

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Επίδραση του συστήματος κλειστού
βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας στο γλυκαιμικό έλεγχο
σε παιδιά και εφήβους
με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Κωνσταντίνα Λέοναρντ

Λεμεσός 2023

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

Επίδραση του συστήματος κλειστού
βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας στο γλυκαιμικό έλεγχο
σε παιδιά και εφήβους
με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Κωνσταντίνα Λέοναρντ

Επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια

Δρ. Ουρανία Κολοκοτρώνη

Λεμεσός 2023

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Κωνσταντίνα Λέοναρντ, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όσους βοήθησαν και μου συμπαραστάθηκαν στην εκπόνηση αυτής της πτυχιακής εργασίας. Ιδιαίτερα θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Δρ. Ουρανία Κολοκοτρώνη για όλες τις πολύτιμες συμβουλές και καθοδήγηση από την αρχή μέχρι και το τέλος. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες μου αυτά τα τέσσερα χρόνια για τις γνώσεις που μου πρόσφεραν, όπως επίσης και τη βιβλιοθηκονόμο της σχολής επιστημών υγείας κ. Ερασμία Κολά. Ο κύκλος σπουδών μου στο Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου ήταν μια από τις καλύτερες εμπειρίες. Η συνεχή προσπάθεια, επιμονή και η σκληρή δουλειά για τη επίτευξη των στόχων μου με οδήγησαν σε αυτό που είμαι σήμερα. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, οι οποίοι ήταν, είναι και θα είναι πάντα ένα ανεκτίμητο στήριγμα για εμένα και τους οφείλω όλη τη διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι και σήμερα. Δεν θα σταματήσω ποτέ να σας κάνω περιφανούς.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παρά την εξέλιξη για την θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1), η διατήρηση καλού γλυκαιμικού προφίλ μέσω του σωστού ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων με ΣΔ1. Ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της φροντίδας παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 καθώς μειώνει τις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές. Έτσι, οι πρόοδοι της τεχνολογίας του ΣΔ1 έχουν επιτρέψει την ανάπτυξη μιας νέας πλέον μεθόδου που αφορά ένα υβριδικό σύστημα κλειστού βρόγχου, γνωστό και ως τεχνητό πάγκρεας.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του συστήματος κλειστού βρόγχου/ τεχνητό πάγκρεας έναντι της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, στο γλυκαιμικό έλεγχο σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Υλικό και Μέθοδος: Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αναζήτηση της σχετικής αγγλικής βιβλιογραφίας σε επιστημονικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και CINAHL με τις πιο κάτω λέξεις κλειδιά: (“close loop artificial pancreas” AND “diabetes type 1” OR “diabetes mellitus type 1” OR “diabetes 1” AND “glycemic control” OR “hba1c” OR “blood sugar” OR “blood glucose” AND kid* OR child* OR adolescent* OR youth OR minors OR juveniles) σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς. Βασικά κριτήρια εισδοχής μελετών ήταν να είναι πλήρες κείμενο, δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, το είδος των μελετών να αφορά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ή κλινικές δοκιμές, το χρονικό πλαίσιο περιορίστηκε σε μελέτες τις τελευταίας δεκαετίας (2012-2022) και χαρακτηριστικό των συμμετεχόντων να αφορά παιδιά και έφηβους ηλικίας 1-18 ετών.

Αποτελέσματα: Η αναζήτηση κατέληξε σε 150 μελέτες, εκ των οποίων οι 10 πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Μετά τη σύνθεση των παραπάνω 10 μελετών με τη παρέμβαση του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας έναντι της χρήσης αντλίας ινσουλίνης ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης του στο γλυκαιμικό έλεγχο εξετάστηκαν 5 μεταβλητές, το ποσοστό του

χρόνου σε υπογλυκαιμία, το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους στόχου 70-180mg/dl, τη μέση γλυκόζη στο αίμα, το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία και τέλος το επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στο αίμα. Σε σχέση με το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, τη μέση γλυκόζη στο αίμα καθώς και με το επίπεδο HbA1c, τα αποτελέσματα των μελετών συντείνουν στο ότι η χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου βελτιώνουν σημαντικά και τις 3 αυτές μεταβλητές, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα σε όλες τις μελέτες. Παράλληλα, σε σχέση με το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους στόχου και το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία, τα αποτελέσματα των μελετών που ανασκοπήθηκαν δείχνουν πως η χρήση του τεχνητού πάγκρεας συμβάλλει θετικά στις 2 αυτές μεταβλητές, με στατιστική σημαντικότητα να παρουσιάζεται σε όλες τις μελέτες ανεξαιρέτως.

Συμπεράσματα: Η συστηματική ανασκόπηση έχει αναδείξει την αποτελεσματικότητα του συστήματος κλειστού βρόγχου στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε σχέση με τη θεραπεία αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης μέσα από τις 5 μεταβλητές όπου εξετάστηκαν. Η χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των παιδιών και εφήβων με ΣΔ1, είναι ένα αναπτυσσόμενο πεδίο που απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες και υψηλής ποιότητας κλινικές δοκιμές και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης και μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού έτσι ώστε να διαφανούν πλήρως τα αποτελέσματα.

Λέξεις-κλειδιά: τεχνητό πάγκρεας, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, γλυκαιμικός έλεγχος, παιδιά, έφηβοι, συστηματική ανασκόπηση.

ABSTRACT

Introduction: Despite progress in the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1D), maintaining a good glycemic profile through proper control of blood glucose levels continues to be a challenge for a large proportion of people with T1D. Glycemic control is a cornerstone of the care of children and adolescents with T1DM as it reduces short-term complications. Thus, advances in T1DM technology have enabled the development of a new method involving a hybrid closed-loop system, also known as an artificial pancreas.

Aim: The purpose of this systematic review is to investigate the effect of the closed-loop/artificial pancreas system versus insulin pump therapy or subcutaneous insulin injections on glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes.

Material and Method: The method used was the search of the relevant English literature in scientific electronic databases PubMed and CINAHL with the following keywords: (“close loop artificial pancreas” AND “diabetes type 1” OR “diabetes mellitus type 1” OR “diabetes 1 ” AND “glycemic control” OR “hba1c” OR “blood sugar” OR “blood glucose” AND kid* OR child* OR adolescent* OR youth OR minors OR juveniles) in all possible combinations. Basic study inclusion criteria were to be full text, published in English, the type of studies to be randomized controlled trials or clinical trials, the time frame was limited to studies in the last decade (2012-2022) and characteristic of the participants to be children and adolescents aged 1-18 years.

Results: The search resulted in 150 studies, of which 10 met the predefined criteria and were included in the present systematic review. After synthesizing the above 10 studies with the intervention of the closed-loop system/artificial pancreas versus the use of an insulin pump or subcutaneous insulin injections, in order to investigate its effect on glycemic control, 5 variables were examined, the percentage of time in hypoglycemia, the percentage the time within the target range of 70-180mg/dl, the average blood glucose, the percentage of time in hyperglycemia and finally the glycated hemoglobin level in the blood. In relation to the percentage of time in hypoglycemia, the average blood glucose as well as the HbA1c level, the results of the studies agree that the use of the closed loop system significantly improves all 3 of these variables, although no statistical significance was observed in all studies. At the same time, in relation to the

percentage of time within the target range and the percentage of time in hyperglycemia, the results of the reviewed studies show that the use of the artificial pancreas contributes positively to these 2 variables, with statistical significance being present in all studies without exception.

Conclusions: The systematic review has highlighted the effectiveness of the closed-loop system in improving glycemic control over sensor insulin pump therapy or subcutaneous insulin injections across the 5 variables where they were examined. The use of the closed-loop/artificial pancreas system to improve glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes is a developing field that requires further research. Well-designed and high-quality clinical trials and randomized controlled trials with longer follow-up and a larger sample population are needed so that the results can be fully clarified.

Keywords: artificial pancreas, diabetes mellitus type 1, glycemic control, child, adolescent, systematic review

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	v
ABSTRACT.....	vii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xi
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	xii
ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ	xiii
1. Εισαγωγή	1
2. Σκοπός	2
3. Υλικό-Μέθοδος.....	3
3.1 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών	5
4. Αποτελέσματα.....	6
4.1 Είδος μελετών	6
4.2 Παρουσίαση μελετών ανά μεταβλητή	7
4.2.1 Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία.....	7
4.2.2 Ποσοστό του χρόνου στο εύρος στόχο 70-180mg/dl.....	8
4.2.3 Μέσος όρος γλυκόζης στο αίμα	9
4.2.4 Ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία	9
4.2.5 Επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης	10
5. Συζήτηση	25
5.1 Περιορισμοί μελέτης.....	28
5.2 Κλινική σημασία αποτελεσμάτων.....	28
6. Συμπεράσματα	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	30

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Αναζήτηση βιβλιογραφίας με τη μέθοδο PICOS.....	4
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μελετών που ανασκοπήθηκαν	11
Πίνακας 3: Κύρια ευρήματα μελετών που εξέτασαν τα ποσοστά του χρόνου σε υπογλυκαιμία.	18
Πίνακας 4: Κύρια ευρήματα μελετών όπου εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους 70-180mg/dl.....	19
Πίνακας 5: Μελέτες που εξέτασαν το μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα	21
Πίνακας 6: Μελέτες που εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία.....	22
Πίνακας 7: Μελέτες που εξέτασαν το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ...	24

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της στρατηγικής αναζήτησης.....	4
Εικόνα 2: Απεικόνιση της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών	5

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΔ1:	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
HbA1c:	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη
CGM:	Control Glucose Monitor
AP:	Artificial Pancreas
SAP	Sensor Augmented Insulin Pumps
TIR:	Χρόνος εντός του εύρους
IQR	Ενδοτεταρτημοριακό εύρος
SD	Τυπική Απόκλιση
NS	Not Significant
BGM	Blood Glucose Monitor
CLC	Closed Loop Control

ΑΠΟΔΟΣΗ ΟΡΩΝ

Artificial Pancreas	Τεχνητό Πάγκρεας
Bionic Pancreas	Βιονικό Πάγκρεας
Closed Loop System	Σύστημα κλειστού βρόγχου
Insulin Pump Therapy	Αντλία Ινσουλίνης

1. Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) ονομάζεται και νεανικός διαβήτης ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για τον ανθρώπινο οργανισμό καθώς δίνει ενέργεια και ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Στη περίπτωση του ΣΔ1 υπάρχει ένδεια ινσουλίνης στον οργανισμό καθώς το πάγκρεας αδυνατεί να την παράξει λόγω της καταστροφής των β-κυττάρων στα νησίδα του Langerhans, ως αποτέλεσμα να χρειάζεται εξωγενώς χορήγηση της (“What You Should Know About Type 1 Diabetes,” 2018). Σε παγκόσμιο επίπεδο ο ΣΔ1 αυξάνεται τόσο σε επίπτωση όσο και σε επιπολασμό, συγκεκριμένα με ετήσια αύξηση της επίπτωσης περίπου 2-3% ετησίως (Mayer-Davis et al., 2017). Παράλληλα, οι μεγαλύτερες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ1 παρατηρήθηκαν σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών και ιδιαίτερα σε παιδική ηλικία κάτω των 5 ετών (Chobot et al., 2017).

