


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## The development and role of artificial pancreas system in the treatment of type 1 diabetes: literature review

Liveta Straigyte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Vilnius University, Faculty of Medicine  
Vilnius, Lithuania*

### Abstract

**Introduction.** Type 1 diabetes (T1D) is characterised by insulin deficiency, caused by autoimmune destruction of the pancreatic beta cells. The main treatment of T1D is the administration of exogenous insulin. An ideal treatment for T1D is thought to be an intervention, that can mimic pancreatic endocrine function and ensure glucose homeostasis in the body. Therefore, new technologies are being developed and improved in this direction, which can help to achieve better control of T1D and reduce the burden of treatment T1D for patients. **The Aim:** to review the stages of Artificial Pancreas (AP) development and the most important directions of improvement and the role of this technology in the treatment of T1D. To review challenges related to the application of AP in clinical practice. **Methods.** This literature review discusses the stages of AP development based on a 6-stage project, presented in 2006 by the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF). The search terms used to identify publications on PubMed, UpToDate included “artificial pancreas”, “closed-loop insulin”, “bi-hormonal”, “glucagon”. Publications, evaluating the efficacy and benefits of AP systems for the control of T1D treatment, are included. **Findings.** Primarily, a very important step in the treatment of T1D was the development of glucose monitoring and insulin delivery devices to a glucose sensor, that continuously monitors glucose in the interstitial fluid and insulin pumps to provide continuous subcutaneous insulin infusion and the application of these technologies in clinical practice. Subsequent systems introduced basal insulin infusion automation systems, which were a great start to the development of the AP, otherwise known as the closed-loop system. **Conclusions:** AP is currently one of the fastest growing and researched technologies, facing many challenges in its application in clinical practice, but based on recent research, offers high hopes for better treatment of T1D and facilitates self-control of patients with T1D.

**Keywords:** diabetes, pancreas, insulin.

# Dirbtinės kasos sistemos vystymas ir reikšmė gydant 1 tipo cukrinį diabetą: literatūros apžvalga

Liveta Straigyte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas

Vilnius, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** 1 tipo cukrinis diabetas (CD) - tai autoimuninė liga, sąlygota kasos beta ląstelių destruktijos ir dėl to atsiradusios insulino stokos. Pagrindinis 1 tipo CD gydymo būdas yra egzogeninio insulino skyrimas. Manoma, kad idealus 1 tipo CD gydymas būtų intervencija, galinti imituoti kasos endokrininę funkciją ir užtikrinanti gliukozės homeostazę organizme. Todėl šia kryptimi yra kuriamos ir tobulinamos naujos technologijos, galinčios padėti pasiekti geresnę 1 tipo CD kontrolę bei sumažinti sergantiesiems gydymo našą. **Tikslas:** apžvelgti dirbtinės kasos (DK) vystymo etapus, svarbiausias tobulinimo kryptis bei šios technologijos reikšmę 1 tipo CD gydymui. Įvertinti kylančius iššūkius, susijusius su DK pritaikymu klinikinėje praktikoje. **Metodika.** Šioje literatūros apžvalgoje aptariami DK tobulinimo etapai remiantis 2006 metais organizacijos „Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)“ pateiktu 6-ių etapų DK kūrimo ir tobulinimo projektu. Apžvelgiamos publikacijos, atlikti tyrimai ir jų rezultatai, rasti PubMed bei UpToDate duomenų bazėse, naudojant paieškos terminus “artificial pancreas”, “closed-loop insulin”, “bi-hormonal”, “glucagon”. Įtraukti straipsniai, kuriuose vertintas DK sistemų efektyvumas ir nauda 1 tipo CD gydymo kontrolei. **Rezultatai.** Visų pirma, labai svarbus žingsnis 1 tipo CD gydyme buvo gliukozės monitoravimo ir insulino skyrimo prietaisų ištobulinimas iki gliukozės sensoriaus, nenutrūkstamai monitoruojančio gliukozės kiekį intersticiniame skystyje ir insulino pompos, užtikrinančios nuolatinę poodinę insulino infuziją bei šių technologijų pritaikymas klinikinėje praktikoje. Vėlesnėse sistemose buvo įdiegtos bazinio insulino infuziją automatizuojančios sistemos, kurios buvo puiki pradžia DK, kitaip žinomos kaip uždaro ciklo sistemos, kūrimui ir vystymui. **Apibendrinimas.** Šiuo metu DK yra viena sparčiausiai vystomų ir tyrinjamų technologijų, susidurianti su daug iššūkių, pritaikant šią technologiją klinikinėje praktikoje, tačiau, kaip rodo naujausių tyrimų duomenys, teikianti daug vilčių 1 tipo CD geresnės gydymo kontrolės užtikrinimui ir reikšmingai palengvinanti sergančiųjų 1 tipo CD savikontrolę.

