

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΣΧΕΔΙΑΣΗΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Διπλωματική Εργασία

**Η συμβολή των νέων τεχνολογιών  
στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**

Κωνσταντίνος Τσαγκάρης  
Α.Μ. 71437194

Επιβλέπων Καθηγητής  
Νικόλαος Λάσκαρης

Αθήνα, Μάρτιος 2024

**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**



**SCHOOL OF ENGINEERING  
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL DESIGN AND  
PRODUCTION ENGINEERING**

Diploma Thesis

**The evolution of technology  
in type 1 diabetes management**

Konstantinos Tsagkaris

Registration Number: 31437194

Supervision:

Nikolaos Laskaris

Athens, March 2024

## Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

<b>No</b>	<b>Όνοματεπώνυμο και Ιδιότητα</b>	<b>Ψηφιακή Υπογραφή</b>
1	Νικόλαος Λάσκαρης Επίκουρος Καθηγητής	
2	Χρήστος Δρόσος Επίκουρος Καθηγητής	
3	Ελένη Συμεωνάκη ΕΔΙΠ Α΄	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Κωνσταντίνος Τσαγκάρης με αριθμό μητρώου 71437194 φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Μηχανικών του Τμήματος Μηχανικών Βιομηχανικής Σχεδίασης και Παραγωγής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών  
Κωνσταντίνος Τσαγκάρης

(Υπογραφή φοιτητή)



# Περιεχόμενα

Περίληψη .....	1
Abstract .....	2
Εισαγωγή .....	3
Η ινσουλίνη στο χρόνο .....	4
Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη .....	6
Συσκευές για τη ρύθμιση του διαβήτη.....	6
Εξέλιξη των συσκευών χορήγησης ινσουλίνης και ρύθμισης του διαβήτη.....	7
Νέες τεχνολογίες στη διαχείριση του διαβήτη.....	13
Αλγόριθμος μηχανικής μάθησης για κλειστό σύστημα χορήγησης ινσουλίνης .....	17
Συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS).....	18
Smartwatches: Οι καταγραφείς του μέλλοντος .....	23
Το μέλλον στη χορήγηση της ινσουλίνης.....	25
Ποιότητα ζωής στο διαβήτη τύπου 1 .....	28
Η συνεισφορά της αντλίας στην υγεία των ασθενών .....	30
Συμπεράσματα .....	33
Επίλογος.....	34
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	35

## **Περίληψη**

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη ψυχοσωματική υγεία και τη γενικότερη ποιότητα ζωής του ίδιου του ασθενή, αλλά και των μελών της οικογένειάς του. Η αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, έχει απασχολήσει σε βάθος χρόνου την ιατρική κοινότητα, γεγονός το οποίο, διαμέσου της συνεχόμενης έρευνας, οδηγεί τις εξελίξεις, σε μια προσπάθεια για ικανοποιητικότερο τρόπο διαχείρισης της νόσου. Στην παρούσα εργασία, θα ακολουθήσουμε την ιστορική πορεία των θεραπειών της νόσου και θα αναφερθούμε στις νέες τεχνολογίες που υπάρχουν αυτή τη στιγμή, αξιολογώντας παράλληλα τη συνεισφορά τους, στο γλυκαιμικό έλεγχο, στην πρόληψη των επιπλοκών, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητα ζωής των ασθενών.

## **Λέξεις – κλειδιά**

Σακχαρώδης διαβήτης, διαβήτης τύπου 1, υπογλυκαιμία, ινσουλίνη, νέες τεχνολογίες, ποιότητα ζωής.

## **Abstract**

Diabetes type 1 is a chronic metabolic disease, which can affect the psychosomatic health and the quality of life of the patient and his family too. The effective treatment of the disease has occupied the medical community for a long time, a thing which, through continuous research, leads to developments, in an effort for a more satisfactory way of managing the disease. In this work, we will follow the historical course of the treatments of the disease and we will refer to the new technologies that exist at the moment, while evaluating their contribution, to glycemic control, to the prevention of complications, as well as to the improvement of the quality of life of the patients.

## **Keywords**

Diabetes, type 1 diabetes, hypoglycemia, insulin, new technologies, quality of life.

## Η συμβολή των νέων τεχνολογιών στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1

Στην παρούσα εργασία θα προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε τη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, δίδοντας έμφαση στη συμβολή των νέων τεχνολογιών που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της νόσου. Θα αναφερθούμε στην εξέλιξη των θεραπειών αυτών σε βάθος χρόνου, αξιολογώντας παράλληλα τη συνεισφορά τους, στη βελτίωση της υγείας καθώς και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

### Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα χρόνια μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα με σχετική ή πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης. Είναι μια μη αναστρέψιμη νόσος, για την οποία δεν αναμένεται ίαση, υπάρχει όμως αποτελεσματική θεραπεία. Αναγνωρίζονται δύο βασικοί τύποι διαβήτη. Ο διαβήτης τύπου 1, αποτελεί την κυριότερη αιτία διαβήτη σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Προκαλείται λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β κυττάρων του παγκρέατος, οδηγώντας έτσι σε ένδεια ινσουλίνης, και συνεπώς σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι η συχνότερη αιτία διαβήτη στους ενήλικους. Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας των κυττάρων στη δράση αυτής, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται ινσουλινοαντίσταση. Η γλυκόζη είναι πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, αλλά και μη αναστρέψιμων βλαβών για αυτόν, εάν βρίσκεται σε περίσσεια, όπως συμβαίνει στις δύο αυτές καταστάσεις. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση πάθησης είναι η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό και η ηλικία.

Άλλοι τύποι διαβήτη είναι επίσης, ο διαβήτης κύησης, ο λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης ενηλίκων (LADA) και κάποιοι άλλοι πιο ειδικοί κληρονομικοί τύποι, όπως ο μονογονιδιακός σακχαρώδης διαβήτης (MODY).<sup>1</sup>

Εκτιμάται ότι οι άνθρωποι που έχουν διαγνωστεί με διαβήτη, έχουν αυξηθεί από 108 εκατομμύρια το 1980, σε 422 εκατομμύρια το 2014. Την ίδια στιγμή 179 εκατομμύρια άνθρωποι παραμένουν αδιάγνωστοι. Το 2014 δαπανήθηκαν τουλάχιστον 612 δισεκατομμύρια δολάρια για την υγειονομική περίθαλψη των ασθενών, ενώ 2 εκατομμύρια θάνατοι το 2019 αποδόθηκαν στη νόσο.<sup>2</sup> Σχετικά με την επιδημιολογία του διαβήτη τυπου 1 ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί, μία μέση αύξηση της τάξεως του 2,8–3,0% ετησίως παγκοσμίως και του 3,9% στην Ευρώπη.<sup>3</sup>



## Η ινσουλίνη στο χρόνο

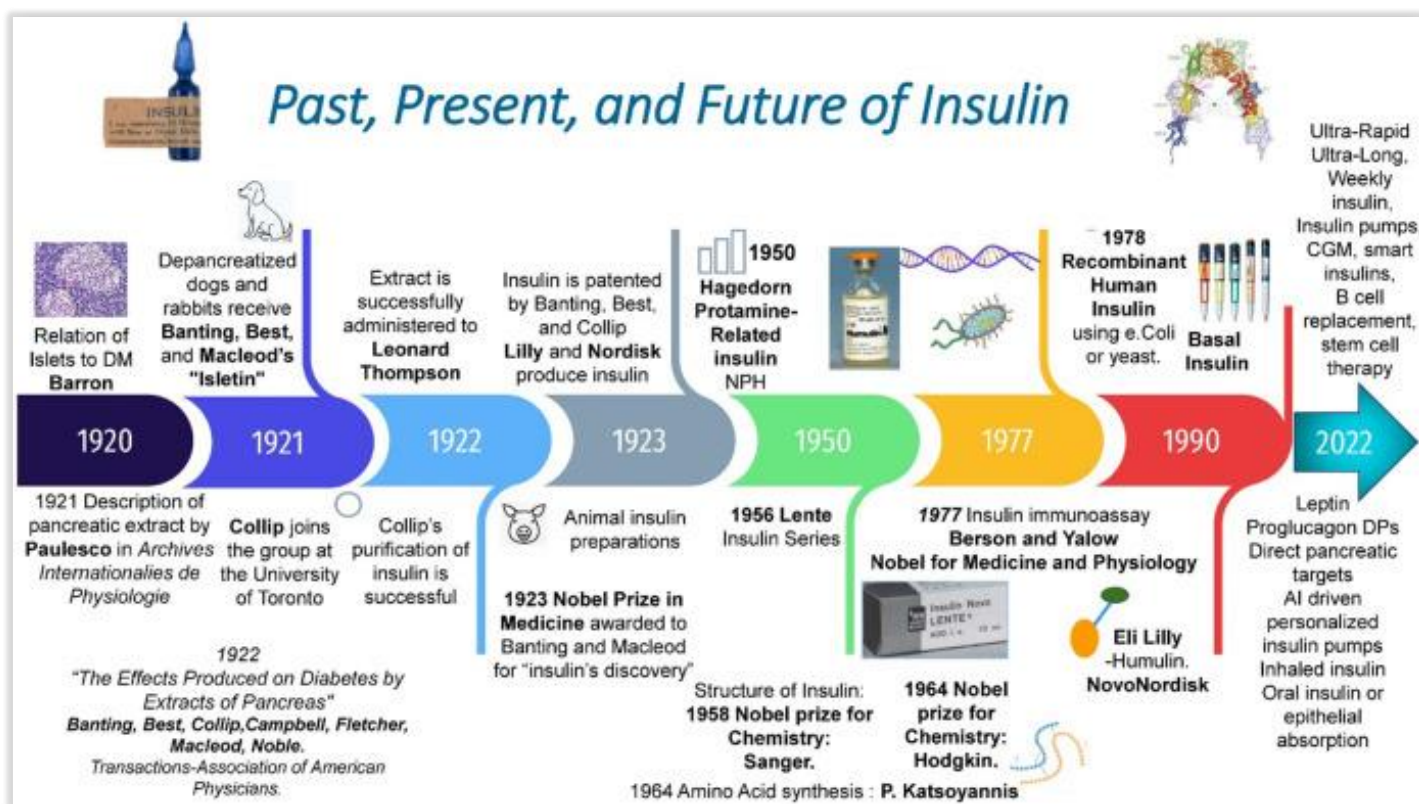
Ο διαβήτης απασχολεί την ιατρική κοινότητα για περίπου 3500 χρόνια. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1550 π.Χ., από τους αρχαίους Αιγύπτιους, και στη συνέχεια τον 2ο αιώνα μ.Χ., το όνομα «διαβήτης» δόθηκε για πρώτη φορά από τον Αρεταίο Έλληνα γιατρό από την Καππαδοκία. Το όνομα προέρχεται από το ελληνικό ρήμα «διαβαίνω», που σημαίνει ότι το νερό που έπινε το άτομο περνούσε από το σώμα του αμετάβλητο.<sup>4</sup>

Αργότερα, τον 19ο αιώνα ο ανατόμος Paul Langerhans (1869), ανακάλυψε τα παγκρεατικά νησίδια του Langerhans. Βρήκε ότι μέσα στον παγκρεατικό ιστό που παράγει πεπτικά ένζυμα, υπήρχαν συστάδες κυττάρων των οποίων, η λειτουργία ήταν άγνωστη. Μερικά από αυτά τα κύτταρα αποδείχθηκε τελικά ότι είναι τα β κύτταρα, τα οποία παράγουν ινσουλίνη. Το 1889, ο Oscar Minkowski και ο Joseph von Mering αφαίρεσαν το πάγκρεας από ένα σκύλο για να μελετήσουν τις επιπτώσεις που αυτό θα είχε στην πέψη, διαπιστώνοντας πολύ σύντομα ότι ο σκύλος ανέπτυξε συμπτώματα διαβήτη.<sup>5</sup>