Παρά την εξέλιξη για την θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1, η διατήρηση καλού γλυκαιμικού προφίλ μέσω του σωστού ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων με ΣΔ1 (Bekiari et al., 2018). Ο γλυκαιμικός έλεγχος αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της φροντίδας παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 καθώς μειώνει τις βραχυπρόθεσμες επιπλοκές όπως καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, υπογλυκαιμίας και διαβητικής κετοξέωσης. Ωστόσο μειώνει και τις μακροπρόθεσμες αγγειακές επιπλοκές της υπεργλυκαιμίας όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η καρδιαγγειακή νόσος. Οι διαβητικές επιπλοκές αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε άτομα με ΣΔ1 και η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου (Maahs et al., 2010).

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921-22 ήταν σαφώς το πιο σημαντικό θεραπευτικό γεγονός στην ιστορία του ΣΔ1. Η συνήθης αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 αφορά πολλαπλές ημερήσιες υποδόριες ενέσεις μακράς, βραδείας ή ταχείας δράσης (Atkinson et al., 2014) και αντλίες έγχυσης ινσουλίνης η οποία εισήχθη από τα τέλη της δεκαετίας του 1970 (Tamborlane et al., 1979). Με τη πάροδο του χρόνου, αρκετοί περιορισμοί εμφανίστηκαν οι οποίοι σχετίστηκαν με το αίσθημα φόβου που είχαν αρκετά παιδιά και έφηβοι με ΣΔ1 με τη βελόνα. Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε θετική συσχέτιση μεταξύ φόβου για τη βελόνα με υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) καθώς και με λιγότερους ελέγχους των επιπέδων γλυκόζης στο

αίμα (Cemeroglu et al., 2015). Επιπρόσθετα, η θεραπεία με αντλία έγχυσης ινσουλίνης έχει τη δυνατότητα να εγχέεται μόνο βραχείας δράσης ινσουλίνη, έτσι σε περίπτωση όπου ο καθετήρας έγχυσης φράξει, μετατοπιστεί ή όταν υπάρχει τοπική φλεγμονή στο σημείο της έγχυσης η απελευθέρωση ινσουλίνης πιθανό να επηρεαστεί και να προκληθεί διαβητική κετοξέωση. (Lal et al., 2019)

Οι πρόοδοι της τεχνολογίας του ΣΔ1 έχουν επιτρέψει την ανάπτυξη μιας νέας πλέον μεθόδου που αφορά ένα υβριδικό σύστημα κλειστού βρόγχου, γνωστό και ως τεχνητό πάγκρεας στο οποίο ένας αλγόριθμος προσαρμόζει αυτόματα τις κατάλληλες μονάδες ινσουλίνης με βάση τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, τα οποία ανιχνεύονται από τον ενσωματωμένο αισθητήρα που βρίσκεται κάτω από το δέρμα και έτσι η αντλία ινσουλίνης απελευθερώνει άμεσα την απαραίτητη ινσουλίνη στον οργανισμό (Ware et al., 2022). Η νέα αυτή μέθοδος αποσκοπεί εξ ολοκλήρου στο καλύτερο δυνατό γλυκαιμικό έλεγχο και συγκεκριμένα στη βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στα φυσιολογικά επίπεδα καθώς και στη πρόληψη καταστάσεων υπογλυκαιμίας (Choi et al., 2022). Μελέτες έχουν δείξει πως το σύστημα κλειστού βρόγχου μειώνει σημαντικά το φορτίο αυτοδιαχείρισης του ΣΔ1 μειώνοντας το χρόνο που αφιερώνεται σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας. (El-Khatib et al., 2017; Russell et al., 2014)

Το σύστημα κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας αποτελεί σημαντικό θέμα στα πλαίσια της νοσηλευτικής καθώς οι νοσηλευτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Έχει βρεθεί συσχέτιση πως το νέο αυτό σύστημα συμβάλλει στη μείωση του άγχους των νοσηλευτών, στην αύξηση του αισθήματος ασφάλειας και στο λιγότερο χρόνο ως προς τη διαχείριση της γλυκόζης του αίματος.(Mibu et al., 2012)

2. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του συστήματος κλειστού βρόγχου/ τεχνητό πάγκρεας έναντι της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, στο γλυκαιμικό έλεγχο σε παιδιά και εφήβους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

3. Υλικό-Μέθοδος

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η αναζήτηση της σχετικής αγγλικής βιβλιογραφίας σε επιστημονικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και CINAHL με λέξεις κλειδιά (mesh terms) “close loop artificial pancreas” AND “diabetes type 1” OR “diabetes mellitus type 1” OR “diabetes 1” AND “glycemic control” OR “hba1c” OR “blood sugar” OR “blood glucose” AND kid* OR child* OR adolescent* OR youth OR minors OR juveniles σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς.

Βασικά κριτήρια εισδοχής μελετών ήταν να είναι πλήρες κείμενο, δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, το είδος των μελετών περιορίστηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ή κλινικές δοκιμές, όπως επίσης και το χρονολογικό πλαίσιο περιορίστηκε στη τελευταία δεκαετία (2012-2022).

Παράλληλα, κριτήρια αποκλεισμού ήταν μελέτες οι οποίες δεν είχαν ως πληθυσμό στόχο τα παιδιά και εφήβους μεταξύ 1-18 ετών, όπως επίσης και μελέτες όπου η έκβαση δεν αφορούσε το γλυκαιμικό έλεγχο.

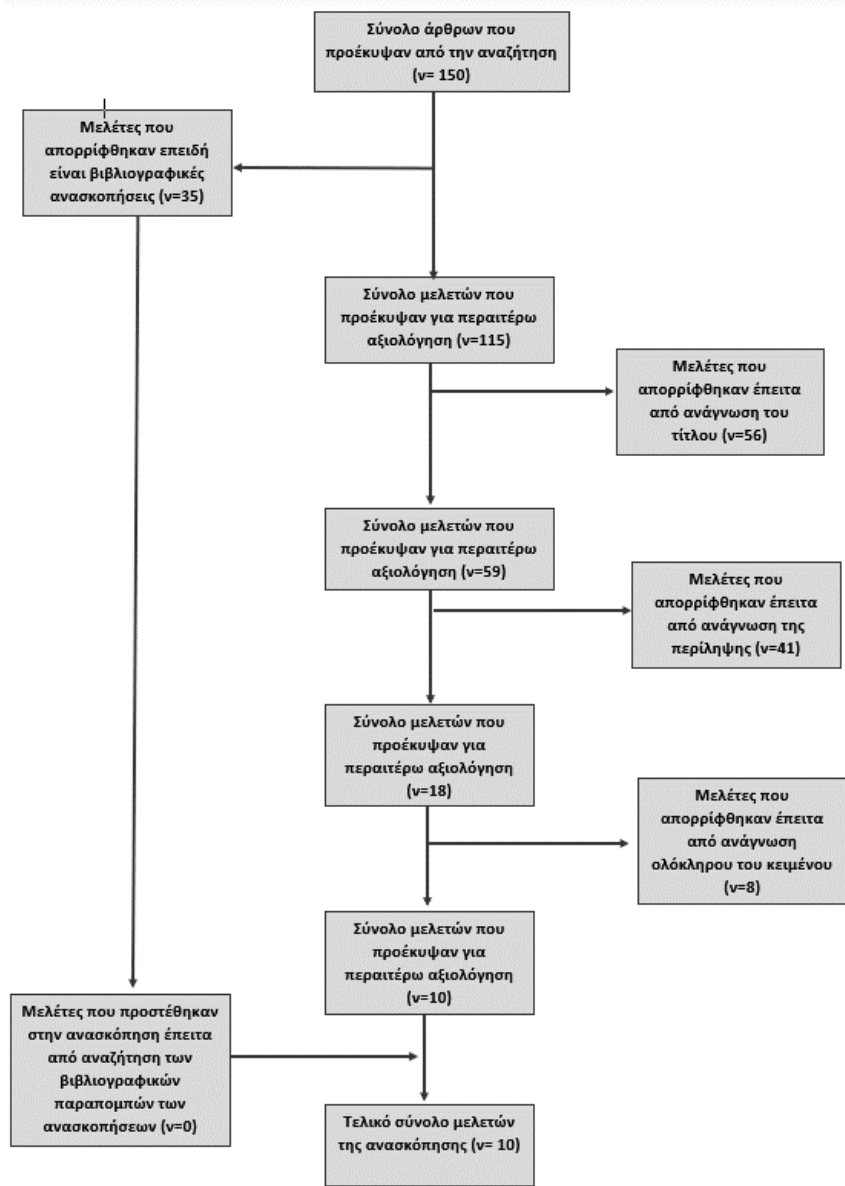
Πιο συγκεκριμένα, η μέθοδος PICOS (Population, Intervention, Control, Outcome, Study design) που παρουσιάζεται στο Πίνακα 1 χρησιμοποιήθηκε σαν κριτήριο για την εισαγωγή μελετών στη παρούσα ανασκόπηση.

