

Sistemas de monitorización de la glucemia intersticial

Jorge Navarro-Pérez

Hospital clínico Universitario Valencia, INCLIVA, Universitat de València, CIBERESP

Sybille Kaiser Girardot

Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, grupo de Educación Terapéutico de la SED

RESUMEN

Los sistemas de monitorización de la glucemia intersticial (sistemas de monitorización continua de glucosa y de monitorización flash de glucosa), frente a los medidores convencionales de glucemia capilar, miden la glucemia intersticial de forma continua y son capaces de analizar la tendencia de la concentración de glucosa en los últimos minutos, existiendo *software* que permite analizar la información de forma comprensible y sencilla.

Palabras clave: monitorización glucemia intersticial, monitorización continua de glucosa, monitorización flash de glucosa.

INTRODUCCIÓN

Frente a los medidores convencionales de glucemia capilar (GC), los sistemas de monitorización continua de glucosa tiempo real (MCG-TR) y de monitorización flash de glucosa (MFG) son dispositivos que miden la glucemia intersticial (GI) de forma continua cada 1 o 5 minutos según el dispositivo y están pensados para el uso diario del paciente, avisando de la dirección y velocidad de aumento o descenso mediante flechas de tendencia. Por el contrario, los glucómetros obtienen datos midiendo la glucosa en sangre capilar dando una visión de la glucosa en un momento preciso.

Ambos sistemas (MCG-TR y MFG) permiten obtener una información más real, evolutiva y didáctica. La monitorización continua de glucosa (MCG) tiene hoy en día un importante papel, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la diabetes.

A diferencia de los medidores de GC, los cuales nos dan información de forma puntual, la MCG aporta información de un período de tiempo e incluso puede dar información en tiempo real sobre el valor, la velocidad y la tendencia de la glucosa. Esta aportación de los MCG al estudio del comportamiento glucémico es de gran importancia, porque permite identificar la duración y magnitud de las oscilaciones glucémicas. Si bien la información de la GC es de gran utilidad y está totalmente

integrada en la práctica clínica habitual, la MCG es una herramienta que complementa la valoración del perfil glucémico.²

Posiblemente la mayor utilidad de la MCG reside en favorecer la toma de decisiones terapéuticas compartidas con el paciente. En efecto, conocer la frecuencia, magnitud, duración y en qué momentos del día se producen las oscilaciones glucémicas permite que el paciente descubra cuándo y por qué tiene descontrol glucémico y empiece a buscar soluciones con ayuda del profesional, lo cual es especialmente útil en el caso de hipoglucemias inadvertidas, miedo a las hipoglucemias nocturnas no reconocidas o discordancia entre los valores de la HbA1c y controles glucémicos capilares.

Sin duda es también una herramienta que puede generar ansiedad al paciente con tanta información, pero sin embargo el hecho de que se puedan identificar los momentos específicos en los que hay desviaciones, permite intervenir a nivel preventivo o en el momento para evitar una complicación (modificación de pautas de tratamiento, cambios en hábitos dietéticos, configuración del sistema de infusión subcutánea continua de insulina, etc.).

Además de su utilidad clínica, la MCG es una herramienta extremadamente útil para el estudio de las fluctuaciones glucémicas,

permitiendo observar el comportamiento glucémico en diversas situaciones: respuesta a determinados tipos de nutrientes, estudios epidemiológicos, ensayos clínicos...

Actualmente podríamos clasificar los sistemas de MCG en tres grupos:

- 1. Medidores continuos de glucemia retrospectivos (también llamados profesionales o sensores ciegos).** Son sistemas que almacenan la información obtenida por el sensor para su posterior análisis; están formados por un sensor que obtiene la información de glucemia intersticial y un dispositivo que almacena dicha información; una vez finalizado el período de monitorización se descargan los datos a un *software* que genera los informes con los registros de monitorización.
- 2. Medidores continuos de glucemia en tiempo real.** Los sistemas de monitorización continua en tiempo real permiten conocer la información de la glucemia directamente en el lector o móvil sin necesidad de escanearse. El sistema de MCG en tiempo real está formado por un sensor que recoge los datos de glucemia, un transmisor que envía (por medio de radiofrecuencia) la información obtenida y un receptor en el que podemos ver los datos de glucemia en tiempo real, tendencias, gráficos de las últimas horas de monitorización e incluso puede generar alarmas cuando los valores se sitúen fuera de objetivo.
- 3. Monitorización flash.** La monitorización flash se podría definir como una categoría especial de monitorización continua de glucosa, ya que la medición de glucosa es continua cada minuto, pero a diferencia de la tiempo real, se requiere que el paciente se escanee (proactividad) para descargar el