Το 1901, ο Eugene Opie, ανακάλυψε ότι τα νησίδια του Langerhans παρήγαγαν ινσουλίνη και ότι η καταστροφή αυτών των κυττάρων είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαβήτη, επιβεβαιώνοντας έτσι, τα προηγούμενα επιστημονικά ευρήματα. Το 1921, η ινσουλίνη απομονώθηκε επιτυχώς από τα νησίδια του παγκρέατος, μετά από πολυετή έρευνα και πειράματα που διεξήχθησαν σε αρκετούς σκύλους και έμβρυα αγελάδων από τους Frederick Banting και J.J.R. Macleod. Το εκχύλισμα ινσουλίνης αυτό, έπειτα δοκιμάστηκε σε παγκρεατεκτομηθέντες σκύλους, δίνοντας σαφή αποτελέσματα. Το 1922, η ομάδα χορήγησε με επιτυχία ινσουλίνη σε ένα 14χρονο διαβητικό αγόρι, τον Λέοναρντ Τόμσον, του οποίου οι τιμές σακχάρου στο αίμα, βελτιώθηκαν αμέσως. Έζησε 13 χρόνια και πέθανε τελικώς, από πνευμονία. Μέχρι εκείνη τη χρονική στιγμή, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, υποβάλλονταν σε σκληρές νηστείες και είχαν μόνο μερικούς μήνες ζωής. Οι επιστήμονες τιμήθηκαν με το Νομπέλ Ιατρικής το 1923. Το 1936, ο Hans Christian Hagedorn και ο Norman Jensen, ιδρυτές της Novo Nordisk, ανακάλυψαν μια ουσία που θα μπορούσε να επεκτείνει την επίδραση της ινσουλίνης. Αυτή η ουσία, η πρωταμίνη, προστέθηκε στην ινσουλίνη, και έτσι για πρώτη φορά έγινε εμπορικά διαθέσιμη, η ινσουλίνη μακράς δράσης.<sup>6</sup>

Τελικώς, το 1980 η γενετικά τροποποιημένη, συνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη, όπως τη γνωρίζουμε σήμερα, παρήχθη χρησιμοποιώντας το βακτήριο E. coli, με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA από τον Arthur Riggs και τον Keiichi Itakura.<sup>7</sup>

Η ινσουλίνη, είχε χρησιμοποιηθεί και με αρνητικό τρόπο επίσης, κατά τη διάρκεια της ιστορίας της. Πιο συγκεκριμένα, είχε δοκιμαστεί ως ψυχιατρική θεραπεία, κυρίως σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Δόθηκε πρώτη φορά το 1927, από τον Αυστριακό-Αμερικανό ψυχίατρο Manfred Sakel τις δεκαετίες του 1940 και του 1950 και ήταν γνωστή ως θεραπεία σοκ, κατά την οποία εγχύονταν υψηλές δόσεις ινσουλίνης, ώστε να προκληθεί κώμα στον ασθενή, καθώς πιστευόταν ότι αυτή η επαναλαμβανόμενη θεραπεία, παρείχε βελτίωση στα ψυχιατρικά συμπτώματα.<sup>8</sup> Το 2022, είχαν συμπληρωθεί 100 χρόνια, από τότε που η επαναστατική αυτή θεραπεία, έγινε ευρέως διαθέσιμη για ανθρώπινη χρήση, έχοντας σώσει έκτοτε, αμέτρητες ζωές (εικόνα 1).



Εικόνα 1. 100 χρόνια πορείας της ινσουλίνης

## Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2, προτείνονται τα αντιδιαβητικά δισκία με ή χωρίς ενέσιμη ινσουλίνη.<sup>9</sup> Για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 1, με τον οποίο θα ασχοληθούμε εκτενώς στην παρούσα εργασία, υπάρχουν οι εξής θεραπευτικές επιλογές: η ενέσιμη ινσουλίνη, συνήθως με τη μορφή εντατικής ινσουλινοθεραπείας, είτε με σχήμα πολλαπλών ημερησίων ενέσεων ινσουλίνης π.χ. 1-2 ενέσεις βασικής και bolus (απευθείας) χορήγησης γευματικής ινσουλίνης πριν από τα κύρια γεύματα (ΠΗΕΙ), είτε με σχήμα ινσουλίνης συνεχούς υποδόριας έγχυσης ή αλλιώς αντλία (ΙΣΥΕ).<sup>10</sup> Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, η διάγνωση του διαβήτη μπορεί να τεθεί, έπειτα από μια τυχαία μέτρηση γλυκόζης αίματος με τιμές  $\geq 200$  mg/dL, σε άτομο το οποίο, θα εμφανίζει τα τυπικά συμπτώματα της νόσου, καθώς και σε τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dL, σε δύο ή περισσότερες ξεχωριστές μετρήσεις. Ακόμη, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), είναι ένας δείκτης, ο οποίος αντικατοπτρίζει ουσιαστικά το μέσο όρο της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα μέσα στο τελευταίο τρίμηνο· και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της πορείας του ασθενή και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, έχοντας ως στόχο τιμές HbA1c  $< 7\%$ .<sup>11</sup>

## Συσκευές για τη ρύθμιση του διαβήτη

Εφόσον, ο ιατρός ταξινομήσει το διαβήτη σε τύπου 1 ή τύπου 2, στη συνέχεια θα προχωρήσει στην ενδεικνυόμενη θεραπεία, καθώς και σε οδηγίες προς τον ασθενή, σχετικά με το χειρισμό της νόσου του. Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής θα πρέπει να μετράει το σάκχαρό του τακτικά, πριν και μετά από τα γεύματά του, ενδιαμέσως, αλλά και γενικότερα, οποιαδήποτε στιγμή κρίνει ότι είναι απαραίτητο αυτό, με σκοπό να ελέγξει εάν έχει υψηλό ή χαμηλό σάκχαρο στο αίμα του. Αρχικά, θα πρέπει να δοθεί στον ασθενή ένα σύστημα αυτοελέγχου γλυκόζης αίματος ή αλλιώς μετρητής σακχάρου, μαζί με ένα στυλό τρυπήματος δακτύλου (εικόνα 2). Τρυπώντας το δάκτυλό του με το στυλό και τοποθετώντας μία σταγόνα αίματος, στην ταινία μέτρησης, η οποία έχει τοποθετήσει στην άκρη του μετρητή, μπορεί να προσδιορίσει την τιμή της γλυκόζης του. Πρόκειται για μια μέθοδο, γρήγορη, ασφαλή, συνεχώς διαθέσιμη και σαφώς λιγότερο επώδυνη από την κλασική αιμοληψία για τη λήψη αίματος. Δεν παύει, παρ' όλα αυτά, να αποτελεί μια επεμβατική πράξη, για την οποία πρέπει επιπλέον, ο ασθενής να μεριμνεί και να μη λησμονεί, κάνοντας μία διακοπή,

από οποιαδήποτε δραστηριότητα εμπλέκεται τη δεδομένη χρονική στιγμή, ώστε να κάνει τη μέτρηση. Έπειτα, ανάλογα με το αποτέλεσμα της γλυκόζης, θα προχωρήσει και στην αντίστοιχη έγχυση ινσουλίνης ή στην κατανάλωση υδατανθράκων. Όλα αυτά (μετρητής, ταινίες μέτρησης, σκαρφιστήρες, βελόνες φυσιγοσυρίγγων, στυλό), ονομάζονται αναλώσιμα υλικά σακχαρώδη διαβήτη και χορηγούνται δωρεάν, κάθε μήνα από το ασφαλιστικό ταμείο του ασθενούς.



Εικόνα 2. Συσκευή μέτρησης σακχάρου: <https://www.accu-chek.com/products/meters/guide-me>

### Εξέλιξη των συσκευών χορήγησης ινσουλίνης και ρύθμισης του διαβήτη

Τα συστήματα αυτοελέγχου της γλυκόζης (μετρητές), τα οποία είναι η επόμενη σημαντική ανακάλυψη μετά την ινσουλίνη, κάνουν την εμφάνισή τους, από το 1963. Ο Ernie Adams εφηύρε το Dextrostix, μια χάρτινη λωρίδα, η οποία αποκτούσε μπλε χρώμα με ένταση ανάλογη, της συγκέντρωσης της γλυκόζης, στο αίμα του ασθενούς και θεωρητικά κυμαινόταν μεταξύ 10mg/dL έως 400mg/dL.<sup>12</sup> Έπειτα, συγκρινόταν, προσεγγιστικά με ένα χρωματικό διάγραμμα, ώστε να διαβαστεί το αποτέλεσμα. Γενικά, δε θεωρούνταν όμως, τόσο αξιόπιστη μέθοδο από έμπειρους ιατρούς. Στη συνέχεια, το 1970, ο Anton H. Clemens ήταν ο εφευρέτης του πρώτου μετρητή του

Ames Reflectance Meter (ARM), ο οποίος θα ανίχνευε το ανακλώμενο φως από ένα Dextrostix και προοριζόταν για χρήση στα ιατρεία (εικόνα 3). Ο Richard K. Bernstein, ήταν ο πρώτος ασθενής, που μέτρησε τη γλυκόζη του αίματός του με τον ARM. Τα ιατρικά περιοδικά της εποχής, αρνήθηκαν να δημοσιεύσουν αυτή την ανακάλυψη, έτσι ο Bernstein για να αναδείξει την καινοτομία της μεθόδου στον ιατρικό κόσμο, προχώρησε σε σπουδές στην Ιατρική Σχολή, την οποία και ολοκλήρωσε σε ηλικία 45 ετών.<sup>13</sup>



Εικόνα 3. Ames Reflectance Meter

Ως προς τον τρόπο χορήγησης της ινσουλίνης, οι πρώτες σύριγγες που υπήρξαν ήταν βαριές, είχαν έμβολα και βελόνες μεγάλης οπής. Οι επαναχρησιμοποιούμενες βελόνες που έφεραν, έπρεπε να αποστειρωθούν με βρασμό, για να εξασφαλιστεί αποτελεσματική τους επαναχρησιμοποίηση. Η πρώτη εξειδικευμένη σύριγγα για ένεση ινσουλίνης, κατασκευάστηκε από την Becton Dickinson (BD), το 1924.<sup>14</sup> Η Novo Nordisk κυκλοφόρησε την πρώτη της σύριγγα ινσουλίνης, τη «Novo Syringe», το 1925.<sup>15</sup> Στα μέσα της δεκαετίας του 1960, στην αγορά ήταν διαθέσιμες πλαστικές σύριγγες μιας χρήσης από πολυάριθμους πωλητές, αυτές οι σύριγγες μείωσαν τον πόνο και τη συχνότητα των λοιμώξεων που σχετίζονταν με τη βελόνα.<sup>16</sup> Το 1970, η BD κατασκεύασε την πρώτη μονοκόμματη σύριγγα ινσουλίνης με ενσωματωμένη βελόνα. Αργότερα, άρχισαν να

χρησιμοποιούνται πλαστικές σύριγγες ινσουλίνης U-100 με μονάδες, που σημειώνονται στο κάτω μέρος της σύριγγας. Το 2012 παρουσιάζεται από τη BD το νέο είδος σύριγγας, η BD Veo, με βελόνα μήκους μόλις 6 χιλιοστών. Η σύριγγα αυτή προκαλούσε πολύ λιγότερο πόνο και χρειαζόταν λιγότερη πίεση το έμβολό της, διευκολύνοντας έτσι τη ροή μεγαλύτερων δόσεων ινσουλίνης. Τα νοσοκομεία σήμερα προτιμούν αυτού του είδους τις σύριγγες, γιατί έτσι αποφεύγεται το ενδεχόμενο να γίνει η ένεση στον μύ (εικόνα 4).<sup>17</sup> Λίγα χρόνια αργότερα, το 2016, ο FDA ενέκρινε νέα σύριγγα, που σχεδιάστηκε πάλι από την BD, για την βελτίωση χορήγησης ινσουλίνης από τα φιαλίδια U-500, διορθώνοντας έτσι σφάλματα ακρίβειας που υπήρχαν στη δοσολογία με σύριγγα ινσουλίνης U-100.<sup>18</sup>



Εικόνα 4. Σύριγγα ινσουλίνης BD Veo: <https://www.bd.com/en-us/products-and-solutions/products/product-families/bd-veo-insulin-syringes-with-bd-ultra-fine-6mm-x-31g-needle>