Από την αναζήτηση προέκυψαν 150 μελέτες. Από αυτές, 35 απορρίφθηκαν καθώς αφορούσαν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις ενώ οι υπόλοιπες 115 μελέτες επιλέγηκαν για περεταίρω αξιολόγηση. Από αυτές, 56 απορρίφθηκαν έπειτα από ανάγνωση του τίτλου και άλλες 41 έπειτα από ανάγνωση της περίληψης καθώς δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Παρέμειναν 10 μελέτες για περεταίρω αξιολόγηση αφού 8 επιπλέον μελέτες μετά από ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου είχαν απορριφθεί λόγω του ότι μελετούσαν διαφορετική πληθυσμιακή ομάδα. Επομένως, στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 10 μελέτες. Δεν προέκυψαν μελέτες από τις βιβλιογραφικές παραπομπές των ανασκοπήσεων.

Η Εικόνα 1 παρουσιάζει το διάγραμμα ροής όπου αναλύεται συνοπτικά η μεθοδολογία και ο ακριβής αριθμός των μελετών που εντοπίστηκαν σε κάθε βήμα, ώστε να προκύψει η τελική επιλογή των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Πίνακας 1: Αναζήτηση βιβλιογραφίας με τη μέθοδο PICOS

P (Population)	I (Intervention)	C (Control)	O (Outcome)	S (Study Design)
Παιδιά και έφηβοι με ΣΔ 1	Τεχνητό πάγκρεας	Πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης ή αντλία ινσουλίνης	Γλυκαιμικός έλεγχος	Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές/Κλινικές δοκιμές



Εικόνα 1: Απεικόνιση των αποτελεσμάτων της στρατηγικής αναζήτησης

(Πηγή – Πατελάρου, Ε., Μπροκαλάκη, Η. (2010). Μεθοδολογία της συστηματικής ανασκόπησης και μετανάλυσης. *Νοσηλευτική*, 49(2), 122-130.)

3.1 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο CASP checklist for RCT (Critical Appraisal Skills Programme, 2021). Συγκεκριμένα επιλέχθηκε το εργαλείο για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές/κλινικές δοκιμές. Το εργαλείο αυτό αποτελείται από 11 ερωτήσεις στις οποίες η θετική απάντηση αντιστοιχεί σε μια μονάδα. Ο συνολικός αριθμός των θετικών απαντήσεων κρίνει το βαθμό ποιότητα της κάθε μελέτης. Συγκεκριμένα, βαθμός >7 θεωρείται υψηλή ποιότητα, βαθμός μεταξύ 6-4 θεωρείται μέτρια και βαθμός < 4 θεωρείται χαμηλή ποιότητα.

Αξιολογώντας τις μελέτες με το πιο πάνω εργαλείο, μια μελέτη βαθμολογήθηκε με 7, επτά μελέτες βαθμολογήθηκαν με 9 και δυο μελέτες με 10. Η αξιολόγηση των μελετών παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Μελέτες	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Σκορ	Ταξινόμηση της ποιότητας
(Israeli, 2013)	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	7	Υψηλή
(del Favero et al., 2016)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Cherňavsky et al., 2016)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Breton et al., 2017)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Forlenza et al., 2019)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10	Υψηλή
(Ekhlaspour et al., 2019)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Breton et al., 2020)	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10	Υψηλή
(Abraham et al., 2021)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Messer et al., 2022)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή
(Ware et al., 2022)	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9	Υψηλή

Q1: Did the study address a clearly focused research question? Q2: Was the assignment of participants to interventions randomized? Q3: Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion? Q4: Were the participants 'blind' to intervention they were given? Were the investigators 'blind' to the intervention they were giving to participants? Were the people assessing/analysing outcome/s 'blinded'? Q5: Were the study groups similar at the start of the randomized controlled trial? Q6: Apart from the experimental intervention, did each study group receive the same level of care (that is, were they treated equally)? Q7: Were the effects of intervention reported comprehensively? Q8: Was the precision of the estimate of the intervention or treatment effect reported? Q9: Do the benefits of the experimental intervention outweigh the harms and costs? Q10: Can the results be applied to your local population/in your context? Q11: Would the experimental intervention provide greater value to the people in your care than any of the existing interventions?

Y: YES, N:NO

Εικόνα 2: Απεικόνιση της αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών (Πηγή: Critical Appraisal Skills Programme (2021). CASP (Randomised Controlled Trial) Checklist. Available at: <https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist/CASP-RCT-Checklist-PDF-Fillable-Form.pdf>. Accessed: 11/2/2023

4. Αποτελέσματα

4.1 Είδος μελετών

Στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχουν συμπεριληφθεί 10 ποσοτικές μελέτες, συγκεκριμένα 8 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Όλες οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν στην ομάδα παρέμβασης τη χρήση τεχνητού πάγκρεας/σύστημα κλειστού βρόγχου και στην ομάδα ελέγχου τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά των ποσοτικών μελετών που ανασκοπήθηκαν με χρονολογική σειρά δημοσίευσης, όπως επίσης και τα βασικά χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης, συγκεκριμένα το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, το τίτλο της μελέτης, το είδος της μελέτης και τη διάρκεια, το δείγμα που μελετήθηκε, τις κύριες μεταβλητές που διερεύνησαν οι ερευνητές καθώς και τα εργαλεία μέτρησης τα οποία χρησιμοποίησαν. Τέλος, παρουσιάζονται συνοπτικά τα κύρια ευρήματα της κάθε μελέτης ανά έκβαση στους πίνακες 3 μέχρι 7.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι στο σύνολο των 10 μελετών, 2 μελέτες παρακολούθησαν παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 τα οποία βρίσκονταν σε καλοκαιρινή κατασκήνωση, 2 μελέτες εξέτασαν παιδιά κάτω από συνθήκες έντονης και παρατεταμένης σωματικής άσκησης, 3 μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικά κέντρα, 2 μελέτες σε κατοίκων συνθήκες και 1 μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δύο χώρους (Πανεπιστήμιο Στάνφορντ και το κέντρο Barbara Davis) . Επιπρόσθετα, οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν διεξήχθησαν από το 2013-2022 με σύνολο 680 συμμετέχοντες και προέρχονταν συγκεκριμένα οι 6 από τις 10 μελέτες από τις ΗΠΑ, 1 μελέτη από Ιταλία, 1 από Αυστραλία και 1 μελέτη η οποία διεξήχθητε σε 4 παιδιατρικά κέντρα, στην Αυστρία, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στη Γερμανία και το Λουξεμβούργο.

Όλες οι μελέτες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν ως κριτήριο επιλογής τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ1 τα οποία θα συμμετέχουν, να λαμβάνουν θεραπεία με υποδόριες ενέσεις ινσουλίνης ή αντλία ινσουλίνης με μέση διάρκεια ≥ 6 μηνών. Καθώς και κριτήριο αποκλεισμού παιδιών και εφήβων τα οποία έχουν ιστορικό διαβητικής κετοξέωσης τους τελευταίους 6 μήνες. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες έθεσαν ως κριτήριο εισδοχής τα παιδιά και έφηβοι να έχουν κατά μέσο όρο $HbA1c < 10,5\%$

4.2 Παρουσίαση μελετών ανά μεταβλητή

Οι μεταβλητές που αξιολογήθηκαν στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν πέντε. Από τις 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, 9 μελέτησαν το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία (Πίνακας 3), 9 εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου όπου το εύρος γλυκόζης ήταν εντός 70-180mg/dl (Πίνακας 4), 7 μελέτες εξέτασαν τον μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα (Πίνακας 5), 5 μελέτησαν το ποσοστό τις έκθεσης σε υπεργλυκαιμία (Πίνακας 6) και τέλος 4 μελέτες εξέτασαν το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Πίνακας 7).

4.2.1 Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία

Από τις 9 μελέτες που εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, οι 4 από αυτές έδειξαν ότι τα παιδιά και οι έφηβοι στην ομάδα παρέμβασης είχαν μικρότερο ποσοστό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Για παράδειγμα σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή όπου παρουσιάστηκε η μεγαλύτερη διαφορά ήταν των (del Favero et al., 2016) με 30 παιδιά ηλικίας 5-9 ετών, όπου διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του συστήματος κλειστού βρόγχου σε σχέση με τη αντλία ινσουλίνης ως προς το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, όπου τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ήταν <70mg/dl. Ως αποτέλεσμα βρέθηκε πως η χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου μείωσε σημαντικά το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, συγκεκριμένα 6,7% στην ομάδα ελέγχου και 2,0% στην ομάδα παρέμβασης ($p<0,001$). Ενώ στη μελέτη του (Israeli, 2013) βρέθηκε η μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά. Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή η οποία όρισε σύμφωνα με το “European Guidelines of Hypoglycemia” ως κατάσταση υπογλυκαιμίας όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι κάτω από 63mg/dl και σκοπός της ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας στη νυχτερινή υπογλυκαιμία. Έτσι, σε δύο διαδοχικές νύχτες σε διαβητική κατασκήνωση με 56 παιδιά με ΣΔ1 εξέτασε τον αριθμό των γλυκαιμικών επεισοδίων, καθώς και το ποσοστό του χρόνου όπου το επίπεδο γλυκόζης ήταν κάτω από 60mg/dl. Κύρια ευρήματα ήταν, η παρουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της χρήσης τεχνητού πάγκρεας και αντλίας ινσουλίνης ως προς τα επεισόδια νυχτερινής υπογλυκαιμίας (7 έναντι 22, $p=0,003$). Βρέθηκε επιπλέον στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδα παρέμβασης και ομάδας ελέγχου ως προς το ποσοστό του

χρόνου όπου τα επίπεδα γλυκόζης ήταν $<60\text{mg/dl}$ (0% έναντι 0%[0-27,5 IQR], $p=0.02$). Παράλληλα, από της 4 μελέτες όπου δεν εμφάνισαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά, η μελέτη των (Breton et al., 2020) ήταν αυτή με τη μικρότερη διαφορά μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, στη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη αυτή δοκιμή μελέτησαν 101 παιδιά ηλικίας 6 έως 13 ετών με ΣΔ1 ως προς το ποσοστό του χρόνου που δαπανήθηκε σε υπογλυκαιμία ($<70\text{mg/dl}$). Κύριο εύρημα ήταν πώς και στην ομάδα παρέμβασης αλλά και στην ομάδα ελέγχου ήταν χαμηλό το ποσοστό του χρόνου όπου η γλυκόζη ήταν $<70\text{mg/dl}$ (ομάδα παρέμβασης 1,6% και ομάδα ελέγχου 1,8%).

