

Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Tecnologias da diabetes: administração de insulina

Jennifer L. Sherr¹ | Melissa Schoelwer² | Tiago Jeronimo Dos Santos³ |
Leenatha Reddy⁴ | Torben Biester⁵ | Alfonso Galderisi⁶ | Jacobus van Dyk⁷ |
Marisa E Hilliard⁸ | Cari Berget⁹ | Linda A. DiMeglio¹⁰

¹Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

²Center for Diabetes Technology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

³Pediatrics Unit, Vithas Almería, Instituto Hispalense de Pediatría, Almería, Andalusia, Spain

⁴Department of Pediatrics Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India.

⁵AUF DER BULT, Hospital for Children and Adolescents, Hannover, Germany

⁶Department of Woman and Child's Health, University of Padova, Padova, Italy

⁷Department of Pediatrics, Life Groenkloof Hospital, Groenkloof, Pretoria, South Africa

⁸Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, TX, USA

⁹Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

¹⁰Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

Conflitos de interesses: JLS reportou ter recebido honorários como palestrante da Eli Lilly, Insulet, Medtronic e Zealand, e é membro do conselho científico da Bigfoot Biomedical, Cecelia Health, Insulet Corporation, Medtronic Diabetes, JDRF T1D Fund e Vertex. Foi consultora da Insulet e da Medtronic. A instituição de JLS recebeu apoios à investigação da JDRF, Medtronic, Insulet e NIDDK.

MS reportou ter recebido um apoio à investigação, pago à sua instituição, por parte da Tandem Diabetes Care, Insulet, Medtronic, JDRF e NIDDK. TS não tem conflitos a declarar.

LR reportou ter recebido honorários como palestrante da Sanofi, Pfizer e Novo Nordisk.

TB reportou ter recebido honorários como palestrante, honorários como consultor e apoios à investigação da AstraZeneca, Ascensia, DexCom, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi e Ypsomed. É membro do grupo de peritos em dispositivos médicos da European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento) desde 2021.

AG recebeu honorários como palestrante da Ypsomed. A instituição de AG recebeu um apoio à investigação da Comissão Europeia (programa H2020).

JV não tem conflitos a declarar.

MEH recebe apoios à investigação da NIDDK, JDRF e da The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust.

CB foi consultora da Insulet.

LAD reportou que nos últimos 3 anos foi consultora da Vertex e foi membro do conselho científico da Mannkind, Merck e Abata, e também recebeu apoios à investigação para a sua instituição da Caladrius, Lilly, Mannkind, Medtronic, Provention e Zealand.

Autora correspondente: Jennifer Sherr, One Long Wharf Drive, Suite 503, New Haven, CT, USA 06511 Jennifer.sherr@yale.edu

1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE?

Em 2018 foram publicadas as primeiras orientações sobre as tecnologias da diabetes. Tal como acontece com a tecnologia usada na vida diária, o campo das tecnologias na diabetes assistiu a uma rápida inovação e crescimento nos dispositivos usados para a gestão da mesma. Para rever as tecnologias de modo mais claro, estas orientações foram divididas em duas partes: As tecnologias da

diabetes: monitorização da glicose, e o presente capítulo, focado nos métodos de administração de insulina.

As atualizações na administração de insulina incluem o advento das canetas inteligentes, que criaram um meio de utilizar tecnologia sem haver a necessidade de colocar dispositivos no corpo, apesar de os estudos na população pediátrica ainda continuarem a ser poucos. Tanto os ensaios clínicos como os dados do mundo real demonstraram melhorias claras na glicemia de várias faixas

etárias com o uso da administração de insulina automatizada (AIA), especialmente durante a noite. Assim, deve ser oferecida a tecnologia mais avançada de administração de insulina que estiver disponível, a um preço adequado, e apropriada ao indivíduo, com o objetivo dos cuidados personalizados. A utilização dos dispositivos de administração de insulina requer especial atenção quanto aos aspectos psicossociais dos cuidados, bem como entrega de educação estruturada, mas adequada, para criar a base para o sucesso. Estes assuntos encontram-se cobertos em maior detalhe neste capítulo atualizado.

2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

2.1 Princípios gerais das tecnologias de administração de insulina

- Recomenda-se que seja oferecida aos jovens a tecnologia mais avançada de administração de insulina que estiver disponível, a um preço adequado, e apropriada para eles. **B**

2.2 Canetas

- As canetas de insulina inteligentes têm o potencial para melhorar a gestão da diabetes através da terapêutica intensiva com insulina com múltiplas injeções diárias (MID). **C**
- Sempre que houver disponibilidade, as canetas inteligentes podem ser oferecidas aos jovens interessados que preferirem não ter um dispositivo agarrado ao corpo. **E**

2.3 Princípios gerais da terapêutica com bomba

- A terapêutica com infusão subcutânea contínua de insulina (bomba) é recomendada e apropriada nos jovens com diabetes, independentemente da idade. **A**
- As falhas nos conjuntos de infusão são comuns em qualquer terapêutica com bomba de insulina e devem ser reconhecidas prontamente, de modo a evitar a cetoacidose diabética (CAD). **B**

2.3.1 Bombas não integradas

- A terapêutica com bomba de insulina é segura e eficaz em jovens com diabetes tipo 1 (DM1) para ajudar a atingir os objetivos glicêmicos. **A**
- A terapêutica com bomba de insulina reduz os episódios de hipoglicemia. **B**
- As bombas de insulina reduzem as complicações crônicas da DM1 nos jovens, mesmo quando comparados com os que apresentam níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) semelhantes a fazerem terapêutica com MID. **B**

2.3.2 Bomba com sensor adjacente (BSA)

- A terapêutica com bomba com sensor adjacente (BSA) é superior à MID com automonitorização da glicose sanguínea (AMGC) na redução da HbA1c, sem um aumento da hipoglicemia ou hipoglicemia grave (HG). **A**
- A utilização do sensor deve ser de pelo menos 60% do tempo para que estes benefícios sejam percebidos. **A**

2.3.3 Sistema com suspensão com baixa glicose (SBG)

- Os sistemas com SBG reduzem a gravidade e a duração da hipoglicemia, comparativamente à bomba não integrada e à BSA, sem uma deterioração na glicemia, conforme avaliado pela HbA1c. **A**

2.3.4 Sistemas com suspensão com previsão de baixa glicose (SPBG)

- Os sistemas com SPBG reduzem a frequência e a exposição à hipoglicemia. **A**
- Tanto os sistemas de SBG como os de SPBG não conduzem a um aumento dos níveis médios de glicose, e levam a um aumento da segurança e da confiança na tecnologia, maior flexibilidade no horário das refeições, e uma redução da angústia da diabetes tanto nas pessoas com diabetes como nos seus cuidadores. **A**
- Se não estiverem disponíveis sistemas de AIA, o SPBG é fortemente recomendado em todas as pessoas com DM1 para mitigar a hipoglicemia. Nos casos de disponibilidade limitada de tecnologia mais avançada, a SBG é fortemente recomendada a todas as pessoas com DM1 para reduzir a gravidade e a duração da hipoglicemia. **A**

2.3.5 Sistema de AIA

- Os sistemas de AIA, também conhecidos como de circuito fechado (CF), são fortemente recomendados nos jovens com diabetes. **A**
- Os sistemas de AIA melhoram o tempo no intervalo-alvo (TIR) minimizando a hipoglicemia e a hiperglicemia. **A**
- Os sistemas de AIA são especialmente benéficos para atingir a glicemia-alvo no período noturno. **A**
- Se as pessoas com diabetes escolherem usar sistemas de administração de insulina automatizados open source (de acesso livre), é encorajado o apoio pelos prestadores de cuidados. **E**

2.4 Considerações comportamentais, psicossociais e educacionais relativamente aos dispositivos de administração de insulina

- É fortemente recomendado que os fornecedores/educadores na diabetes implementem uma abordagem de formação padronizada quando são integrados novos dispositivos de administração de insulina nos cuidados. **C**
 - Para a obtenção de resultados ótimos, as pessoas com diabetes e as suas famílias devem ser aconselhadas a usar o sistema de AIA como deve ser. **C**
- Aconselhar o jovem e os seus cuidadores a terem expectativas realistas quanto aos resultados glicêmicos e ao esforço necessário para a utilização de todas as tecnologias de bomba de insulina com sucesso. **B** Isto é especialmente importante entre os indivíduos com glicemia subótima, desafios no comprometimento com o atual plano de tratamento, ou maiores preocupações de esgotamento/humor. **C** As expectativas incluem:
 - É provável que a glicemia melhore, mas nem sempre atingirá o objetivo desejado, e as flutuações de glicose continuarão a ocorrer, especialmente após as refeições.
 - Haverá uma necessidade continuada de comprometimento com comportamentos de gestão da diabetes (incluindo o empenho com o sistema de AIA), especialmente nos horários das refeições. As pessoas com diabetes devem contar os

carboidratos e administrar b́olus à refeição com a maioria dos sistemas de AIA.

- Deve ser antecipado um período de ajuste de aproximadamente um mês se for feita uma transição para novos dispositivos.

3. INTRODUÇÃO

Apesar de a terapêutica com insulina existir há mais de 100 anos, a glicemia de muitos indivíduos a viverem com diabetes continua a ser subótima. Dados dos registos internacionais da diabetes sublinham que a maioria dos jovens com DM1 não cumprem os objetivos de HbA1c estabelecidos pela ISPAD.⁶⁻¹¹ Adicionalmente, a hipoglicemia e a HG continuam a ser como uma praga nos jovens com DM1.¹²⁻¹⁵ Apesar de um medo moderado de hipoglicemia poder ser benéfico, ter um medo significativo de hipoglicemia pode impedir a pessoa com diabetes, e os seus cuidadores, de atingirem os objetivos de glicemia.¹⁶ Ainda assim, estudos populacionais demonstraram que as reduções na HbA1c não estão associadas a um risco aumentado de HG.^{13,17} É importante notar que o uso das tecnologias na diabetes demonstrou melhorar a glicemia.^{10,18-23} Apesar disto, a integração das tecnologias da diabetes nos cuidados dos jovens com diabetes continua a ser variável e existem disparidades nos cuidados dos jovens oriundos de minorias raciais e étnicas e dos que têm uma condição socioeconômica inferior.²⁴⁻²⁹ Uma meta-análise recente evidenciou que a maioria da literatura existente acerca da terapêutica com bomba em jovens com DM1 reflete estudos conduzidos nos países de altos rendimentos; apenas 38% reportou a raça/etnia da população incluída e <25% dos estudos forneceu detalhes acerca da condição socioeconômica da família, a ocupação dos pais e a educação/literacia dos pais.³⁰ Ainda assim, uma subanálise conduzida em indivíduos de grupos historicamente em desvantagem, sugeriu que o uso das tecnologias da diabetes melhorava a glicemia de um modo geral.³⁰

Enquanto até agora os cuidados se focaram predominantemente em atingir os objetivos de HbA1c estabelecidos pelas orientações de consenso, nos anos mais recentes, tem havido uma adoção mais generalizada do tempo no intervalo-alvo (TIR) para orientar a tomada de decisões clínicas e definir os objetivos de tratamento.^{31,32} Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 8, Objetivos glicêmicos e monitoração da glicose em crianças e adolescentes com diabetes, e Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: monitoração da glicose. Alguns estudos demonstraram uma correlação entre o TIR, definido como 3,9 a 10,0 mmol/l (70-180 mg/dl), e a concentração da HbA1c.³³⁻³⁵ Também de importância central são as métricas para avaliar a gestão da doença, que se estendem além da glicemia, particularmente dos resultados reportados pelos doentes.³² Estas avaliações são especialmente importantes uma vez que o desenvolvimento precoce no tratamento da diabetes pode ter aumentado inadvertidamente o fardo dos cuidados na diabetes, retirando qualidade de vida e saúde psicossocial.³⁶⁻³⁹ Assim, um corpo de investigação explorou de que modo é que os fardos destas tecnologias podem ser neutralizados pelos benefícios que estas podem fornecer, determinando de que modo é que podem

ser estabelecidas expectativas realistas quanto à ajuda que as novas terapêuticas podem oferecer, tal como métodos para assegurar a transição para tecnologias mais avançadas associados ao treino apropriado no uso do dispositivo.

Em 2018, a ISPAD criou as primeiras orientações de consenso acerca das tecnologias da diabetes.⁴⁰ No entanto, com o panorama tecnológico em rápida evolução, as futuras edições destas orientações serão divididas em duas partes. A informação acerca da administração de insulina será coberta nesta secção, e a monitorização da glicose com a discussão tanto das determinações de glicose sanguínea capilar através de picada no dedo como a monitorização contínua da glicose (MCG) são apresentadas nas Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: monitorização da glicose. Estes dois capítulos estão interligados, mas o propósito deste capítulo é rever as tecnologias de administração de insulina em crianças, adolescentes e jovens adultos e fornecer aconselhamento prático e abordagens ao seu uso. Os tópicos incluem canetas de insulina inteligentes, bombas de insulina, BSA, SBG, SPBG e AIA, e culminam com considerações comportamentais, psicossociais e educacionais relativamente aos dispositivos de administração de insulina.

4. CANETAS DE INSULINA INTELIGENTES

As canetas de insulina continuam a constituir uma modalidade de administração de insulina popular entre os jovens com diabetes devido à sua facilidade de utilização e à precisão no aumento da dose, comparativamente à administração de insulina com ampolas e seringas. Ao mesmo tempo que o número de crianças a usarem a terapêutica com bomba de insulina continua a aumentar,⁸ muitas crianças e adolescentes não desejam andar amarrados a um dispositivo e desejam a natureza menos visível das MID. A tecnologia dos dispositivos de caneta avançou significativamente ao longo dos últimos 40 anos, incluindo a adição de uma função de memória em algumas canetas. Mais recentemente, foram desenvolvidas as canetas de insulina “inteligentes” ou conectadas, ou os dispositivos de tampa para caneta, que são emparelhados com aplicações no celular e os MCG, permitindo aos utilizadores de caneta acederem a benefícios como a recolha de dados, alertas e lembretes, e calculadoras de dose que levam em consideração a insulina remanescente.

Os dados acerca da utilização das canetas de insulina inteligentes em crianças são limitados. Vários estudos reportaram um elevado grau de satisfação e facilidade na utilização das canetas com uma função de memória;⁴¹⁻⁴⁴ no entanto, não foi notada nenhuma melhoria significativa na glicemia, comparativamente à utilização de canetas de insulina sem a função de memória.^{45,46} Um estudo observou que os jovens com idades entre os 2 e os 18 anos que utilizaram o dispositivo NovoPen ECHO apresentaram um aumento nas taxas de autoinjeção, comparativamente ao modo de administração de insulina usado antes do estudo, que incluía canetas de insulina ou seringas convencionais.⁴⁶ A literatura sugere que os dispositivos de tampa para caneta ativados por Bluetooth detetam com precisão as doses de insulina e fornecem dados úteis à pessoa com diabetes e à equipa de cuidados de saúde,

incluindo a avaliação do comprometimento com o regime prescrito e a oportunidade para otimizar as doses de insulina através de uma revisão retrospectiva dos relatórios.⁴⁷⁻⁴⁹

Uma análise de custo-eficácia baseada em dados de adultos reportou que as canetas inteligentes podiam melhorar a esperança de vida comparativamente ao padrão de cuidados com uma poupança devida à frequência menor e um atraso do início das complicações.⁵⁰ São necessários estudos pediátricos para determinar o impacto que as canetas inteligentes irão ter sobre as medidas de glicemia, incluindo o TIR e a HbA1c, bem como a usabilidade e a satisfação com estes dispositivos.

4.1 Considerações práticas nas canetas inteligentes

As canetas inteligentes ou conectadas eliminam o fardo do cálculo da dose. Além disso, a característica de detecção da insulina remanescente pode reduzir o risco de hipoglicemia provocado por doses de correção empilhadas, que são administradas com demasiada frequência em resposta à hiperglicemia. Tal como acontece na terapêutica com bomba, o sucesso assenta em assegurar que as pessoas com diabetes têm a informação necessária para programar a calculadora da dose. A programação da calculadora de dose requer o uso do fator de correção, da glicose-alvo, da duração da ação da insulina e da relação insulina para carboidratos. A calculadora também pode ser programada com diferentes ajustes por hora do dia. A cobertura das refeições em algumas canetas inteligentes permite uma abordagem simplificada nos casos em que o tamanho da refeição (pequena, média, grande) é usado para selecionar uma dose discreta de insulina a ser administrada. Os lembretes das doses de insulina de ação prolongada, o registo da temperatura e a informação acerca das unidades de insulina que restam na caneta também podem ajudar na gestão diária da diabetes. Atualmente, um sistema fornece o registo tanto das doses de insulina de ação rápida como das de ação prolongada com a administração da dose registada, mas não a quantidade real administrada. Muitas canetas inteligentes permitem incrementos de dose de meia unidade, que podem ser especialmente úteis para as crianças mais pequenas. Nos jovens com diabetes que andam para trás e para a frente entre a casa e a escola, a possibilidade de ter mais do que uma caneta de insulina de ação rápida emparelhada pode permitir que seja mantida uma caneta na escola. É essencial descarregar dos dados do dispositivo obtidos com estas canetas para atingir o maior sucesso na otimização das doses.

5. BOMBAS DE INSULINA

A terapêutica com bomba de insulina é recomendada em todos os jovens com DM1. Concluiu-se que este modo de administração de insulina era seguro e eficaz em crianças, adolescentes e adultos. Adicionalmente, a terapêutica com bomba de insulina é o componente fundamental de métodos de administração de insulina mais avançados, que serão discutidos mais adiante neste capítulo.

5.1 A alvorada do uso das tecnologias nos cuidados na diabetes

A terapêutica com bomba de insulina foi introduzida no final dos anos ⁷⁰⁻⁵¹⁻⁵³ No entanto, a integração da terapêutica com bomba de

Tabela 1. Indicações para o uso das bombas de insulina em pediatria – adaptado da referência⁹⁰

As bombas de insulina são recomendadas em todos os jovens com diabetes.