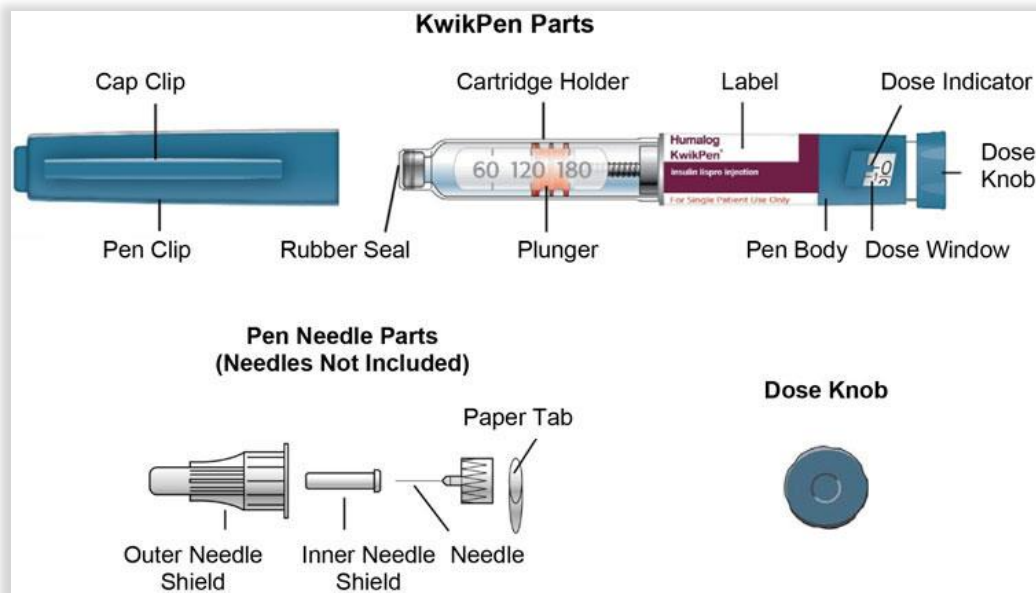
Η εισαγωγή των πενών ινσουλίνης που ακολούθησε, αντιπροσώπευε ένα ορόσημο στη χορήγηση του φαρμάκου. Η πρώτη πένα ινσουλίνης, το NovoPen (εικόνα 5), κυκλοφόρησε από τη Novo Nordisk το 1985.<sup>19</sup> Γενικά, οι πένες προσφέρουν ευκολότερη, ακριβέστερη και πιο ευέλικτη παροχή ινσουλίνης, σε σχέση με τις σύριγγες, και είναι βέβαια διακριτικές. Παραπέμπουν λιγότερο σε νοσοκομειακό περιβάλλον ως αντικείμενα, γεγονός που οδηγεί σε ευρύτερη αποδοχή τους από τους χρήστες και συνδυαστικά με το ότι δεν προκαλούν πόνο, συμβάλλουν περισσότερο στη βελτίωση της τήρησης της θεραπείας.<sup>20</sup> Η πρώτη γενιά πενών ήταν διαθέσιμη στην κυκλοφορία τη δεκαετία του 1990, με πιο δημοφιλείς τις πένες NovoPen, AllStar (Sanofi) και από



την κατηγορία των προγεμισμένων πενών FlexPen, FlexTouch (Novo Nordisk), Humalog Pen, ενώ οι Kwikpen (Eli Lilly) (εικόνα 6) και SoloSTAR (Sanofi), κυκλοφόρησαν στην αγορά το 2007 και 2008, αντίστοιχα.<sup>21</sup>



Εικόνα 5. Novo Syringe 1925 και NovoPen 1985.



Εικόνα 6. HUMALOG KwikPen® Copyright © 2007, 2020, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

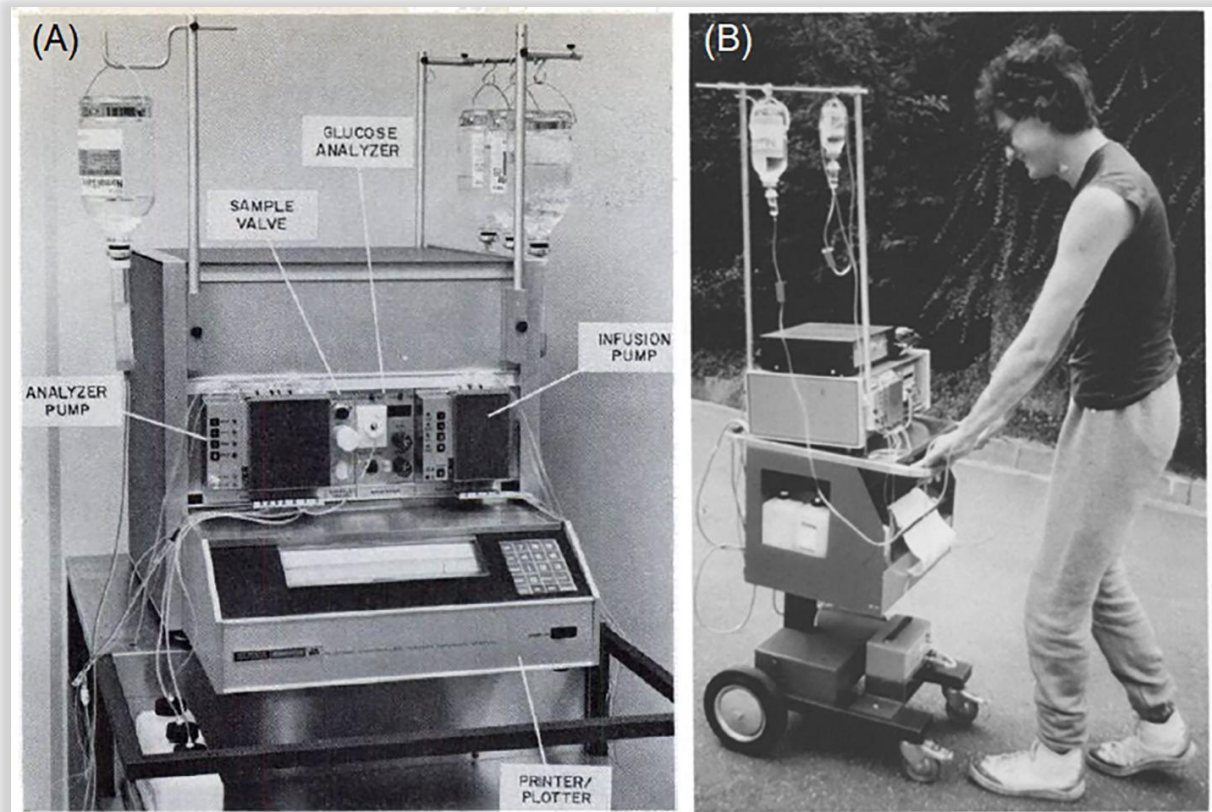
Αναφορικά με τις συσκευές συνεχόμενης έγχυσης ινσουλίνης ή αντλίες, αυτές αποτελούν βασικές μεθόδους ρύθμισης του σακχάρου. Εισήχθησαν στη θεραπεία του διαβήτη, τη δεκαετία του 1970, αρχικά ως μια ερευνητική διαδικασία, αλλά σύντομα έγιναν γνωστές για τα οφέλη, τα οποία προσφέρουν.<sup>22</sup> Πιο συγκεκριμένα, το 1963, ο Dr Arnold Kadish, σχεδίασε την πρώτη αντλία (εικόνα 7), η οποία ήταν σε μέγεθος σακιδίου, ενώ ακολούθησε το 1974 ο Dr. Ernst Friedrich Pfeiffer αναπτύσσοντας την Biostator (εικόνα 8), μία παρά την κλίνη του ασθενούς, εξίσου μεγάλη σε μέγεθος αντλία. Μπορούσε να εγχύει ινσουλίνη και δεξτρόζη, ενώ έκανε και συνεχή καταγραφή της γλυκόζης του αίματος.<sup>23</sup> Οι αντλίες σήμερα, έχουν μέγεθος τσέπης και εξελίσσονται συνεχώς, ενώ έχουν τη δυνατότητα να συνεργάζονται με συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS), για τα οποία θα αναφερθούμε πιο ειδικά παρακάτω.

Στην περίπτωση συνδυασμού των δύο συσκευών, κάνουμε λόγο για κλειστό κύκλωμα ινσουλίνης ή αλλιώς “τεχνητό πάγκρεας”, όπως ονομάζεται. Η λειτουργία των αισθητήρων είναι να μετρούν συνεχώς το σάκχαρο, και να αποστέλλουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων στην οθόνη της αντλίας. Το βασικότερο πλεονέκτημα των αντλιών, είναι ότι προσφέρουν καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου, με λιγότερες υπογλυκαιμίες, καθώς μιμούνται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, το φυσιολογικό τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας.<sup>24</sup> Προσαρμοζόμενες καθώς είναι στο δέρμα, εγχύουν συνεχώς στον υποδόριο ιστό ταχείας δράσης ινσουλίνη, σε ποσότητα, την οποία έχει προγραμματίσει ο ασθενής, παρέχοντας έτσι μια ανεξαρτησία αναφορικά με τη διαδικασία του να κάνει ο ίδιος τις ενέσεις που απαιτούνται για τη ρύθμιση των σακχάρων, μεταξύ ημερήσιων γευμάτων ή για παράδειγμα όταν ασκείται, με αποτέλεσμα να απολαμβάνει μια ευελιξία ως προς τη διαχείριση της καθημερινότητάς του. Επιπλέον, θετικά συμβάλλει η χρησιμοποίηση ενός μόνο σημείου έγχυσης της ινσουλίνης, η ακρίβεια στην ποσότητα έγχυσης, καθώς και η διακριτικότητα της συσκευής. Ως αρνητικό, θα μπορούσε να θεωρηθεί το γεγονός ότι φορώντας τη συσκευή, ο ασθενής δεν μπορεί να συμμετάσχει σε δραστηριότητες, οι οποίες θα της προκαλέσουν βλάβη, όπως φερειπείν σε μαχητικά αθλήματα ή στον υγρό στίβο. Ή ακόμη και το κόστος της αντλίας, εάν αυτή, δεν καλύπτεται από τον ασφαλιστικό φορέα του ασθενούς. Όπως θα δούμε και στη συνέχεια, πολλές μελέτες αναδεικνύουν το όφελος των αντλιών στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, και δευτερευόντως στη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>25,26</sup>





Εικόνα 7. Dr Arnold Kadish



Εικόνα 8. Αντλία Biostat

## Νέες τεχνολογίες στη διαχείριση του διαβήτη

Την τελευταία δεκαετία, υπήρξε μια ταχεία εξέλιξη στις τεχνολογίες που αφορούν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επέκταση της μακροζωίας των ατόμων με διαβήτη. Πιο αναλυτικά, αυτή τη στιγμή στη χώρα μας κυκλοφορούν 3 μοντέλα αντλιών η Medtronic (εικόνα 9), η Dana RS και η Accu-Chek. Η αντλία της Medtronic Minimed 780G, έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) στις 21 Απριλίου 2023, για χρήση σε άτομα ηλικίας 7 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Είναι ένα υβριδικό σύστημα κλειστού βρόχου, δηλαδή επιτρέπει την επικοινωνία της αντλίας με έναν καταγραφέα γλυκόζης (CGM), συνεχόμενα. Εν προκειμένω, με τον Medtronic's Guardian 4. Προκειμένου τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα να παραμείνουν εντός στόχου, ο αλγόριθμος του Guardian υπολογίζει την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης που απαιτείται και την προωθεί αυτόματα στο σώμα του χρήστη. Η συσκευή έχει μία νέα τεχνολογία ανίχνευσης γευμάτων που ρυθμίζει αυτόματα τη βασική ινσουλίνη, κάθε 5 λεπτά όπως απαιτείται, υπάρχει δυνατότητα ρύθμισης στόχου γλυκόζης στο αίμα έως και 100 mg/dL, ο βασικός ρυθμός έγχυσης είναι 0 έως 35 μονάδες/ώρα και το patch έγχυσης μπορεί να διατηρηθεί στο σώμα έως και 7 ημέρες. Επιπλέον, παρέχεται η δυνατότητα αναστολής έγχυσης ινσουλίνης, όταν ο αισθητήρας εντοπίζει χαμηλότερη γλυκόζη από τα προκαθορισμένα όρια και κατά τη χειροκίνητη λειτουργία, και τέλος ο αισθητήρας δεν απαιτεί τρυπήματα με το δάχτυλο στην αυτόματη λειτουργία.<sup>27</sup>



Εικόνα 9. Medtronic Minimed 780G

Η αντλία Dana RS από την Sooil Development, έχει λάβει έγκριση για χρήση από άτομα ηλικίας 7 ετών και άνω και είναι ανοιχτού βρόχου, δεν προσαρμόζει δηλαδή αυτόματα τη βασική ινσουλίνη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με ένα CGM, αλλά πρέπει να εισαχθούν τα αποτελέσματα του καταγραφέα χειροκίνητα στην αντλία. Η Dana (εικόνα 10), έχει την επιλογή τηλεχειρισμού από Smartphone, είναι μικρή και ελαφριά, προτείνει τη δόση ινσουλίνης που πρέπει να χορηγηθεί, υπολογίζοντας την πρόσληψη υδατανθράκων, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, αλλά και την ενεργή ινσουλίνη που έχει ο ασθενής τη δεδομένη χρονική στιγμή, έτσι ώστε να βρίσκεται πάντα εντός των τιμών που έχει θέσει ως στόχο. Παρέχει ελάχιστο ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης 0,04 μονάδες/ώρα και αύξηση βασικού ρυθμού 0,1 μονάδες/ώρα ή 0,01 μονάδες/ώρα, καθώς και μία ακόμη σημαντική λειτουργία της είναι ότι ανιχνεύει έμφραξη, μόλις από τις 2 μη χορηγούμενες μονάδες, γεγονός που την καθιστά κατάλληλη τόσο για μικρά παιδιά, όσο και για ενήλικες μεγαλύτερου σωματικού βάρους.<sup>28</sup>