4.2.2 Ποσοστό του χρόνου στο εύρος στόχο 70-180mg/dl

Από τις 9 μελέτες που εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους 70-180mg/dl, όλες οι μελέτες έδειξαν πως τα παιδιά και οι έφηβοι στην ομάδα με τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των (Ware et al., 2022) σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με σκοπό τη διερεύνηση του πιθανό πλεονεκτήματος της υβριδικής θεραπείας κλειστού βρόγχου έναντι της θεραπείας αντλίας με αισθητήρα αξιολογήθηκαν 74 πολύ μικρά παιδιά ηλικίας 1 έως 7 ετών με διαβήτη τύπου 1. Στη προαναφερόμενη μελέτη παρουσιάστηκε το μεγαλύτερο ποσοστό του χρόνου εντός 70-180mg/dl συνδυαστικά με τη μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική διαφορά. Βρήκαν πως το ποσοστό του χρόνου όπου η γλυκόζη ήταν εντός του εύρους στόχου ήταν 8,7% υψηλότερο με τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($71,6\pm 5,9\%$ έναντι $62,9\pm 9,0\%$, $p<0,001$). Επιπρόσθετα, στη μελέτη των (del Favero et al., 2016) εξετάστηκε το ποσοστό του χρόνου στο εύρος στόχο κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Κύρια ευρήματα ως προς τη συγκεκριμένη μεταβλητή ήταν πως δεν παρουσιάστηκε σημαντική αλλαγή μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου ως προς το ποσοστό του χρόνου στο στόχο κατά τη διάρκεια της νύχτας (56,0% έναντι 59,7% $p=0.430$). Αντίθετα όμως, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ως προς το ποσοστό του χρόνου στο στόχο κατά τη διάρκεια της ημέρας (47,7% έναντι 31,3% , $p=0,024$).

4.2.3 Μέσος όρος γλυκόζης στο αίμα

Από της 7 μελέτες όπου εξέτασαν το μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα, οι περισσότερες (n=6) έδειξαν ότι τα παιδιά και οι έφηβοι στην ομάδα παρέμβασης παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερο μέσο όρο γλυκόζης σε σχέση με τα παιδιά στην ομάδα ελέγχου. Για παράδειγμα, στη μελέτη των (Breton et al., 2020) παρουσιάστηκε η μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ την ομάδας παρέμβασης με τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα η μέση γλυκόζη αίματος ήταν (162±18mg/dl έναντι 179±26mg/dl, p<0,001). Ενώ στη μελέτη των (Ekhlaspour et al., 2019) βρήκαν πως το σύστημα τεχνητού πάγκρεας συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μέση γλυκόζη με βάση τα δεδομένα συνεχούς παρακολούθησης (161±29,9mg/dl έναντι 176,8±36,5mg/dl, p=0,023) καθώς και η μείωση της μέσης γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν ακόμη πιο σημαντική (143±36mg/dl έναντι 175±53mg/dl, p=0,005). Παράλληλα, η μία και μόνη μελέτη όπου δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν του (Israeli, 2013) όπου το μέσο επίπεδο γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν συγκεκριμένα 126,4 mg/dl (IQR, 115,7 έως 139,1) στην ομάδα παρέμβασης και 140,4 mg/dl (IQR 105,7 έως 167,4) στην ομάδα ελέγχου.

4.2.4 Ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία

Από τις 5 μελέτες όπου αξιολόγησαν το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία, όλες οι μελέτες εμφάνισαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων. Στη μελέτη των (Ware et al., 2022) παρουσιάστηκε το μικρότερο ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl) σε ομάδα παρέμβασης συνδικάστηκα και η μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα βρέθηκε 22,9%[IQR 19,3-27,3] στην ομάδα παρέμβασης έναντι 31,7%[IQR 23,4-40,1] στην ομάδα ελέγχου, p<0,001. Επιπρόσθετα, στη μελέτη των (Breton et al., 2017) βρέθηκε η μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την έκθεση σε υπεργλυκαιμία που ορίστηκε ως επίπεδο γλυκόζης >250mg/dl μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου (7,0±8,0 έναντι 9,3±10,9%, p=0,047). Στη μοναδική μελέτη όπου δεν παρουσιάστηκε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν στη μελέτη των (Ekhlaspour et al., 2019) όπου αξιολόγησε το ποσοστό της έκθεσης σε σημαντική υπεργλυκαιμία (>250mg/dl) βρέθηκε

μείωση κατά 5,6% μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου. ($10,4 \pm 11,4\%$ έναντι $16 \pm 13,6\%$, $p=0,059$).

4.2.5 Επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Από τις 4 μελέτες όπου αξιολόγησαν το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, οι περισσότερες ($n=3$) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου. Για παράδειγμα, στη μελέτη των (Ware et al., 2022) παρουσιάστηκε το μικρότερο ποσοστό σε ομάδα παρέμβασης και η μεγαλύτερη στατιστικά σημαντική διαφορά συνδυάστηκε. Συγκεκριμένα, βρέθηκε επίπεδο HbA1c $6,6 \pm 0,6\%$ στην ομάδα παρέμβασης έναντι $7,0 \pm 0,7\%$ στην ομάδα ελέγχου, $p < 0,001$. Ενώ στη μελέτη των (Abraham et al., 2021) παρουσιάστηκε η μικρότερη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Ο γλυκαιμικός στόχος της HbA1c $< 7\%$ (σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία) επιτεύχθηκε σε 16 συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης (25,4%) και 11 συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου (19,0%) ($p=0,045$). Η μία μελέτη όπου δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν των (Breton et al., 2020) βρήκαν πως ο γλυκαιμικός στόχος ενός επιπέδου HbA1c $< 7\%$ (σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία) επιτεύχθηκε σε 39 ασθενείς στην ομάδα κλειστού βρόγχου (51%) και σε 4 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (18%) σε διάστημα 16 εβδομάδων.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μελετών που ανασκοπήθηκαν

Ερευνητές, χρονολογία και χώρα διεξαγωγής	Τίτλος	Σκοπός	Είδος Μελέτης	Δείγμα	Κύριες μεταβλητές	Εργαλεία μέτρησης
(Israeli, 2013) Ηνωμένο Βασίλειο.	Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp	Αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ενός συστήματος τεχνητού πάγκρεας για έλεγχο των νυκτερινών επιπέδων γλυκόζης σε κατασκήνωση διαβήτη.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	54 ασθενείς ηλικίας 10 εως 18 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 1 νύχτα χρήση τεχνητό πάγκρεας (n=27) Ομάδα ελέγχου: 1 νύχτα χρήση αντλία ινσουλίνης με αισθητήρα (n=27)	<ul style="list-style-type: none"> • Αριθμός υπογλυκαιμικών καταστάσεων (<63 mg/dl) • Ποσοστό του χρόνου όπου τα επίπεδα γλυκόζης ήταν <60mg/dl • Μέσο επίπεδο γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νύχτας 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: Αντλία ινσουλίνης Paradigm Veo, Medtronic, αισθητήρα Enlite Sensor Medtronic και ένα μετρητή γλυκόζης Contour Link Bayer • Ομάδα παρέμβασης: MD-Logic Artificial Pancreas