valor de glucosa y los valores anteriores. Consta de un sensor que se inserta en la parte posterior del brazo y almacena la información durante 8 horas, y un receptor, que puede ser un lector o el móvil donde se descargan los datos al acercarlo al sensor mediante NFC. Además el FreeStyle Libre 2 incorpora Bluetooth, permitiendo alarmas, como se verá más adelante.

Los sistemas de MCG-TR deben calibrarse cada cierto tiempo. Es importante recalcar que las mediciones de GI no coinciden exactamente con los valores de GC. Eso es debido a que la MCG mide la concentración de glucosa a nivel intersticial y no capilar, por lo que la medición puede llevar un retraso fisiológico respecto a la medida en sangre. Hay sistemas que requieren calibración (introducción de glucosa capilar para hacerlo más exacto), y otros que vienen calibrado de fábrica como el sistema FreeStyle Libre. La difusión de la glucosa desde el espacio vascular hasta el intersticial suele fluctuar de 5 a 10 minutos, además del tiempo de difusión de la glucosa a través de sensor y el tiempo necesario para procesar los datos.

Ninguno de los sistemas de MCG-TR alcanza la **exactitud** de los glucómetros, que está por debajo del 5 % respecto de la determinación de glucemia en el laboratorio.

La forma más aceptada para evaluar la exactitud de los MCG es el MARD, del inglés *Mean Absolute Relative Difference*. El MARD se calcula contabilizando las diferencias entre los valores de GI aportados por el sensor y el valor de referencia, ya sea la GC o la glucemia de laboratorio, y obteniéndose la media de dichas diferencias. Cuanto menor sea el MARD, mayor es la exactitud.³

Tabla 1. Descripción de los tipos de monitorización continua de glucosa (MCG).

Tipo de MCG	Descripción
rtMCG	Sistemas MCG que miden de forma continua la glucosa y la transmiten también de forma continua. Disponen de alarmas de distintos tipos que se transmiten a tiempo real
MFG	Sistemas MCG que miden los niveles de glucosa de forma continua, pero requieren escanear para visualizar los valores de glucosa. Disponen de alarmas que se transmiten a tiempo real
MCG profesional	Dispositivos MCG que se colocan en el paciente en el consultorio del proveedor (o con instrucciones remotas) y se usan durante un período de tiempo discreto (generalmente de 7 a 14 días). Los datos pueden estar ocultos o ser visibles para la persona que usa el dispositivo y se utilizan para evaluar tendencias y patrones glucémicos. Estos dispositivos no son propiedad exclusiva del paciente; son dispositivos basados en la clínica, a diferencia de los dispositivos MFG o MCG-TR

Fuente: Extraído de *Standards of Medical Care*, 2022.

Además, tanto la MCG-TR como la MFG permiten generar alarmas, de distintos tipos según el sistema, que avisan al paciente. Las alarmas que se pueden configurar son:

- Alarmas de límite de hipoglucemia e hiperglucemia: indican al paciente que está fuera de los rangos límites establecidos.
- Alarmas de índice de cambio o ritmo de ascenso y descenso: avisan al paciente cuando la glucosa sube o baja a un ritmo superior al definido (se programan en mg/dL/min).
- Alarmas predictivas (en algunos modelos): permiten definir el tiempo en minutos en el que se quiere que el sensor avise antes de alcanzarse el límite de hipoglucemia o hiperglucemia marcado, lo que permite adoptar medidas preventivas.

En el caso del MCF, además, existe una alarma de pérdida de señal con el receptor (> 6 metros).