Fatores específicos que suportam a recomendação da terapêutica com bomba de insulina incluem:

- Hipoglicemia grave recorrente
- Amplas flutuações nos níveis de glicose, independentemente da HbA1c
- Controle subótimo da diabetes (p. ex. se a HbA1c exceder o objetivo de 7,0% ou o TIR estiver <70%)
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco de complicações macrovasculares
- Controle metabólico dentro do objetivo, mas com um regime de insulina que comprometa o estilo de vida
- Crianças mais pequenas e especialmente bebês e recém-nascidos
- Crianças e adolescentes com fenômeno do amanhecer significativo
- Crianças com fobia às agulhas
- Adolescentes grávidas, idealmente antes da concepção
- Indivíduos atreitos a cetose
- Atletas de competição

Contraindicações da terapêutica com bomba:

- Preferência da pessoa com diabetes em não usar tecnologias*
- Irritação significativa da pele/alergia que dificulte o uso da bomba/sensor

* Os profissionais de saúde devem, ainda assim, fornecer informação acerca das tecnologias em cada visita de acompanhamento para avaliar se existe um desejo de alterar o modo de administração da insulina.

* Considerar a referenciação para a consulta de dermatologia, para ajudar a ultrapassar problemas de irritação da pele.

insulina nos cuidados dos jovens com DM1 foi mínima até ao virar do século. Desde então, estudos observacionais e de coortes têm demonstrado que o uso da bomba está associado a reduções médias na HbA1c de 0,2 a 1,1%⁵⁴⁻⁶⁷ e descidas na hipoglicemia clinicamente significativa^{54-59,62-68} sem aumentos associados no IMC.^{54,56-67} Estes dados são verdadeiros independentemente de o grupo comparador a fazer MID ter usado NPH^{54-63,66,69} ou insulina glargina.⁷⁰⁻⁷³ Ainda assim, ensaios clínicos controlados, randomizados, que avaliaram o uso da bomba de insulina chegaram a resultados contraditórios, sendo que alguns demonstraram uma melhoria da glicemia com o uso da tecnologia.^{70,71} Mesmo nos ECRs em que não foi observada uma diminuição da HbA1c, o uso continuado dos dispositivos após o final do estudo,⁷⁴⁻⁷⁶ mais reportes de satisfação com o tratamento⁷⁷ e uma diminuição da preocupação relacionada com a diabetes evidenciaram que os benefícios se estendem além das métricas de glicemia.⁷⁸ É interessante notar que uma análise prospetiva de quase 1.000 jovens a fazerem terapêutica com bomba ou com MID apresentou taxas inferiores de retinopatia e anomalia dos nervos periféricos no grupo tratado com bomba de insulina, apesar de uma HbA1c semelhante.⁷⁹ As meta-análises apresentaram reduções na HbA1c média⁸⁰⁻⁸² e taxas reduzidas de HG⁸² com a terapêutica com bomba, bem como uma

redução da dose diária total de insulina com a utilização da bomba.^{80,81}

Uma vez que as pessoas recrutadas para os ECRs geralmente não refletem a população em geral de crianças com DM1, os registos do mundo real fornecem dados importantes acerca dos benefícios da utilização das bombas. Numa comparação cruzada de três grandes registos transatlânticos, que incluíram o registo clínico dos EUA Type 1 Diabetes Exchange (T1DX), o registo de seguimento prospetivo na diabetes da Alemanha/Áustria (DPV), e a National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) (Auditoria nacional na diabetes pediátrica) inglesa/do País de Gales, uma análise conjunta de quase 55.000 participantes pediátricos demonstrou que o uso da bomba estava associado a uma menor HbA1c média (bomba: 8,0±1,2% vs. injeção: 8,5±1,7%, p <0,001).⁸³ Tanto o registo T1DX como o DPV apresentaram um aumento no uso pediátrico da terapêutica com bomba ao longo do tempo.^{8,84} Os centros que participaram no estudo SWEET (Better control in Pediatric and Adolescent Diabetes: Working to create Centers of Reference) concluíram que quase metade dos 16.000 participantes do registo usava bombas e esta tecnologia foi associada a uma HbA1c menor e uma dose diária de insulina menor, comparativamente às MID.⁸⁵ Dados mais recentes corroboraram esta conclusão.^{22,23} Os benefícios a longo prazo da terapêutica com bomba foram demonstrados por uma melhoria mantida da glicemia.^{68,86,87} Adicionalmente, os dados de registo também demonstraram que a terapêutica com bomba está associada a taxas mais reduzidas de HG e CAD.^{14,87,88,89}

5.2 Integração da terapêutica com bomba, independentemente da idade, da HbA1c ou da duração da doença e do seguimento clínico

Em 2007, uma orientação de consenso acerca do uso da terapêutica com bomba em jovens com DM1 (adaptada na Tabela 1) forneceu evidência sólida de que a terapêutica com bomba deve ser recomendada a todas as crianças com DM1.⁹⁰ Efetivamente, conforme evidenciado pelos dados acumulados apresentados acima, a terapêutica padrão com bomba de insulina é recomendada em todos os jovens com diabetes se o acesso a tecnologias mais avançadas da diabetes, incluindo a terapêutica com bomba com sensor adjacente (BSA), SBG, SPBG e AIA (descrita na íntegra mais adiante neste capítulo) for limitado. Além disso, as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 23, Gestão da diabetes em idade pré-escolar declaram que a terapêutica com bomba é o modo recomendado de administração de insulina em crianças com idade inferior a 7 anos.⁹¹ Apesar de por vezes ser expressa alguma preocupação acerca do modo como os funcionários das creches/pessoal escolar irão adotar esta tecnologia, um estudo sugere que as crianças cujos pais trabalham fora de casa tendem a apresentar as maiores melhorias na glicemia com a transição para a terapêutica com bomba.⁶⁷

Dados demonstram que a terapêutica com bomba pode ser usada com sucesso em crianças com glicemia subótima antes da transição para este modo de administração de insulina. Num estudo conduzido em 125 jovens, os que apresentavam níveis mais elevados de HbA1c (>9,0%) apresentaram a maior descida da HbA1c após o início da terapêutica com bomba.⁹² A integração imediata da terapêutica com bomba desde a altura do diagnóstico tem demonstrado ter sucesso em termos de manter os alvos glicêmicos.⁹³⁻⁹⁶ Ao mesmo tempo que tem sido sugerido que atingir uma glicemia mais controlada pouco após o

diagnóstico poder preservar a função das células beta, isto ainda não foi provado.^{95,97}

5.3 Barreiras à adoção da terapêutica com bomba e fatores de previsão do sucesso

A adoção universal das tecnologias de administração de insulina não ocorreu, com uma grande variação na implementação entre centros, mesmo nos que tinham populações semelhantes.⁹⁸ Um estudo do Pediatric Diabetes Consortium que envolveu oito centros clínicos nos EUA, demonstrou que a frequência no uso da bomba, no primeiro ano após o diagnóstico, abrangia 18 a 59% dos participantes.⁹⁹ O início da terapêutica com bomba dentro de 1 ano foi mais comum entre os indivíduos com seguros de saúde privados, rendimento anual familiar acima dos 100.000 USD, um dos pais com educação universitária, e em indivíduos caucasianos não hispânicos.⁹⁹ Um estudo do T1DX também reportou um uso da bomba largamente variável entre centros e concluiu que as preferências dos profissionais de saúde influenciam a proporção de pessoas que usa bombas num determinado centro.¹⁰⁰ Também foram descritas na literatura descobertas consistentes acerca de desigualdades no uso da bomba e do MCG entre os indivíduos com condição socioeconómica mais baixa e disparidades raciais na integração destas tecnologias.²⁴⁻²⁹ Outras barreiras potenciais à adoção da tecnologia expressas pelas pessoas com diabetes têm incluído preocupações acerca da pegada física e da interferência do dispositivo, da eficácia terapêutica da tecnologia e, em menor medida, do fardo financeiro que este modo de administração de insulina pode causar.¹⁰¹ Em alguns países, é provável que a não abrangência ou a abrangência incompleta da terapêutica com bomba pelo sistema nacional de saúde/sistemas das seguradoras possa influenciar as baixas taxas de adoção desta tecnologia.^{83,98}

5.4 Frequência e causas da descontinuação da terapêutica com bomba

A descontinuação da terapêutica com bomba é pouco comum. No período compreendido entre 1995 e 2009, o registo DPV registou um baixo enfraquecimento de 4%.¹⁰² Os adolescentes com idades entre os 10 e os 15 anos apresentaram a taxa mais elevada de descontinuação da bomba, e foi mais provável que os que descontinuaram fossem do sexo feminino.¹⁰² Foram observados resultados semelhantes numa análise do registo T1DX.¹⁰³ As razões para a descontinuação da terapêutica com bomba incluíram problemas com a portabilidade (57%), não gostar da bomba ou sentir-se ansioso (44%) e problemas com o controle glicêmico (30%).¹⁰³ Também foram reportados mais sintomas depressivos, conforme capturado pelo Children's Depression Inventory, antes de cessar o uso da bomba.¹⁰⁴ Os que começaram a fazer a terapêutica com bomba e descontinuaram este modo de administração da insulina (n=9) eram predominantemente do sexo feminino e as pontuações médias dos sintomas depressivos apresentaram uma redução com a transição para a terapêutica com MID.¹⁰⁴ Para identificar o que poderia facilitar a retoma desta tecnologia, os dados recolhidos através de autoreporte em crianças com idade >13 anos e através da resposta parental em crianças com idades compreendidas entre os 6 e <13 apresentaram como fatores motivadores: melhorias nos cateteres de infusão, na introdução dos

níveis de glicose sanguínea diretamente na bomba e avanços em alguns aspectos técnicos da bomba, incluindo um tamanho reduzido dos dispositivos, dispositivos resistentes à água e uma redução na emissão de ruído.¹⁰³

5.5 Complicações da terapêutica com bomba: conjuntos de infusão e hipertrofia

Os eventos adversos relacionados com a bomba de insulina são comuns e incluem falhas no conjunto de infusão, avarias da bomba, alarmes e outros problemas, com 40 a 68% dos utilizadores de bomba a experimentarem tais eventos.^{105,109} Continua a haver questões relativamente a se as cânulas em aço ou os cateteres em teflon flexível são o ideal, e se certos conjuntos de infusão são melhores, com base na idade da pessoa que está a usar a bomba ou nos hábitos individuais relativamente ao corpo. Uma vez que é menos provável que as cânulas em aço se dobrem ou desloquem, estas podem constituir o conjunto de infusão ideal para as crianças mais pequenas. A principal preocupação é a oclusão completa ou parcial, ou a deslocação do local, interrompendo assim a administração de insulina e colocando o utilizador em risco de desenvolver cetoacidose. Continuam a ser exploradas estratégias para a deteção de falhas nos conjuntos de infusão que incluem a deteção de algoritmos errados, em que os níveis de glicose do sensor e a quantidade de insulina administrada pelo sistema são usados para ajudar a detetar ou prever uma falha no conjunto de infusão,^{110,111} e, mais recentemente, a possibilidade de usar monitores de cetonas subcutâneos contínuos.¹¹²

Alguns estudos documentaram um risco 2 a 5 vezes superior de CAD nas pessoas a fazerem terapêutica com bomba.^{113,114} A educação acerca do risco de CAD e o modo como gerir uma hiperglicemia persistente constituem a pedra basilar para evitar estes problemas. É frequente que a CAD leve possa ser melhorada rapidamente administrando insulina adicional com uma seringa ou caneta logo que a hiperglicemia e a hiperetonemia/cetonúria ocorrem.¹¹⁵ Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 13, Cetoacidose diabética e estado hiperglicémico hiperosmolar para mais detalhes. Alguns exploraram o uso concomitante de uma dose pequena de insulina basal, como a glargina, para ajudar a minimizar a probabilidade desta complicação.¹¹⁶

A lipohipertrofia, ou acumulação de gordura localizada, no local de administração da insulina, é outro problema encontrado com frequência na terapêutica com bomba.¹¹⁷ A lipoatrofia, a perda de gordura no local de anteriores pontos de infusão de insulina, é menos comum e tem sido observada com mais frequência nos indivíduos com múltiplas doenças autoimunes concomitantes.¹¹⁸ Ambas as condições são categorizadas como lipodistrofia. Um estudo cruzado conduzido em crianças e adolescentes com DM1 apresentou um risco maior destes problemas nos indivíduos com mais autoanticorpos contra a insulina.¹¹⁹ A lipodistrofia pode impactar o modo como a insulina é absorvida conduzindo assim a uma deterioração da glicemia. Para evitar a lipohipertrofia, recomenda-se que o local de colocação do conjunto de infusão seja alternado. Uma vez detetada a área afetada, a colocação dos conjuntos de infusão devem evitá-la de modo a permitir que o tecido cicatrize, o que frequentemente leva vários meses. Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 19, Outras

Tabela 2. Orientações básicas para o início da terapêutica com bomba de insulina.

Dose diária total (DDT) antes do início da bomba

- Geralmente usada para determinar as definições iniciais da bomba.
- Considerar reduzir a DDT no início em indivíduos que se encontrem no objetivo glicémico ou em jovens com diabetes com hipoglicemia frequente ou grave.

Proporção da administração de insulina basal vs. bólus

- Nas crianças mais velhas e adolescentes, esperar uma divisão de 50/50.
- Nas crianças com idade <7 anos, a administração de insulina basal pode ser ~30-35% da DDT.¹

Determinação das taxas basais

- Considerar a quantidade a ser administrada como insulina basal (isto é 50% da DDT) e dividir por 24, que representa o número de horas do dia (p. ex. se a insulina basal diária for de 20 unidades, deve ser definida uma taxa horária de 0,8 U/h).
- As crianças em idade pré-escolar podem ter necessidades de insulina basal mais elevadas entre as 21H00 e a meia-noite, e taxas basais inferiores durante as primeiras horas da manhã antes do desjejum.²
- Os adolescentes podem precisar de aumentos nas taxas basais no início da manhã para contrariar o fenómeno do amanhecer.^{2,3}

Determinação dos fatores de correção/fatores de sensibilidade à insulina

- Se estiverem a usar fatores de correção antes da transição para a bomba, iniciar com os fatores usuais.
- De outro modo, pode ser determinado um fator de correção dividindo 1800 pela DDT se os valores de glicose estiverem em mg/dl (ou dividindo 100 pela DDT se os valores de glicose estiverem em mmol/l). Dependendo da sensibilidade à insulina, a regra dos 1800 pode ser ajustada para mais (2000/DDT) nos indivíduos sensíveis à insulina ou para menos (1500/DDT) nos indivíduos mais resistentes à insulina.

Determinação da relação de insulina para carboidratos

- Se estiver a usar a relação de insulina para carboidratos antes da transição para a bomba, iniciar com os fatores usuais.
- De outro modo, a relação de insulina para carboidratos pode ser determinada dividindo 500 pela DDT.
- As crianças mais pequenas podem precisar de uma cobertura mais forte para a refeição e pode ser empregue uma regra dos 350.^{4,5}

Monitoração de perto após o início

- Usar os dados de glicose do sensor com atenção aos valores pré-refeição e 2 horas após a refeição para orientar as titulações da dose de insulina. Nas pessoas a usarem os valores de glicemia capilar, testar a glicose sanguínea antes da refeição e 2 horas após a mesma para orientar as titulações da dose.
- Usar os valores de glicose do sensor obtidos durante a noite para avaliar as taxas basais noturnas. Para as pessoas a usarem AMGS, considerar verificações durante a noite, à meia-noite e às 3 da manhã, para avaliar as taxas basais noturnas.

Uma adesão ótima à terapêutica com bomba inclui:

- Fazer um bôlus com a ingestão de carboidratos, idealmente antes de comer.
- Compreender como tratar a hipoglicemia[#] → devem ser administrados oralmente 10-15 g de carboidratos de ação rápida. Esta quantidade pode precisar de ser reduzida para 5-10 g nas pessoas a usarem sistemas de SBG, SPBG ou AIA.
- Mudar o conjunto de infusão pelo menos a cada 3 dias.
- O uso continuado do MCG irá permitir um desempenho ótimo dos sistemas que integram os dados de glicose do sensor para alterar a administração de insulina (isto é, SBG, SPBG e AIA).

[#] Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica, Capítulo 11, Avaliação e gestão da hipoglicemia em crianças e adolescentes com diabetes.

complicações e doenças associadas em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1. Um dado interessante é que se chegou à conclusão que a colocação do sensor do MCG numa área com lipohipertrofia não impactava a precisão do mesmo.¹²⁰ Assim, enquanto o tecido com anomalias não está a ser usado para a infusão de insulina, a área com lipohipertrofia pode continuar a ser usada para a colocação do sensor.

Por fim, com a exposição repetida aos adesivos dos dispositivos médicos, é frequente notar-se uma irritação da pele. Num estudo em que foi feita uma avaliação dermatológica geral, foram detetadas reações eczematosas localizadas no ponto de inserção da cânula de infusão em 14% dos jovens,¹²¹ e um inquérito em 143 jovens documentou que quase metade da coorte reportou eczema não específico.¹²² Para mais informação acerca de problemas relacionados com a pele, por favor, consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 19, Outras complicações e doenças associadas em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.

5.6 Considerações práticas na terapêutica com bomba

Uma vez que a terapêutica com bomba é a base para outras tecnologias avançadas de administração de insulina, os benefícios e os problemas mencionados acima também podem aplicar-se às tecnologias discutidas nas seções seguintes.

5.6.1 Treino dos profissionais de saúde

Os clínicos precisam de ser treinados nos dispositivos para serem competentes e se sentirem confortáveis com a apresentação das tecnologias da diabetes. No entanto, um inquérito desenvolvido entre colegas de endocrinologia pediátrica que decorreu nos Estados Unidos e no Canadá, concluiu que apenas 14,7% tinham feito treino formal na bomba e no MCG.¹²³ Um estudo subsequente entre colegas de endocrinologia pediátrica (n=64) na América do Norte utilizou vinhetas baseadas em casos com 20 questões de escolha múltipla acerca dos MCG ou da terapêutica com bomba, enviadas através de e-mail ou por uma app no celular.¹²⁴ Ambas as metodologias foram eficazes no aumento das avaliações pré e pós-teste do conhecimento de base e os participantes acharam este método de educação bastante apelativo.¹²⁴ Isto sugere que há potencial para os profissionais serem treinados nestas tecnologias através de módulos de aprendizagem online orientados para o utilizador. Sem se manterem atualizados

nos avanços da tecnologia, os clínicos podem inadvertidamente atrapalhar a adoção dos dispositivos e a sua utilização ótima.