(del Favero et al., 2016) Ιταλία.	Randomized summer camp crossover trial in 5 to 9 years old children: Outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe	Να συγκριθεί ο έλεγχος γλυκόζης μεταξύ του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας σε σχέση με την αντλία ινσουλίνης με αισθητήρα.	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή	30 παιδιά ηλικίας 5 εως 9 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 3 μέρες τεχνητό πάγκρεας Ομάδα ελέγχου: 3 μέρες χρήση αντλία ινσουλίνης με αισθητήρα Δεν υπάρχει αναφορά στο αριθμό κατανομής των ομάδων.	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου γλυκόζης <70mg/dl (υπογλυκαιμία) • Ποσοστό του χρόνου που δαπανήθηκε στο εύρος στόχος 70-180mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: Σύστημα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης Dexcom G4 Platinum Share, αντλία ινσουλίνης Accu-Check Spirit Combo, μετρητής συγκέντρωσεις γλυκόζης στο αίμα Accu-Chek Aviva Combo • Ομάδα παρέμβασης: σύστημα DiAs, Diabetes Assistant
(Cherňavsky et al., 2016) ΗΠΑ.	Use of an artificial pancreas among adolescents for	Να αξιολογηθεί η ασφάλεια και απόδοση του τεχνητού πάγκρεας σε εφήβους με	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή	16 έφηβοι ηλικίας 13 εως 18 ετών με ΣΔ1.	<ul style="list-style-type: none"> • Μέσος όρος γλυκόζης στο αίμα 	One touch Ultra blood glucose meter, Dexcom Gen 4 Platinum CGM sensors

	missed snack bolus and an underestimated meal bolus	διαβήτη τύπου 1 μετά από παράλειψη ινσουλίνης για φαγητό.		<p>Ομάδα παρέμβασης: 2 μέρες με τη χρήση τενητό πάγκρεας</p> <p>Ομάδα ελέγχου: 2 μέρες με τη συνηθή φροντίδα με αντλία ινσουλίνης.</p> <p>Δεν υπάρχει αναφορά στο αριθμό κατανομής των ομάδων.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου στο εύρος 70-180mg/dl • Ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία (>250mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: αντλία ινσουλίνης • Ομάδα παρέμβασης: Tandem t:slim pump, android phone running the DiAs software
(Breton et al., 2017) ΗΠΑ	Closed loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 2 diabetes: The artificial pancreas ski study	Διερεύνηση αποτελεσματικότητας συστήματος κλειστού βρόγχου στο γλυκαιμικό έλεγχο κατά της διάρκεια εκτεταμένης έντονης άσκησης σε εξωτερικούς χώρους.	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή	<p>32 έφηβοι ηλικίας 10 έως 16 ετών με ΣΔ1.</p> <p>Ομάδα παρέμβασης: 5 μέρες με τη χρήση τεχνητό πάγκρεας (v=16)</p> <p>Ομάδα ελέγχου: 5 μέρες με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. (v=16)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου στο εύρος 70-180mg/dl • Ποσοστό χρόνου στη υπογλυκαιμία <70mg/dl • Έκθεση σε συμαντική υπεργλυκαιμία (>250mg/dl) 	<p>CGM (Dexcom G4), μετρητής γλυκόζης αίματος (BGM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: RM-SAP • Ομάδα παρέμβασης: t:AP, DiAs

<p>(Forlenza et al., 2019) ΗΠΑ</p>	<p>Successful at home use of the tandem control IQ artificial pancreas system in young children during a randomized controlled trial.</p>	<p>Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του τεχνητού πάγκρεας στο γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με την αντλία ινσουλίνης.</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή</p>	<p>24 παιδιά ηλικίας 6 εως 12 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 3 μέρες χρήση τεχνητού πάγκρεας (n=12) Ομάδα ελέγχου: 3 μέρες χρήση αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. (n=12)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου στο εύρος 70-180mg/dl • Μέση γλυκόζη του αισθητήρα • Ποσοστό χρόνου υπογλυκαιμίας <70mg/dl 	<p>Dexcom G5 CGM. Μετρητή γλυκόζης αίματος (BGM)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: Αντλία ινσουλίνης (SAP) • Ομάδα παρέμβασης: t:slim X2 με σύστημα control-IQ AP, Dexcom G6, G5 CGM
<p>(Ekhlaspour et al., 2019) ΗΠΑ</p>	<p>Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of Tandem Control-IQ AP system.</p>	<p>Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητού πάγκρεας στο γλυκαιμικό έλεγχο παιδιών και εφήβων κάτω από συνθήκες έντονης παρατεταμένης άσκησης.</p>	<p>Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή</p>	<p>24 έφηβοι ηλικίας 13 εως 18 ετών και 24 παιδιά ηλικίας 6 εως 12 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 48 ώρες με τη χρήση τεχνητού πάγκρεας (n=12) Ομάδα ελέγχου: 48 ώρες με τη χρήση</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους 70-180mg/dl • Μέση γλυκόζη αίματος • Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl) • Ποσοστό της έκθεσης σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl) και σημαντικής 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: Αντλίες ινσουλίνης Tandem t:slim, Insulet Omnipod, Medtronic, Animas Ping και Dexcom CGM G5 • Ομάδα παρέμβασης: Tandem t:slim

				αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. (v=12)	<p>υπεργλυκαιμίας (>250mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου στο εύρος 70-180mg/dl μεταξύ παιδιών και εφήβων με τη χρήση τεχνητού πάγκρεας έναντι της αντλίας ινσουλίνης • Ποσοστό της έκθεσης σε υπεργλυκαιμία μεταξύ παιδιών και εφήβων (>180mg/dl) 	X2 with Control-IQ technology, Dexcom G6 CGM
(Breton et al., 2020) ΗΠΙΑ	A Randomized Trial of Closed Loop Control in Children with Type 1 Diabetes	Διερεύνηση αν το τεχνητού πάγκρεας μπορεί να βελτιώσει τα γλυκαιμικά αποτελέσματα σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1.	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή.	<p>101 παιδιά ηλικίας 6 εως 13 ετών με ΣΔ1.</p> <p>Ομάδα παρέμβασης: 16 εβδομάδες με τη χρήση τεχνητό πάγκρεας. (v=78)</p> <p>Ομάδα ελέγχου: 16 εβδομάδες με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. (v=23)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου όπου το εύρος γλυκόζης ήταν 70-180mg/dl με τη χρήση του τεχνητού πάγκρεας έναντι της αντλίας ινσουλίνης • Διάμεσο ποσοστό του χρόνου όπου το επίπεδο της γλυκόζης ήταν <70mg/dl • Μέση γλυκόζη αίματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: Dexcom G6, SAP at:slim X2 • Ομάδα παρέμβασης: Tandem t:slim X2 with Control-IQ technology, Dexcom G6

					<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό των παιδιών με επίπεδο HbA1c <7% 	
(Abraham et al., 2021) Αυστραλία.	Effect of Hybrid Closed Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial	Να προσδιοριστεί το ποσοστό του χρόνου που δαπανάται στο εύρος γλυκόζης στόχου χρησιμοποιώντας το σύστημα κλειστού βρόγχου έναντι άλλων συμβατικών θεραπειών με ή χωρίς συνεχή παρακολούθηση γλυκόζης.	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.	111 παιδιά και εφήβους. Ομάδα παρέμβασης: 26 εβδομάδες με τη χρήση τεχνητό πάγκρεας (n=58) Ομάδα ελέγχου: 26 εβδομάδες με τη συμβατική θεραπεία (πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης ή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με ή χωρίς CGM) (n=53)	<ul style="list-style-type: none"> • Ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους (TIR) 70-180 mg/dl • Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl) • Ποσοστό των παιδιών και εφήβων με επίπεδο HbA1c <7% 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης ή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με ή χωρίς CGM • Ομάδα παρέμβασης: MiniMed 670G, αισθητήρα γλυκόζης Guardian 3, πομπό Guardian Link 3 Medtronic
(Messer et al., 2022) ΗΠΑ	Positive Impact of the Bionic Pancreas on Diabetes Control in	Αξιολόγηση της επίδρασης του τεχνητού πάγκρεας στον γλυκαιμικό έλεγχο του διαβήτη τύπου 1.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	165 παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 13 εβδομάδες με τη χρήση	<ul style="list-style-type: none"> • Μέσο επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. • Μέσος χρόνος στο εύρος τιμών 70-180mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: προσωπική μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης με

	Youth 6-17 Years Old with Type 1 Diabetes: A Multicenter Randomized Trial			τεχνητό πάγκρεας (v=112) Ομάδα ελέγχου: 13 εβδομάδες με τη παροχή προσωπικής τυπικής φροντίδας με ινσουλίνη (v=53)	<ul style="list-style-type: none"> • Μέση γλυκόζη αίματος • Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία (<70mg/dl) • Ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία (>180mg/dl) και σημαντικής υπεργλυκαιμίας (>250mg/dl) 	<p>Dexcom G6 CGM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα παρέμβασης: iLet pump, Dexcom G6 sensors and transmitters, Contour Next One Blood Glucose Monitoring System, test strips, Precision Xtra ketone meter
(Ware et al., 2022) Αυστρία, Γερμανία, Λουξεμβούργο, Ηνωμένο Βασίλειο.	Randomized Trial of Closed Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes	Διερεύνηση του πιθανό πλεονεκτήματος της υβριδικής θεραπείας κλειστού βρόγχου έναντι της θεραπείας αντλίας με αισθητήρα σε πολύ μικρά παιδιά	Τυχαιοποιημένα ελεγχόμενα δοκιμή.	74 παιδιά ηλικίας 1 έως 7 ετών με ΣΔ1. Ομάδα παρέμβασης: 16 εβδομάδες με τη χρήση τεχνητό πάγκρεας (v=39) Ομάδα ελέγχου: 16 εβδομάδες με τη χρήση	<ul style="list-style-type: none"> • Διαφορά μεταξύ της θεραπείας στο ποσοστό του χρόνου που η μέτρηση της γλυκόζης βρισκόταν στο εύρος στόχου (70-180mg/dl) • Ποσοστό του χρόνου που καταναλώνεται σε υπεργλυκαιμική 	<ul style="list-style-type: none"> • Ομάδα ελέγχου: smartphone Galaxy S8, αντλία ινσουλίνης Dana Diabecare RS, πομπό Dexcom G6 • Ομάδα παρέμβασης:

		με διαβήτη τύπου 1.		αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα. (n=35)	κατάσταση (>180mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> • Επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης • Μέσο επίπεδο γλυκόζης • Ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμική κατάσταση (<70mg/dl) 	smartphone Galaxy S8, εφαρμογή με αλγόριθμο CamAPS FX (CamDiab), αντλία ινσουλίνης Dana Diabecare RS, πομπό Dexcom G6
--	--	---------------------	--	---	---	---

Πίνακας 3: Κύρια ευρήματα μελετών που εξέτασαν τα ποσοστά του χρόνου σε υπογλυκαιμία.