EVIDENCIAS DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

La MCG, y en concreto la MCG-TR, cuenta con claras evidencias tanto en control glucémico, como en reducción de hipoglucemias, calidad de vida y coste-efectividad:

Control glucémico: los estudios aleatorizados demuestran que la MCG-TR permite mejorar el control glucémico (reducciones de HbA1c 0,5-1,1 %) y que dicha mejoría va unida a la frecuencia de uso del sistema (≥ 70 % del tiempo). La edad > 25 años (frecuencia de uso mayor), una buena adherencia a la terapia de la diabetes, la elevada frecuencia previa en la medición de GC y un peor control glucémico previo, son algunos factores que se han relacionado con un mayor beneficio de la MCG-TR. Estos datos se han confirmado en distintos metaanálisis.

Hipoglucemias: también se ha observado disminución de la frecuencia de hipoglucemias moderadas-graves y nocturnas, y del tiempo transcurrido en hipoglucemia. Esto es especialmente así en los sistemas combinados MCG-TR + ISCI con parada en hipoglucemia o predictiva.²⁰

Calidad de vida y satisfacción: con el uso de la MCG-TR, se ha demostrado mayor satisfacción con el tratamiento, menor percepción de problemas derivados de la enfermedad y mejoría en calidad de vida. La falta de satisfacción es la causa principal del abandono de estos sistemas.

Coste-efectividad: existen datos que demuestran que la MCG-TR es coste-efectiva, frente a la medición de la GC, y

también lo es la MCG-TR + ISCI frente a la terapia ISCI aislada en términos de prevención de complicaciones crónicas de la diabetes. Los sistemas con parada predictiva de hipoglucemia también son una alternativa coste-efectiva a la terapia ISCI en pacientes con DM1 e hipoglucemias inadvertidas, ya que el incremento de coste asociado a esta tecnología se compensa parcialmente con la reducción de la incidencia de hipoglucemias graves y del consumo de recursos asociado a las mismas.

Las indicaciones principales son:

- Control metabólico no óptimo (globalmente HbA1c > 8 %) para los objetivos individualizados a pesar de optimización de la terapia intensiva (incluyendo ISCI), adecuada educación diabetológica y adherencia al tratamiento.
- Hipoglucemia grave o no grave de repetición que condicione una situación incapacitante en pacientes con DM1 de todas las edades.
- Control metabólico no óptimo (HbA1c > 6,5 %) antes y durante la gestación.
- Pacientes con otros tipos de diabetes en los que coexista alguna de las tres indicaciones principales descritas anteriormente (monogénica, fibrosis quística, pancreopriva, hemocromatosis).
- Pacientes con diabetes en tratamiento intensivo con MDI en los que el uso de sistemas MCG mejore el control metabólico de forma individual y coexista alguna de las tres indicaciones principales descritas previamente.
- Niños que requieran la realización de > 10 controles de glucemia capilar/día para conseguir un control metabólico aceptable.

SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN FLASH (SISTEMA FREESTYLE LIBRE®)

La principal característica del sistema FreeStyle Libre es que no tiene transmisor. El sensor, que realiza una monitorización continua, almacena los datos hasta 8 horas y es necesario “escanear” de manera inalámbrica el sensor con el lector o un dispositivo móvil con la aplicación descargada para que este transfiera la información. El lector se usa para escanear el sensor y visualizar sus mediciones y tendencias.

El informe AGP generado permite identificar los patrones y las tendencias de glucosa, tener una visión general de los datos de glucosa del paciente y está basado en el consenso TIR⁴:

1. Estadísticas y objetivos de glucosa y los tiempos en rango (TIR).

2. Perfil de glucosa ambulatorio (AGP).
3. Perfiles de glucosa diarios.

Tiene un MARD de 9,2 %.

Aplicaciones asociadas al sistema

Las aplicaciones asociadas a este sistema son:

- LibreLink: aplicación móvil disponible para iOS y Android. Permite compartir las lecturas de glucosa y las notificaciones de alarmas con cuidadores o seres queridos (hasta con 20 personas). Actúa como monitor, almacena los datos hasta 90 días y permite el envío de datos constantes a la nube, de forma que los datos pueden ser visualizados en las dos plataformas descritas a continuación:
- LibreLinkUp: aplicación en que, de forma remota, aquellas personas a las que el usuario de autorización puede ver los datos de GI en tiempo real (pero no las gráficas ni las flechas de tendencia).
- LibreView: plataforma online donde se transmiten de forma automática los datos recogidos por la App LibreLink o en la que se pueden descargar los datos del lector conectándolo mediante un cable al ordenador. Permite compartir la visualización de los datos con los profesionales sanitarios.