**Raktažodžiai:** diabetas, kasa, insulinas.

## Įvadas

1 tipo cukrinis diabetas (CD) - tai autoimuninė liga, atsirandanti dėl kasos Langerhanso salelių beta ląstelių destruktijos [1]. Prasidėjus destruktijai, laipsniškai mažėja insulino sekrecija, kol galiausiai atsiranda absoliuti insulino stoka. CD klinikiniai požymiai išryškėja sunaikinus ~80% kasos beta ląstelių, kai jau likusių ląstelių nepakanka užtikrinti normalią gliukozės apykaitą [1]. Pagrindinis 1 tipo CD gydymo būdas - egzogeninio insulino injekcijos (boliusiai) arba nuolatinė poodinė insulino infuzija (insulino pompa) [2]. Insulino poreikis žmogaus organizme priklauso nuo įvairių veiksnių: paros laiko, fizinio aktyvumo, suvalgomų angliavandenių kiekio, patiriamo streso ar kitų ligų [2]. Esant šiems veiksniams, pasiekti ir išlaikyti optimalią gliukozės koncentraciją kraujyje, yra labai sudėtinga. 1 tipo CD gydymo technologijų, užtikrinančių pacientų geresnę savikontrolę, pažanga, per pastaruosius keletą dešimtmečių, auga eksponentiškai ir šiuo metu yra ties automatizuotos dirbtinės kasos (DK), dar kitaip vadinamos uždaro ciklo sistema (angl.- *closed - loop system*), tyrimais. 2006 metais, tyrėjų organizacija „Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)“ pateikė 6 etapų DK kūrimo projektą (1. paveikslas), kurio paskutinis numatytas etapas yra visiškai automatizuota DK sistema [10]. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami DK tobulinimo etapai pagal minėtą projektą ir DK technologijos pritaikymo reikšmė 1 tipo CD gydymui.

## Insulino terapijos ir gliukozės monitoravimo sistemų vystymas

Garsaus Diabeto kontrolės ir komplikacijų tyrimo (angl.- *Diabetes Control and Complications trial*), 30-ies metų stebėjimo rezultatai parodė, kad sergantiesiems 1 tipo CD, gydymas insulinoterapija turi teigiamą ilgalaikį efektą, išvengiant kardiovaskulinių ligų [3]. Intensyvi insulinoterapija padeda lengviau pasiekti tikslinę gliukozės koncentraciją bei atitolinti CD komplikacijų atsiradimą, tačiau didėja hipoglikemijų [4] ir ūmių komplikacijų, tokių kaip traukuliai, sąmonės praradimas, koma ir net mirtis, rizika [4,5]. Todėl sparčiai pradėtos tobulinti technologijos, kurių pagalba būtų užtikrinama geresnė pacientų, sergančių 1 tipo CD, savikontrolė. Viena iš jų - insulino pompos terapija (nuolatinė poodinė insulino infuzija (NPII)), kuri labai greitai tapo prieinama ir populiari pasauliniu mastu asmenims, sergantiems 1 tipo CD. Šios technologijos užtikrina 1 tipo CD gydymo „lankstumą“ ir tokiu būdu liga yra pritaikoma prie gyvenimo būdo, o ne gyvenimo būdas pritaikomas prie ligos. Vienoje iš meta-analizių buvo palyginta NPII su įprastais insulino boliusais keletą kartų per dieną, vertinant šių gydymo metodų naudą 1 tipo CD kontrolei. Pateikti rezultatai rodo, kad NPII ženkliai pagerina glikemijų kontrolę [6, 7] ir gyvenimo kokybę [8] bei statistiškai reikšmingai sumažina sunkių hipoglikemijų atsiradimo riziką [6].