Μελέτες	Επίπεδα υπογλυκαιμίας	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	P value
(Israeli, 2013)	<63mg/dl	7 επεισόδια υπογλυκαιμίας	22 επεισόδια υπογλυκαιμίας	0.003
	<60mg/dl	0%	0% [IQR 0-27,5]	0,02
(del Favero et al., 2016)	<70mg/dl	2,0%	6,7%	<0,001

(Breton et al., 2017)	<70mg/dl	1,8±1,5%	3,2±3,1%	<0,001
(Forlenza et al., 2019)	<70mg/dl	1,7% [IQR 1,3%-2,1%]	0,9% [IQR 0,3%-2,7%]	NS
(Ekhlaspour et al., 2019)	<70mg/dl	2% [IQR 0,5-3,8]	0,8% [IQR 0-3,7]	NS
(Breton et al., 2020)	<70mg/dl	1,6%	1,8%	NS
(Abraham et al., 2021)	<70mg/dl	2,2% [IQR 1,1-4,2]	4,1% [IQR 2,6-8,2]	<0,001
(Messer et al., 2022)	<70mg/dl	1,8% [IQR 0,9-3,0%]	2,3% [IQR 1,2-3,1%]	NS
(Ware et al., 2022)	<70mg/dl	4,9% [IQR 3,3-6,7]	4,5% [IQR 2,9-7,3]	NS

Πίνακας 4: Κύρια ευρήματα μελετών όπου εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους 70-180mg/dl

Μελέτες	Κατηγορία	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	P value
(del Favero et al., 2016)	Νύχτα	56,0%	59,7%	NS
	Ημέρα	47,7%	31,3%	0,024
(Cherñanvsky et al., 2016)		43,41±6,53%	18,92±7,04%,	0,02
(Breton et al., 2017)	Νύχτα	79,3±29,8%	68,8±24,1%	0,01
	Ημέρα	67,7±17,5%	62,7±16,5%	0,014
(Forlenza et al., 2019)		71,0±6,6%	52,8±13,5%	0,001
(Ekhlaspour et al., 2019)		66,4±16,4%	53,9±24,8%	0,01
	Έφηβοι	73,5±8,4%	50,0±26,8%	
	Παιδιά	59,9±19,5%	57,7±23,1%	0,024

(Breton et al., 2020)	67±10%	55±13%	0,001
(Abraham et al., 2021)	62,5%	56,1%	<0,001
(Messer et al., 2022)	60%±8%	50%±16%	<0,001
(Ware et al., 2022)	71,6±5,9%	62,9±9,0%	<0,001

Πίνακας 5: Μελέτες που εξέτασαν το μέσο όρο γλυκόζης στο αίμα

Μελέτες	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	P value
(Israeli, 2013)	126,4 mg/dl [IQR, 115,7-139,1]	140,4 mg/dl [IQR 105,7 έως 167,4]	NS
(Cherñanvsky et al., 2016)	196,5±10,2mg/dl	235,4±14,2mg/dl	0,007

(Forlenza et al., 2019)	153,6±13,5mg/dl	180,2 ±23,1 mg/dl	0,003
(Ekhlaspour et al., 2019)	161±29,9mg/dl	176,8±36,5mg/dl	0,023
	143±36mg/dl (νύχτα)	175±53mg/dl (νύχτα)	0,005
(Breton et al., 2020)	162±18mg/dl	179±26mg/dl	<0,001
(Messer et al., 2022)	172±14mg/dl	187±34mg/dl	<0,001
(Ware et al., 2022)	145,8±11,8mg/dl	158,1±18,5mg/dl	<0,001

Πίνακας 6: Μελέτες που εξέτασαν το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία

Μελέτες	Επίπεδα υπεργλυκαιμίας	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	P value
----------------	-------------------------------	-------------------------	----------------------	----------------

(Cherňavsky et al., 2016)	>250mg/dl	24,7%±6,1%	49,9±7,9%	0,009
(Breton et al., 2017)	>250mg/dl	7,0±8,0%	9,3±10,9%	0,047
(Ekhlaspour et al., 2019)	>180mg/dl	31,4±17,6%	43±24,5%	0,015
	Νύχτα	18,2±21,45%	44,5±36,9%	0,001
	>250mg/dl	10,4±11,4%	16±13,6%	NS
	>180mg/dl			0,025
	Έφηβοι	22,9±8,2%	45,5±26,7%	
	Παιδιά	39,0±20,5%	40,5±23,1%	
(Messer et al., 2022)	>180mg/dl	38%±8%	47%±17%	<0,001
	>250mg/dl	11,8%[IQR 8,6-15,6%]	20,4%[IQR 11,3-27,3%]	<0,001

(Ware et al., 2022)	>180mg/dl	22,9%[IQR 19,3-27,3]	31,7%[IQR 23,4-40,1]	<0,001
---------------------	-----------	----------------------	----------------------	--------

Πίνακας 7: Μελέτες που εξέτασαν το επίπεδο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης

Μελέτες	Επίπεδο HbA1c	Ομάδα Παρέμβασης	Ομάδα Ελέγχου	P value
(Breton et al., 2020)	<7%	51% των ασθενών 7,0±0,8%	18% των ασθενών 7,6±0,9%	NS
(Abraham et al., 2021)	<7%	25,4% των ασθενών	19,0% των ασθενών	0,045
(Messer et al., 2022)		7,5%±0,7%	7,8%±1,1%	<0,001
(Ware et al., 2022)		6,6±0,6%	7,0±0,7%	<0,001

5. Συζήτηση

Στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση, μετά τη σύνθεση των παραπάνω δέκα μελετών με τη παρέμβαση του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας έναντι της χρήσης αντλίας ινσουλίνης ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, με σκοπό τη διερεύνηση της επίδραση του στο γλυκαιμικό έλεγχο εξετάστηκαν πέντε μεταβλητές, το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους στόχου 70-180mg/dl, τη μέση γλυκόζη στο αίμα, το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία και τέλος το επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Σε σχέση με το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία, τη μέση γλυκόζη στο αίμα καθώς και με το επίπεδο HbA1c, τα αποτελέσματα των μελετών συντείνουν στο ότι η χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου βελτιώνουν σημαντικά και τις τρεις αυτές μεταβλητές, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα σε όλες τις μελέτες. Παράλληλα, σε σχέση με το ποσοστό του χρόνου εντός του εύρους στόχου και το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία, τα αποτελέσματα των μελετών που ανασκοπήθηκαν δείχνουν πως η χρήση του τεχνητού πάγκρεας συμβάλλει θετικά στις δύο αυτές μεταβλητές, με στατιστική σημαντικότητα να παρουσιάζεται σε όλες τις μελέτες ανεξαιρέτως.

Στις δύο μελέτες των (Breton et al., 2017) και (Ekhlaspour et al., 2019) που συμπεριλήφθηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση όπου εξέτασαν παιδιά και εφήβους κάτω από συνθήκες έντονης και παρατεταμένης σωματικής άσκησης, δείχνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συστήματος κλειστού βρόγχου ακόμα και κάτω υπό στρεσογόνες συνθήκες παρατεταμένης άσκησης, χαμηλής θερμοκρασίας και υψομέτρου. Όπως επίσης και στις μελέτες του (Israeli, 2013) και των (del Favero et al., 2016) όπου πραγματοποιήθηκαν σε καλοκαιρινή κατασκήνωση, στην οποία τα παιδιά περνούσαν διάφορες δραστηριότητες από στατικές, όπως τα εργαστήρια τέχνης μέχρι σωματικές δραστηριότητες υψηλής έντασης. Στη μελέτη των (del Favero et al., 2016) καταγράφηκε μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη σε όλη τη κατασκήνωση.

Η θετική επίδραση του νέου αυτού συστήματος επιβεβαιώνεται και σε μελέτες με ενήλικες με ΣΔ1 (Blauw et al., 2021; Hovorka et al., 2011; Nanayakkara et al., 2023; Russell et al., 2014; Kropff et al., 2015; El-Khatib et al., 2017) καθώς και εγκυμονούσες γυναίκες με ΣΔ1 (Stewart et al., 2016). Οι μελέτες που αφορούσαν ενήλικο πληθυσμό

ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όπου όλες οι μελέτες είχαν στην ομάδα παρέμβασης τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου ενώ στην ομάδα ελέγχου τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα και εξέτασαν τις ίδιες μεταβλητές που εξετάστηκαν στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Στη μελέτη των (Russell et al., 2014) συμμετείχαν 20 ενήλικες ηλικίας 21-75 ετών και 32 έφηβοι ηλικίας 12-20 ετών με διάρκεια παρακολούθησης 5 ημερών, βρέθηκαν σημαντικά αποτελέσματα. Βρέθηκε πώς η μέση γλυκόζη στο αίμα στους ενήλικες κατά τη διάρκεια του ημερήσιου ελέγχου ήταν $133 \pm 13 \text{mg/dl}$ στην ομάδα παρέμβασης (AP) και $159 \pm 30,4 \text{mg/dl}$ στην ομάδα ελέγχου (SAP) με $p < 0,001$. Ενώ στους εφήβους στην ομάδα παρέμβασης $142 \pm 12 \text{mg/dl}$ έναντι $158 \pm 27 \text{mg/dl}$ στην ομάδα ελέγχου με $p = 0,004$. Το ποσοστό του χρόνου σε υπογλυκαιμία $< 70 \text{mg/dl}$ στους ενήλικες ($4,1 \pm 3,5\%$ έναντι $7,3 \pm 4,7\%$, $p = 0,01$) ενώ στους εφήβους ($3,1 \pm 2,7\%$ έναντι $4,9 \pm 5,1\%$, $p = 0,05$). Το ποσοστό του χρόνου στο εύρος $70-180 \text{mg/dl}$ στους ενήλικες βρέθηκε ($79,5 \pm 8,3\%$ έναντι $58,8 \pm 14,6\%$, $p < 0,001$) και στους εφήβους ($75,9 \pm 7,9\%$ έναντι $64,5 \pm 14,1\%$, $p < 0,001$). Το ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία $> 180 \text{mg/dl}$ στους ενήλικες ($16,5 \pm 7,9\%$ έναντι $33,8 \pm 16,4\%$, $p < 0,001$) ενώ στους εφήβους ($21,0 \pm 7,0$ έναντι $30,6 \pm 15,4$, $p = 0,002$). Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδα ελέγχου και ομάδας παρέμβασης σε όλες τις μεταβλητές που εξετάστηκαν τόσο στους ενήλικες όσο και στους εφήβους. Επιπρόσθετα, υπάρχει τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή και σε εγκυμονούσες γυναίκες των (Stewart et al., 2016) όπου πρωταρχικός τους σκοπός ήταν η διερεύνηση του ποσοστού του χρόνου όπου η γλυκόζη ήταν στα επίπεδα $63-140 \text{mg/dl}$ κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ομάδας παρέμβασης (AP) και ομάδας ελέγχου (SAP) καθώς το ποσοστό του χρόνου όπου τα επίπεδα γλυκόζης ήταν εντός του εύρους ήταν $15,2\%$ υψηλότερο στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($74,7\%$ έναντι $59,5$, $p = 0,002$).