Εικόνα 10. Αντλία Dana RS

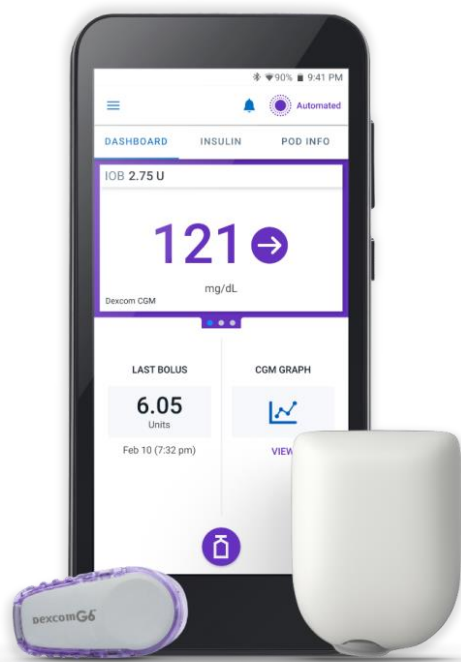
Η αντλία Accu-Chek Spirit της Roche (εικόνα 11), είναι η πρώτη αντλία με προγεμισμένη κασέτα που μπορεί να λειτουργήσει σε υβριδικό σύστημα κλειστού βρόχου, όπως ανακοινώθηκε από την εταιρεία το 2021. Διακριτική, με ασύρματη επικοινωνία Bluetooth και οθόνη αφής, παρέχει ασφαλή έγχυση δόσης μεταγευματικής ινσουλίνης. Ακόμη παρέχει ειδοποιήσεις για εμφράξεις χορήγησης, για χαμηλή ποσότητα αποθέματος ινσουλίνης εντός της κασέτας, για χαμηλή μπαταρία μετρητή, για μετρήσεις τιμών σακχάρου εκτός εύρους και αναφορικά με το βασικό ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης παρέχει 0,02 έως 25 μονάδες την ώρα.<sup>29</sup>



Εικόνα 11. Αντλία Accu-Chek Spirit

Ένα ακόμη υβριδικό αυτοματοποιημένο μοντέλο αντλίας, κλειστού βρόχου είναι το σύστημα Omnipod 5 (εικόνα 12), της εταιρείας Insulet, το οποίο έχει πάρει έγκριση από τον FDA για άτομα ηλικίας 6 ετών και άνω με διαβήτη τύπου 1 και είναι διαθέσιμο μέχρι στιγμής, μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Αυτή η αντλία επικοινωνεί με τον καταγραφέα Dexcom G6, ενώ σύντομα θα μπορεί να επικοινωνεί και με τον Dexcom G7. Αποτελείται από ένα φορητό και αδιάβροχο Pod που παρέχει έως και για 72 ώρες συνεχόμενη χορήγηση ινσουλίνης, σε συνδυασμό με τον Προσωπικό Διαχειριστή Διαβήτη (Omnipod DASH), ο οποίος είναι μια συσκευή με οθόνη αφής που συνδέεται μέσω Bluetooth με το Pod. Κάθε πέντε λεπτά, το σύστημα λαμβάνει μια ένδειξη και τη συγκρίνει με προηγούμενες μετρήσεις για να διατηρήσει ή να προσαρμόσει την παροχή

ινσουλίνης ή μπορεί να παύσει και εντελώς τη χορήγησης ινσουλίνης, εάν αυτό είναι απαραίτητο. Δεν απαιτεί test γλυκόζης αίματος με το κλασικό τρύπημα του δαχτύλου, είναι συμβατό με πολλά smartphone και τέλος, είναι αδιάβροχο και μπορεί να παραμείνει εντός του νερού για διάστημα έως 60 λεπτά.<sup>30</sup>



Εικόνα 12. Αντλία Omnipod 5

### Αλγόριθμος μηχανικής μάθησης για κλειστό σύστημα χορήγησης ινσουλίνης

Η τελευταία ίσως πιο εντυπωσιακή τεχνολογία στον τομέα των αντλιών, η οποία είναι έτοιμη για αδειοδότηση, έρχεται από την Mosquera-Lopez C et al., μόλις το 2023, όπου παρουσίασε ένα αλγόριθμο μηχανικής μάθησης για κλειστό σύστημα χορήγησης ινσουλίνης (τεχνητό πάγκρεας), το οποίο περιλαμβάνει την αυτοματοποιημένη ανίχνευση γεύματος και επιπλέον εκτίμηση της περιεκτικότητας αυτού, σε υδατάνθρακες. Χρησιμοποιεί έναν αλγόριθμο πρόβλεψης υβριδικού μοντέλου (Model Predictive Control, MPC) και το σύστημα RAP, Robust Artificial Pancreas. Το μοντέλο πρόβλεψης ελέγχου (MPC) με τη μηχανική μάθηση, υπολογίζει και προβλέπει ενέργειες, επιλύοντας ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης σε πραγματικό χρόνο.<sup>31</sup> Το σύστημα RAP



περιλαμβάνει ένα μοντέλο νευρωνικού δικτύου, για την αυτόματη ανίχνευση γευμάτων και την παροχή της συνιστώμενης δόσης ινσουλίνης. Ειδικότερα, στην εν λόγω μελέτη, συμμετείχαν 15 ενήλικες, ηλικίας 18-65 ετών, κατά το διάστημα από Δεκέμβριο του 2021, έως και Μάρτιο του 2022. Τα αποτελέσματα της μελέτης, δείχνουν ότι εάν ένα γεύμα ανιχνευθεί με ακρίβεια εντός 25-30 λεπτών από τη λήψη του και χορηγηθεί η ποσότητα της απαιτούμενης γευματικής ινσουλίνης, ο χρόνος στην υπεργλυκαιμία μπορεί να μειωθεί σημαντικά, ενώ δεν υπάρχει σημαντικός αυξημένος κίνδυνος μεταγευματικής υπογλυκαιμίας. Η καθυστερημένη ανίχνευση είναι συνέπεια καθυστέρησης στην απορρόφηση των υδατανθράκων, εξαρτάται δηλαδή, από τη σύνθεση του γεύματος. Επιπλέον, ο αλγόριθμος που ανιχνεύει το γεύμα είχε ευαισθησία 83.3%, ποσοστό λάθους 16.6% και μέσο χρόνο ανίχνευσης 25.9 λεπτά. Τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν και μέσω προσομοίωσης σε υπολογιστή (in silico). Η τεχνολογία αυτή είναι συμβατή και για χρήση σε Smartphone και Cloud υπολογιστικά συστήματα, έχει δηλαδή ένα ευρύ φάσμα προσβασιμότητας, και τέλος είχε ακρίβεια και σε περιπτώσεις με ασθενείς χωρίς διαβήτη, οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί απλά για οδηγίες διατροφικής καθοδήγησης.<sup>32</sup>

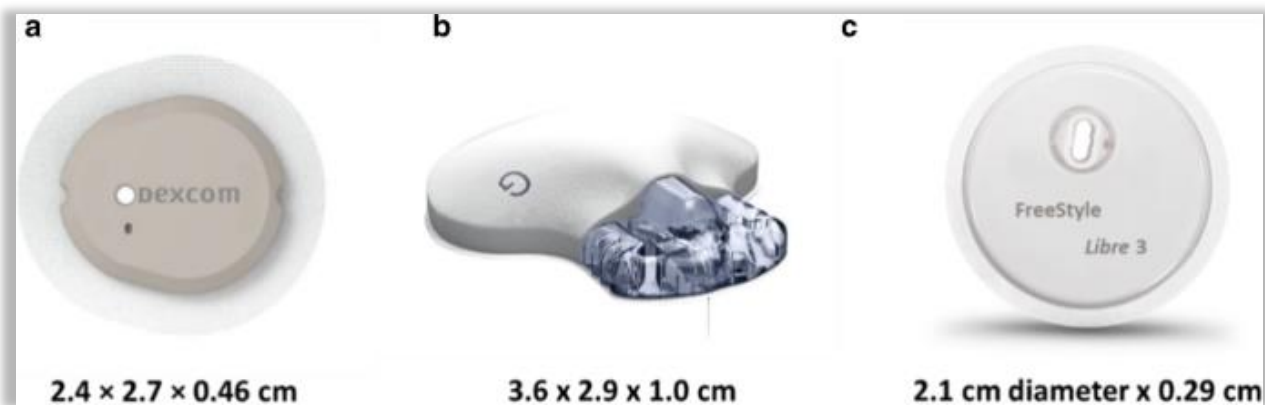
### Συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS)

Σημαντικό ρόλο στη σύγχρονη αναίμακτη αντιμετώπιση του διαβήτη, έχουν βεβαίως τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGMS). Ένας καταγραφέας, αποτελείται από τρία μέρη. Αρχικά, υπάρχει ένας μικροσκοπικός αισθητήρας, μιας χρήσης που μπορεί να εισαχθεί κάτω από το δέρμα, μαζί με ένα αυτοκόλλητο έμπλαστρο που τον βοηθά να παραμένει στη θέση του. Οι αισθητήρες CGM υπολογίζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο υποδόριο λίπος, τα οποία είναι παρόμοια με τα επίπεδα στο αίμα. Οι αισθητήρες πρέπει να αντικαθίστανται σε συγκεκριμένο διάστημα, συνήθως μεταξύ 7 και 14 ημερών. Ορισμένοι εμφυτεύσιμοι όμως, μπορούν να διατηρηθούν έως και 180 ημέρες. Το δεύτερο μέρος του καταγραφέα είναι ο πομπός. Ο πομπός στέλνει τις πληροφορίες, χωρίς τη χρήση καλωδίων, στο τρίτο μέρος, το οποίο είναι ένα πρόγραμμα λογισμικού που είναι αποθηκευμένο σε ένα smartphone, σε μια αντλία ινσουλίνης ή σε μια ξεχωριστή συσκευή που ονομάζεται δέκτης.<sup>33</sup>

Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα ενός καταγραφέα, είναι ότι προσφέρει ευελιξία ως προς τις μετρήσεις, καθώς απαιτεί λιγότερες χειροκίνητες μετρήσεις με τρυπήματα δακτύλων, εκτός από τη χειροκίνητη μέτρηση που απαιτείται για τη βαθμονόμησή του ή τον έλεγχο της λειτουργίας

του. Μπορεί να δείξει το τρέχον επίπεδο γλυκόζης και να προβλέψει την κατεύθυνση, προς την οποία αυτή κινείται. Επιπλέον, παρέχει ειδοποιήσεις όταν το επίπεδο γλυκόζης είναι πολύ χαμηλό ή πολύ υψηλό. Από τη συλλογή δεδομένων, αξιολογεί ο ασθενής το πως οι επιλογές του τρόπου ζωής του και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν τη γλυκόζη του, ενώ εάν συνδεθεί με μια αντλία ινσουλίνης, μπορεί να είναι σε θέση να διακόψει ή να ρυθμίσει την παροχή ινσουλίνης, ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στα αρνητικά θα μπορούσε να αναφερθεί το υψηλό κόστος της συσκευής, αν και πλέον στις περισσότερες περιπτώσεις καλύπτεται από τον ασφαλιστικό φορέα του ασθενούς. Άλλο ένα μειονέκτημα είναι ο πιθανός ήπιος ερεθισμός του δέρματος, στο σημείο όπου κολλάει το αυτοκόλλητο.<sup>34</sup>

Κύριοι εκπρόσωποι στην κατηγορία των καταγραφών είναι οι εταιρείες Dexcom, Abbott (Freestyle Libre), Medtronic (Guardian) (εικόνα 13). Οι καταγραφείς αυτοί, τοποθετούνται συνήθως στο πίσω μέρος του βραχίονα, με μια απλή συσκευή μιας χρήσης που ονομάζεται applicator. Όταν εφαρμόζεται ο αισθητήρας, μια λεπτή, εύκαμπτη και αποστειρωμένη ίνα εισάγεται 5 χιλιοστά κάτω από το δέρμα και συγκρατείται στη θέση της, με ένα μικρό αυτοκόλλητο επίθεμα.