5.6.2 Materiais educacionais

Para ajudar a informar as famílias acerca das diferentes modalidades de administração de insulina, podem ser úteis guias simplificados acerca das opções para suplementar as conversas durante a consulta. Um recurso desse tipo são os The Simple Guides (Guias simples) (<https://www.uscdiabetes.com/simple-guides>), de utilização livre e disponíveis em inglês e espanhol. Outro guia encontra-se disponível em francês (<https://www.ajd-diabete.fr/le-diabete/tout-savoir-sur-le-diabete/la-pompe-a-insuline/>).

Na preparação para a transição de MID para a terapêutica com bomba de insulina, um dos primeiros passos é fazer com que a pessoa com diabetes e a sua família selecionem o modelo de bomba que gostariam de usar se não fosse a cobertura da seguradora ou a disponibilidade dependendo da região a ditarem uma decisão. Para o efeito, são úteis tabelas e literatura que descrevem as diferenças entre modelos; os recursos online incluem o guia do consumidor da American Diabetes Association (<https://consumerguide.diabetes.org>), o Diabetes Wise (<https://diabeteswise.org>) ou o programa Panther (<https://pantherprogram.org>). A seleção da bomba deve ser baseada nas características desejadas pela pessoa com diabetes e a sua família, com a orientação dos membros da equipa clínica. Em alguns sistemas de saúde, as pessoas com diabetes podem não ter a escolha dos sistemas.

5.6.3 Início da terapêutica com bomba

De um modo geral, os ajustes iniciais da bomba devem ser derivados da dose diária total de insulina do indivíduo. A Tabela 2 fornece algumas sugestões para determinar a programação inicial da bomba. Na altura de iniciar a bomba também é crítico aconselhar as famílias acerca dos riscos associados, particularmente o da potencial falha no conjunto de infusão e da conseqüente descompensação metabólica.¹²⁵ Um enquadramento útil para a otimização da transição foi apresentado por Diess et al.¹²⁶ Para crianças muito pequenas ou com necessidades mínimas de insulina, pode ser usada insulina diluída de modo a administrar quantidades muito pequenas de insulina de modo rigoroso.¹²⁷⁻¹³⁰ Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 23, Gestão da diabetes em idade pré-escolar, e Capítulo 9, Tratamento com insulina em crianças e adolescentes com diabetes para mais detalhes.

Foram associados vários fatores ao sucesso da terapêutica com bomba. Estes incluem ter mais taxas basais pré-programadas (correlacionadas com níveis mais baixos de HbA1c);¹³¹ o número total de bôlus administrados por dia correlaciona-se com a HbA1c atingida; e que a administração de insulina basal represente <50% da dose diária total. É crítico encorajar as pessoas com diabetes e as suas famílias a comprometerem-se com os cuidados.^{132,133} Deve ser realçada a importância de rever as informações para a refeição em cada visita de seguimento.

5.6.4 Características avançadas da bomba

As características mais avançadas da terapêutica com bomba incluem a capacidade para estabelecer taxas basais temporárias que ajustam a taxa

basal usualmente programada para variações únicas da sensibilidade à insulina no dia-a-dia. Isto inclui uma diminuição da administração em caso de atividade física ou um aumento das doses em situações como doenças intercorrentes.¹ As taxas basais temporárias, incluindo a suspensão completa da administração de insulina basal, podem ajudar a mitigar a hipoglicemia associada a exercício.¹³⁴ De modo semelhante, podem ser utilizados padrões basais diferentes pré-programados para as alturas em que houver previsão de uma sensibilidade à insulina diferente, por exemplo durante a menstruação nas meninas.

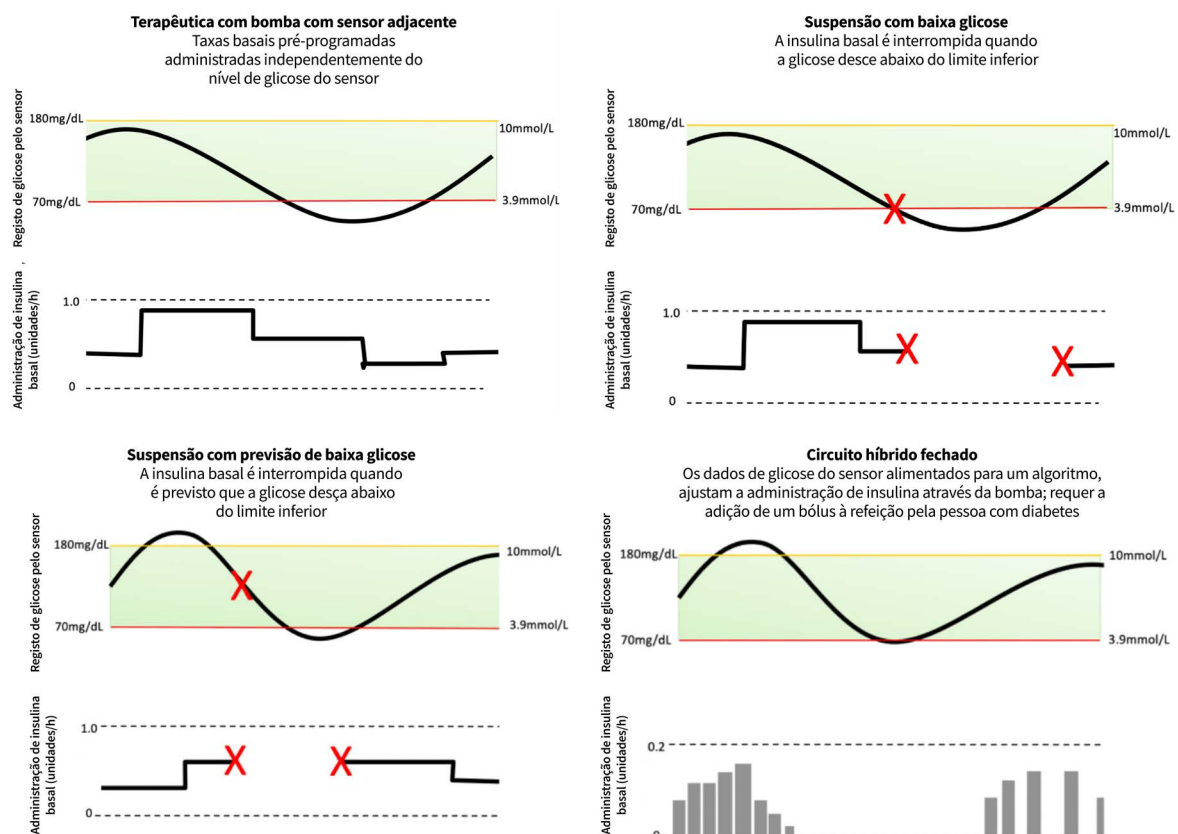
Também podem ser administrados bólus de insulina de diferentes maneiras para acomodar as diferenças na composição das alimentação: 1) imediatamente, em forma de um bólus padrão ou normal, 2) lentamente com uma determinada duração, através de um bólus extenso ou direto, ou 3) uma combinação de ambos, isto é, um bólus combinado ou de dupla onda.¹ A melhor maneira de manejar os bólus para os alimentos com elevado teor de gordura é administrando bólus extensos ou combinados, uma vez que a subida dos níveis de glicose sanguínea após a refeição será atrasada pela gordura. Para o bólus extenso, o utilizador ajusta a duração da extensão; enquanto no caso do bólus combinado, o utilizador não só escolhe a duração da extensão como também a quantidade a ser administrada logo de início (p. ex. 40% do bólus imediatamente e os restantes 60% ao longo de 4 horas). As

bombas também podem reduzir a administração do bólus de insulina com base na proporção de insulina que ainda está “ativa” do último bólus, o que pode diminuir a probabilidade de uma hipoglicemia grave pós-bólus.

5.6.5 Revisão dos dados para otimizar a gestão

Uma vez que os dados da bomba de insulina podem ser carregados ou, mais recentemente, estão disponíveis pela partilha através da nuvem, as consultas na clínica podem ser mais produtivas com a abundância de dados fornecida. Além de determinar se os ajustes da bomba de insulina precisam de ser otimizados, estes reportes servem como base para os clínicos iniciarem uma conversa acerca do comprometimento com os cuidados. Com a informação acerca do número de bólus diário ou da quantidade média de carboidratos introduzida por dia, é possível dar instruções mais estruturadas acerca dos bólus à refeição. Adicionalmente, os registos acerca da frequência das trocas do conjunto de infusão ajudam os profissionais de saúde a iniciarem a discussão sobre as recomendações acerca das trocas dos conjuntos de infusão e da importância de fazer a rotação dos locais. Para mais informação acerca da prestação de cuidados, ver Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 7, Cuidados de ambulatório na diabetes em crianças e adolescentes com diabetes.

Figura 1. A evolução das tecnologias de administração de insulina usadas nos cuidados clínicos. Os registos de glicose do sensor estão representados a preto, com o tempo no intervalo-alvo de 3,9-10 mmol/l (70-180 mg/dl) representado a verde. A administração discreta de insulina basal em unidades/h está assinalada no painel inferior de cada tecnologia, exceto no caso do circuito fechado híbrido, em que a administração de insulina basal automatizada é representada pelos picos a cinzento. Os X a vermelho representam o nível de glicose quando ocorre a suspensão da insulina, bem como o início e o fim do período de suspensão no gráfico de administração de insulina basal.



6. TERAPÊUTICA COM BOMBA COM SENSOR ADJACENTE

A terapêutica com bomba com sensor adjacente (BSA) é definida como a combinação ou a extensão de uma bomba de insulina convencional com um MCG (Figura 1). Para mais detalhes, veja por favor as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: monitorização da glicose. Podendo visionar os valores do MCG num leitor separado ou no celular, ou através da integração direta dos valores de glicose registados pelo sensor na bomba de insulina, a terapêutica com BSA fornece os dados sobre os quais uma pessoa com diabetes pode escolher agir em vez de confiar nas determinações de glicose através de picada no dedo em horários específicos. Por exemplo, se um valor de glicose do sensor atingir o limite superior de alerta, pode ser administrado um bólus de correção. Assim, ao mesmo tempo que a BSA não permite o doseamento automatizado da insulina, ela fornece o enquadramento sobre o qual foram construídos os sistemas integrados.

6.1 Uma plataforma única: o começo da terapêutica com BSA

O primeiro ECR de 6 meses que comparou a BSA com a terapêutica com bomba de insulina, conduzido em participantes entre os 12 e os 72 anos, apresentou reduções semelhantes na HbA1c, mas isto foi associado a um aumento significativo da exposição à hipoglicemia nos indivíduos randomizados para o grupo com bomba de insulina e AMGC.¹³⁵ Nos indivíduos do grupo com BSA, a utilização do sensor durante mais de 60% do tempo foi associada a uma redução da HbA1c.¹³⁵

O estudo Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction (STAR) 3 (terapêutica com bomba com sensor adjacente na redução da A1c) comparou a BSA com MID e verificações de AMGC ao longo de um período de estudo de 1 ano em participantes com DM1 a usarem dispositivos pela primeira vez, incluindo 74 adolescentes (entre 13 e 18 anos) e 82 crianças (entre 7 e 12 anos).¹³⁶⁻¹³⁸ O grupo com BSA apresentou uma redução superior da HbA1c mantida, menos tempo com hiperglicemia e uma variabilidade reduzida da glicose.¹³⁸ As taxas de HG e CAD foram relativamente baixas e não foram diferentes entre grupos. É importante notar que, o atingir dos objetivos esteve diretamente ligado à duração de utilização do sensor e foi mais evidente no coorte das crianças (entre 7 e 12 anos) que apresentaram uma utilização do sensor 1,5 vezes superior à dos adolescentes (entre 13 e 18 anos).¹³⁸ O impacto crucial do uso regular do sensor foi replicado em outros ensaios clínicos.¹³⁹ Dados recentes demonstraram que cada 10% de aumento na frequência do uso do sensor estão associados a um aumento de 1,1% no TIR e a uma diminuição de 1,0% no TAR >10 mmol/l (180 mg/dl).¹⁴⁰

Apesar de a BSA ser mais dispendiosa do que a terapêutica convencional com bomba de insulina, os benefícios clínicos adicionais e os anos de vida ajustados à qualidade que esta tecnologia pode proporcionar fornecem a justificação para considerar este tratamento valioso relativamente ao dinheiro investido, desde que o uso do sensor seja persistente.^{141,142}

O BSA gera uma abundância de informação com base na qual as doses de insulina podem ser otimizadas. Ainda assim, a melhoria glicêmica assenta no facto de o utilizador ou um cuidador darem

resposta aos dados de glicose do sensor ajustando a insulina, ou outros aspetos dos cuidados. Classicamente, isto é feito com o apoio de um profissional de saúde; no entanto, têm sido empregues algoritmos automatizados mais recentes para ajustar as definições da bomba. O ADVICE4U foi um ECR que avaliou o uso dos sistemas de apoio à decisão automatizados baseados em inteligência artificial, que demonstrou não inferioridade da ferramenta de apoio à decisão quando comparada com titulações de dose da insulina definidas pelos profissionais de saúde numa coorte de 108 participantes com idades entre 10 e 21 anos.¹⁴³

7. SISTEMAS COM SBG

7.1 Redução da gravidade e duração da hipoglicemia

Com a integração dos dados do MCG num algoritmo da bomba de insulina, é possível fazer a alteração da administração de insulina com base nas leituras de glicose do sensor. O sistema com SBG pode suspender a administração de insulina quando o sensor de glicose atinge um limite inferior programado (Figura 1). A suspensão da bomba de insulina dura 2 horas na ausência de intervenção pelo utilizador, apesar de a bomba poder ser reiniciada manualmente em qualquer altura. A SBG é opcional e a bomba funciona normalmente se esta função estiver desativada, se os dados de glicose do sensor não estiverem disponíveis, ou se o valor de glicose do sensor estiver acima do valor limite pré-determinado.^{144,145}

Os dados de viabilidade acerca da eficácia e segurança da SBG obtidos dos primeiros estudos em circuitos fechados demonstraram que a suspensão da insulina mitigou o risco de hipoglicemia.^{137,146} Os sistemas de SBG reduzem o risco de hipoglicemia, o que pode facilitar o comprometimento do utilizador com o uso de bólus.

Os benefícios do sistema de SBG foram apresentados pela primeira vez em contexto de mundo real através do estudo **Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response (ASPIRE)** (automatização para estimular a resposta da insulina pancreática) conduzido em casa, que envolveu participantes com DM1 com idades entre 16 e 70 anos. As leituras do sensor <3,9 mmol/l (<70 mg/dl), <3,3 mmol/l (60 mg/dl) e <2,8 mmol/l (50 mg/dl) reduziram significativamente sem nenhuma deterioração na glicemia conforme avaliado pela HbA1c, com o uso do sistema de SBG.¹⁴⁷ Adicionalmente, os níveis de glicose permaneceram estáveis mesmo 2 horas após a suspensão de insulina noturna.¹⁴⁷ Outro ECR que incluiu pessoas mais jovens com DM1 (a média de idades dos utilizadores da bomba era 19,7 anos vs. 17,4 anos no grupo com SBG) que tinham uma redução da consciência de hipoglicemia, também demonstrou que a SBG reduziu a taxa de hipoglicemia grave a moderada.¹⁴⁸ Ao mesmo tempo que o grupo de controle a usar bombas de insulina e AMGC teve seis eventos de HG, o braço com SBG não teve nenhum.¹⁴⁸ A hipoglicemia noturna foi reduzida sem aumentos na HbA1c ou episódios de CAD.¹⁴⁸ Estudos observacionais do mundo real alavancaram os dados carregados para o CareLink, em que a idade foi auto-reportada e em que mais de metade dos participantes tinha <15 anos de idade, e comprovaram as conclusões do ECR que apresentou benefícios da SBG sobre a BSA.¹⁴⁹

O risco possível de ocorrerem hiperglicemia ou CAD devido à

Tabela 3. Estudos com administração de insulina automatizada (AIA) que envolveram crianças muito pequenas, crianças e adolescentes.