Πέρα από τα οφέλη του συστήματος στο γλυκαιμικό έλεγχο η χρήση του συστήματος αυτού έχει και άλλες παράμετρος που χρειάζεται να μελετηθούν πριν ενταχθεί ως θεραπεία κάποιου ατόμου σε ΣΔ1. Πρωταρχικό μέλημα αποτελούν, οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του συστήματος κλειστού βρόγχου στη διαχείριση του ΣΔ1 σε παιδιά και εφήβους. Σε μια μελέτη των (Barnard et al., 2014) με 15 έφηβους ηλικίας 2-18 ετών, όπου χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια (Diabetes Technology Questionnaire (DTQ) and Hypoglycemia Fear Survey (HFS)) μέσω συνέντευξης με σκοπό τη διερεύνηση των

εμπειριών των εφήβων με ΣΔ1 με τη χρήση του τεχνητού πάγκρεας. Οι έφηβοι ανέφεραν βελτιωμένα αποτελέσματα όσο αφορά το άγχος που σχετίζεται με καταστάσεις υπερ και υπογλυκαιμίας, καθώς και βελτιωμένα αποτελέσματα ως προς τη πρόληψη αυτών. Αντίθετα ανέφεραν χειρότερα αποτελέσματα όσο αφορά τους συναγερούς και τον ύπνο. Σε μία άλλη μελέτη των (Weissberg-Benchell et al., 2016) με 19 παιδιά σε κατασκήνωση βρέθηκε επίσης σημαντική μείωση του φόβου των παιδιών για υπογλυκαιμία, όπου μετρήθηκε με τη κλίμακα HFS (Hypoglycemia Fear Survey). Στη μελέτη των (Abraham et al., 2021) αναφέρονται οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, και παρουσιάζεται βελτίωση ως προς τη ποιότητα ζωής (Diabetes-specific PedsQL V3) με διαφορά 4,4 βαθμών μεταξύ των ομάδων καθώς και ικανοποίηση από τη θεραπεία (Diabetes treatment satisfaction, DTSQ). Αντίθετα όμως, δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στο αίσθημα δυσφορίας και φόβου για υπογλυκαιμία. Σε μια άλλη μελέτη των (Elleri et al., 2010) εξετάστηκε η στάση των γονέων για τον ολονύχτιο έλεγχο γλυκόζης με τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου σε παιδιά και νέους με ΣΔ1. Σύνολο, 19 γονείς συμπλήρωσαν ανώνυμα ερωτηματολόγιο όπου το 100% των γονέων αποδέχτηκαν το σύστημα θετικά. Το 90% των γονέων βρέθηκε να δηλώνει εμπιστοσύνη στο σύστημα και καμία ανησυχία για την ολονύχτια παροχή ινσουλίνης στο παιδί τους, όπως και το 95% δήλωσαν χαρούμενοι που το παιδί τους φοράει το σύστημα κλειστού βρόγχου.

Ακόμη μία σημαντική παράμετρος αφορά το κόστος του συστήματος αυτού. Σύμφωνα με μελέτες βρέθηκε πώς το τεχνητό πάγκρεας είναι μια οικονομικά αποδοτική θεραπευτική επιλογή. Στη μελέτη των (Pease et al., 2022) που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία, αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ κόστους και αποτελεσματικότητας του συστήματος σε σύγκριση με τη τρέχουσα φροντίδα των νέων ηλικίας 12-25 με ΣΔ1. Το κόστος εξετάστηκε σύμφωνα με το αυστραλιανό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και σε αυτή τη πρώτη ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας βρέθηκε πώς το σύστημα αποτελεί οικονομικά αποδοτική θεραπευτική επιλογή σε σύγκριση με τη τρέχουσα φροντίδα στην Αυστραλία. Η μελέτη των (Jendle et al., 2019) είχε σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του συστήματος κλειστού βρόγχου έναντι της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ1 στη Σουηδία. Μέσα από τη μελέτη βρέθηκε πώς το σύστημα κλειστού βρόγχου συσχετίστηκε με κλινικά οφέλη και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε σχέση με τη

χρήση υποδόριων εκχύσεων ινσουλίνης και πως αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική θεραπευτική επιλογή για άτομα με ΣΔ1 στη Σουηδία.

5.1 Περιορισμοί μελέτης

Το γεγονός πως η παρούσα συστηματική ανασκόπηση περιορίστηκε στην αγγλική βιβλιογραφία αποτελεί περιορισμό της μελέτης καθώς δεν έχει διερευνηθεί το ενδεχόμενο να υπάρχουν μελέτες δημοσιευμένες στα ελληνικά ή σε άλλη γλώσσα οι οποίες δεν εντοπίστηκαν. Στη συνέχεια, σημαντικό ζήτημα ήταν η διάρκεια παρακολούθησης των ομάδων καθώς υπήρξαν μελέτες όπου η διάρκεια παρακολούθησης ήταν πολύ μικρή καθώς διήρκεσε μόνο για κάποιες μέρες. Όπως επίσης και ο μικρός αριθμός δείγματος που μελετήθηκε σε αρκετές μελέτες καθώς προέκυψαν και απώλειες κατά τη παρακολούθηση με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η αξιοπιστία των μελετών σε κάποιο βαθμό. Επιπλέον, τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών όπως το ιστορικό υπογλυκαιμίας, διαβητικής κετοξέωσης, η συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων και χρήση φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει το μεταβολικό έλεγχο αυτόματα, αποκλείουν ένα μεγάλο ποσοστό παιδιών και εφήβων από τη δυνατότητα να επωφεληθούν από αυτή τη παρέμβαση και ταυτόχρονα τα ευρήματα της μελέτης δεν είναι εύκολα γενικεύσιμα στο γενικό πληθυσμό.

5.2 Κλινική σημασία αποτελεσμάτων

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση προσφέρει μια αξιολόγηση σχετικά με τη χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 18 ετών. Μέσα από τη μελέτη βρέθηκε πως η παρέμβαση αυτή έχει θετική επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο του πληθυσμού αυτού μέσα από τις μεταβλητές που εξετάστηκαν σε σύγκριση με άλλες μεθόδους, όπως η αντλία ινσουλίνης και οι πολλαπλές υποδόριες ενέσεις. Ωστόσο, θα ήταν καλό να προωθηθεί αυτή η νέα παρέμβαση αφού μέσα από τις έρευνες φαίνεται πως δεν προκαλεί σοβαρές αρνητικές επιδράσεις και συμβάλλει επιπλέον θετικά τόσο στη ποιότητα ζωής (Abraham et al., 2021) τόσο και στη ψυχική υγεία των παιδιών και εφήβων (Weissberg-Benchell et al., 2016b). Τα παιδιά και οι έφηβοι ανήκουν στους ευάλωτους πληθυσμούς, έτσι είναι σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας να είναι εκπαιδευμένοι κατάλληλα ώστε να ανταποκρίνονται άμεσα στις ανάγκες τους. Πρέπει να γνωρίζουν κατευθυντήριες

οδηγίες όσο αφορά τη χρήση και τις απαιτήσεις του συστήματος έτσι ώστε να επιτευχθεί η μεγιστοποίηση των θετικών αποτελεσμάτων της παρέμβασης αυτής.

6. Συμπεράσματα

Η συστηματική ανασκόπηση έχει αναδείξει την αποτελεσματικότητα του συστήματος κλειστού βρόγχου στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε σχέση με τη θεραπεία αντλίας ινσουλίνης με αισθητήρα ή υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης μέσα από τις 5 μεταβλητές όπου εξετάστηκαν. Η χρήση του συστήματος κλειστού βρόγχου/τεχνητό πάγκρεας για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των παιδιών και εφήβων με ΣΔ1, είναι ένα αναπτυσσόμενο πεδίο που απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες και υψηλής ποιότητας κλινικές δοκιμές και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης και μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού έτσι ώστε να διαφανούν πλήρως τα αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abraham, M. B., De Bock, M., Smith, G. J., Dart, J., Fairchild, J. M., King, B. R., Ambler, G. R., Cameron, F. J., McAuley, S. A., Keech, A. C., Jenkins, A., Davis, E. A., O’Neal, D. N., & Jones, T. W. (2021). Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 175(12). <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.3965>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Barnard, K. D., Wysocki, T., Allen, J. M., Elleri, D., Thabit, H., Leelarathna, L., Gulati, A., Nodale, M., Dunger, D. B., Tinati, T., & Hovorka, R. (2014). Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2(1), e000025. <https://doi.org/10.1136/BMJDRC-2014-000025>
- Bekiari, E., Kitsios, K., Thabit, H., Tauschmann, M., Athanasiadou, E., Karagiannis, T., Haidich, A. B., Hovorka, R., & Tsapas, A. (2018). Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361. <https://doi.org/10.1136/BMJ.K1310>
- Blauw, H., Joannet Onvlee, A., Klaassen, M., van Bon, A. C., & Hans Devries, J. (2021). Fully Closed Loop Glucose Control With a Bihormonal Artificial Pancreas in Adults With Type 1 Diabetes: An Outpatient, Randomized, Crossover Trial. *Diabetes Care*, 44(3), 836–838. <https://doi.org/10.2337/DC20-2106>
- Breton, M. D., Cheriñavsky, D. R., Forlenza, G. P., DeBoer, M. D., Robic, J., Wadwa, R. P., Messer, L. H., Kovatchev, B. P., & Maahs, D. M. (2017). Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents

with type 1 diabetes: The artificial pancreas ski study. *Diabetes Care*, 40(12), 1644–1650. <https://doi.org/10.2337/dc17-0883>

Breton, M. D., Kanapka, L. G., Beck, R. W., Ekhlaspour, L., Forlenza, G. P., Cengiz, E., Schoelwer, M., Ruedy, K. J., Jost, E., Carria, L., Emory, E., Hsu, L. J., Oliveri, M., Kollman, C. C., Dokken, B. B., Weinzimer, S. A., DeBoer, M. D., Buckingham, B. A., Cherňavsky, D., & Wadwa, R. P. (2020). A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 383(9), 836–845.