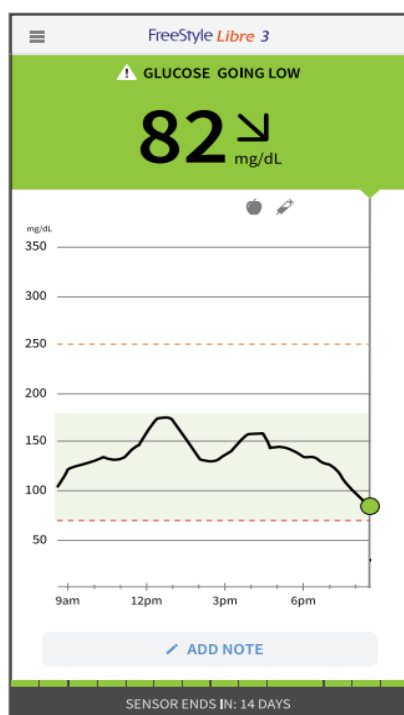
Εικόνα 13. Οπτική σύγκριση αισθητήρων CGM



Ένα από τα πολύ γνωστά μοντέλα, που κυκλοφορεί στην αγορά είναι το FreeStyle Libre, της Abbott. Το σύστημα FreeStyle Libre 3 (εικόνα 14), που είναι η τρίτη και πιο αναβαθμισμένη έκδοση της σειράς αυτής, αναβαθμίστηκε πρόσφατα, με την κυκλοφορία μια νέας έκδοσης της εφαρμογής FreeStyle LibreLink, η οποία εγκαθίσταται στο κινητό του χρήστη και αξιοποιεί τις νέες δυνατότητες του αισθητήρα. Οι νέες λειτουργίες που προσφέρει είναι: προαιρετικές ηχητικές ειδοποιήσεις/alarms για υψηλές και χαμηλές τιμές γλυκόζης, λαμβάνονται ενδείξεις γλυκόζης αυτόματα κάθε λεπτό, απευθείας στην οθόνη του κινητού και η σάρωση είναι προαιρετική. Σε περίπτωση διακοπής της σύνδεσης μέσω Bluetooth, μπορεί να γίνει σάρωση του αισθητήρα για ανάκτηση των δεδομένων και άμεση επανασύνδεση. Τα μέλη της οικογένειας μπορούν, εάν θέλουν, να έχουν πρόσβαση σε πραγματικό χρόνο στις τιμές γλυκόζης των ασθενών και να λαμβάνουν ηχητικές ειδοποιήσεις (εικόνα 15). Ακόμη, όπως αναφέρει η εταιρεία, ο νέος αισθητήρας μπορεί να διατηρηθεί στο σώμα έως και 14 μέρες, μπορεί να κρατήσει στη μνήμη του όλο το ιστορικό των μετρήσεων του ασθενή, προσφέροντας ακρίβεια και σιγουριά στις μετρήσεις. Δε χρειάζεται βαθμονόμηση με test γλυκόζης αίματος τρυπώντας το δάχτυλο, αντέχει για 30 λεπτά κάτω από το νερό και φυσικά μπορεί να σκαναριστεί πάνω από τα ρούχα.<sup>35</sup>



Εικόνα 14. Freestyle libre 3 applicator.



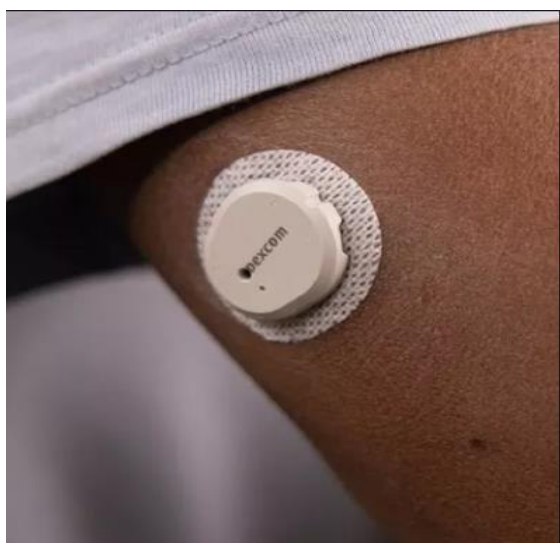
Εικόνα 15. Γράφημα των τιμών του σακχάρου και προειδοποίηση για χαμηλή τιμή.

Ο αισθητήρας Guardian 4 της Medtronic (εικόνα 16), ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης κάθε πέντε λεπτά, μπορεί να διατηρηθεί στο δέρμα έως 7 ημέρες και δε χρειάζεται βαθμονόμηση με test γλυκόζης αίματος τρυπώντας το δάχτυλο. Στον αισθητήρα προσαρμόζεται ένας πομπός, ο οποίος συνδέεται με το Smartphone μας χρησιμοποιώντας Bluetooth. Μπορεί να προβλέψει τη διακύμανση χαμηλής και υψηλής γλυκόζης και να στείλει ειδοποίηση, ενώ επείγουσα ειδοποίηση θα στείλει και σε περίπτωση που ανιχνεύσει πολύ χαμηλή γλυκόζη, επιπέδου 54 mg/dL και κάτω.<sup>36</sup>



Εικόνα 16. Αισθητήρας Medtronic Guardian 4

Στην παρούσα φάση το τελευταίο μοντέλο της Dexcom είναι το Dexcom G7 (εικόνα 17). Ο αισθητήρας αυτός, απευθύνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, τύπου 2 και διαβήτη κύησης. Ενδείκνυται για άτομα ηλικίας από 2 ετών και άνω και είναι 60% μικρότερος σε μέγεθος από το προηγούμενο μοντέλο. Αποστέλλει τιμές γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο στο Smartphone, χωρίς να απαιτεί σκανάρισμα, καθώς και ειδοποιήσεις 20 λεπτά πριν από την επερχόμενη υπογλυκαιμία. Μπορεί να διατηρηθεί στο δέρμα έως 10 ημέρες και δεν απαιτεί τρυπήματα δαχτύλου για βαθμονόμηση, ενώ είναι αδιάβροχος για έως και 2 μέτρα κάτω από το νερό. Η εταιρεία παρέχει ένα επιπλέον επίθεμα, το οποίο προσκολλάται πάνω από τον αισθητήρα, ώστε να βοηθά την προσκόλληση και τη σταθερότητά του στο σώμα.<sup>37</sup>



Εικόνα 17. Αισθητήρας Dexcom G7

Οι τρεις αυτοί αισθητήρες CGM, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και χωρίς τη συσκευή ανάγνωσης, με τη βοήθεια ενός smartphone (Android - iOS), εγκαθιστώντας σε αυτό την αντίστοιχη εφαρμογή και χρησιμοποιώντας τη λειτουργία του Bluetooth και του NFC. Πρόκειται για μια πολύ θετική εξέλιξη, καθώς έτσι πέφτει αρκετά το κόστος χρήσης, αλλά και γίνεται πολύ πιο εύκολη η καθημερινότητα του ασθενή, αφού έτσι δε χρειάζεται να έχει μαζί του άλλες συσκευές.

## Smartwatches: Οι καταγραφείς του μέλλοντος

Τον Οκτώβριο του 2021, μια πολύ ανατρεπτική καινοτομία έκανε την εμφάνισή της. Επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο Penn State δημοσίευσαν τα ευρήματά τους στο περιοδικό Biosensors and Bioelectronics, όπου περιέγραψαν πως είχαν δημιουργήσει έναν νανοαισθητήρα ευαίσθητο στη γλυκόζη και με υψηλή ηλεκτρική αγωγιμότητα, όπου θα μπορεί να ανιχνεύει τις συγκεντρώσεις της γλυκόζης στον ιδρώτα στην επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς. Τα επόμενα χρόνια, πολλές μη επεμβατικές συσκευές καταγραφής, ενδέχεται να διατεθούν στο εμπόριο.<sup>38</sup>

Το 2023 το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Καινοτομίας (EIC) χρηματοδότησε την εταιρεία Afon Technology με 2,4 εκατομμύρια ευρώ, προκειμένου να επιταχύνει την ανάπτυξη του πρότζεκτ της, το οποίο είναι η δημιουργία ενός αισθητήρα μέτρησης γλυκόζης στο αίμα, με ένα νέο επαναστατικό τρόπο.

Με την ανάπτυξη και την εξέλιξη των οπτικών αισθητήρων που υπήρχε κοντά στο 2010, ήρθε και η ιδέα για την παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης με αναίμακτο, μη επεμβατικό τρόπο, χρησιμοποιώντας οπτικούς αισθητήρες. Οι αισθητήρες αυτοί, χρησιμοποιούν το φως για τη λήψη σημάτων κάτω από το δέρμα.

Το πρότζεκτ της Afon αναφέρει ότι ο αισθητήρας γλυκόζης του αίματος ονομάζεται Glucowear (εικόνα 18), και είναι ένας αισθητήρας ραδιοσυχνότητας που τοποθετείται στην κάτω μεριά του Smartwatch και ακουμπάει στον καρπό. Το gizmo χρησιμοποιεί ραδιοσυχνότητες για να σκανάρει το δέρμα και να λάβει τιμές. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται άμεση παρακολούθηση τιμών γλυκόζης στο αίμα, χωρίς την καθυστέρηση που θα είχαν οι οπτικοί αισθητήρες.

Η εταιρεία δήλωσε ότι ελπίζει να διαθέσει τη συσκευή στην αγορά στις αρχές του 2024, κάτι που φαντάζει δύσκολο, δεδομένου των αυστηρών απαιτήσεων των ρυθμιστικών αρχών υγείας. Ακόμα δεν είναι γνωστό πότε και εάν θα πάρει έγκριση, για να κυκλοφορήσει το προϊόν της Afon στην αγορά και ο ιστότοπος της εταιρείας, δεν κάνει καμία αναφορά στη ρυθμιστική διαδικασία.

Μέχρι σήμερα, ο αισθητήρας της Afon έχει υποβληθεί σε τρεις γύρους δοκιμών στο Profil, ενός παγκοσμίου φήμης ερευνητικού κέντρου για το διαβήτη στη Γερμανία. Μια ακόμα δοκιμή πολλαπλών φάσεων της τεχνολογίας αυτής, διεξήχθη στο Joint Clinical Research Facility (JCRF) του Swansea University's Joint Clinical Research Facility (JCRF), το 2023. Θα υπάρξουν επίσης και άλλες δοκιμές, πριν η συσκευή κυκλοφορήσει στην αγορά το 2024.

Η εταιρεία συμμετείχε στην 83η Επιστημονική Συνεδρία που διοργάνωσε η ADA, όπου παρουσίασε το πρωτότυπο της οθόνης Glucowear (εικόνα 17), με θήκες μεταφοράς, συσκευασία και τη βάση φόρτισης.



Εικόνα 18. Glucowear smartwatch

Τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνολογίας, όπως αναφέρονται στον ιστότοπο της εταιρείας, είναι τα παρακάτω:

- Παρακολούθηση γλυκόζης στο αίμα σε πραγματικό χρόνο, με μη επεμβατικό και ανώδυνο τρόπο
- Δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης
- Ανίχνευση προδιαβήτη
- Επείγουσες ειδοποιήσεις high low τιμών
- Επικοινωνία μέσω Bluetooth με smartphone
- Συμβατότητα του αισθητήρα με λογισμικά iOS και Android μέσω εφαρμογής για smartphones
- Δεν χρειάζονται άλλα έξοδα

Ο χρήστης μπορεί να έχει συνεχώς εικόνα των μετρήσεών του μέσω της έξυπνης συσκευής που θα έχει επιλέξει να συνδέσει με τον αισθητήρα. Η Afon ισχυρίζεται ότι η μπαταρία του glucowear μπορεί να κρατήσει έως και 14 ημέρες.

Η προσπάθεια για τη διάθεση αυτής της μη επεμβατικής συσκευής παρακολούθησης γλυκόζης στο κοινό, βρίσκεται σε εξέλιξη.