Sistema de AIA	Duração e desenho do estudo	Grupo de comparação/ recolha de dados iniciais através de	População	Valores iniciais	Resultados glicêmicos avaliados	Diferença [entre grupos ou relativamente aos valores iniciais]
Crianças muito pequenas						
Medtronic 670G ¹⁹⁰	Estudo de braço único, de 3 meses	Bomba ou BSA inicial	N=46 Idade 4,6±1,4 anos	HbA1c 8,0±0,9% TIR 55,7±13,4%	HbA1c 7,5±0,6% TIR 63,8±9,4%	△HbA1c -0,5% △TIR +8,1%
CamAPS ¹⁸¹	Estudo cruzado, randomizado, de 2 períodos, de 16 semanas por tratamento	CFH	N=74 [N=39 CFH e N=35 BSA no primeiro grupo] Idade 5,6±1,6 anos	HbA1c 7,3±0,7% TIR 61,2±10,1%	HbA1c 6,6±0,6% TIR 71,6±5,9%	△HbA1c -0,4% △TIR +8,7% [diferença emparelhada]
		BSA		HbA1c 7,0±0,7% TIR 62,9±9,0%		
Medtronic 670G ¹⁸⁹	Estudo cruzado, controlado, randomizado, de 8 semanas por tratamento	CFH	N=18 Idade 5,4±1,1 anos	HbA1c 7,0±0,7% TIR 65,9±12,6%	HbA1c 6,7±0,3% TIR 72,7±6,1%	△HbA1c -0,3% comparativamente ao valor inicial △TIR +6,8% comparativamente ao valor inicial
		BSA		HbA1c 6,8±0,3% TIR 67,5±9,6%		
Omnipod 5 ¹⁹⁶	Estudo de braço único, de 3 meses	MID, bomba, BSA, CFH iniciais	N=80 Idade 4,7±1,0 ano	HbA1c 7,4±1,0% TIR 57,2±15,3%	HbA1c 6,9±0,7% TIR 68,1±9,0%	△HbA1c -0,55 △TIR +10,9%
Crianças (6-13 anos)*						
Medtronic 670 G ¹⁹⁵	Estudo de braço único, de 3 meses	Bomba ou BSA inicial	N=105 Idade 10,8±1,8 anos	HbA1c 7,9±0,8% TIR 56,2±11,4%	HbA1c 7,5±0,6% TIR 65,0±7,7%	△HbA1c -0,4% △TIR +8,8%
Medtronic 670G ¹⁸⁹	Estudo cruzado, controlado, randomizado, de 8 semanas por tratamento	CFH	N=20 Idade 11,6±1,7 anos	HbA1c 7,7±0,9% TIR 55,1±11,6%	HbA1c 7,1±0,5% TIR 69,1±7,8%	△HbA1c -0,6% comparativamente ao valor inicial △TIR +14%
		BSA		HbA1c 7,5±0,7% TIR 53,9±14,1%		
Omnipod 5 ¹⁹¹	Estudo de braço único, de 3 meses	MID, bomba, BSA, CFH	N=112 Idade 10,3±2,2 anos	HbA1c 7,67±0,95% TIR 52,5±15,6%	HbA1c 6,99±0,63 TIR 68,0±8,1%	△HbA1 -0,71% △TIR +15,6%
Diabeloop Generation 1 (DBLG1) ^{188,269}	Estudo cruzado de 6 semanas [fase de ambulatório]	CFH	N=17 Idade 8,2±1,6 anos	HbA1c 7,2±0,5% TIR n/a	HbA1c n/a TIR 66,2±1,5%	△HbA1c n/a △TIR +7,5%
		BSA		HbA1c n/a TIR 58,7±1,5%		
Tandem Control IQ ¹⁸⁵	ECR de 16 semanas, de grupos paralelos	CFHA	N=78 Idade 11,3±2,0 anos	HbA1c 7,6±1,0% TIR 53±17%	HbA1c 7,0±0,8% TIR 67±10%	△HbA1c -0,4% △TIR +11%
		BSA	N=23 Idade 10,8±2,4 anos	HbA1c 7,9±0,9% TIR 51±16%	HbA1c 7,6±0,9% TIR 55±13%	
Adolescentes e adultos (>14 anos)						

Medtronic 670G ^{193,194}	Estudo de braço único, de 3 meses	Bomba ou BSA	N=124 Idade 21,7 anos Coorte de adolescentes N=30 Idade 16,5±0,9 anos	HbA1c 7,4±0,9% TIR 66,7±12,2% Coorte de adolescentes HbA1c 7,7±0,84% TIR 60,4±10,9%	HbA1c 6,9±0,6% TIR 72,2±8,8% Coorte de adolescentes HbA1c 7,1±0,6% TIR 67,2±8,2%	△HbA1c -0,5% △TIR +5,5% comparativamente ao valor inicial. Coorte de adolescentes △HbA1c -0,6% △TIR +6,8% comparativamente ao valor inicial
Medtronic 670G vs. CFHA ¹⁸⁶	Estudo cruzado, randomizado, de 2 períodos, de 12 semanas por tratamento	CFHA	N=113 Idade 19±4 anos	HbA1c 7,9±0,7% TIR 57±12%	HbA1c 7,4±0,8% TIR 67±8%	△HbA1c -0,5% △TIR +10% comparativamente ao valor inicial
		CFH (Medtronic 670G)			HbA1c 7,6±0,6% TIR 63±8%	△HbA1c -0,3% △TIR +6% comparativamente ao valor inicial
Medtronic 780G ^{192*}	Estudo cruzado, randomizado, de 2 períodos, de 4 semanas por tratamento	CFHA	N=60 Idade 23,5 anos	HbA1c 7,6% TIR 59,0±10,4%	HbA1c n/a TIR 70,4±8,1%	△HbA1c n/a △TIR +14,4% [diferença emparelhada]
		SPBG			HbA1c n/a TIR 57,0±11,7%	
Medtronic 780G CFHA ¹⁹⁸	Estudo de braço único, de 3 meses	Início com bomba, BSA ou CFHA	N=157 Idade 38,3±17,6 anos Coorte de adolescentes N=39 Idade 16,2±2,1 anos	HbA1c 7,5±0,8% TIR 68,8±10,5% Coorte de adolescentes HbA1c 7,6±0,8% TIR 62,4±9,9%	HbA1c 7,0±0,5% TIR 74,5±6,9% Coorte de adolescentes HbA1c 7,1±0,6% TIR 72,7±5,6%	△HbA1c -0,5% △TIR +5,7% Coorte de adolescentes △HbA1c -0,5% △TIR +10,4%
Cambridge MPC (bomba Medtronic 640G e sensor Enlite 3) ¹⁸³	Estudo controlado, randomizado, de dois braços, de 3 meses	CFH	N=46 Idade: 22 (faixa 13-36) anos	HbA1c 8,0±0,6% TIR 52±10%	HbA1c 7,4±0,6% TIR 65±8%	△HbA1c -0,36% △TIR +10,8%
		BSA	N=40 (controle) Idade: 21 (faixa 11-36) anos	HbA1c 7,8±0,6% TIR 52±9%	HbA1c 7,7±0,5% TIR 54±9%	
Tandem Control IQ ¹⁸⁴	Estudo controlado, randomizado, de 6 meses	CFHA	N=112 Idade 33±16 anos	HbA1c 7,4±0,96% TIR 61±17%	HbA1c 7,06±0,79% TIR 71±12%	△HbA1c -0,33% △TIR +11%
		BSA	N=56 Idade 33±17 anos	HbA1c 7,4±0,76% TIR 59±14%	HbA1c 7,39±0,92% TIR 59±14%	
Omnipod 5 ¹⁹¹	Estudo de braço único de 3 meses	MID, bomba, BSA ou CFH	N=128 Idade 36,9±13,9 anos	HbA1c 7,16±0,86% TIR 64,7±16,6%	HbA1c 6,78±0,68% TIR 73,9±11,0%	△HbA1c -0,38% △TIR +9,3%

DiabeloopGeneration 1 (DBLG1) ¹⁸⁷	Estudo controlado, randomizado, de dois períodos, de 12 semanas por tratamento	CFH	N=63 Idade 48,2±13,4 anos	HbA1c 7,6±0,9% TIR n/a	ΔHbA1c -0,29% comparativamente ao valor inicial. TIR 68,5±9,4%	ΔHbA1c -0,15% ΔTIR +9,2% [diferença emparelhada]
		BSA			ΔHbA1c -0,14% comparativamente ao valor inicial TIR 59,4±10,2%	

CFH, circuito fechado híbrido; CFHA, circuito fechado híbrido avançado; AIA, administração de insulina automatizada; MID, múltiplas injeções diárias; BSA, bomba com sensor adjacente; SPBG, suspensão com previsão de baixa glicose; TIR, tempo no intervalo-alvo 3,9-10 mmol/l (70-180 mg/dl); HbA1c, hemoglobina glicada.

ΔHbA1c e ΔTIR indicam a diferença comparativamente ao valor inicial ou entre grupos da HbA1c e do tempo no intervalo-alvo 3,9-10 mmol/l (70-180 mg/dl), respetivamente.

* Nos estudos que incluíram a faixa dos 6-13 anos mas em cujos dados por faixa etária são limitados, estes estão incluídos na tabela nas colunas com dados de adolescentes/adultos.

suspensão da insulina em resposta a leituras imprecisas do sensor tem constituído uma preocupação anterior à aprovação dos dispositivos de SBG. Esta preocupação foi abordada num estudo que suspendeu a insulina durante 2 horas durante a noite de modo pré-programado em pessoas que se encontravam em casa, desde que a glicose sanguínea ao deitar fosse <16,7 mmol/l (300 mg/dl) e o beta-hidroxibutirato fosse <0,5 mmol/l.¹⁵⁰ Isto incluiu um total de 118 noites com suspensão e 131 noites sem suspensão.¹⁵⁰ Houve uma grande variação na glicose sanguínea em jejum, mas os níveis médios de glicose em jejum nas noites com suspensão foi de apenas 2,8 mmol/l (50 mg/dl) acima das noites sem suspensão. Os níveis de beta-hidroxibutirato no sangue foram ligeiramente superiores na manhã após a suspensão de insulina mas a diferença não foi estatisticamente significativa.¹⁵⁰ Isto sugere que a SBG é segura mesmo na presença de leituras potencialmente imprecisas da glicose pelo sensor.¹⁵⁰

Ao mesmo tempo que atualmente se encontram disponíveis terapêuticas mais avançadas com bomba de insulina e incluem sistemas de SPBG e AIA descritas abaixo, devemos ter a consciência que as bombas avançadas não estão disponíveis em todos os países e podem não estar cobertas por algumas apólices/seguros de saúde. Nestas circunstâncias, em que as bombas de insulina com SBG se encontram disponíveis, esta modalidade de administração da insulina é fortemente recomendada sobre outros tipos de bombas. Estudos demonstraram que a SBG é custo-eficaz e deve ser considerada particularmente nos casos em que existe um risco elevado de hipoglicemia, redução da consciência de hipoglicemia ou medo da hipoglicemia, o que pode conduzir a uma dificuldade em atingir os objetivos glicêmicos.¹⁵¹⁻¹⁵³

8. SISTEMAS DE SPBG

8.1 Mitigar a hipoglicemia: os benefícios da suspensão com previsão de baixa glicose

Os sistemas de SPBG interrompem a administração de insulina basal para prevenir a hipoglicemia (Figura 1). Estão disponíveis diferentes sistemas; no entanto, nem todos têm evidência publicada acerca da sua utilização com sucesso pelo que apenas recomendamos o uso dos

sistemas com dados que foram alvo de revisão médica.¹⁵⁴ Os primeiros protótipos dos sistemas de SPBG que precisavam de um laptop dedicado apresentaram os benefícios das interrupções de insulina com previsão¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ e evidenciaram a segurança de um sistema de SPBG, uma vez que a frequência da cetose matinal, definida como um valor de BHB >0,6 mmol/l, não foi diferente entre a SPBG e a BSA.^{158,159} Este facto suporta a afirmação de que não há necessidade de uma avaliação diária das cetonas nas pessoas que usam sistemas de SPBG. Pelo contrário, as cetonas devem ser determinadas quando a glicose está persistentemente elevada ou em contexto de doença, que é o mesmo que se aconselha a qualquer pessoa a fazer terapêutica com bomba.

Todos os sistemas MiniMedTM 640G, 670G, 770G e 780G (Medtronic, Northridge, Califórnia, EUA) têm a funcionalidade de SPBG, que nestes sistemas interrompe a administração de insulina se o sensor de glicose fizer a previsão de atingir 1,1 mmol/l (20 mg/dl) acima do limite inferior de glicose pré-definido dentro de 30 minutos. O sistema retoma automaticamente a administração de insulina basal após a recuperação da hipoglicemia, com uma duração da suspensão entre um mínimo de 30 minutos e um máximo de 120 minutos. Com uma hipoglicemia induzida de modo experimental através de taxas basais aumentadas em contexto clínico, o sistema evitou a hipoglicemia a maioria do tempo.¹⁶⁰ Foram conduzidos dois ECRs com este sistema: um estudo (n=100) apresentou uma redução dos eventos de hipoglicemia com o uso de SPBG, mas neste grupo foi notado um aumento concomitante do tempo passado no intervalo da hiperglicemia, enquanto o outro estudo (n=154) apresentou uma redução do tempo passado <3,5 mmol/l (<63 mg/dl), sem deterioração na glicemia, conforme determinação da HbA1c, no grupo com SPBG.^{161,162}

Uma avaliação do mundo real conduzida em crianças <15 anos que usou os dados carregados para o CareLink, demonstrou que as que usavam SPBG passaram menos tempo por dia com a glicose do sensor no nível 1 (<3,9 mmol/l [<70 mg/dl]) e hipoglicemia no nível 2 (<3,0 mmol/l [<54 mg/dl]) comparativamente às que usavam BSA ou SBG.¹⁴⁹ Um subgrupo de participantes que mudou de BSA para SPBG diminuiu a taxa mensal de eventos hipoglicêmicos <3 mmol/l (<54 mg/dl) e <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) em 49% e 32%, respetivamente.¹⁴⁹

A bomba de insulina Tandem t:slimX2 com a tecnologia Basal IQ® (Tandem, San Diego, Califórnia, EUA), é outra SPBG que integra

o sensor Dexcom. Enquanto o limite de suspensão está fixado em 4,4 mmol/l (80 mg/dl), a duração mínima da interrupção é de 5 minutos e a administração de insulina é retomada após qualquer aumento nos valores de glicose do sensor. Um ECR conduzido com este sistema concluiu que o uso da SPBG conduziu a uma redução de 31% do tempo em que o sensor esteve <3,9 mmol/l (<70 mg/dl).¹⁶³ Dados de registo do mundo real de adultos a usarem os sistemas Tandem apresentaram uma redução significativa no tempo abaixo do intervalo após o início da SPBG¹⁶⁴ e uma redução de 45% no risco do tempo do sensor <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) sem nenhuma alteração na glicose média.¹⁶⁵ Após iniciar o uso do sistema, os adultos/cuidadores de menores com DM1 reportaram maior satisfação com o dispositivo e menos impacto da diabetes sobre a sua vida, sendo que estas concussões foram mantidas durante os 6 meses de seguimento.¹⁶⁶

Uma meta-análise que incluiu dados de 493 crianças de cinco ECRs concluiu que existe uma elevada evidência de qualidade de que a SPBG é superior à BSA na diminuição do tempo passado com hipoglicemia e hipoglicemia noturna.¹⁵⁴ Isto foi conseguido sem aumentar a percentagem de tempo passada com hiperglicemia ou episódios de CAD.¹⁵⁴ Outra meta-análise concluiu que o uso da SPBG durante o período da noite foi associado a uma redução de 8,8% do risco de hipoglicemia comparativamente ao período da noite sem SPBG.¹⁶⁷

8.2 Considerações práticas no uso da BSA, SBG e SPBG

Um aspeto crítico na integração da BSA, da SBG e da SPBG, é a adoção com sucesso da terapêutica com sensor. Para consultar evidência acerca da terapêutica com sensor, por favor consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: monitorização da glicose. Os tópicos que devem ser considerados ao iniciar estas terapias podem incluir a frequência esperada de utilização do sensor, e o modo como o tratamento pode variar se ocorrerem quebras na terapêutica com sensor.¹⁶⁸ Isto pode ser especialmente importante nas pessoas a utilizarem sistemas que suspendem a administração de insulina, uma vez que podem ser necessárias alterações comportamentais para mitigar o risco de hipoglicemia quando o sistema não está a ser usado.

Tanto com o sistema de SBG como com o de SPBG, os alarmes podem ser definidos para os momentos em que ocorrem as suspensões da bomba. Ainda assim, deve ser considerada a utilidade destes alarmes. Por exemplo, no caso dos sistemas de SPBG que são concebidos para mitigar a hipoglicemia, um alerta de suspensão de insulina não iria indicar a necessidade de intervenção do utilizador pelo que poderia ser considerado perturbador ou cansativo para a pessoa com diabetes. Em vez disso, é crítico estabelecer alertas e alarmes para quando é necessária uma ação, como definir um alarme de chegada ao limite mínimo, para se poderem usar carboidratos de ação rápida para tratar a hipoglicemia. Adicionalmente, com os sistemas de SBG as pessoas com diabetes devem ser encorajadas a deixar o sistema a funcionar durante a noite, mas se ocorrer um alerta durante o dia devem consumir carboidratos e retomar a administração de insulina basal. Com um sistema de SPBG, no caso de ocorrer um evento hipoglicémico apesar da suspensão da insulina, pode ser necessário diminuir a ingestão de carboidratos para 5 a 10 g comparativamente às estratégias de tratamento usuais para prevenir a hiperglicemia de rebound. O acesso

aos dados dos dispositivos da diabetes é essencial para os profissionais de saúde; estes reportes permitem análises mais refinadas que podem ser usadas para determinar a frequência da suspensão de insulina e se são necessárias alterações nas doses de insulina e/ou no tratamento para a hipoglicemia.

9. AIA

Os sistemas de AIA, também referenciados como de circuito fechado (CF) ou sistemas de pâncreas artificial, ajustam a administração de insulina em resposta aos dados de glicose do sensor. A AIA é segura e eficaz na redução da HbA1c e no aumento do TIR em crianças, e é fortemente recomendada. Com o uso da AIA, também foram notadas melhorias na qualidade de vida das crianças com diabetes e dos seus cuidadores.

9.1 Abordagens à AIA

Os sistemas de AIA consistem em três componentes: uma bomba de insulina, um sensor de MCG e um algoritmo que determina a administração da insulina. Foram largamente testados vários algoritmos: o proporcional integrativo derivativo (PID),^{169,170} o modelo de controle preditivo (MPC)¹⁷¹ e o modelo de lógica difusa.¹⁷² O PID altera a administração de insulina de acordo com a diferença relativamente à glicose alvo (proporcional), à área sob a curva entre a glicose medida e a glicose alvo (integral) e a taxa de alteração da glicose medida (derivativo).^{173,174} O MPC prevê as concentrações de glicose num horizonte de tempo pré-determinado para dar informação acerca da administração de insulina.¹⁷⁵ O controlador de lógica difusa modula a administração de insulina com base num conjunto de regras que imita o raciocínio dos indivíduos que lidam com a diabetes, que por sua vez, são baseados no conhecimento médico comum e na experiência do tratamento tradicional.¹⁷⁴ Atualmente, não existe um algoritmo “ótimo”; as comparações entre diferentes algoritmos de controle¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ foram dificultadas por desenhos experimentais heterogêneos.¹⁷⁶

Além dos mecanismos de controle, os sistemas de AIA têm outras características diferenciadoras. Estudos precoces completamente conduzidos por LC (léxico computacional) apresentaram flutuações glicêmicas pós-prandiais significativas e conduziram à utilização de uma abordagem “híbrida”, o que significa que o utilizador precisa de administrar o bólus manualmente se ingerir carboidratos.¹⁷⁰ Com sistema de circuito fechado híbrido (CFH) apenas é ajustada a administração de insulina basal com base nos valores de glicose do sensor. Em cima disto, os sistemas de circuito fechado híbrido avançado (CFHA) incorporam a correção automatizada dos bólus como parte da administração de insulina modulada algoritmicamente. Consequentemente, a diferenciação entre a administração de insulina por via manual, iniciada pelo utilizador ou automatizada pode ser mais relevante do que a categorização clássica da administração da insulina como sendo basal ou bólus.

Os objetivos do sistema são definidos por uma de duas maneiras: uma abordagem treat-to-target (objetivo de tratamento controlado) com um único objetivo de glicose (p. ex. 5,8 mmol/l [105 mg/dl]) ou uma abordagem treat-to-range (objetivo de intervalo controlado) (p. ex. 6,2-8,9 mmol/l [112-160 mg/dl]).¹⁷⁴

9.2 Benefícios da AIA

O desempenho da AIA foi explorado em ambientes controlados altamente supervisionados em clínica ou transicionais, como hotéis e campos.^{179,180} Estes ensaios demonstraram claramente um aumento do TIR e uma redução concomitante do tempo abaixo do intervalo e conduziram a avaliações em contexto domiciliário.