FreeStyle Libre 2 recomienda verificar con GC únicamente en caso de que no concuerden los síntomas con los niveles de glucemia detectados por el sensor.

Evidencias de la monitorización flash de glucosa

Un metaanálisis que comprende ensayos clínicos y estudios en vida real identificó 271 estudios, de los cuales 29 contenían datos que informaban cambios en la HbA1c durante períodos de 1 a 24 meses. El metaanálisis se centró en el cambio observado en la HbA1c a los 2, 3 o 4 meses, en pacientes adultos y pediátricos, así como en un análisis longitudinal de hasta 12 meses en pacientes adultos. Estos datos se obtuvieron de 25 de los estudios identificados en la búsqueda inicial, en los que se informaron datos de HbA1c de hasta 12 meses en un total de 1.723 pacientes con DM1 o DM2 utilizando el sistema FreeStyle Libre. El uso de FreeStyle Libre redujo los niveles de HbA1c (-0,55 % de media) a los 2-4 meses. Por cada aumento porcentual de la HbA1c media inicial, la variación media de la HbA1c final disminuye en un 0,31 %. Se observó que los niveles de HbA1c disminuyen cada mes hasta aproximadamente 2 meses, después de lo cual la reducción se mantiene hasta los 12 meses. No se observaron diferencias significativas entre DM1 y DM2 (IC del 95 %; -0,51 a 0,17, $p = 0,2883$). Este metaanálisis confirma que iniciar el sistema FreeStyle Libre como parte de la atención en DM da como resultado una reducción significativa y sostenida de la HbA1c en adultos y niños con DM1 y en adultos con DM2⁵. Se ha publicado recientemente una actualización del metaanálisis ampliado a 24 meses, que estratifica los pacientes en DM1 y DM2. Y encuentra que se mantiene el beneficio en mejora de HbA1c tanto en DM1 como en DM2⁶.

Figura 1. Estructura de la app LibreLinkUp.



El estudio principal en la evaluación del papel de FreeStyle Libre en el control glucémico en personas con DM2 en tratamiento intensivo con insulina, fue REPLACE⁷, ensayo clínico aleatorizado abierto y controlado en el que se incluyeron 224 adultos (edad media 59 años) con DM2 (media de duración 17 años; media de HbA1c basal 8,7 %) en tratamiento intensivo con insulina y procedentes de 26 centros europeos. Tras 2 semanas de uso de sensor ciego, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 al grupo de intervención (FreeStyle Libre; n = 149) o al grupo control (glucemia capilar; n = 75). En este estudio de 26 semanas de duración se demuestra que uso del sistema FreeStyle Libre en pacientes con DM2 en tratamiento intensivo con insulina produce una reducción de

las hipoglucemias e hipoglucemias nocturnas, sin modificar la HbA1c, suponiendo una alternativa segura y eficaz al GC. En la extensión del estudio a 12 meses, el sistema FreeStyle Libre en pacientes con DM2 en tratamiento intensivo se asoció a una reducción mantenida del tiempo en hipoglucemia, siendo un reemplazo seguro y eficaz del GC.

Asimismo, esta mejora del control glucémico demostrada en el REPLACE se asoció con un alto grado de satisfacción en los pacientes⁸.

Se adjunta una tabla resumen con las principales evidencias de la monitorización flash de glucosa (Tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chico A. (coord.) Monitorización continua de y monitorización flash de glucosa. Sociedad Española Diabetes, 2018.
2. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 2013;15:198-211.
3. Iva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, Forlenza G, Kipnes M, Liljenquist DR, Liu H. Accuracy of a 14-Day Factory-Calibrated Continuous Glucose Monitoring System With Advanced Algorithm in Pediatric and Adult Population With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jan;16(1):70-77. doi: 10.1177/1932296820958754. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32954812; PMCID: PMC8875061.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal R, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
5. Evans M, Welsh Z, Ells S, Seibold A. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies *Diabetes Ther* 2020 Jan;11(1):83-95.
6. Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies. *Diabetes Therapy* 2022 Apr 27:1-1.
7. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Therapy* 2017;8(1):55-73.
8. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1178-1184.