Μία παρόμοια τεχνολογία δοκιμάζεται απο τη Monano, με ένα αντίστοιχο έξυπνο δαχτυλίδι. Εάν τελικώς το προϊόν της Afon καταφέρει να πάρει την έγκριση και κυκλοφορήσει, θα είναι και επισήμως μία τεράστια πρόοδος στον τομέα της μη επεμβατικής παρακολούθησης της γλυκόζης στο αίμα. Έτσι, όχι μόνο θα εξαλείψει την ανάγκη για τις συνηθισμένες εξετάσεις αίματος, αλλά θα παρέχει επίσης στους διαβητικούς ασθενείς ένα βολικό και ανώδυνο τρόπο παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης του αίματός τους.<sup>39</sup>

### Το μέλλον στη χορήγηση της ινσουλίνης

Η εισπνεόμενη ανθρώπινη ινσουλίνη (Afrezza, Valencia, California) (εικόνα 19), εγκρίθηκε το 2014 για ενήλικες με διαβήτη τύπου 1, ως εναλλακτική προσέγγιση της γευματικής ινσουλίνης. Η Afrezza έχει έναρξη δράσης μικρότερη από 15 λεπτά και μέση μέγιστη δράση 50 λεπτά σε ενήλικες. Οι ασθενείς, αναφέρουν ικανοποίηση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής με τη χρήση εισπνεόμενης ινσουλίνης, σε σύγκριση με την ενέσιμη ινσουλίνη, και ως συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση της, τον μη παραγωγικό βήχα.<sup>40</sup>



Εικόνα 19. Εισπνεόμενη ινσουλίνη Afrezza

Μια ακόμη πολλά υποσχόμενη τεχνολογία, είναι η ινσουλίνη Icodec. Μια υπερμακράς δράσης ινσουλίνη, η οποία βρίσκεται υπό έρευνα αυτή τη στιγμή και προορίζεται για χορήγηση στο διαβήτη τύπου 2, σε εβδομαδιαία συχνότητα. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι ρυθμίζει αποτελεσματικά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1C, όπως η ταχείας δράσης ινσουλίνη, που χορηγείται μια φορά την ημέρα, ωστόσο προέκυψε, σημαντική πρόκληση υπογλυκαιμίας με το Icodec.<sup>41</sup> Εκκρεμεί η έγκριση του φαρμάκου από τον FDA.<sup>42</sup>

Ένας άλλος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης, ο οποίος ερευνάται αυτή τη στιγμή, είναι η από του στόματος λήψη της. Αυτή η μέθοδος θα μπορούσε να προσομοιώσει τη φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης, γι' αυτό και ήταν πάντα μια από τις πιο ιδανικές επιλογές για τον τρόπο χορήγησής της. Το μόριο της ινσουλίνης, μετά τη λήψη απορροφάται μέσω του γαστρεντερικού συστήματος, εισέρχεται στην πυλαία φλέβα και οδηγείται απευθείας στο ήπαρ. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις στην από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης, όπως το ότι παρατηρείται μειωμένη σταθερότητα της ινσουλίνης στο στομάχι και μειωμένη απορρόφηση μέσω του εντέρου.<sup>43</sup> Ως αποτέλεσμα, μικρή μόνο ποσότητα ινσουλίνης εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία, καθιστώντας αναγκαία τη χορήγηση μεγάλων δόσεων. Οι προσπάθειες, συνεπώς για την παρασκευή του φαρμάκου, επικεντρώθηκαν στην προστασία της ινσουλίνης με ενσωμάτωσή της σε λιποσώματα, με τη βοήθεια της νανοτεχνολογίας.<sup>44,45</sup> Δύο πρότζεκτ έχουν, μέχρι στιγμής, εγκριθεί από τον FDA για την από του στόματος χορήγηση ινσουλίνης. Το πρώτο, που αναπτύχθηκε από την Oramed (ORMD-0801), το οποίο βρίσκεται στη φάση 2b των κλινικών δοκιμών (σε 300 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2) και πρόκειται ουσιαστικά, για μια κάψουλα ινσουλίνης με εντεροδιαλυτή επικάλυψη, μέσω της οποίας η ινσουλίνη αποδεσμεύεται στο λεπτό έντερο και όχι στο στομάχι και έτσι προστατεύεται από την αποικοδόμηση.<sup>46</sup> Και το δεύτερο είναι τα λιποσώματα HDV-I από την Diasome, τα οποία έχουν την ικανότητα της ηπατικής στόχευσης, είναι κατασκευασμένα από βιοτίνη-φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, ένα μόριο στόχευσης ηπατοκυττάρων. Η υπόθεση είναι ότι τα στοχευμένα λιποσώματα, θα μπορούσαν να προσομοιώσουν τη φυσιολογική οδό χορήγησης της ινσουλίνης.<sup>47</sup>

Το 2017, εισήχθησαν στο εμπόριο δύο νέα σκευάσματα ινσουλινών, διαφορετικής σύστασης, οι λεγόμενες υπερταχείας δράσης ινσουλίνες. Η ασπαρτική ινσουλίνη υπερταχείας δράσης (faster aspart insulin, FIASP) και η υπερταχείας δράσης ινσουλίνη lispro (ultra-rapid insulin lispro,

URLi). Στην FIASP, έχουν προστεθεί δύο νέα έκδοχα: η νιασιναμίδη ή βιταμίνη D3 και ένα αμινοξύ, η L-αργινίνη. Αυτές οι αλλαγές έχουν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη απορρόφηση του φαρμάκου, σε 4 λεπτά από τη χορήγηση, γεγονός το οποίο προσφέρει ευελιξία στο χρήστη και προσομοιάζει αρκετά, στη φυσιολογική λειτουργία του παγκρέατος. Η URLi, αποτελεί αποτέλεσμα της προσθήκης δύο νέων εκδόχων στην ήδη υπάρχουσα ινσουλίνη lispro. Του κιτρικού άλατος, το οποίο, οδηγεί σε αύξηση της αγγειακής διαπερατότητα κα της τρεπροστινίλης, η οποία προκαλεί τοπικά αγγειοδιαστολή. Οι ινσουλίνες αυτές, αναπτύχθηκαν, με σκοπό τη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2, καθώς και για τη χρήση τους σε αντλία, η οποία βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη.<sup>48,49</sup>

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί, αναφορικά με αυτές τις νέες ινσουλίνες, δίνουν πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ο Bode et al., σε πολυκεντρική διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, με τελικό καταληκτικό σημείο την αλλαγή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μετά από περίοδο θεραπείας 26 εβδομάδων με συμμετέχοντες ηλικιών από 1 έως 18 ετών, κατέγραψε σαφώς καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με την υπερταχείας ινσουλίνη, εν συγκρίσει με την ταχείας ασπартική ινσουλίνη και χωρίς κάποιο αναφερόμενο κίνδυνο.<sup>49</sup>

Η μελέτη GoBolus, διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της υπερταχείας ινσουλίνης, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, χρησιμοποιώντας συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης και και βρέθηκε ότι η ινσουλίνη αυτή, μείωσε τον χρόνο στην υπεργλυκαιμία χωρίς να επηρεάσει τον χρόνο στην υπογλυκαιμία. Οι συμμετέχοντες ήταν 243 ασθενείς, με μέση ηλικία τα 49,9 έτη. Η μέση γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη τους ήταν 8,1%. Την 24<sup>η</sup> εβδομάδα είχε μειωθεί κατά 0,19% χωρίς μέση αλλαγή στις δόσεις ινσουλίνης ή στην αναλογία βασικής ινσουλίνης/γευμάτων. Ο χρόνος στην υπεργλυκαιμία μειώθηκε από 49,1% σε 46,1%, ενώ δεν καταγράφηκε καμία αλλαγή για τον χρόνο στην υπογλυκαιμία. Η διάμεση μεταγευματική γλυκόζη βελτιώθηκε από 10,4 σε 10,1 mmol/L και 11,9 έως 11,0 mmol/L, αντίστοιχα.<sup>50</sup>

Παρόμοια καθησυχαστικά δεδομένα παρουσιάστηκαν και από μια μετα-ανάλυση του Dutta et al., με δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές 640 ασθενών. Οι μεν συμμετέχοντες λάμβαναν FIASP στο σκέλος παρέμβασης και οι δε εικονικό φάρμακο/ινσουλίνη σύγκρισης στο σκέλος ελέγχου. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση στις αλλαγές της γλυκόζης μία



και δύο ώρες μετά το γεύμα και δευτερεύον καταληκτικό σημείο η αξιολόγηση της διάρκειας χρόνου με γλυκόζη αίματος < 3,9 mmol/L (70 mg/dL δηλαδή υπογλυκαιμία), οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Και φάνηκε ότι η χρήση FIAsp στην αντλία ινσουλίνης, συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της μεταγευματικής ινσουλίνης, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, η διάρκεια χρόνου στην υποκλυκαιμία ήταν μικρότερη στη FIAsp ομάδα, ενώ η συνολική ημερήσια απαίτηση σε δόση ινσουλίνης ήταν οριακά υψηλότερη στη FIAsp ομάδα, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Η ολική υπογλυκαιμία και τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν συγκρίσιμα και στις δύο ομάδες ινσουλίνης και σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η αντίδραση στο σημείο έγχυσης και οι αποφράξεις δεν διέφεραν μεταξύ των δύο σχημάτων. Οι συγγραφείς, καταλήγουν στο ότι τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, τα οποία ελέγχθηκαν, μεταφράζονται στην πραγματικότητα σε σημαντικά κλινικά οφέλη, όταν η ινσουλίνη FIAsp χρησιμοποιείται στην αντλία ινσουλίνης.<sup>51</sup>

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική διακύμανση, ελέγχθηκε και στην υπερταχείας δράσης ινσουλίνη lispro (ultra-rapid insulin lispro, URLi). Η URLi, έδειξε επιταχυνόμενη απορρόφηση και μεγαλύτερη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης, σε διαφορετικούς χρόνους από το γεύμα, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ταχείας lispro και ήταν αποτελεσματική σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.<sup>52</sup>

### Ποιότητα ζωής στο διαβήτη τύπου 1

Οι πρώτες αναφορές για την ποιότητα ζωής έγιναν από τον Πλάτωνα, στις οποίες περιγράφει ότι ο Σωκράτης μιλούσε για την ποιότητα ζωής, συγκρίνοντάς την με την ποσότητα. Ο Αριστοτέλης, αργότερα με τη λέξη (ευδαιμονία = ευτυχία, ευημερία, «άνθιση του ανθρώπου»), προσπαθούσε να περιγράψει την έννοια της ολοκλήρωσης και της αυτάρκειας, όπου μια έκφρασή της ήταν και η πραγματοποίηση του καλού τρόπου ζωής, διαμέσου της ευχαρίστησης, της διασκέδασης και της ενασχόλησης με την πολιτική και την έρευνα. Θεωρεί ότι η ευδαιμονία είναι το σημαντικότερο αγαθό για τον άνθρωπο και ότι όλα τα υπόλοιπα αγαθά, σκοπό έχουν να οδηγήσουν τον άνθρωπο στην πραγμάτωση αυτής.<sup>53</sup>



Εικόνα 20. Η ζωή με το σακχαρώδη διαβήτη

Η ποιότητα ζωής είναι μια πολυδιάστατη έννοια, ταυτόχρονα ευρεία καθώς και υποκειμενική. Σήμερα, η ποιότητα ζωής, όπως ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), είναι η αντίληψη του ατόμου για τη θέση του στη ζωή και στην κοινωνία, ιδωμένη μέσα από το πλαίσιο του αξιακού του συστήματος και σε συνάρτηση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του. Μια έννοια, η οποία εμπεριέχει πολλές σημαντικές συνιστώσες της υγείας, για αυτό και έχει γίνει βασικός στόχος της σύγχρονης υγειονομικής περίθαλψης.<sup>54</sup> Περαιτέρω, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, εστιάζει στο πως η υγεία, επηρεάζει την ικανότητα ενός ατόμου να διαβιώ με πληρότητα τη ζωή του.<sup>55</sup> Εύλογα, μπορεί να εξάγει κανείς το συμπέρασμα, ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν ένα χρόνιο πρόβλημα υγείας, μπορεί να βιώνουν συναισθήματα απομόνωσης, κόπωσης, θυμού και θλίψης, όπου αυτά με τη σειρά τους να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους, καθότι βρίσκονται καθημερινά αντιμέτωποι με τις προεκτάσεις της διαχείρισης της νόσου τους, όπου αυτές μπορεί να είναι: δυνητικές επιπλοκές, εξετάσεις, θεραπείες, προσπάθειες διατήρησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής, άσκηση, επικουρικές νέες τεχνολογίες, αποχή από δραστηριότητες κ.ά.

## Η συνεισφορά της αντλίας στην υγεία των ασθενών

Η αντλία μέσω της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης, υποκαθιστά την ανάγκη για συχνές ενέσεις από τον ασθενή, ή αλλιώς για το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, όπως προελέχθηκε. Οι δόσεις αυτές είναι ακριβείς και έχουν προσαρμοστεί στις ανάγκες του. Το τελικό ζητούμενο, λοιπόν, για μια καλή ρύθμιση του διαβήτη είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε ένα υγιές εύρος, ώστε αυτό να συμβάλλει στην αποτροπή των επιπλοκών που προκαλούνται από τη νόσο· και έχοντας επιτύχει αυτό επαρκώς, αναμένεται συνακόλουθα να βελτιωθεί και η ποιότητα ζωής του ασθενούς. Αρχικά, πρέπει να αναφερθούμε στο προφίλ του ασθενούς, ο οποίος έχει ένδειξη να λάβει μία αντλία. Ένας υποψήφιος λήπτης της αντλίας λοιπόν, θα είναι κάποιος, ο οποίος δυσκολεύεται στη διαχείριση των τιμών του σακχάρου του, που ενδεχομένως έχει συχνά υπογλυκαιμίες ειδικότερα τη νύχτα ή δεν τις αντιλαμβάνεται ή έχει συχνές υπεργλυκαιμίες ή μπορεί ακόμη λόγω δραστηριοτήτων στην καθημερινότητα του, να αναζητά μια ευελιξία ως προς τη ρύθμιση του σακχάρου, ενώ τέλος μπορεί απλά να έχει φοβία ως προς τις βελόνες.