Greitas progresas stebėtas ir tobulinant gliukozės kraujyje matavimo sistemas. Didelė pažanga stebima nuo 1970-ųjų metų, kuomet buvo sukurtas pirmasis gliukozės matavimo kraujyje prietaisas iki pat 1990-ųjų metų, kai pasirodė ištobulintos sistemos, leidžiančios

nenutrūkstamai monitoruoti gliukozės kiekį kraujyje - gliukozės sensoriai (angl.- *continuous glucose monitoring (CGM)*). Sensoriai matuoja gliukozę audinių skystyje, suteikia pacientui informaciją apie gliukozės kitimo greitį bei kryptį realiu laiku. Pastaraisiais metais labiausiai tobulinamas yra sensorių tikslumas [9].

Gliukozės sensorių sukūrimas ir jų tobulinimas sudarė tinkamas sąlygas toliau vystyti NPII technologiją. Buvo sukurta gliukozės sensoriumi papildyta insulino pompos terapija (angl.- *Sensor - Augmented Pump therapy (SAP)*), kurioje vienu metu naudojama NPII technologija ir gliukozės sensorius. Šios sistemos buvo patobulintos įdiegus tam tikras sistemas, kurios leido automatizuoti insulino infuzijos skyrimą priklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje kitimų: automatiškai sustabdoma insulino infuzija, kai gliukozės koncentracija sumažėja (angl. - *low glucose suspend system (LGS)*) arba sustabdoma, kai prognozuojama, kad gliukozės koncentracija taps maža (angl. - *predicted low glucose suspend (PLGS)*). Insulino infuziją automatiškai sustabdančios sistemos, esant mažam gliukozės kiekiui, veikia tokiu principu: nutraukia insulino infuziją, kai gliukozės koncentracija pasiekia iš anksto nustatytą ribinę (slenkstinę) vertę (pvz., 4,0 mmol/l). Insulino infuzija būna sustabdoma dviems valandoms, jei žmogus niekaip nekoreguoja pats sistemos veikimo ir automatiškai po dvejų valandų infuzija atnaujinama. Tyrime „Medtronic MiniMed Paradigm VEO“ buvo įrodyta, kad ši sensoriumi papildyta insulino pompos terapija su „slenkstiniu“ veikimu, yra efektyvesnė mažinant naktinių hipoglikemijų epizodus, lyginant su terapija be šio „slenkstinio“ veikimo

principo. Minėtame tyrime dalyvavo 247 žmonės, sergantys 1 tipo CD. Pacientų grupėje, kurioje buvo naudojamos sistemos veikiančios „slenkstinio“ insulino infuzijos sustabdymo principu, naktiniai hipoglikemijos reiškiniai reikšmingai sumažėjo (31,8%) ( $1,5 \pm 1,0$ , lyginant su  $2,2 \pm 1,3$  pacientui/savaite,  $P < 0,001$ ), nesant glikozilinto hemoglobino (HbA1c) padidėjimo per 3 mėnesius [15]. Vėliau sistemose integruota patobulinta funkcija, kuri leido automatiškai sustabdyti insulino infuziją, kuomet yra prognozuojama, kad bus maža gliukozės koncentracija (angl. - *predicted low glucose suspend system (PLGS)*). Sustabdžius insulino infuziją, ji gali būti automatiškai atnaujinta po 30-ies minučių, jei gliukozės koncentracija pakyla virš nustatytos „slenkstinės“ vertės. Atsitiktinių imčių tyrime kuriame buvo analizuojami vaikų, paauglių ir suaugusiųjų, naudojančių šią sistemą, rezultatai, lyginant su įprastos sensoriumi papildytos insulino pompos terapijos rezultatais, nustatyta, kad naudojant „slenkstinį“ veikimo principą turinčias sistemas, kai sustabdoma insulino infuzija, prognozuojant mažą gliukozę, reikšmingai sumažėjo hipoglikemija, neatsiradus hiperglikemijai [16, 17], o HbA1c per 6 mėnesių laikotarpį reikšmingai nesiskyrė tarp šių grupių pacientų [18].