Tabla 2. Evidencias del uso del MFG y MCG-TR en pacientes con T1DM y T2DM.

Estudios	↓ HbAc1	↓ Hipoglucemias	↓ Variabilidad glucémica	↑ Calidad de vida	↑ Satisfacción	Miedo a hipoglucemias	↓ Hospitalización	Otros
GOLD/GOLD-3 STUDIES ¹² DM1 mal controlados	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/
IMPACT ³ DM1 bien controlados	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/
REPLACE ⁴ DM2 mal controlados	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/
DIAMOND Studies ^{5,6,7} DM1 y DM2 mal controlados	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> en DM1	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/
HypoDE ⁸ DM 1 mal controlados con miedo a hipoglucemias	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/
WISDM Studies ⁹ DM1 > 60 años	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/	/	/
MOBILE STUDY ²⁰ DM2 mal controlados en AP	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/	/	/	/	/
Yaron <i>et al.</i> ¹¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/
REFER ¹² DM2 mal controlados	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/
Registro nacional sueco ¹³ DM1 y DM2	<input checked="" type="checkbox"/>			/		/	/	/
FLARE NL5/FLARE NL ^{14,15} DM1 y DM2 mal controlados	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> en DM1		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Absentismo laboral
ABCD audit ¹⁶ DM1 mal controlados con miedo a hipoglucemias	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/
LIBRE SPAIN ¹⁷ número de escaneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/	/	/
Registro USA ¹⁸ Hospitalización DM2	/	<input checked="" type="checkbox"/>	/	/	/	/	<input checked="" type="checkbox"/>	/

Fuente: Elaboración propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS TABLA 2

1. 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.
2. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, Theodorsson E, Lind M. Diabetes Technology & Therapeutics. Mar 2017;164-172. <http://doi.org/10.1089/dia.2016.0392>
3. 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.
4. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Therapy*, 2017;8(1):55-73.
5. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, 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. *Annals of internal medicine*, 2017;167(6):365-374.
6. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Graham C, 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2017;5(9):700-708.
7. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *Journal of diabetes science and technology*, 2017;11(6):1138-1146.
8. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. 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. *The Lancet*, 2018; 391(10128):1367-1377.
9. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, Miller KM. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*, 2020;323(23):2397-2406.
10. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters 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;325(22):2262-2272.
11. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring Technology on Glycemic Control and Treatment Satisfaction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1178-1184.
12. Kröger J, Fasching P, Hanaire H. Three European retrospective real-world chart review studies to determine the effectiveness of flash glucose monitoring on HbA1c in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, 2020;11(1):279-291.
13. Eeg-Olofsson K, Svensson A, Franzen S, Ismail H, Levrat-Guillen F. 74-LB: Sustainable HbA1c Decrease at 12 Months for Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Using the FreeStyle Libre System: A Study within the National Diabetes Register in Sweden. *Diabetes*, 2020;69(Supplement_1).
14. 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. Published 2019 Dec.
15. Lameijer A, Fokkert MJ, Edens MA, Slingerland RJ, Bilo HJG, van Dijk PR. Determinants of HbA1c reduction with FreeStyle Libre flash glucose monitoring (FLARE-NL 5). *Journal of clinical & translational endocrinology*, 2020;22, 100237.
16. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Barnes D, Narendran P, Saunders S, Sathyapalan T, et al. Effect of flash glucose monitoring on glycemic control, hypoglycemia, diabetes-related distress, and resource utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide audit. *Diabetes Care*, 2020;43(9):2153-2160.
17. Gómez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ. Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001052.
18. Bergenstal RM, Kerr MS, Roberts GJ, Souto D, Nabutovsky Y, Hirsch IB. Flash CGM is associated with reduced diabetes events and hospitalizations in insulin-treated type 2 diabetes. *Journal of the Endocrine Society*, 2021;5(4),bvab013.