<https://doi.org/10.1056/nejmoa2004736>

Cemeroglu, A. P., Can, A., Davis, A. T., Cemeroglu, O., Kleis, L., Daniel, M. S., Bustraan, J., & Koehler, T. J. (2015). Fear of needles in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 21(1), 46–53. <https://doi.org/10.4158/EP14252.OR>

Cherňavsky, D. R., Deboer, M. D., Keith-Hynes, P., Mize, B., Mcelwee, M., Demartini, S., Dunsmore, S. F., Wakeman, C., Kovatchev, B. P., & Breton, M. D. (2016). Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatric Diabetes*, 17(1), 28–35. <https://doi.org/10.1111/pedi.12230>

Chobot, A., Polanska, J., Brandt, A., Deja, G., Glowinska-Olszewska, B., Pilecki, O., Szadkowska, A., Mysliwiec, M., & Jarosz-Chobot, P. (2017). Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 34(9), 1252–1258.

<https://doi.org/10.1111/DME.13345>

Choi, M. S., Lee, S., Kim, J., Kim, G., Park, S. M., & Kim, J. H. (2022). Do-It-Yourself Open Artificial Pancreas System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Real-World Data. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(1), 154–159. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2021.0011>

- del Favero, S., Boscari, F., Messori, M., Rabbone, I., Bonfanti, R., Sabbion, A., Iafusco, D., Schiaffini, R., Visentin, R., Calore, R., Moncada, Y. L., Galasso, S., Galderisi, A., Vallone, V., di Palma, F., Losiouk, E., Lanzola, G., Tinti, D., Rigamonti, A., ... Bruttomesso, D. (2016). Randomized summer camp crossover trial in 5-to 9-year-old children: Outpatient wearable artificial pancreas is feasible and safe. *Diabetes Care*, *39*(7), 1180–1185.
<https://doi.org/10.2337/DC15-2815>
- Ekhlaspour, L., Forlenza, G. P., Chernavvsky, D., Maahs, D. M., Wadwa, R. P., Deboer, M. D., Messer, L. H., Town, M., Pinnata, J., Kruse, G., Kovatchev, B. P., Buckingham, B. A., & Breton, M. D. (2019). Closed loop control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatric Diabetes*, *20*(6), 759–768.
<https://doi.org/10.1111/PEDI.12867>
- El-Khatib, F. H., Balliro, C., Hillard, M. A., Magyar, K. L., Ekhlaspour, L., Sinha, M., Mondesir, D., Esmaili, A., Hartigan, C., Thompson, M. J., Malkani, S., Lock, J. P., Harlan, D. M., Clinton, P., Frank, E., Wilson, D. M., DeSalvo, D., Norlander, L., Ly, T., ... Russell, S. J. (2017). Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet (London, England)*, *389*(10067), 369–380. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32567-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32567-3)
- Elleri, D., Acerini, C. L., Allen, J. M., Hayes, J., Pesterfield, C., Wilinska, M. E., Dunger, D. B., & Hovorka, R. (2010). Parental attitudes towards overnight closed-loop glucose control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *12*(1), 35–39.
<https://doi.org/10.1089/DIA.2009.0084>
- Forlenza, G. P., Ekhlaspour, L., Breton, M., Maahs, D. M., Wadwa, R. P., Deboer, M., Messer, L. H., Town, M., Pinnata, J., Kruse, G., Buckingham, B. A., & Chernavvsky, D. (2019). Successful at-home use of the tandem control-IQ artificial pancreas system in young children during a randomized controlled trial. *Diabetes Technology and Therapeutics*, *21*(4), 159–169.
<https://doi.org/10.1089/dia.2019.0011>

- Hovorka, R., Kumareswaran, K., Harris, J., Allen, J. M., Elleri, D., Xing, D., Kollman, C., Nodale, M., Murphy, H. R., Dunger, D. B., Amiel, S. A., Heller, S. R., Wilinska, M. E., & Evans, M. L. (2011). Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: Crossover randomized controlled studies. *BMJ*, *342*(7803).
<https://doi.org/10.1136/bmj.d1855>
- Israeli, E. (2013). Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *Israel Medical Association Journal*, *15*(5), 255.
<https://doi.org/10.1056/NEJMOA1206881>
- Jendle, J., Pöhlmann, J., De Portu, S., Smith-Palmer, J., & Roze, S. (2019). Cost-Effectiveness Analysis of the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System Versus Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Treatment of Type 1 Diabetes. *https://Home.Liebertpub.Com/Dia*, *21*(3), 110–118.
<https://doi.org/10.1089/DIA.2018.0328>
- Lal, R. A., Ekhlaspour, L., Hood, K., & Buckingham, B. (2019). Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocrine Reviews*, *40*(6), 1521. <https://doi.org/10.1210/ER.2018-00174>
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *39*(3), 481–497. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2010.05.011>
- Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Dabelea, D., Divers, J., Isom, S., Dolan, L., Imperatore, G., Linder, B., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Saydah, S., & Wagenknecht, L. (2017). Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *The New England Journal of Medicine*, *376*(15), 1419–1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1610187>
- Messer, L. H., Buckingham, B. A., Cogen, F., Daniels, M., Forlenza, G., Jafri, R. Z., Mauras, N., Muir, A., Wadwa, R. P., White, P. C., Russell, S. J., Damiano, E. R., El-Khatib, F. H., Ruedy, K. J., Balliro, C. A., Li, Z., Marak, M. C., Calhoun, P., & Beck, R. W. (2022). Positive Impact of the Bionic Pancreas on Diabetes Control in Youth 6-17 Years Old with Type 1 Diabetes: A

- Multicenter Randomized Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 24(10), 712–725. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0201.pub>
- Mibu, K., Yatabe, T., & Hanazaki, K. (2012). Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *Journal of Artificial Organs : The Official Journal of the Japanese Society for Artificial Organs*, 15(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/S10047-011-0611-7>
- Nanayakkara, N., Sharifi, A., Burren, D., Elghattis, Y., Jayarathna, D. K., & Cohen, N. (2023). Hybrid Closed Loop Using a Do-It-Yourself Artificial Pancreas System in Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. <https://doi.org/10.1177/19322968231153882>
- Pease, A., Callander, E., Zomer, E., Abraham, M. B., Davis, E. A., Jones, T. W., Liew, D., & Zoungas, S. (2022). The Cost of Control: Cost-effectiveness Analysis of Hybrid Closed-Loop Therapy in Youth. *Diabetes Care*, 45(9), 1971–1980. <https://doi.org/10.2337/DC21-2019>
- Russell, S. J., El-Khatib, F. H., Sinha, M., Magyar, K. L., McKeon, K., Goergen, L. G., Balliro, C., Hillard, M. A., Nathan, D. M., & Damiano, E. R. (2014a). Outpatient glyceemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 371(4), 313–325. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1314474>
- Russell, S. J., El-Khatib, F. H., Sinha, M., Magyar, K. L., McKeon, K., Goergen, L. G., Balliro, C., Hillard, M. A., Nathan, D. M., & Damiano, E. R. (2014b). Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(4), 313–325. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1314474>
- Stewart, Z. A., Wilinska, M. E., Hartnell, S., Temple, R. C., Rayman, G., Stanley, K. P., Simmons, D., Law, G. R., Scott, E. M., Hovorka, R., & Murphy, H. R. (2016). Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 375(7), 644–654. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1602494>
- Tamborlane, W. v., Sherwin, R. S., Genel, M., & Felig, P. (1979). Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration

of insulin with a portable infusion pump. *The New England Journal of Medicine*, 300(11), 573–578.

<https://doi.org/10.1056/NEJM197903153001101>

Ware, J., Allen, J. M., Boughton, C. K., Wilinska, M. E., Hartnell, S., Thankamony, A., de Beaufort, C., Schierloh, U., Fröhlich-Reiterer, E., Mader, J. K., Kapellen, T. M., Rami-Merhar, B., Tauschmann, M., Nagl, K., Hofer, S. E., Campbell, F. M., Yong, J., Hood, K. K., Lawton, J., ... Hovorka, R. (2022). Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 386(3), 209–219. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2111673>

Weissberg-Benchell, J., Hessler, D., Polonsky, W. H., & Fisher, L. (2016a). Psychosocial Impact of the Bionic Pancreas During Summer Camp. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(4), 840. <https://doi.org/10.1177/1932296816640289>

Weissberg-Benchell, J., Hessler, D., Polonsky, W. H., & Fisher, L. (2016b). Psychosocial Impact of the Bionic Pancreas during Summer Camp. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 10(4), 840–844. <https://doi.org/10.1177/1932296816640289>

What You Should Know About Type 1 Diabetes. (2018). *American Family Physician*, 98(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215907/>