Foram conduzidos alguns ensaios clínicos em contexto domiciliário para o estudo destes dispositivos com um desenho de ECR,^{181,189} enquanto outros foram ensaios de braço único.¹⁹⁰⁻¹⁹⁶ Os ECRs demonstraram a eficácia tanto dos CFH como dos CFHA em atingir ~10-15% de aumento no TIR (3,9-10 mmol/l, 70-180 mg/dl) comparativamente à terapêutica com bomba convencional, BSA, PLGS, ou CFH a CFHA.^{181,182,184-189,197} Foram notadas observações semelhantes de alterações no TIR relativamente aos períodos de recolha dos dados iniciais nos ensaios de braço único^{190,191,193-196,198} (Tabela 3). Estas observações são verdadeiras independentemente da idade dos participantes; é importante mencionar que os benefícios da AIA foram demonstrados em crianças muito pequenas, com idades entre 2 e 5 anos, crianças com idades entre 6 e 13 anos, adolescentes e jovens adultos (Tabela 3). Adicionalmente ao TIR aumentado, estudos em ambulatório mais prolongados também demonstraram que o uso da AIA conduziu a uma redução concomitante na HbA1c entre 0,3 e 0,7%.^{181,184-187,189-191,193-198}

Uma análise post hoc conduzida em dados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que um TIR 10% mais baixo estava fortemente associado ao risco de progressão de retinopatia e ao desenvolvimento de microalbuminúria (taxa de probabilidade de 64% e 40%, respetivamente).³⁵ É importante notar que estes dados foram derivados dos testes de picada no dedo de 7 pontos conduzidos durante o dia no DCCT, pelo que podem subestimar o TIR verdadeiro. No entanto, isto iria implicar que a observação de ~10% de aumento do TIR nos ensaios clínicos recentes em sistemas de AIA viesse a diminuir as taxas de complicações microvasculares nos jovens a usarem estes sistemas.

9.3 Iniciar a utilização da AIA e persistir no uso do sistema

Historicamente, a determinação dos candidatos ideais para iniciarem o uso de uma tecnologia da diabetes tem frequentemente sido baseada no quanto a pessoa com diabetes, ou a criança e os seus cuidadores, estão comprometidos com a gestão da sua diabetes. O comprometimento pode ser demonstrado efetuando um número mínimo de verificações de glicose por dia, comparecer a um número limite de consultas médicas por ano, ou atingir um nível-alvo de HbA1c considerando uma estimativa meramente indicativa da adesão ao tratamento.¹⁹⁹ No entanto, estes critérios não são baseados em evidência, podem introduzir um viés substancial na determinação de quem seriam os candidatos adequados, e negar o acesso às tecnologias a crianças que poderiam beneficiar muito das mesmas. Este viés pode contribuir para disparidades notadas no acesso aos dispositivos. Dados do importante estudo Control IQ demonstraram que, enquanto todos os participantes do coorte dos 14 aos 71 anos melhoraram o TIR, os que inicialmente apresentavam uma HbA1c >8,5% apresentaram a maior redução no tempo acima do intervalo, enquanto os que apresentavam uma HbA1c <6,5% beneficiaram

principalmente de reduções no tempo abaixo do intervalo.²⁰⁰ Recentemente, os dados de mundo real do sistema Control IQ das crianças com idade >6 anos, demonstraram que as que apresentavam inicialmente um índice de gestão da glicose (IGG) mais elevado, que estima a concentração média da HbA1c com base nos valores médios de glicose do sensor, apresentaram uma melhoria substancial ao longo do tempo.²⁰¹ Análises dos dados do mundo real acerca do uso do 670G em 14.⁸⁹⁹ utilizadores (sem dados demográficos acerca da idade), demonstraram que o TIR melhorou ligeiramente nas pessoas que apresentavam um IGG <7%, de 76,1% para 78,7%, enquanto para o grupo em que o IGG era >8%, a melhoria foi mais substancial de 34,7% para 58,1%.²⁰² Estes dados fornecem evidência irrefutável de que todas as pessoas com diabetes podem beneficiar das tecnologias avançadas da diabetes e que os profissionais de saúde não devem limitar o acesso a esta terapêutica. Adicionalmente, devem procurar advogar a sua incorporação segura no plano de gestão e fornecer educação e apoio para ajudar as crianças e as famílias a usarem os dispositivos de modo consistente e conforme pretendido.

Uma vez iniciado o uso da tecnologia, é essencial o seu uso persistente para o sucesso. Os utilizadores reportaram que as paragens condicionadas pelo sistema (em que o utilizador tem que voltar a usar as definições convencionais da bomba porque a automatização não está disponível) podem levar à frustração do utilizador e por último à descontinuação do uso do dispositivo.^{203,204} Um ensaio prospetivo de mundo real com os primeiros sistemas de CFH conduzido em 80 participantes dos quais 30% tinham <18 anos de idade, observou que mais de metade dos participantes, apesar de terem recebido treino adequado no sistema, apresentavam interrupções do sono devido aos alarmes e 40% não gostava da frequência da reversão iniciada pelo sistema para insulina em circuito aberto.²⁰⁵ Os sistemas da próxima geração beneficiaram da evolução contínua, incorporaram sensores com calibração de fábrica e eliminaram várias paragens condicionadas. A necessidade de reverter para o circuito aberto é principalmente ditada pelas alturas em que os dados do sensor não se encontram disponíveis. Uma avaliação da utilização do dispositivo no mundo real apresentou um aumento dos tempos de utilização tanto com o Tandem t:slim X2 com Control-IQTM (Tandem, San Diego, Califórnia, EUA) como com o sistema MiniMed™ 780G (Medtronic, Northridge, Califórnia, EUA).²⁰⁶⁻²⁰⁸ Ainda assim, é imperativo que as pessoas com diabetes, e as suas famílias, tenham expectativas realistas acerca daquilo que os dispositivos podem e não podem fazer e recebam formação no uso do sistema. Isto é revisto mais adiante, na secção acerca de comportamentos.

9.4 Questionando a necessidade de abordagens alternativas: insulina diluída e sistemas Faça-Você-Mesmo (DIY)

9.4.1 Insulina diluída

Antes dos ensaios mais recentes, foi considerado o uso dos análogos de insulina de ação rápida diluídos na AIA para crianças muito pequenas, de modo a reduzir os erros de administração mecânicos e permitir uma absorção mais consistente devido ao maior volume do depósito de insulina subcutâneo. Apesar de os primeiros estudos conduzidos em contextos controlados¹²⁷⁻¹²⁹ terem apresentado uma redução da variabilidade glicêmica e um menor risco de tempo

Tabela 4. Abordagem da CARES modificada para compreender e otimizar o uso de AIA.240

	Perguntas	Potenciais implicações
Calcular	Como é que o sistema CALCULA a administração de insulina?	
	Identificar as características-chave do algoritmo de administração de insulina (p. ex. treat-to-target vs. treat-to-range).	
	Quais os componentes da administração de insulina que são automatizados?	<ul style="list-style-type: none"> • Modulação da taxa basal • Bólus de correção automatizados • Identificação da refeição
Ajustar	Como é que o utilizador pode AJUSTAR a administração de insulina?	
	Quais os parâmetros que podem ser AJUSTADOS para individualizar a administração de insulina durante a automatização (p. ex. otimização das definições para cada sistema e faixa etária)?	<ul style="list-style-type: none"> • Relações insulina para carboidratos • Fatores de correção/de sensibilidade • Valores/calibração do sistema/ • Duração da ação da insulina • Taxas basais
	Quais são os parâmetros fixos?	Rever as definições que não impactam ou não podem ser alteradas durante a automatização.
Reverter	Quando é que o sistema (deve) REVERTE para a administração em circuito aberto?	
	Quando é que o utilizador deve escolher REVERTER para o circuito aberto/sem automatização?	Identificar as alturas em que o utilizador deve escolher reverter para circuito aberto (cetose, uso de esteróides).
	Quando é que o sistema se ajusta por defeito para o circuito aberto/sem automatização?	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar as razões para as saídas para circuito aberto condicionadas pelo sistema • Procurar minimizar a frequência destes eventos
Educar	Quais são os fatores importantes relativamente à EDUCAÇÃO acerca do sistema e para estabelecer EXPETATIVAS apropriadas?	
	Quais são os pontos-chaves da EDUCAÇÃO num dispositivo avançado da diabetes?	Treino essencial (dicas e truques, boas práticas, conhecimentos necessários)
	Quais são as expectativas do utilizador?	<ul style="list-style-type: none"> • Discutir a frequência de utilização do sensor e o tempo previsto em automatização • Criar objetivos individualizados para as metas de HbA1c e de TIR • Identificar as limitações do sistema (p. ex. glicemia pós-prandial)
	Onde é que os utilizadores e os clínicos podem encontrar EDUCAÇÃO adicional?	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar fontes educacionais validadas que possam incluir as desenvolvidas pelos: • Fabricantes • Sociedades profissionais • Grupos académicos • Grupos de apoio à diabetes/comunidades online
Sensor/Partilha	Que SENSORES podem emparelhar com o sistema? Quais as capacidades de PARTILHA?	
	Quais são as características relevantes do SENSOR para cada sensor emparelhado?	Identificar a necessidade de calibração e os requisitos terapêuticos para a glicemia sanguínea, duração da utilização do sensor, características do transmissor.
	Quais são as capacidades do sistema para a monitoração remota e a partilha de dados na nuvem?	<ul style="list-style-type: none"> • Rever as opções de partilha dos dados • Construir a estratégia de utilização das opções de partilha de acordo com as necessidades individuais • Identificar as opções de confidencialidade (caso existam)

abaixo do intervalo com insulina diluída,¹²⁷ um ECR em ambulatório subsequente de 3 semanas conduzido em crianças com idades entre 1 e 7 anos não apresentou qualquer benefício da insulina diluída comparativamente a 100 U de um análogo de ação rápida

padrão.²⁰⁹ É importante notar que este estudo também sublinhou que, comparativamente a coortes de outras idades, as crianças muito pequenas apresentam uma variabilidade superior nas suas necessidades de insulina no dia-a-dia.²¹⁰ Isto apoia a recomendação

de uma rápida adoção da AIA nesta população, uma vez que os outros modos de administração de insulina não conseguem responder às constantes alterações nas necessidades de insulina.²¹⁰

9.4.2 Sistemas open source (de acesso livre)

Reconhecendo os atrasos inerentes à condução de ensaios clínicos e à obtenção das aprovações regulamentares para as novas tecnologias, a última década assistiu ao aparecimento de sistemas de administração de insulina automatizada de acesso livre. Através de uma comunidade online, a abordagem DIY foi adotada por vários milhares de pessoas com diabetes e as suas famílias. Os estudos in silico demonstraram a segurança relativa do sistema através de simulações com bólus à refeição sobrestimado e subestimado, bem como o que poderia ocorrer com um bólus atrasado.²¹¹ Adicionalmente, um estudo observacional prospetivo de mundo real conduzido em 558 utilizadores, sendo que mais de metade tinha <25 anos de idade, apresentou um melhoria no TIR e reduções na incidência de eventos hipoglicêmicos graves com o uso do sistema, o que sugere que estes sistemas podem ser usados com segurança e eficácia.²¹² Uma vez que estes sistemas não obtiveram aprovação regulamentar, os profissionais de saúde devem ter precaução na recomendação destes dispositivos preferencialmente aos sistemas disponíveis no mercado. Ainda assim, quando as pessoas com diabetes escolhem usar um sistema open source (de acesso livre), uma declaração de consenso sugere que os profissionais de saúde os devem apoiar.²¹³ Recentemente, um ECR conduzido em pessoas com idades entre 7 e 70 anos que comparou o uso de um sistema de AIA open source (de acesso livre) com um grupo de controle a usar MCG apresentou um aumento de 10% no TIR no grupo com AIA conduzindo a uma diferença ajustada entre grupos de 14%.²¹⁴

9.5 Estratégias adicionais para melhorar a administração de insulina automatizada

É frequente as pessoas a usarem AIA terem hiperglicemia pós-prandial. Foram tentadas várias estratégias de mitigação. Os análogos de insulina de ação ultrarrápida não demonstraram benefícios clínicos nos ensaios de curta duração.²¹⁵⁻²¹⁷ A administração de insulina intraperitoneal também foi proposta^{218,219} com estudos de curta duração a apresentarem um aumento do TIR de 4,4-7,8 mmol/l (80-140 mg/dl).²²⁰ Adicionalmente, a insulina inalada foi testada em conjunto com a AIA durante as refeições e conduziu a uma redução das flutuações glicêmicas e melhorou os níveis de glicose pós-prandial; pode justificar-se uma maior exploração desta estratégia.²²¹ Adicionalmente à otimização da glicemia, esta abordagem pode reduzir a hiperinsulinemia periférica causada pela administração de insulina subcutânea, que também pode reduzir o risco de complicações cardiovasculares.²²²⁻²²⁴ São necessários estudos de escala mais prolongados e mais alargados, tanto na administração de insulina intraperitoneal como na inalada.

As terapêuticas adjuvantes não-insulínicas também foram testadas com a AIA para mitigar as flutuações de glicose após as refeições. Estes ensaios de prova de conceito ou ensaios de viabilidade de curta duração, estabelecem o trabalho de base para o uso potencial de agentes como a pramlintida, análogos do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e inibidores do cotransportador de sódio-

glicose.²²⁵⁻²²⁷ Por fim, a utilização de um sistema de AIA bihormonal que integre as infusões de insulina e de glucagon tem sido uma área de interesse intensa, com descobertas prometedoras nos ensaios iniciais.²²⁸⁻²³² Com o advento do glucagon líquido estável, o teste dos sistemas para a aprovação de introdução no mercado está neste momento a decorrer.²³³

A adaptação à atividade física também continua a ser problemática. Estudos exploraram os sistemas bihormonais, a redução dos bólus anteriores à refeição pré-exercício, a ingestão de um lanche imediatamente antes do exercício e a integração de sinais alternados como monitores de frequência cardíaca para detetar o exercício.²³⁴⁻²³⁸

9.6 Considerações práticas na AIA

De modo a assegurar o sucesso na adoção da tecnologia de AIA será importante para os clínicos terem um enquadramento para integrar o seu uso. A estratégia “CARES” foi sugerida para ajudar os clínicos a conceptualizarem as diferenças entre os sistemas de AIA.^{239,240} A CARES pode ajudar os clínicos colocando cinco questões fundamentais relacionadas com a pessoa com diabetes e o dispositivo proposto (Tabela 4).

As ferramentas para apoiar as pessoas com diabetes a fazerem a comparação dos dispositivos com os seus clínicos serão de grande benefício. Alguns recursos incluem o guia do consumidor da American Diabetes Association (<https://consumerguide.diabetes.org>), a Diabetes Wise (<https://diabeteswise.org/#/>) e o programa Panther (<https://www.pantherprogram.org>).

O treino sistemático das pessoas que estão a fazer a transição para a terapêutica com circuito fechado híbrido e circuito fechado híbrido avançado é essencial.²⁴¹⁻²⁴³ As pessoas com diabetes devem ser orientadas relativamente aos métodos para gerir o exercício. Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 14, O exercício em crianças e adolescentes com diabetes. Frequentemente, apenas é necessária a ingestão de 5 a 10 g de carboidratos para o tratamento da hipoglicemia leve com os sistemas de AIA e esta quantidade pode precisar de ser reduzida no contexto da suspensão prolongada da insulina basal com outros dispositivos.

10. CONSIDERAÇÕES COMPORTAMENTAIS, PSICOSSOCIAIS E EDUCACIONAIS NO ÂMBITO DOS DISPOSITIVOS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

A adesão e o uso continuado de dispositivos de administração de insulina estão associados a fatores comportamentais e psicossociais, incluindo exigências de autogestão, considerações emocionais, experiências familiares e variáveis sociais. Estes fatores podem promover (p. ex. apoio da família) ou constituir barreiras (p. ex. angústia da diabetes) ao comprometimento ótimo com comportamentos de autocuidado. As Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 15, Cuidados psicológicos em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 e a American Diabetes Association³⁷ sublinham a importância de dar atenção às necessidades psicossociais dos jovens com diabetes e das suas famílias, que têm implicações na utilização ótima das

tecnologias da diabetes incluindo os dispositivos de administração de insulina.