Minėtos sistemos apima pirmosios kartos prietaisus, remiantis JDRF's 6-ųjų žingsnių dirbtinės kasos kūrimo ir vystymo projektu [10]. Vėlesnės kartos sistemos 4-ame ir 5-ame etapuose apima automatizuotas sistemas, užtikrinančias tik vieno hormono - insulino - infuziją. Na, o 6-asis, paskutinis etapas, yra visiškai automatizuotos multihormoninės uždaro ciklo sistemos su insulinu ir gliukagonu sukūrimas, jos tobulinimas ir pritaikymas

klinikinėje praktikoje gydant CD [10] (1 paveikslas).

### Dirbtinės kasos technologija

Paskutiniai žingsniai tobulinant gliukozės sensoriumi papildytą insulino pompą galiausiai atvedė prie dirbtinės kasos (DK) technologijos kūrimo ir tobulinimo. Jos pagrindinis tikslas- kiek įmanoma labiau imituoti sveikos kasos endokrininę funkciją, tokiu būdu užtikrinant fiziologinę gliukozės homeostazę organizme. Kaip žinoma, pagrindiniai hormonai, dalyvaujantys gliukozės homeostazės reguliavime, yra insulinas ir gliukagonas. DK sistema yra sudaryta iš gliukozės sensoriaus, insulino pompos bei valdymo algoritmo, kuris sujungia šiuos du prietaisus, bei užtikrina insulino infuziją per insulino pompą, remiantis realaus laiko gliukozės rodmenimis, gautais iš gliukozės sensoriaus. Iš esmės pats svarbiausias sistemos komponentas yra valdymo algoritmas. Yra keletas sukurtų ir tyrinėjamų algoritmų. Pagrindiniai algoritmai : „*Model Predictive Control (MPC)*“, „*Proportional-Integral-Derivative control (PID)*“ ir „*Fuzzy Logic control (FL)*“. Dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojami yra MPC ir PID algoritmai, detaliau apie juos aprašoma pateiktuose literatūros šaltiniuose [11-14]. Kaip jau minėta anksčiau, DK projektas, kurį 2006 m. pradėjo JDRF, sudarytas iš 6 etapų (1 pav.). Kiekviename etape yra apibrėžiamos skirtingos DK rūšys ir vystymo etapai. Šie žingsniai pagrįsti DK tobulinimu automatizuojant egzogeninio insulino infuziją su arba be egzogeninio gliukagono skyrimo [10]. Daugumoje kuriamų ir tiriamų DK technologijų naudojama vieno

hormono (tik insulino) sistema. Tai apima hibridines DK sistemas, kuriose automatiškai skiriama bazinio insulino infuzija ir rankiniu būdu sureguliuojami insulino boliusai valgio metu, bei visiškai uždaro ciklo sistemas, kuriose automatiškai sureguliuojamas bazinis insulinas ir insulino boliusai valgio metu. Šios sistemos reaguoja į sensoriumi išmatuotą gliukozės koncentraciją, tokiu būdu padidinant arba sumažinant skiriamo insulino kiekį.

Vieno hormono, insulino, infuziją užtikrinančios sistemos yra ištirtos plačiausiai ir įvairiomis aplinkybėmis: mokslinių tyrimų laboratorijose, diabeto stovyklose, taip pat namų sąlygomis bei įvairiose amžiaus grupėse - nuo 1 tipo CD sergančių vaikų iki suaugusiųjų. Keletas meta-analizių ir sisteminių literatūros apžvalgų parodė, kad naudojant šias sistemas, lyginant su įprastine insulino terapija, užtikrinama geresnė vidutinė gliukozės koncentracija [19] bei didesnė laiko procentinė dalis tikslinėse gliukozės koncentracijos ribose [20, 21], taip pat žymiai trumpesnis atsiradusių hipoglikemijų ir hiperglikemijų laikotarpis [20].

