. Esta valiosa herramienta puede ayudar a intensificar, reajustar y mejorar el control glucémico de las personas con diabetes, limitando el número de determinaciones de la GC. Gracias a obtener una mayor información, podremos anticiparnos a la aparición de posibles complicaciones tanto agudas como crónicas. Es importante reseñar que para un adecuado uso de estos sistemas es imprescindible la educación terapéutica, ya que deben aprender a interpretar los datos, las flechas de tendencias, los patrones diarios, etc. y, en función de la información obtenida, tomar decisiones en su día a día. La capacitación de las personas con diabetes, en la correcta interpretación de los datos, debe ser prioritaria y previa a la prescripción de este tipo de dispositivos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ezkurra P, et al. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Fundación redGDPS. Euromedice Vivactis, 2016.
2. American Diabetes Association. Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1; 45(Supplement 1):S17-S38.
3. Oliver P, Gómez-Peralta F. Glucosa y HbA1c en el laboratorio y point-of-care testing en diferentes entornos clínicos. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio, 2019.
4. Sodí R, et al. Monitoring glycaemic control in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 2018;363:k4723.
5. Gómez Ramón O (coord.). Abordaje integral del paciente con DM2 en enfermería y medicina. Fundación redGDPS, BelloyMartínez, 2021.
6. Amaya M, et al. Evaluation of the home blood glucose self-monitoring technique among the population with diabetes in seven Spanish regions. *Av Diabetol* 2011;27:47-52.
7. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS. BelloyMartínez, 2018. Cap 9. Autocontrol y autoanálisis.
8. Menéndez Torre E, et al. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av en Diabetol* 2012;28(1):3-9.
9. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:177-86. doi: 10.1089/dia.2014.0272.
10. Grupo de Trabajo de Tecnologías Aplicadas a la Diabetes. Monitorización continua de Glucosa y Monitorización Flash de Glucosa. Madrid: SED, 2019.
11. Yeh H-C, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 4;157(5):336-47.
12. Martens T, et al. MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jun 8;325(22):2262-2272.
13. Martínez M, et al. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Mar; 9(1):e00203298.
14. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb; 18 (Suppl 2):S3-S13.
15. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(Suppl 1):S66-S76.
16. Lu J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov; 41(11):2370-2376.
17. Battelino T, et al. 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.

18. Takahashi H, et al. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 18;17(1):116.
19. Beck RW, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19; 167(6):365-374.
20. Haak T, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55-73. doi: 10.1007/s13300-016-0223-6.
21. Seibold A. Minimizing Adverse Skin Reactions to Wearable Continuous Glucose Monitoring Sensors in Patients With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 May;15(3):713-714. doi: 10.1177/1932296820984763. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33412933; PMCID: PMC8120060.
22. Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Klein A, Reichl F-X, Högg C. Freestyle libre 2: The new isobornyl acrylate free generation. *Contact Dermatitis* 2020;83(5):429-431. doi: 10.1111/cod.13638.
23. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017;77(6):367-373. doi:10.1111/cod.12866.
24. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(Suppl 1):S77-S88.