Os jovens com DM1 que usam bombas de insulina tendem a experimentar benefícios na qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS), comparativamente aos que usam MID.^{244,245,246} Os pais também podem experimentar uma melhoria na qualidade de vida.²⁴⁷ Os benefícios percebidos específicos da terapêutica com bomba incluem o aumento da autonomia na gestão da diabetes, uma diminuição dos fardos da diabetes e uma maior flexibilidade na alimentação.^{245,248,249} No entanto, fatores psicossociais como sintomas depressivos podem aumentar o risco de descontinuação do uso da bomba.¹⁰⁴

O medo da hipoglicemia é uma preocupação comum das pessoas com diabetes e dos seus cuidadores.¹⁶ Os sistemas de SBG podem reduzir este medo, apesar de os dados serem limitados. O ensaio com MCG Timing of Initiation of continuous glucose Monitoring in Established pediatric diabetes (TIME) (tempo do início da monitorização contínua da glicose em diabetes pediátrica estabelecida) foi um ECR multicêntrico cujo objetivo primário foi avaliar o impacto do início do MCG em comparação ao início da terapêutica com bomba.²⁵⁰ Um subestudo exploratório avaliou o medo da hipoglicemia através do Hypoglycemia Fear Survey (questionário sobre o medo da hipoglicemia).²⁵¹ Os pais e as crianças com idade >10 anos reduziram significativamente o seu medo de hipoglicemia após 1 ano de seguimento; no entanto, este facto não foi relacionado com a adesão ao MCG nem foram obtidos dados acerca do facto de os participantes estarem ou não a usar a função de SBG.²⁵¹

Os primeiros estudos descobriram que os jovens que eram potenciais utilizadores de um sistema AIA sentiam que confiar no sistema era crítico para a adesão. As crianças e adolescentes expressaram preocupações relacionadas com o uso na escola e com os seus pares, enquanto as preocupações dos pais priorizaram o rigor e assegurarem-se de que os sistemas estabilizam os níveis de glicose e reduzem o risco de complicações a longo prazo.²⁵² Estudos conduzidos em sistemas de CFH em contextos de clínica e de mundo real sugerem benefícios na qualidade de vida e no bem-estar, incluindo um fardo/angústia da diabetes menor (especialmente nos horários das refeições), uma redução do medo de hipoglicemia e das preocupações com as flutuações glicêmicas, menos tempo passado a pensar na diabetes, e uma melhoria da satisfação com o tratamento.^{245,253-257} Há também indicações acerca de melhorias percebidas no sono, tanto nos jovens como nos pais.^{257,258}

No entanto, foi estimada a ocorrência da descontinuação dos dispositivos de AIA em até 30% dos jovens.^{203,204} Foram identificadas barreiras psicossociais e comportamentais ao seu uso, incluindo o facto de os dispositivos não serem tão autónomos como era pensado inicialmente, uma carga de trabalho percebida como pesada necessária para manter a AIA a funcionar, preocupações com o rigor e uma desconfiança relativamente aos dispositivos, insatisfação com o tamanho/aparência em usar múltiplos dispositivos, desconforto físico, limitações ao seu uso durante a atividade física ou durante o banho, limitações no acesso à monitorização remota por parte dos pais, frustrações com as avarias técnicas, e dificuldades com a calibração necessária de alguns dispositivos.^{255,259,260} Os dispositivos de AIA que

usam MCG calibrados de fábrica, o que elimina/minimiza a necessidade de verificações da GS através de um glicómetro, podem reduzir o fardo associado aos dispositivos de AIA e melhorar a sustentabilidade do seu uso, especialmente nos jovens.²⁶¹

A evidência obtida de investigação qualitativa e de questionários de autoreporte sugere que os cuidadores estão motivados para que as suas os seus filhos usem sistemas de AIA principalmente para melhorarem os resultados glicêmicos, reduzir os fardos dos cuidados na diabetes e melhorarem o sono.^{213,262} Como tal, os cuidadores e os jovens podem ter elevadas expectativas relativamente aos sistemas de AIA que reduzam drasticamente ou eliminem a necessidade de comportamentos de autogestão na diabetes. Até à data, esta é uma expectativa irrealista, uma vez que todos os sistemas de AIA disponíveis requerem que os utilizadores introduzam a informação acerca da ingestão de carboidratos, administrem bólus à refeição e respondam aos alertas do sistema. A evidência sugere que os jovens com HbA1c mais elevada e que sentem um maior efeito negativo com a autogestão da diabetes podem ter expectativas mais positivas relativamente à utilização dos dispositivos de AIA.²⁶³ Adicionalmente, um menor conhecimento dos dispositivos de AIA pode resultar em expectativas demasiado otimistas e um maior risco de insatisfação com o dispositivo.²⁵⁵ Assim, é crítico que as equipas de cuidados na diabetes avaliem as expectativas, eduquem os jovens e os cuidadores acerca de expectativas realistas para estes sistemas, e façam a referenciação de quaisquer necessidades psicossociais que possam constituir uma barreira ao uso ótimo do dispositivo.

A educação e o treino no dispositivo são importantes para assegurar o uso efetivo dos dispositivos de bomba de insulina e para promover o uso mantido do dispositivo e um sucesso continuado.^{242,243,264,265} No caso dos dispositivos de AIA, é recomendado um programa de treino estruturado com seguimento frequente aos novos utilizadores, para otimizar a utilização do dispositivo. O programa de treino deve colocar ênfase na educação acerca das regras básicas de utilização do MCG, nas tarefas de autogestão da diabetes necessárias para otimizar o dispositivo (p. ex. bólus pré-refeição) e na resolução dos problemas mais comuns para o dispositivo específico. É imperativo que os utilizadores compreendam os princípios de segurança da gestão da hiperglicemia persistente, e das falhas no local de infusão (isto é, quando verificar as cetonas, mudar o local de infusão e/ou administrar insulina através de injeção). Estes princípios são vitais para a utilização segura de qualquer terapêutica com bomba de insulina para prevenir a CAD e são igualmente aplicáveis com a utilização de tecnologias avançadas de administração de insulina. O mais provável é que os utilizadores que descontinuam os dispositivos de CFH/AIA o façam nos primeiros 1 a 3 meses de utilização.^{203,204} Por conseguinte, o seguimento dentro do primeiro mês de utilização é útil para avaliar o uso do sistema e as tendências da glicose, para permitir ao profissional de saúde ou ao educador na diabetes uma oportunidade para identificarem precocemente quaisquer desafios que o utilizador possa estar a viver, e para fornecer uma oportunidade de reeducação direcionada para ajudar o utilizador a ultrapassar os desafios e melhorar os resultados. Além disso, o jovem pode beneficiar de introduzir ajustes em quaisquer definições modificáveis da bomba (p. ex. na relação insulina para carboidratos) para melhorar

os resultados glicêmicos ao fazer a transição de MID ou de uma bomba de insulina convencional para uma AIA, e uma chamada de seguimento no primeiro mês dá ao clínico a oportunidade para fazer estas alterações.

Em suma, a base da evidência atual aponta para benefícios psicossociais e na qualidade de vida trazidos pela utilização de bombas de insulina, incluindo bombas de insulina convencionais, BSA, SBG, SPBG e sistemas de AIA. À medida as tecnologias de bomba de insulina se continuam a desenvolver e oferecem oportunidades para melhorares resultados glicêmicos, estão a ser ativamente investigadas intervenções para reduzir as barreiras às tecnologias.³⁹ No entanto, é necessária investigação mais fácil de traduzir clinicamente, direcionada às necessidades e experiências das populações pediátricas, acerca de melhores maneiras para quebrar barreiras à adesão aos dispositivos de administração de insulina e tecnologias para prevenir a descontinuação.

10.1 Considerações práticas comportamentais, psicossociais e educacionais nos dispositivos de administração de insulina

Ao integrar as tecnologias da diabetes nos cuidados dos jovens com diabetes, as famílias de todos as origens devem ser informadas acerca do espectro dos dispositivos de administração de insulina, desde as bombas convencionais aos sistemas de AIA. Os clínicos devem enquadrar o uso dos dispositivos de administração de insulina e das tecnologias como uma opção que pode ser adequada a muitos jovens e famílias, fornecer educação e encorajar os jovens e famílias a reverem sites e materiais informativos validados acerca dos dispositivos. Adicionalmente, é crítico para a equipa de diabetes recomendar o dispositivo de tecnologia mais avançado em que a pessoa com diabetes estiver interessada, e não tirar conclusões acerca do seu interesse ou capacidade. Os clínicos devem abster-se de fazer com que os jovens e as famílias sintam que têm de “ganhar” o direito a usarem os dispositivos (p. ex. atingirem um certo nível de HbA1c antes de considerarem iniciar um dispositivo). Se os financiadores/companhias de seguro solicitarem os registos ou outra documentação antes da aprovação do dispositivo, devem falar diretamente com a família e informá-los de que este não é um requisito da prática de cuidados na diabetes.

Avaliar as barreiras à adesão ao dispositivo e ao seu uso devem fazer parte da prática clínica de rotina. Os profissionais de saúde devem procurar trabalhar com os jovens e a sua família de modo a derrubar barreiras e aumentar os facilitadores na utilização do dispositivo. Isto pode requerer a referenciação para um psicólogo que possa ensinar técnicas de resolução de problemas e outras estratégias comportamentais para apoiar a adesão ao dispositivo e o seu uso mantido.²⁶⁶

10.1.1 Estabelecer expectativas realistas

Com a integração de quaisquer tecnologias da diabetes, é crítico para as pessoas com diabetes e as suas famílias compreenderem aquilo que os dispositivos podem e não podem fazer. É essencial assegurar expectativas realistas acerca dos resultados glicêmicos e do esforço necessário para uso das tecnologias com sucesso. Isto pode ser especialmente importante nas pessoas com uma glicemia subótima, as que tiveram desafios no comprometimento com o plano

de tratamento atual, e/ou aquelas que tiveram maiores preocupações de esgotamento/humor no passado.

Ao fazerem a transição para um sistema de AIA, as pessoas com diabetes e os seus cuidadores devem ser aconselhados que, apesar de ser provável que a glicemia venha a melhorar, devem esperar experimentar alguma variabilidade. Conforme evidenciado nos ensaios clínicos, antecipa-se que as melhorias na glicemia noturna sejam as mais significativas. Os jovens com diabetes e as suas famílias devem compreender que as flutuações na glicose irão continuar a ocorrer, especialmente após as refeições, e que as pessoas com diabetes irão precisar de receber bólus às refeições para atingirem os objetivos glicêmicos. Finalmente, com a transição para novos dispositivos, os utilizadores devem estar preparados para permitir pelo menos um mês de período de adaptação. Adicionalmente à pessoa com diabetes e os seus cuidadores se aclimatizarem ao uso do novo sistema de administração de insulina, as alterações na dose diária total de insulina podem influenciar o modo de funcionamento do algoritmo; isto é, os parâmetros para a administração de insulina estão ligados à dose diária total em alguns sistemas, e as alterações nas necessidades de insulina irão impactar de modo impercetível a automatização dos sistemas com adaptabilidade. Adicionalmente, normalmente são necessários ajustes nas definições modificáveis da bomba, especialmente na relação insulina para carboidratos, para otimizar os resultados glicêmicos.

10.1.2 Componentes críticos do treino

O treino patronizado é crítico. Devem ser revistos três temas mais abrangentes: 1. as regras básicas para a utilização do dispositivo; 2. a educação no MCG; 3. a hiperglicemia e outras estratégias de resolução de problemas. Com cada dispositivo de administração de insulina, as pessoas com diabetes e as suas famílias devem ser treinadas nas regras básicas para o uso do dispositivo, bem como nas características específicas do dispositivo (p. ex. as funções relacionadas com o sono ou o exercício nos sistemas de AIA ou taxas basais temporárias nas bombas e BSA). Com qualquer sistema que possa alterar a administração de insulina com base nos valores de glicose do sensor, a educação sobre o MCG será uma pedra basilar dos cuidados. Para ter sucesso com os sistemas com BSA, SBG, SPBG e AIA é necessário o uso consistente de um MCG. Discutir quaisquer desafios identificados relativamente à utilização do MCG (p. ex. fadiga dos alarmes, irritação cutânea, utilização inconsistente) e soluções para a resolução de problemas serão cruciais para minimizar o risco de descontinuação do dispositivo. Tal como acontece com toda a insulina administrada por infusão subcutânea, há um risco de falha do conjunto de infusão, que pode conduzir a hiperglicemia persistente e CAD. Para minimizar este risco, os utilizadores devem ser aconselhados a verificar as cetonas se tiverem hiperglicemia persistente, trocar o seu conjunto de infusão e administrar uma injeção de insulina com uma caneta ou seringa. Ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 12, Gestão de dias de doença em crianças e adolescentes com diabetes. Os clínicos devem rever os problemas mais comuns que os jovens e as famílias poderão encarar e fornecer um enquadramento para a resolução de problemas. Adicionalmente, os utilizadores devem conseguir ligar aos fabricantes dos dispositivos para solicitarem assistência

técnica adicional. Isto requer que os fabricantes empreguem pessoal treinado para darem resposta a tais chamadas e trabalhem com os utilizadores que podem ter vários graus de numeracia e literacia.

Os clínicos devem encorajar as famílias a usarem a AIA devidamente para obterem resultados ótimos. Os utilizadores devem ser aconselhados a evitar “enganar” o sistema e serem encorajados a “trabalhar com ele e não contra ele”. Por exemplo, os jovens com diabetes e as suas famílias apenas devem informar acerca da ingestão de alimentos introduzindo as quantidades de carboidratos se a pessoa com diabetes for realmente comê-los e seguirem as recomendações da calculadora de bólus. Os aumentos na administração de insulina através dos algoritmos da AIA estão incorporados nos cálculos da insulina remanescente e são subtraídos dos cálculos da dose de bólus. Ignorar a calculadora de bólus para administrar mais insulina do que a que é recomendada pode resultar em hipoglicemia, uma vez que o utilizador pode não saber que pode haver muita insulina remanescente da administração de insulina automatizada. As famílias devem ser aconselhadas a confiar no sistema; assegurarem que têm aptidões para gerir uma hiper ou hipoglicemia inesperada irá ajudá-los a sentirem-se confortáveis à medida que desenvolvem esta confiança. Por fim, as famílias devem ser encorajadas a falarem com a sua equipa de diabetes se tiverem preocupações acerca do modo como o algoritmo está a funcionar, ou se observarem padrões de glicose sanguínea elevados ou baixos, que podem assinalar a necessidade de ajustes nos parâmetros modificáveis da bomba (isto é, relações de insulina para carboidratos, fator de correção) ou de modificações comportamentais (p. ex. administração de bólus antes de comer) para melhorarem os resultados glicêmicos.

Se forem reportadas ou identificadas necessidades psicossociais, referenciar para um psicólogo.²⁶⁷ Para mais informação, ver as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 15, Cuidados psicológicos em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.

11. CONCLUSÃO

Tal como as nossas vidas diárias se alteraram grandemente com a integração das novas tecnologias incluindo computadores, celulares e o aumento da conectividade dos dispositivos, a revolução tecnológica teve um efeito enorme sobre a gestão da diabetes e especialmente sobre os modos de administração da insulina. É razoável esperar que nos anos vindouros venha a haver um crescimento significativo neste aspeto dos cuidados na diabetes e que estas soluções mecânicas tragam às pessoas com diabetes, e às suas famílias, uma maior capacidade para atingirem os objetivos glicêmicos ao mesmo tempo que reduzem o fardo dos cuidados na diabetes. Com a integração da administração de insulina de modo mais fisiológico conseguida pelos sistemas de AIA, é possível que o intervalo dos níveis de glicose que atualmente define o intervalo-alvo, mais especificamente 3,9-10 mmol/l (70-180 mg/dl) possa ser mais rígido (p. ex. 3,9-7,8 mmol/l [70-140 mg/dl]). Dados de pessoas sem diabetes evidenciam a regulação subtil da produção de insulina endógena, sendo a glucose média de 5,4-5,5 mmol/l (98-99 mg/dl) e 96% do tempo passado neste intervalo-alvo mais rígido.²⁶⁸ O verdadeiro teste às novas tecnologias será ver de que modo conseguem

reduzir a variabilidade glicêmica ao mesmo tempo que atingem um TIR superior e melhoram a qualidade de vida. Os clínicos devem procurar métodos para estarem ao corrente do desenvolvimento de novas tecnologias para otimizarem a adesão e o uso das mesmas. A integração da tecnologia nos cuidados clínicos também irá requerer a compreensão do custo-benefício das terapêuticas para justificar a cobertura pelos financiadores. Efetivamente, uma vez que muitas destas tecnologias são dispendiosas, uma maior compreensão da economia da saúde e das políticas/regulamentos relevantes irá fornecer informação valiosa às pessoas com diabetes e aos clínicos, bem como aos financiadores.

Este capítulo reviu a evidência acerca dos dispositivos de administração de insulina em crianças, adolescentes e jovens adultos com o objetivo de fornecer aconselhamento prático e abordagens ao seu uso. São esperadas atualizações na investigação e na prática nesta área em rápida evolução.

Contribuições dos autores: JJLS reviu a literatura, redigiu secções das orientações, supervisionou a primeira versão das orientações e editou o texto. MS, TD, LR, TB, AG, JV, MEH e CB reviram a literatura, redigiram rascunhos das secções e editaram o texto. LAD indexou as orientações, reviu a literatura, editou o texto, e foi o autor mais graduado. Os autores reconhecem graciosamente o apoio editorial da Dra. Leena Priyambada.

Referências bibliográficas:

1. Adolffsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Pediatric diabetes*. Jun 2017;18(4):255-261. doi:10.1111/pedi.12491
2. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatric diabetes*. Dec 2005;6(4):193-8. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00131.x
3. Bode BW, Kaufman FR, Vint N. An Expert Opinion on Advanced Insulin Pump Use in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2017;19(3):145-154. doi:10.1089/dia.2016.0354
4. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2012;14(5):418-22. doi:10.1089/dia.2011.0184
5. Hanas R, Adolffsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):247-252. doi:10.1177/1932296816661348
6. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. Jul 2013;36(7):2035-7. doi:10.2337/dc12-1959
7. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, et al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. Aug 2015;32(8):1036-50. doi:10.1111/dme.12676
8. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
9. Anderzen J, Hermann JM, Samuelsson U, et al. International benchmarking in type 1 diabetes: Large difference in childhood HbA1c between eight high-income countries but similar rise during adolescence-A quality registry study. *Pediatric diabetes*. Jun 2020;21(4):621-627. doi:10.1111/pedi.13014
10. Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, et al. The Transatlantic HbA1c gap: differences in glycaemic control across the lifespan between people included in the US T1D Exchange Registry and those included in the German/Austrian DPV registry. *Diabet Med*. May 2020;37(5):848-855. doi:10.1111/dme.14148
11. Miller KM, Beck RW, Foster NC, Maahs DM. HbA1c Levels in Type 1 Diabetes from Early Childhood to Older Adults: A Deeper Dive into the Influence of Technology and Socioeconomic Status on HbA1c in the T1D Exchange Clinic Registry Findings. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2020;22(9):645-650. doi:10.1089/dia.2019.0393
12. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatric diabetes*. Sep 2013;14(6):447-54. doi:10.1111/pedi.12030
13. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):643-650. doi:10.1111/pedi.12477
14. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 10 2017;318(14):1358-1366. doi:10.1001/jama.2017.13994
15. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care*. Nov 2011;34(11):2379-80. doi:10.2337/dc11-0748
16. Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al. The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatric diabetes*. Jan 3 2022;doi:10.1111/pedi.13308
17. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA(1c) Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes Care*. Sep 2019;42(9):1630-1636. doi:10.2337/dc18-2448
18. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatric diabetes*. Jun 20 2018;doi:10.1111/pedi.12711
19. Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):e1-e2. doi:10.2337/dc19-1214
20. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
21. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. Mar 2020;43(3):e40-e42. doi:10.2337/dc19-1358
22. Gerhardtsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2021;23(7):491-499. doi:10.1089/dia.2020.0618
23. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. May 2021;44(5):1176-1184. doi:10.2337/dc20-1674
24. Addala A, Auzanneau M, Miller K, et al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):133-140. doi:10.2337/dc20-0257
25. O'Connor MR, Carlin K, Coker T, Zierler B, Pihoker C. Disparities in Insulin Pump Therapy Persist in Youth With Type 1 Diabetes Despite Rising Overall Pump Use Rates. *J Pediatr Nurs*. Jan - Feb 2019;44:16-21. doi:10.1016/j.pedn.2018.10.005
26. Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, et al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatric diabetes*. Aug 2019;20(5):637-644. doi:10.1111/pedi.12847
27. Majidi S, Ebekozien O, Noor N, et al. Inequities in Health Outcomes in Children and Adults With Type 1 Diabetes: Data From the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative. *Clin Diabetes*. Jul 2021;39(3):278-283. doi:10.2337/cd21-0028
28. Lipman TH, Smith JA, Patil O, Willi SM, Hawkes CP. Racial disparities in treatment and outcomes of children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Mar 2021;22(2):241-248. doi:10.1111/pedi.13139
29. Lipman TH, Hawkes CP. Racial and Socioeconomic Disparities in Pediatric Type 1 Diabetes: Time for a Paradigm Shift in Approach. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(1):14-16. doi:10.2337/dci20-0048
30. Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. Feb 2021;172:108643. doi:10.1016/j.diabres.2020.108643
31. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Aug 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
32. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. Dec 2017;40(12):1622-1630. doi:10.2337/dc17-1624