Όπως προκύπτει από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, το ερώτημα για το εάν οι νέες τεχνολογίες, έχουν συμβάλλει θετικά στη βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής, των διαβητικών ασθενών έχει διερευνηθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό.

Σε γενικές γραμμές οι έρευνες στην πλειονότητά τους, καταλήγουν στο ότι βελτιώνεται η ποιότητα ζωής των ασθενών και επιτυγχάνεται νορμογλυκαιμία, όταν χρησιμοποιείται η αντλία σε σχέση με το να λαμβάνεται η ινσουλίνη, με σχήμα πολλαπλών ενέσεων μέσα στη μέρα.<sup>56-63</sup>

Πρέπει επίσης, να ειπωθεί ότι οι αντλίες μελετώνται σε ένα πλαίσιο χρηστών, το οποίο ολοένα και αυξάνεται. Στις ΗΠΑ μέχρι το 1990 χρησιμοποιούσαν αντλία περίπου 7.000 ασθενείς. Ο αριθμός τους μέχρι το 2000 είχε φτάσει τους 100.000 ενώ σήμερα υπάρχουν πάνω από 350.000 ασθενείς που κάνουν χρήση αντλίας. Η πλειοψηφία των χρηστών αντλιών ινσουλίνης, έχει διαβήτη τύπου 1 και περίπου ένα 10% έχει διαβήτη τύπου 2.<sup>64</sup>

Σχετικά λοιπόν με τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς τους, ο Pickup et al., έπειτα από μια μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων δοκιμών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντλία μπορεί να επιτύχει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, σε σχέση με ένα εντατικοποιημένο σχήμα ενέσεων και ότι αυτό το αποτέλεσμα είναι ικανό, να μειώσει τον κίνδυνο μακροπρόθεσμων επιπλοκών.<sup>65</sup>

Ο Fendler et al., σε μελέτη με 231 παιδιά, τα οποία έφεραν αντλία και εξίσου σε ίδιο αριθμό παιδιών με σχήμα πολλαπλών ενέσεων για διάρκεια 3 ετών, βρήκε ότι η αντλία, μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και να μειώσει τις γλυκαιμικές διακυμάνσεις.<sup>66</sup>

Περαιτέρω, σε μελέτη των Majedah et al., διάρκειας 5 ετών, με δείγμα 326 συμμετεχόντων ενηλίκων, οι οποίοι χρησιμοποίησαν αντλία, έναντι 328 συμμετεχόντων, οι οποίοι χρησιμοποίησαν σχήμα πολλαπλών ενέσεων, φάνηκε ότι η χρήση της αντλίας, είναι μια ασφαλής επιλογή, η οποία μειώνει τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και επιφέρει λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια, με ανάγκη χορήγησης χαμηλότερων μονάδων ινσουλίνης.<sup>67</sup>

Στο ίδιο μήκος κύματος βρίσκονται και τα ευρήματα του Birkebaek et al., όπου σε δείγμα 295 παιδιών, ηλικίας 8-17 ετών, τα οποία χρησιμοποίησαν αντλία, σε σύγκριση με 405 παιδιά ίδιας ηλικίας που χρησιμοποίησαν πολλαπλές ενέσεις, διαφαίνεται ότι οι πρώτοι συμμετέχοντες είχαν βελτιωμένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ενώ όπως προέκυψε και από τα ερωτηματολόγια, τα οποία συμπλήρωσαν τα παιδιά και οι γονείς τους, είχαν και σαφώς καλύτερη ποιότητα ζωής.<sup>68</sup>

Στον αντίποδα, ο Rubin et al., για 12 μήνες και στα δύο σχήματα θεραπείας τυχαιοποίησε 485 συμμετέχοντες, παιδιά και ενήλικες, με σκοπό να αξιολογήσει τι προσδοκούν, από τη θεραπεία τους και συνακόλουθα την ποιότητα ζωής τους. Κατέληξε, στο ότι δεν αναδεικνύονται ουσιαστικές διαφορές στην ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων και στα δύο γκρούπ, με τη διαφορά ότι οι χρήστες της αντλίας είχαν μεγαλύτερο αίσθημα ικανοποίησης από τη θεραπεία και δεν ανησυχούσαν για υπογλυκαιμίες.<sup>69</sup>

Αναφορικά με το ενδεχόμενο της υπογλυκαιμίας, πρέπει να πούμε, ότι αυτό αποτελούσε ένα από τα βασικά μειονεκτήματα των αντλιών, στο ξεκίνημά τους, ωστόσο σταδιακά βελτιώνοντας τη λειτουργία τους, το πρόβλημα αυτό εξαλείφθηκε και ο κίνδυνος πλέον υπογλυκαιμικών συμβάντων είναι πολύ χαμηλός.<sup>70-71</sup>

Συνηγορητικά ως προς αυτό, ο NICE εξέτασε 10 μελέτες που αφορούσαν ενήλικες και μικτές ηλικιακές ομάδες και διαπίστωσε ότι το 80% αυτών των μελετών, έδειξαν μειωμένη πιθανότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με την αντλία. Όσον αφορά στους εφήβους και τα παιδιά και οι 11 μελέτες έδειξαν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας.<sup>72</sup>

Ειδικότερα, για την υπογλυκαιμία στον παιδιατρικό πληθυσμό, πολλά ευρήματα μελετών, καταδεικνύουν μειωμένη την εμφάνιση της, ως επιπλοκή της θεραπείας και προσφέρουν σαφή αποτελέσματα, αναφορικά με τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο<sup>73-76</sup> και φαίνεται ότι επηρεάζουν θετικά την ποιότητα ζωής των μικρών σε ηλικία ασθενών.<sup>77</sup> Και παρόλο που ορισμένες τυχαιοποιημένες

ελεγχόμενες δοκιμές δεν έχουν δείξει καμία διαφορά στον γλυκαιμικό έλεγχο σε μικρά παιδιά (<7 ετών) όταν συγκρίνουν τη θεραπεία με αντλία ινσουλίνης, με πολλαπλές ενέσεις,<sup>78-79</sup> η ικανοποίηση των γονέων με τη χρήση της αντλίας, είναι υψηλή.<sup>80</sup>

Στις περιπτώσεις τώρα της συνδυαστικής θεραπείας, δηλαδή χρήση της αντλίας και ενός καταγραφέα γλυκόζης, τα αποτελέσματα ήταν εξίσου ενθαρρυντικά. Ο McBride et al., τυχαιοποίησε 49 συμμετέχοντες, οι οποίοι χρησιμοποίησαν μόνο αντλία και 46 ασθενείς, οι οποίοι δοκίμασαν τη συνδυαστική θεραπεία. Οι ασθενείς ήταν άνω των 12 ετών, με μέση ηλικία 23,2 έτη και διάρκεια διαβήτη 13,8 έτη.

Βρέθηκε, ότι όταν η αντλία συνδυάζεται με συνεχή παρακολούθηση γλυκόζης, η έκθεση στην υπογλυκαιμία μειώνεται σημαντικά, ενώ έδειξε και αποτελεσματική διαχείριση των τιμών της γλυκόζης. Επομένως, τα οφέλη αυτής της τεχνολογίας είναι εμφανή στην ποιότητα ζωής των ασθενών.<sup>81</sup>

Ο Senn et al., θέλησε να διερευνήσει τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας, σε μια προοπτική μελέτη, με 41 συμμετέχοντες, έχοντας γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη > 7.5%.

Η μέση τους ηλικία ήταν 24,2 έτη, η μέση παρακολούθηση τους ήταν 8,9 έτη. Η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πριν από την χρήση της αντλίας ήταν 8,8 % (73 mmol/mol) που στη συνέχεια έπεσε στο 8% (63 mmol/mol) και όταν έγινε χρήση και του καταγραφέα σημείωσε ακόμα μεγαλύτερη πτώση σε 7,6% (59 mmol/mol). Στην ομάδα με το σχήμα πολλαπλών ενέσεων, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, δεν άλλαξαν σημαντικά κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 6,8 ετών. Για την ακρίβεια οι επιπλοκές και των δυο θεραπειών διατηρηθήκαν, καθ'όλη τη διάρκεια των 9 ετών της μελέτης. Η συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας μετά την εισαγωγή της συνδυαστικής θεραπείας, μειώθηκε σημαντικά (από 9,7 σε 2,2 ανά 100 ασθενείς-έτη) και η αθροιστική επίπτωση των νεοδιαγνωσμένων μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας παρατήρησης. Φαίνεται, λοιπόν ότι σε άτομα με μη καλό έλεγχο του διαβήτη, η εισαγωγή συνδυαστικής θεραπείας, οδηγεί σε ουσιαστική και μακροπρόθεσμη βελτίωση.<sup>82</sup>

Ο Rosenlund et al., παρουσίασε εξίσου σημαντικά δεδομένα. Μεγαλύτερη βελτίωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, σε 193 άτομα που έλαβαν θεραπεία με αντλία κατά τη διάρκεια 4 ετών, από ότι σε 386 άτομα που έλαβαν θεραπεία με σχήμα πολλαπλών ενέσεων 7,8% (62 mmol/mol) έναντι 8,4% (68 mmol/mol).<sup>83</sup>

Συμπληρωματικά, τα ίδια αποτελέσματα προκύπτουν και από τον Sun et al., σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης, με 6.250 ασθενείς, του οποίους ακολούθησε μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Ιουλίου 2019. Συμπεράνε, ότι η αντλία είχε ανώτερα αποτελέσματα μείωσης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με την ομάδα πολλαπλών ενέσεων, ενώ δε, η συνδυαστική θεραπεία επέδειξε την καλύτερη μείωση συνολικά.<sup>84</sup>

### Συμπεράσματα

Η ποιότητα ζωής των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, μπορεί να επηρεαστεί από την ίδια την ασθένεια, με την εμφάνιση για παράδειγμα κάποιων χρόνιων επιπλοκών σε αγγεία ή σε κάποιο όργανο. Ανεξάρτητα από αυτό όμως, είναι και οι καθημερινές απαιτήσεις της θεραπείας, οι οποίες επιφορτίζουν εξίσου τον ασθενή, καθώς και τα συναισθήματα θυμού και θλίψης, τα οποία ενδεχομένως, να ανακλύουν από όλες τις αλλαγές και τις προφυλάξεις που συνοδεύουν τη νόσο. Όπως γίνεται, λοιπόν, αντιληπτό, θα αναμενόταν να είναι μονόδρομος η ευελιξία της αντλίας, λαμβάνοντας υπόψη, ότι ο ασθενής είναι αυτόνομος και δε χρειάζεται να εφιστά την προσοχή του, στις τιμές της γλυκόζης, σταματώντας οποιαδήποτε άλλη δραστηριότητα, στην οποία μπορεί να εμπλέκεται. Είδαμε όμως, ότι δεν είναι πάντοτε αυτό το αποτέλεσμα. Αρκετές μελέτες, επίσης, παρουσίαζαν αδύναμα σημεία, τα οποία έχουν υπογραμμιστεί από τους συγγραφείς, όπως για παράδειγμα ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων. Ωστόσο, από την πλειονότητα των μελετών, όλες οι ενδείξεις συνηγορούν υπέρ της αντλίας και ενός καταγραφέα CGM, ώστε αυτή να αποτελεί τη βέλτιστη θεραπεία αυτή τη στιγμή. Ένα από τα μεγαλύτερα άλματα, όπως φαίνεται, θα γίνει με την επίσημη είσοδο στην αγορά smartwatch-μετρητών σακχάρου με μη επεμβατικό τρόπο, καθώς ρίχνει κατακόρυφα το κόστος στα αναλώσιμα (ταινίες μέτρησης) και δίνει μία σιγουριά στον ασθενή παρέχοντας του αυτόματες ειδοποιήσεις low-high αλλά και ευκολία χρήσης. Αναμφίβολα, για ασφαλέστερα συμπεράσματα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες προοπτικές μελέτες και σε μεγαλύτερους πληθυσμούς. Και βεβαίως, επιβεβλημένη πρέπει να θεωρείται η επιστράτευση της τεχνολογίας στην ιατρική, με κύριο γνώμονα τη διαχείριση της νόσου ή και ακόμη την προσπάθεια ανεύρεσης μιας οριστικής θεραπείας.