33. Petersson J, Åkesson K, Sundberg F, Särnblad S. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: A multicenter study. *Pediatric diabetes*. May 2019;20(3):339-344. doi:10.1111/pedi.12817
34. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):81-85. doi:10.1089/dia.2018.0310
35. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. Mar 2019;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444
36. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ*. Jul-Aug 2012;38(4):562-79. doi:10.1177/0145721712445216
37. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Dec 2016;39(12):2126-2140. doi:10.2337/dc16-2053
38. Naranjo D, Tanenbaum ML, Iturralde E, Hood KK. Diabetes Technology: Uptake, Outcomes, Barriers, and the Intersection With Distress. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2016;10(4):852-8. doi:10.1177/1932296816650900
39. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. Feb 2017;40(2):181-187. doi:10.2337/dc16-1536
40. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatric diabetes*. Oct 2018;19 Suppl 27:302-325. doi:10.1111/pedi.12731
41. Venekamp WJ, Kerr L, Dowsett SA, et al. Functionality and acceptability of a new electronic insulin injection pen with a memory feature. *Curr Med Res Opin*. Feb 2006;22(2):315-25. doi:10.1185/030079906x80477
42. Olsen BS, Lilleøre SK, Korsholm CN, Kracht T. Novopen Echo® for the delivery of insulin: a comparison of usability, functionality and preference among pediatric subjects, their parents, and health care professionals. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2010;4(6):1468-75. doi:10.1177/19322968100040622
43. Guo X, Somavilla B, Vanterpool G, Qvist M, Bethien M, Lilleøre SK. Evaluation of a new durable insulin pen with memory function among people with diabetes and healthcare professionals. *Expert Opin Drug Deliv*. Apr 2012;9(4):355-6. doi:10.1517/17425247.2012.671808
44. Klausmann G, Hramiak I, Qvist M, Mikkelson KH, Guo X. Evaluation of preference for a novel durable insulin pen with memory function among patients with diabetes and health care professionals. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:285-92. doi:10.2147/ppa.s41929
45. Danne T, Forst T, Deinhard J, Rose L, Moennig E, Haupt A. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *Journal of diabetes science and technology*. Nov 1 2012;6(6):1392-7. doi:10.1177/193229681200600619
46. Adolfsson P, Vejjola R, Huot C, Hansen HD, Lademann JB, Phillip M. Safety and patient perception of an insulin pen with simple memory function for children and adolescents with type 1 diabetes—the REMIND study. *Curr Med Res Opin*. Sep 2012;28(9):1455-63. doi:10.1185/03007995.2012.698258
47. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Ruiz L. Insulclock: A Novel Insulin Delivery Optimization and Tracking System. *Diabetes technology & therapeutics*. Apr 2019;21(4):209-214. doi:10.1089/dia.2018.0361
48. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et al. Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Diabetes care*. Jun 2019;42(6):1129-1131. doi:10.2337/dc18-1631
49. Toschi E, Slyne C, Greenberg JM, et al. Examining the Relationship Between Pre- and Postprandial Glucose Levels and Insulin Bolus Timing Using Bluetooth-Enabled Insulin Pen Cap Technology and Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2020;22(1):19-24. doi:10.1089/dia.2019.0186
50. Jendle J, Ericsson Å, Gundgaard J, Møller JB, Valentine WJ, Hunt B. Smart Insulin Pens are Associated with Improved Clinical Outcomes at Lower Cost Versus Standard-of-Care Treatment of Type 1 Diabetes in Sweden: A Cost-Effectiveness Analysis. *Diabetes Ther*. Jan 2021;12(1):373-388. doi:10.1007/s13300-020-00980-1
51. 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 1979;300(11):573-8. doi:10.1056/NEJM197903153001101
52. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. Jan 28 1978;1(6107):204-7.
53. Pickup JC, Keen H, Stevenson RW, et al. Insulin via continuous subcutaneous infusion. *Lancet*. Nov 4 1978;2(8097):988-9.
54. Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric diabetes*. Mar 2002;3(1):10-5. doi:10.1034/j.1399-5448.2002.30103.x
55. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jul-Aug 2002;15(7):1005-10.
56. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. Oct 2002;141(4):490-5. doi:10.1067/mpd.2002.127500
57. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Pediatr*. Dec 2003;143(6):796-801. doi:10.1067/S0022-3476(03)00579-1
58. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. Clinical Trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Mar 2003;16(3):393-9.
59. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2003;26(4):1142-6.
60. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatric diabetes*. Feb 2006;7(1):25-31. doi:10.1111/j.1399-543X.2006.00145.x
61. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med*. Aug 2006;23(8):900-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01935.x
62. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2005;7(6):876-84. doi:10.1089/dia.2005.7.876
63. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Pediatrics*. Feb 2001;107(2):351-6.
64. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2126-31. doi:10.1542/peds.2005-2621
65. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric diabetes*. Mar 2005;6(1):17-21. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00090.x
66. Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. Jun 2006;117(6):2132-7. doi:10.1542/peds.2005-2363
67. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics*. Dec 2004;114(6):1601-5. doi:10.1542/peds.2004-0092
68. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. Jan 2008;25(1):80-5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02311.x
69. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping

- in adolescents with type 1 diabetes. Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *Diabetes Care*. Nov 1999;22(11):1779-84.
70. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. Jul 2004;27(7):1554-8.
 71. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. Jul 2004;114(1):e91-5.
 72. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A. An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. Jul-Aug 2005;21(4):347-52. doi:10.1002/dmrr.520
 73. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest*. Jul-Aug 2007;30(7):572-7.
 74. 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*. Sep 2004;145(3):380-4. doi:10.1016/j.jpeds.2004.06.022
 75. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2005;28(1):15-9.
 76. 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*. Jun 2005;28(6):1277-81.
 77. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. Sep 2003;112(3 Pt 1):559-64.
 78. Opari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. Dec 2007;8(6):377-83. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00283.x
 79. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, et al. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS one*. 2016;11(4):e0153033. doi:10.1371/journal.pone.0153033
 80. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. Jun 2008;51(6):941-51. doi:10.1007/s00125-008-0974-3
 81. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szybowska 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. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):52-8. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00440.x
 82. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. Jul 2008;25(7):765-74. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
 83. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. Jan 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
 84. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care*. Nov 2019;42(11):2050-2056. doi:10.2337/dc19-0345
 85. Szybowska A, Schwandt A, Svensson J, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatric diabetes*. Oct 2016;17 Suppl 23:38-45. doi:10.1111/pedi.12416
 86. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, et al. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2007;9(5):421-8. doi:10.1089/dia.2007.0214
 87. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*. Nov 2013;56(11):2392-400. doi:10.1007/s00125-013-3007-9
 88. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000377. doi:10.1136/bmjdr-2016-000377
 89. 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. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1459-1466. doi:10.1111/pedi.12754
 90. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2007;30(6):1653-62. doi:10.2337/dc07-9922
 91. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):499-517. doi:10.1111/pedi.12554
 92. Botros S, Islam N, Hursh B. Insulin pump therapy, pre-pump hemoglobin A1c and metabolic improvement in children with type 1 diabetes at a tertiary Canadian children's hospital. *Pediatric diabetes*. Jun 2019;20(4):427-433. doi:10.1111/pedi.12834
 93. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2006;8(6):663-70. doi:10.1089/dia.2006.8.663
 94. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Dec 2008;9(6):590-5. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00416.x
 95. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*. Dec 1989;6(9):766-71.
 96. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health*. Jan 2021;5(1):17-25. doi:10.1016/s2352-4642(20)30339-4
 97. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Effectiveness of early intensive therapy on beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Dec 2013;36(12):4030-5. doi:10.2337/dc13-1074
 98. Dos Santos TJ, Dave C, MacLeish S, Wood JR. Diabetes technologies for children and adolescents with type 1 diabetes are highly dependent on coverage and reimbursement: results from a worldwide survey. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Nov 2021;9(2):doi:10.1136/bmjdr-2021-002537
 99. Lin MH, Connor CG, Ruedy KJ, et al. Race, socioeconomic status, and treatment center are associated with insulin pump therapy in youth in the first year following diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2013;15(11):929-34. doi:10.1089/dia.2013.0132
 100. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatric diabetes*. Dec 2014;15(8):564-72. doi:10.1111/pedi.12121
 101. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes technology & therapeutics*. Jun 2017;19(6):363-369. doi:10.1089/dia.2016.0375
 102. Hofer SE, Heidtmann B, Raile K, et al. Discontinuation of insulin pump treatment in children, adolescents, and young adults. A multicenter analysis based on the DPV database in Germany and Austria. *Pediatric diabetes*. Mar 2010;11(2):116-21. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00546.x
 103. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al. Evaluation of Pump Discontinuation and Associated Factors in the T1D Exchange Clinic Registry. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2017;11(2):224-232.

- doi:10.1177/1932296816663963
104. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: Predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatric diabetes*. Dec 2015;16(8):592-9. doi:10.1111/pedi.12221
 105. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents--a prospective study. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2014;16(9):558-62. doi:10.1089/dia.2013.0388
 106. Guenego A, Bouzille G, Breitel S, et al. Insulin Pump Failures: Has There Been an Improvement? Update of a Prospective Observational Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):820-824. doi:10.1089/dia.2016.0265
 107. Heinemann L, Walsh J, Roberts R. We Need More Research and Better Designs for Insulin Infusion Sets. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2014;8(2):199-202. doi:10.1177/1932296814523882
 108. Heinemann L, Krinkel L. Insulin infusion set: the Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 01 2012;6(4):954-64. doi:10.1177/193229681200600429
 109. Heinemann L. Insulin Infusion Sets: A Critical Reappraisal. *Diabetes technology & therapeutics*. May 2016;18(5):327-33. doi:10.1089/dia.2016.0013
 110. Cescon M, DeSalvo DJ, Ly TT, et al. Early Detection of Infusion Set Failure During Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. Sep 12 2016;doi:10.1177/1932296816663962
 111. Forlenza GP, Deshpande S, Ly TT, et al. Application of Zone Model Predictive Control Artificial Pancreas During Extended Use of Infusion Set and Sensor: A Randomized Crossover-Controlled Home-Use Trial. *Diabetes Care*. 2017;dc170500.
 112. Alva S, Castorino K, Cho H, Ou J. Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor. *Journal of diabetes science and technology*. Jul 2021;15(4):768-774. doi:10.1177/19322968211008185
 113. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric diabetes*. Feb 2009;10(1):33-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00441.x
 114. Brorsson AL, Viklund G, Ortqvist E, Lindholm Olinde A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatric diabetes*. Nov 2015;16(7):546-53. doi:10.1111/pedi.12209
 115. Wolfsdorf Joseph I, Nicol G, Michael A, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatric diabetes*. 0(ja)doi:doi:10.1111/pedi.12701
 116. Alemzadeh R, Parton EA, Holzum MK. Feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion and daily supplemental insulin glargine injection in children with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2009;11(8):481-6. doi:10.1089/dia.2008.0124
 117. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Mar 2002;25(3):634.
 118. Kordonouri O, Biester T, Schnell K, et al. Lipatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2015;9(2):206-8. doi:10.1177/1932296814558348
 119. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(8):393-6. doi:10.1055/s-2001-18991
 120. DeSalvo DJ, Maahs DM, Messer L, et al. Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Oct 2015;38(10):e166-7. doi:10.2337/dc15-1267
 121. Burgmann J, Biester T, Grothaus J, Kordonouri O, Ott H. Pediatric diabetes and skin disease (PeDiSkin): A cross-sectional study in 369 children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Dec 2020;21(8):1556-1565. doi:10.1111/pedi.13130
 122. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatric diabetes*. Jun 2018;19(4):733-740. doi:10.1111/pedi.12652
 123. Marks BE, Wolfsdorf JI, Waldman G, Stafford DE, Garvey KC. Pediatric Endocrinology Trainees' Education and Knowledge About Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitors. *Diabetes technology & therapeutics*. Mar 2019;21(3):105-109. doi:10.1089/dia.2018.0331
 124. Marks BE, Waldman G, Reardon K, et al. Improving pediatric endocrinology trainees' knowledge about insulin pumps and continuous glucose monitors with online spaced education: Technology Knowledge Optimization in T1D (TeKnO T1D). *Pediatric diabetes*. Aug 2020;21(5):814-823. doi:10.1111/pedi.13010
 125. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric diabetes*. Sep 2014;15 Suppl 20:154-79. doi:10.1111/pedi.12165
 126. Deiss D, Adolfsson P, Alkemade-van Zomeren M, et al. Insulin Infusion Set Use: European Perspectives and Recommendations. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2016;18(9):517-24. doi:10.1089/dia.2016.07281.sf
 127. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000040. doi:10.1136/bmjdc-2014-000040
 128. Del Favero S, Boscari F, Messori M, et al. Randomized Summer Camp Crossover Trial in 5- to 9-Year-Old Children: Outpatient Wearable Artificial Pancreas Is Feasible and Safe. *Diabetes Care*. Jul 2016;39(7):1180-5. doi:10.2337/dc15-2815
 129. Ruan Y, Elleri D, Allen JM, et al. Pharmacokinetics of diluted (U20) insulin aspart compared with standard (U100) in children aged 3-6 years with type 1 diabetes during closed-loop insulin delivery: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. Apr 2015;58(4):687-90. doi:10.1007/s00125-014-3483-6
 130. Mianowska B, Fendler W, Tomasiak B, Mlynarski W, Szadkowska A. Effect of Insulin Dilution on Lowering Glycemic Variability in Pump-Treated Young Children with Inadequately Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2015;17(9):605-10. doi:10.1089/dia.2014.0392
 131. Nabhan ZM, Rardin L, Meier J, Eugster EA, Dimeglio LA. Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Dec 2006;74(3):217-21. doi:10.3201/eid1204.050751
 132. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. Sep 2008;51(9):1594-601. doi:10.1007/s00125-008-1072-2
 133. Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr*. Dec 2019;215:216-222 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2019.06.002
 134. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care*. Oct 2006;29(10):2200-4. doi:10.2337/dc06-0495
 135. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes technology & therapeutics*. Oct 2008;10(5):377-83. doi:10.1089/dia.2008.0068
 136. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *N Engl J Med*. Jul 22 2010;363(4):311-20. doi:10.1056/NEJMoa1002853
 137. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes technology & therapeutics*. Jul 2012;14(7):644-7. doi:10.1089/dia.2011.0294
 138. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *Pediatric diabetes*. Feb 2012;13(1):6-11. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00793.x
 139. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia*. Dec 2010;53(12):2487-95. doi:10.1007/s00125-010-1878-6

140. Abraham MB, Smith GJ, Nicholas JA, et al. Effect of frequency of sensor use on glycaemic control in individuals on sensor-augmented pump therapy with and without Predictive Low Glucose Management System. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;01/01/ 2020;159:107989. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107989>
141. Roze S, Smith-Palmer J, de Portu S, Ozdemir Saltik AZ, Akgul T, Deyneli O. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy Versus Continuous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes in Turkey. *Diabetes technology & therapeutics.* Dec 2019;21(12):727-735. doi:10.1089/dia.2019.0198
142. Roze S, Payet V, Debroucker F, de PS, Cucherat M. Projection of Long Term Health Economic Benefits of Sensor Augmented Pump (Sap) Versus Pump Therapy Alone (Csii) In Uncontrolled Type 1 Diabetes In France. *Value Health.* Nov 2014;17(7):A348. doi:10.1016/j.jval.2014.08.715
143. Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med.* Sep 2020;26(9):1380-1384. doi:10.1038/s41591-020-1045-7
144. Shah VN, Rewers A., Garg S. . Glucose Monitoring Devices. In: Fabris C, Kovatchev B., ed. *Glucose Monitoring Devices: Measuring Blood Glucose to Manage and Control Diabetes.* Elsevier; 2020:257-274:chap Low glucose suspend systems.
145. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Clinical equipoise: an argument for expedited approval of the first small step toward an autonomous artificial pancreas. Editorial Research Support, N.I.H., Extramural. *Expert Rev Med Devices.* Jul 2012;9(4):315-7. doi:10.1586/erd.12.33
146. Elleri D, Allen JM, Nodale M, et al. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with Type 1 diabetes. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabet Med.* Apr 2010;27(4):480-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.02964.x
147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med.* Jun 22 2013;doi:10.1056/NEJMoa1303576
148. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Research Support, Non-U.S. Gov't. *JAMA.* Sep 25 2013;310(12):1240-7. doi:10.1001/jama.2013.277818
149. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castaneda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med.* Sep 2019;36(9):1100-1108. doi:10.1111/dme.14043
150. Sherr JL, Collazo MP, Cengiz E, et al. Safety of Nighttime 2-Hour Suspension of Basal Insulin in Pump-Treated Type 1 Diabetes Even in the Absence of Low Glucose. *Diabetes Care.* Oct 29 2013;doi:10.2337/dc13-1608
151. Conget I, Martin-Vaquero P, Roze S, et al. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* Aug - Sep 2018;65(7):380-386. doi:10.1016/j.endinu.2018.03.008
152. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes technology & therapeutics.* Feb 2016;18(2):75-84. doi:10.1089/dia.2015.0224
153. Excellence NifHaC. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg21>
154. Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric diabetes.* Nov 2020;21(7):1256-1267. doi:10.1111/pedi.13088
155. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, et al. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care.* Jul 2014;37(7):1885-91. doi:10.2337/dc13-2159
156. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology.* Nov 2016;10(6):1216-1221. doi:10.1177/1932296816645119
157. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al. Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care.* Jul 2015;38(7):1197-204. doi:10.2337/dc14-3053
158. Beck RW, Raghinaru D, Wadwa RP, et al. Frequency of morning ketosis after overnight insulin suspension using an automated nocturnal predictive low glucose suspend system. Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't. *Diabetes Care.* May 2014;37(5):1224-9. doi:10.2337/dc13-2775
159. Wadwa RP, Chase HP, Raghinaru D, et al. Ketone production in children with type 1 diabetes, ages 4-14 years, with and without nocturnal insulin pump suspension. *Pediatric diabetes.* Sep 2017;18(6):422-427. doi:10.1111/pedi.12410
160. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes technology & therapeutics.* May 2017;19(5):288-292. doi:10.1089/dia.2016.0319
161. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* Jun 2017;40(6):764-770. doi:10.2337/dc16-2584
162. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Feb 2018;41(2):303-310. doi:10.2337/dc17-1604
163. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes Care.* Oct 2018;41(10):2155-2161. doi:10.2337/dc18-0771
164. Pinsker JE, Leas S, Müller L, Habif S. Real-World Improvements in Hypoglycemia in an Insulin-Dependent Cohort With Diabetes Mellitus Pre/Post Tandem Basal-Iq Technology Remote Software Update. *Endocrine Practice.* 2020;26(7):714-721. doi:10.4158/ep-2019-0554
165. Muller L, Habif S, Leas S, Aronoff-Spencer E. Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *Diabetes Technol Ther.* Sep 2019;21(9):478-484. doi:10.1089/dia.2019.0190
166. Messer LH, Campbell K, Pyle L, Forlenza GP. Basal-IQ technology in the real world: satisfaction and reduction of diabetes burden in individuals with type 1 diabetes. *Diabet Med.* Jun 2021;38(6):e14381. doi:10.1111/dme.14381
167. Chen E, King F, Kohn MA, Spanakis EK, Breton M, Klonoff DC. A Review of Predictive Low Glucose Suspend and Its Effectiveness in Preventing Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics.* Oct 2019;21(10):602-609. doi:10.1089/dia.2019.0119
168. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatric diabetes.* Jan 19 2017;doi:10.1111/pedi.12503
169. Steil G, Rebrin K, Mastroianni JJ. Metabolic modelling and the closed-loop insulin delivery problem. *Diabetes research and clinical practice.* 2006;74:S183-S186.
170. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care.* May 2008;31(5):934-9. doi:10.2337/dc07-1967
171. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004;25(4):905.
172. Mauseth R, Wang Y, Dassau E, et al. Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor. *Journal of diabetes science and technology.* 2010;4(4):913-922.
173. Steil G. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for proportional-integral-derivative control. *Journal of diabetes science and technology.* 11/01/2013 2013;7(6)doi:10.1177/193229681300700623
174. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia.*

- May 2021;64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w
175. Bequette B. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control. *Journal of diabetes science and technology*. 11/01/2013 2013;7(6):doi:10.1177/193229681300700624
 176. Pinsky JE, Lee JB, Dassau E, et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care*. 07 2016;39(7):1135-42. doi:10.2337/dc15-2344
 177. Pinsky JE, Lee JB, Dassau E, et al. Response to Comment on Pinsky et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e4-e5. doi:10.2337/dci16-0038
 178. Steil GM. Comment on Pinsky et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-1142. *Diabetes Care*. 01 2017;40(1):e3. doi:10.2337/dc16-1693
 179. Karageorgiou V, Papaioannou T, Bellou I, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019 Jan 2019;90:doi:10.1016/j.metabol.2018.10.002
 180. Weisman A, Bai J-W, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;
 181. Ware J, Allen J, Boughton C, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 01/20/2022 2022;386(3):doi:10.1056/NEJMoa2111673
 182. Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2021;44(4):969-975. doi:10.2337/dc20-2250
 183. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. Oct 13 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
 184. Brown S, Kovatchev B, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 10/31/2019 2019;381(18):doi:10.1056/NEJMoa1907863
 185. Breton M, Kanapka L, Beck R, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 08/27/2020 2020;383(9):doi:10.1056/NEJMoa2004736
 186. Bergenstal R, Nimri R, Beck R, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 01/16/2021 2021;397(10270):doi:10.1016/S0140-6736(20)32514-9
 187. Benhamou P, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital health*. 2019 May 2019;1(1):doi:10.1016/S2589-7500(19)30003-2
 188. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health*. Mar 2022;4(3):e158-e168. doi:10.1016/s2589-7500(21)00271-5
 189. von dem Berge T, Remus K, Biester S, et al. In-home use of a hybrid closed loop achieves time-in-range targets in preschoolers and school children: Results from a randomized, controlled, crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. Apr 4 2022;doi:10.1111/dom.14706
 190. Forlenza G, Ekhlaspour L, DiMeglio L, et al. Glycemic Outcomes of Children 2-6 Years of Age with Type 1 Diabetes during the Pediatric MiniMed™ 670G System Trial. *Pediatric diabetes*. 01/10/2022 2022;doi:10.1111/pedi.13312
 191. Brown S, Forlenza G, Bode B, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 06/07/2021 2021;doi:10.2337/dc21-0172
 192. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 16 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
 193. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. Oct 4 2016;316(13):1407-1408. doi:10.1001/jama.2016.11708
 194. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 30 2017;doi:10.1089/dia.2016.0421
 195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2019;21(1):11-19. doi:10.1089/dia.2018.0264
 196. Sherr JL, Bode BW, Forlenza GP, et al. Safety and Glycemic Outcomes With a Tubeless Automated Insulin Delivery System in Very Young Children With Type 1 Diabetes: A Single-Arm Multicenter Clinical Trial. *Diabetes Care*. Jun 9 2022;doi:10.2337/dc21-2359
 197. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 10 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/S0140-6736(18)31947-0
 198. Carlson A, Sherr J, Shulman D, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 11/16/2021 2021;doi:10.1089/dia.2021.0319
 199. Fredette ME, Zonfrillo MR, Park S, Quintos JB, Gruppuso PA, Topor LS. Self-reported insulin pump prescribing practices in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. Aug 2021;22(5):758-765. doi:10.1111/pedi.13213
 200. Ekhlaspour L, Town MA, Raghinaru D, Lum J, Brown S, Buckingham BA. Glycemic Outcomes in Baseline Hemoglobin A1C Subgroups in the International Diabetes Closed-Loop (iDCL) Trial. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 12 2022;doi:10.1089/dia.2021.0524
 201. Forlenza GP, Breton MD, Kovatchev BP. Candidate Selection for Hybrid Closed Loop Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Nov 2021;23(11):760-762. doi:10.1089/dia.2021.0217
 202. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2021 Aug 2021;23(8):doi:10.1111/dom.14424
 203. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. Dec 2019;42(12):2190-2196. doi:10.2337/dc19-0855
 204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. Mar 2020;21(2):310-318. doi:10.1111/pedi.12962
 205. DuBose SN, Bauza C, Verdejo A, et al. Real-World, Patient-Reported and Clinic Data from Individuals with Type 1 Diabetes Using the MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):791-798. doi:10.1089/dia.2021.0176
 206. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 2021;23(9):601-608. doi:10.1089/dia.2021.0097
 207. Da Silva J, Lepore G, Battelino T, et al. Real-world Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4'120 Users. *Diabetes technology & therapeutics*. Sep 15 2021;doi:10.1089/dia.2021.0203
 208. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrójo-Lopez A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract*. Aug 2021;178:108986. doi:10.1016/j.diabres.2021.108986
 209. Tauschmann M, Allenm J, Nagl K, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes care*. 2019 Apr 2019;42(4):doi:10.2337/dc18-1881
 210. Dovic K, Boughton C, Tauschmann M, et al. Young Children Have Higher Variability of Insulin Requirements: Observations During Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery. *Diabetes Care*. Jul 2019;42(7):1344-1347. doi:10.2337/dc18-2625
 211. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, Cobelli C, Petruzelkova L. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2020;22(2):112-120. doi:10.1089/dia.2019.0375
 212. Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A Real-World Prospective Study of

- the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021 May 2021;23(5) doi:10.1089/dia.2020.0535
213. Braune K, Lal R, Petruželková L, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022 Jan 2022;10(1)doi:10.1016/S2213-8587(21)00267-9
 214. Burnside MJ, Lewis DM, Crockett HR, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. Sep 8 2022;387(10):869-881. doi:10.1056/NEJMoa2203913
 215. Hsu L, Buckingham B, Basina M, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System. *Diabetes technology & therapeutics*. Jan 2021;23(1):1-7. doi:10.1089/dia.2020.0083
 216. Bode B, Carlson A, Liu R, et al. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2021;23(12):828-836. doi:10.1089/dia.2021.0184
 217. Dovc K, Piona C, Yesiltepe Mutlu G, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):29-36. doi:10.2337/dc19-0895
 218. Lo Presti J, Galderisi A, Doyle III F, et al. Intraperitoneal Insulin Delivery: Evidence of a Physiological Route for Artificial Pancreas From Compartmental Modeling. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;1(6)doi:10.1177/19322968221076559
 219. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. *Journal of diabetes science and technology*. 2008 Jul 2008;2(4)doi:10.1177/193229680800200429
 220. Dassau E, Renard E, Place J, et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycaemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Dec 2017;19(12):1698-1705. doi:10.1111/dom.12999
 221. Galderisi A, Cohen N, Calhoun P, et al. Effect of Afrezza on Glucose Dynamics During HCL Treatment. *Diabetes Care*. Sep 2020;43(9):2146-2152. doi:10.2337/dc20-0091
 222. Levitsky L. Reducing Caretaker Burden, Protecting Young Brains and Bodies. editorial. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2119915>. 2022-01-19 2022;doi:NJ202201203860314
 223. Gregory J, Cherrington A, Moore D. The Peripheral Peril: Injected Insulin Induces Insulin Insensitivity in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020 May 2020;69(5)doi:10.2337/dbi19-0026
 224. Gregory J, Smith T, Slaughter J, et al. Iatrogenic Hyperinsulinemia, Not Hyperglycemia, Drives Insulin Resistance in Type 1 Diabetes as Revealed by Comparison With GCK-MODY (MODY2). *Diabetes*. 2019 Aug 2019;68(8) doi:10.2337/db19-0324
 225. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, et al. Mitigating meal-related glycemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1127-1134.
 226. Tsoukas MA, Majdpour D, Yale JF, et al. A fully artificial pancreas versus a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *Lancet Digital Health*. Nov 2021;3(11):E723-E732. doi:10.1016/S2589-7500(21)00139-4
 227. Biester T, Muller I, von dem Berge T, et al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes, obesity & metabolism*. Feb 2021;23(2):599-608. doi:10.1111/dom.14258
 228. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. Jul 24 2014;371(4):313-25. doi:10.1056/NEJMoa1314474
 229. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Mar 2016;4(3):233-43. doi:10.1016/S2213-8587(15)00489-1
 230. Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Legault L, et al. Single- and Dual-Hormone Artificial Pancreas for Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Jan 2016;101(1):214-23. doi:10.1210/jc.2015-3003
 231. Blauw H, van Bon A, Koops R, DeVries J. Performance and safety of an integrated bi-hormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(7):671-677.
 232. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *The Lancet*. 2017;389(10067):369-380.
 233. Castle JR, Elander M. Long-Term Safety and Tolerability of Dasiglucagon, a Stable-in-Solution Glucagon Analogue. *Diabetes technology & therapeutics*. Feb 2019;21(2):94-96. doi:10.1089/dia.2018.0363
 234. Castle J, El Youssef J, Wilson, LM, Reddy, R, Resalat, N, Branigan, D, Ramsey, K, Leitschuh, J, Rajhbharrisingh, U, Senf, B, Sugerman, S, Gabo, V, Jacobs, PJ. . Randomized outpatient trial of single and dual-hormone closed-loop systems that adapt to exercise using wearable sensors. *Diabetes Care*. 2018;
 235. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, et al. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes, obesity & metabolism*. Jun 23 2016;doi:10.1111/dom.12707
 236. DeBoer MD, Chernavsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with T1D. *Pediatric diabetes*. Nov 2017;18(7):540-546. doi:10.1111/pedi.12454
 237. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes technology & therapeutics*. Dec 2016;18(12):794-799. doi:10.1089/dia.2016.0311
 238. Tagougui S, Taleb N, Legault L, et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia*. Nov 2020;63(11):2282-2291. doi:10.1007/s00125-020-05244-y
 239. Messer LH, Forlenza GP, Wadwa RP, et al. The dawn of automated insulin delivery: A new clinical framework to conceptualize insulin administration. *Pediatric diabetes*. Jun 27 2017;doi:10.1111/pedi.12535
 240. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. Aug 2019;21(8):462-469. doi:10.1089/dia.2019.0105
 241. Boughton CK, Hartnell S, Allen JM, Fuchs J, Hovorka R. Training and Support for Hybrid Closed-Loop Therapy. *Journal of diabetes science and technology*. Jan 2022;16(1):218-223. doi:10.1177/1932296820955168
 242. Berget C, Thomas SE, Messer LH, et al. A Clinical Training Program for Hybrid Closed Loop Therapy in a Pediatric *Diabetes Clinic*. *Journal of diabetes science and technology*. Mar 2020;14(2):290-296. doi:10.1177/1932296819835183
 243. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Fisher H, Umer F, Hussain K. 10-Day structured initiation protocol from multiple daily injection to hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. Jun 2020;57(6):681-687. doi:10.1007/s00592-019-01472-w
 244. Blair J, McKay A, Ridyard C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. *Health Technol Assess*. Aug 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420
 245. Papadakis JL, Anderson LM, Garza K, et al. Psychosocial Aspects of Diabetes Technology Use: The Child and Family Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mar 2020;49(1):127-141. doi:10.1016/j.ecl.2019.10.004
 246. Lukács A, Mayer K, Sasvári P, Barkai L. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes in the context of resilience. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1481-1486. doi:10.1111/pedi.12769
 247. 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;14(6):e0217655. doi:10.1371/journal.pone.0217655
 248. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. Dec 2018;19(8):1471-1480. doi:10.1111/pedi.12777
 249. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1

- diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med.* Jun 2019;36(6):753-760. doi:10.1111/dme.13887
250. Lawson ML, Verbeeten KC, Courtney JM, et al. Timing of CGM initiation in pediatric diabetes: The CGM TIME Trial. *Pediatric diabetes.* Mar 2021;22(2):279-287. doi:10.1111/pedi.13144
 251. Verbeeten KC, Perez Trejo ME, Tang K, et al. Fear of hypoglycemia in children with type 1 diabetes and their parents: Effect of pump therapy and continuous glucose monitoring with option of low glucose suspend in the CGM TIME trial. *Pediatric diabetes.* Mar 2021;22(2):288-293. doi:10.1111/pedi.13150
 252. Naranjo D, Suttiratana SC, Iturralde E, et al. What End Users and Stakeholders Want From Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Care.* Nov 2017;40(11):1453-1461. doi:10.2337/dc17-0400
 253. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics.* Nov 2020;22(11):794-800. doi:10.1089/dia.2020.0057
 254. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. Participants' Experiences of, and Views About, Daytime Use of a Day-and-Night Hybrid Closed-Loop System in Real Life Settings: Longitudinal Qualitative Study. *Diabetes technology & therapeutics.* Mar 2019;21(3):119-127. doi:10.1089/dia.2018.0306
 255. Farrington C. Psychosocial impacts of hybrid closed-loop systems in the management of diabetes: a review. *Diabet Med.* Apr 2018;35(4):436-449. doi:10.1111/dme.13567
 256. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes technology & therapeutics.* Apr 2019;21(4):159-169. doi:10.1089/dia.2019.0011
 257. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Díez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes technology & therapeutics.* Dec 2020;22(12):912-919. doi:10.1089/dia.2019.0400
 258. Cobry EC, Kanapka LG, Cengiz E, et al. Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Parents and Children with Type 1 Diabetes Using Closed-Loop Control. *Diabetes technology & therapeutics.* Jun 2021;23(6):401-409. doi:10.1089/dia.2020.0532
 259. Forlenza GP, Messer LH, Berget C, Wadwa RP, Driscoll KA. Biopsychosocial Factors Associated With Satisfaction and Sustained Use of Artificial Pancreas Technology and Its Components: a Call to the Technology Field. *Current diabetes reports.* Sep 26 2018;18(11):114. doi:10.1007/s11892-018-1078-1
 260. Messer LH, Berget C, Vigers T, et al. Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatric diabetes.* Mar 2020;21(2):319-327. doi:10.1111/pedi.12971
 261. Messer LH, Berget C, Pyle L, et al. Real-World Use of a New Hybrid Closed Loop Improves Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics.* Dec 2021;23(12):837-843. doi:10.1089/dia.2021.0165
 262. Garza KP, Jedraszko A, Weil LEG, et al. Automated Insulin Delivery Systems: Hopes and Expectations of Family Members. *Diabetes technology & therapeutics.* Mar 2018;20(3):222-228. doi:10.1089/dia.2017.0301
 263. Weissberg-Benchell J, Shapiro JB, Hood K, et al. Assessing patient-reported outcomes for automated insulin delivery systems: the psychometric properties of the INSPIRE measures. *Diabet Med.* May 2019;36(5):644-652. doi:10.1111/dme.13930
 264. Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, Haak T, Al-Khatib M, Hermanns N. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology.* May 2020;8(5):436-446. doi:10.1016/s2213-8587(20)30042-5
 265. Messer LH, Berget C, Ernst A, Towers L, Slover RH, Forlenza GP. Initiating hybrid closed loop: A program evaluation of an educator-led Control-IQ follow-up at a large pediatric clinic. *Pediatric diabetes.* Jun 2021;22(4):586-593. doi:10.1111/pedi.13183
 266. Kichler J, Harris M, Weissberg-Benchell J. Contemporary roles of the pediatric psychologist in diabetes care. *Current diabetes reviews.* 2015 2015;11(4)doi:10.2174/1573399811666150421104449
 267. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, et al. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: Strategies for diabetes care providers. *Pediatric diabetes.* May 2018;19(3):534-543. doi:10.1111/pedi.12575
 268. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Non-Diabetic Participants: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 25 2019;doi:10.1210/jc.2018-02763
 269. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. 2022;4:accepted article.