## Επίλογος

Συμπερασματικά, η διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και οι προεκτάσεις που ως νόσος επιφέρει, απαιτούν ολιστική προσέγγιση. Παρατηρείται αλματώδης τεχνολογική εξέλιξη στον τομέα των συσκευών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία, αλλά και προσπάθεια βελτίωσης της χορήγησης του κύριου φαρμάκου για το διαβήτη τύπου 1, εν προκειμένω της ινσουλίνης. Και όπως είδαμε, έχουν σαφώς αλλάξει προς το καλύτερο τις ζωές των ασθενών, συγκριτικά με το παρελθόν. Συνεπώς, αξιολογώντας τα υπάρχοντα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα, διαφαίνεται ότι θα προκύψουν αρκετές ακόμη καινοτομίες στο μέλλον, από το συνεργατικό ρόλο επιστήμης και τεχνολογίας.

## **Βιβλιογραφικές Αναφορές**

1. Kumar P, Clark M. Clinical Medicine. 6th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
2. International Diabetes Federation. Diabetes atlas update, 2014.
3. Patterson C C, Dahlquist G G, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027–2033.
4. Laios K, Karamanou M, Saridaki Z, Androutsos G. Aretaeus of Cappadocia and the first description of diabetes. *Hormones*. 2012. 11 (1): 109–113. doi:10.1007/BF03401545.
5. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*. 2007. 7 (1): 1–7. doi.org/10.4239%2Fwj.d.v7.i1.1.
6. Bliss M. The discovery of insulin (25th anniversary ed.). Chicago: University of Chicago Press. 2007. p. 26. ISBN 9780226058993.
7. Hughes S S. Arthur D. Riggs City of Hope's contribution to early Genentech research. Program in Bioscience and Biotechnology Studies. Regional Oral History office, Bancroft Library. 2005.
8. Jones K. Insulin coma therapy in schizophrenia. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2000. 93 (3): 147–149. doi:10.1177/014107680009300313.
9. Type 2 diabetes in adults: management. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). National Institute for Health and Care Excellence. 2 December 2015.
10. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). National Institute for Health and Care Excellence. 26 August 2015.



11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2023. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes* 46 (Suppl 1):S19– S40. 2023.
12. Drury I, Sweeney E. C, UaConaill D. Blood glucose determination by dextrostix / reflectance meter system. Volume 141, Issue 1, pp. 181-186. *Irish Journal of Medical Science*. December 1972.
13. Bernstein RK. London: Little Brown. Dr. Bernstein's diabetes solution. A complete guide to achieving normal blood sugars. 1997.
14. BD. Diabetes products. BD diabetes prod. <https://www.bd.com/en-uk/products/diabetes/diabetes-products> (2019). Accessed 21 Nov 2019.
15. Nordisk N. History. <https://www.novonordisk.com/media/photo-library-02/history.html> (2019). Accessed 21 Nov 2019.
16. Fry A. Insulin delivery device technology: where are we after 90 years? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:947–953. 2012.
17. Aronson R, Gibney MA, Oza K, Berube J, Kassler-Taub K, Hirsch L. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clin Ther*. 2013;35(923.e4):933.e4.
18. Shaw Kathy F., Valdez Connie A. Development and Implementation of a U-500 Regular Insulin Program in a Federally Qualified Health Center. *Clinical Diabetes*. 2017;35(3):162–167.
19. Hyllested-Winge J, Jensen K H, Rex J. A review of 25 years' experience with the NovoPen family of insulin pens in the management of diabetes mellitus. *Springer Link*.2010;30(10):643-74.
20. ingh Ripudaman, Samuel Clarence, Jacob Jubbin J. A Comparison of Insulin Pen Devices and Disposable Plastic Syringes – Simplicity, Safety, Convenience and Cost Differences. *European Endocrinology*. 2018;14(1):47.

21. Ignaut DA, Opincar M, Lenox S. FlexPen and KwikPen prefilled insulin devices: a laboratory evaluation of ergonomic and injection force characteristics. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:533–537.
22. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* Mar 15. 300(11):573-8, 1979.
23. Cobelli Claudio, Renard Eric, Kovatchev Boris. Artificial Pancreas: Past, Present, Future. *Diabetes*. 2011;60(11):2672–2682.
24. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079–1087.
25. Kesavadev J, Kumar A, Ahammed S, Jothydev S (2008). "Experiences with Insulin Pump in 52 Patients with Type 2 Diabetes in India". *DiabetesPro*. American Diabetes Association. 2021-PO. Archived from the original on 24 February 2012.
26. Conget Donlo I, Serrano Contreras D, Rodríguez Barrios JM, Levy Mizrahi I, Castell Abat C, Roze S (2006). "Cost-utility analysis of insulin pumps compared to multiple daily doses of insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain". *Revista Espanola de Salud Publica (in Spanish)*. 80 (6): 679–695.
27. Medtronic International Trading Sarl. 2016. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.medtronic-diabetes.com/el-GR/insulin-pump-therapy/minimed-780g-system>.
28. SOOIL Developments Co., Ltd. 2023. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.sooil.com/eng/support/contact.php>
29. Roche Diabetes Care Middle East FZCO. All Rights Reserved. 2017. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.rochediabetescaremea.com/en/insulin-delivery-system/combo>

30. Insulet Corporation. Omnipod. All Rights Reserved. 2018-2023. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.omnipod.com/en-gr>
31. Spielberg SP, Gopaluni RB, Loewen PD, Tulsyan A., A Deep Learning Architecture for Predictive Control, IFAC-PapersOnLine, Volume 51, Issue 18, 2018, Pages 512-517, ISSN 2405-8963.
32. Mosquera-Lopez C, et al., Enabling fully automated insulin delivery through meal detection and size estimation using Artificial Intelligence. NPJ Digit Med. 2023 Mar 13;6(1):39.
33. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. 2017. "Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use". Diabetes Research and Clinical Practice. 133: 178–192.
34. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl\_1):S111–S127.
35. Abbott FreeStyle Libre. All Rights Reserved. 2022. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.freestyle.abbott/lb-en/product/freestyle-libre-sensor.html>.
36. Medtronic. All rights reserved. Medtronic. All Rights Reserved. 2023. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.medtronicdiabetes.com/download-library/guardian-4-sensor-transmitter>
37. Dexcom, Inc. All rights reserved. 2023. Διαθέσιμο στη διεύθυνση: <https://www.dexcom.com/en-us/all-access/dexcom-cgm-explained/g7-overview>
38. Zhu, J., Liu, S., Hu, Z., Zhang, X., Yi, N., Tang, K., Dexheimer, M., Lian, X., Wang, Q., Yang, J., Gray, J. and Cheng, H. Laser-induced graphene non-enzymatic glucose sensors for on-body measurements. Biosensors and Bioelectronics, 193, p.113606. 2021.
39. <https://ec.europa.eu/newsroom/eisma/items/796404>

40. Gerber, R.A., Cappelleri, J.C., Kourides, I.A. and Gelfand, R.A. Treatment Satisfaction with Inhaled Insulin in Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 24, 1556-1559. 2001.
41. Lingway I et al. A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100. *Diabetes Care* 2021 Jul; 44:1595.
42. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, et al. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(2):197–213. doi: 10.1111/jphp.12852.
43. Sarmiento B, Martins S, Ferreira D, et al. Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomed*. 2007;2(4):743–749.
44. Fonte P, Araújo F, Silva C, et al. Polymer-based nanoparticles for oral insulin delivery: revisited approaches. *Biotechnol Adv*. 2015;33(6, Part 3):1342–1354. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.02.010.
45. Eldor R, Arbit E, Corcos A, Kidron M. Glucose-reducing effect of the ORMD-0801 oral insulin preparation in patients with uncontrolled type 1 diabetes: a pilot study. *PLoS One*. 2013;8(4):e59524.
46. Geho WB, Geho HC, Lau JR, et al. Hepatic-directed vesicle insulin: a review of formulation development and preclinical evaluation. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1451–1459.
47. Haahr h, heise t. fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. *clin pharmacokinet*. 2020;59(2):155-172.
48. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, LaBell E, Zijlstra E, Kapitza C, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1789–98.

49. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM, Rao PV, Deenadayalan S, Ekelund M, Larsen SF, Danne T. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Jul;42(7):1255-1262.
50. Danne T, Schweitzer MA, Keuthage W, Kipper S, Kretzschmar Y, Simon J, Wiedenmann T, Ziegler R. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Mar 2021.203-212.
51. Dutta D, Mohindra R, Mahajan K, Sharma M. Performance of Fast-Acting Aspart Insulin as Compared to Aspart Insulin in Insulin Pump for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2023;47(1):72-81.
52. Kazda C, Leohr J, Liu R, Reddy S, Dellva MA, Loh MT, Hardy T, Plum-Mörschel L. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Feb;24(2):196-203.
53. Robinson D. (1999). *Aristotle's Psychology*. Published by Daniel N. Robinson. ISBN 0-9672066-0-X ISBN 978-0967206608.
54. WHOQOL: Measuring Quality of Life. World Health Organization. Archived from the original on 15 May 2020.
55. CDC. Concept. Health-Related Quality of Life 2018. Διαθέσιμο στη Διεύθυνση: <https://www.cdc.gov/hrqol/concept.htm>.
56. Azimova OT, Ismailov SI, Alimova NU. Comparative assessment of quality of life of the children and adolescents with diabetes mellitus type 1 on pump insulin therapy. *Open Access Journal of Obesity and Metabolic Disorders*. August 07, 2018.

57. Bastian R, Urrestarazu AR, Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 14(6): e0217655, 2019.
58. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, et al., VIPKIDS Study Group. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol* 51: 43– 51, 2014.
59. Lukács A, Kiss-Tóth E, Varga B, Soós A, Takác P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care* 29 : 48– 52, 2013.
60. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jun 25;14(6):e0217655.
61. Ghazanfar H, Rizvi SW, Khurram A, Orooj F, Qaiser I. Impact of insulin pump on quality of life of diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug;20(4):506-11.
62. Al Shaikh A, Al Zahrani AM, Qari YH, et al. Quality of Life in Children With Diabetes Treated With Insulin Pump Compared With Multiple Daily Injections in Tertiary Care Center. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2020;13.
63. Mesbah NI, Taha NA, Rahme ZN, Sukkar FF, Omar DM. Experiences of Adults Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Qualitative Study. *Med Princ Pract*. 2020;29(3):255-261.
64. McAdams BH, Rizvi AA. An overview of insulin pumps and glucose sensors for the generalist. *J Clin Med* 2016;5:5.

65. Pickup J, Mattock M, Kerry S, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 324:705, 2002.
66. Fendler W, Baranowska AI, Mianowska B, Szadkowska A, Mlynarski W. Three-year comparison of subcutaneous insulin pump treatment with multi-daily injections on HbA1c, its variability and hospital burden of children with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* Oct;49(5):363-70, 2012.
67. Majedah M. AbdulRasoul, Mousa M, Al-Mahdi M, Al-Sanaa H, Dalia Al-AbdulRazzaq, Al-Kandari H. A Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs Multiple Daily Insulin Injection in Children with Type I Diabetes in Kuwait: Glycemic Control, Insulin Requirement, and BMI. *Oman Medical Journal* Vol. 30, No. 5: 336–343, 2015.
68. Birkebaek NH, Kristensen LJ, Mose AH, Thastum M. Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence., *Diabetes Res Clin Pract* Dec 106(3):474-80, 2014.
69. Rubin RR, Peyrot M; STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial *Diabetes Technol Ther* Feb 14(2): 143-51, 2012.
70. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 19:324–327, 1996.
71. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1 CD005103.
72. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus – Review of technology appraisal guidance 57. February 2011.

73. Burckhardt MA, Smith GJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Real-world outcomes of insulin pump compared to injection therapy in a population-based sample of children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:1459–1466.
74. Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51:205–210.
75. Brorsson AL, Viklund G, Ortqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes* 2015;16:546–553.
76. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009;10:52–58.
77. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, et al.. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 2005;22:92–96.
78. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004;145:380–384.
79. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277–1281.
80. Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. *J Pediatr Health Care* 2009;23:173–179.



81. McBride, M, Eggleston A S, Jones t, Ly, T. PY. Health-Related Quality of Life in Patients with Type 1 Diabetes and Impaired Hypoglycaemia Awareness: The Role of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy with Automated Insulin Suspension. 2013. *Value in Health*. Volume 16, Issue 7, PA448.
82. Senn J D, Fischli S, Slahor L, Schelbert S, Henzen C. Long-Term Effects of Initiating Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and Continuous Glucose Monitoring (CGM) in People with Type 1 Diabetes and Unsatisfactory Diabetes Control. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(3):394.
83. Rosenlund S, Hansen T W, Andersen S, Rossing P. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: A longitudinal follow-up study. *Diabet. Med*. 2015, 32, 1445–1452.
84. Sun R, Banerjee I, Sang S, Joseph J, Schneider J, Hernandez-Boussard T. Type 1 Diabetes Management With Technology: Patterns of Utilization and Effects on Glucose Control Using Real-World Evidence. *Clin Diabetes*. 2021 Jul;39(3):284-292. doi: 10.2337/cd20-0098. PMID: 34421204; PMCID: PMC8329015.