Remiantis įvairių tyrimų rezultatais, 2017 metais, Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracija (angl. - *U.S. Food and Drug Administration*) patvirtino pirmąją hibridinę DK sistemą „*MedtronicMiniMed 670G*“ („*Medtronic*“, „*Northridge*“, *CA*) klinikiniam naudojimui. Iš pradžių buvo leista naudoti 14 metų ir vyresniems asmenims, sergantiems 1 tipo CD, vėliau naudojimo galimybės išplėstos, leista naudoti ir jaunesnio amžiaus asmenims (7–13 metų vaikų grupėje). Ši hibridinė DK sistema yra iš dalies automatizuota, nes bazinis insulinas skiriamas tik automatiškai, tačiau yra reikalinga, kad vartotojas rankiniu būdu įvestų

suvalgomų angliavandenių kiekį į insulino pompą, tam, kad būtų skiriamas apskaičiuotas insulino boliusas valgio metu.

Atlikta keletas tyrimų [22, 23], kuriuose vertinta šios hibridinės DK „Medtronic MiniMed 670G“ sistemos saugumas sergantiesiems 1 tipo CD. Viename iš tyrimų dalyvavo 123 žmonės nuo 14-os iki 75-erių metų amžiaus. Kiekvienas tiriamasis naudojosi sistema 3,5 mėnesio, tyrimas buvo vykdomas trimis etapais. Nors tyrime statistiškai reikšmingų rezultatų nebuvo gauta, tačiau jis parodė, kad HbA1c vidutiniškai sumažėjo nuo  $7,4\% \pm 0,9$  iki  $6,9\% \pm 0,6$ , o vidutinė laiko procentinė dalis tikslinės gliukozės koncentracijos ribose (angl.- *mean percentage of time in range*) ( $3,9\text{--}10,0$  mmol/l) padidėjo nuo  $66,7\% \pm 12,2$  iki  $72,2\% \pm 8,8$ . Tyrimo metu buvo fiksuoti 24 sunkūs hiperglikeminiai reiškiniai (pagal tyrimo protokolą tai buvo apibrėžiama, kaip gliukozės koncentracija  $> 16,7$  mmol/l ir ketonai  $> 0,6$  mmol/l arba kartu atsiradęs pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmai). Tačiau nebuvo užfiksuota diabetinės ketoacidozės ar sunkių hipoglikeminių reiškinų atvejų. Naujausiame paskelbtame tyrime [23], kuriame taip pat buvo vertintas minėtos hibridinės DK saugumas, buvo gauti statistiškai reikšmingi rezultatai, įrodantys šios sistemos saugumą ir efektyvumą, siekiant geresnės 1 tipo CD kontrolės. Į tyrimą buvo įtraukta 105 (7-13 metų amžiaus) vaikai, sergantys 1 tipo CD ir naudojantys hibridinę DK. Rezultatai parodė, kad sistemos naudojimas namų sąlygomis yra saugus ir reikšmingai sumažina HbA1c (nuo  $7,9\% \pm 0,8$  iki  $7,5\% \pm 0,6\%$ ,  $P < 0,001$ ) bei padeda užtikrinti buvimo ilgesnį laiką tikslinėse gliukozės koncentracijos ribose (nuo  $56,2\% \pm$

$11,4\%$  iki  $65,0\% \pm 7,7\%$ ,  $P < 0,001$ ), lyginant su pradinėmis šių rodiklių reikšmėmis.

### **Dirbtinės kasos pritaikymas klinikinėje praktikoje: iššūkiai ir jų sprendimo būdai**

Hibridinė DK yra labai reikšminga pažanga, kuriant ir tobulinant DK technologiją, tačiau svarbu prisiminti tai, kad ji nėra pilnai uždara sistema. Tam, kad būtų įgyvendinta visiškai uždara ir automatizuotą DK sistemų sukūrimo idėja, reikia įveikti nemažai kliūčių. Viena iš jų yra išoriškai tvirtinamų prietaisų dėvėjimas ir patogumas bei lėta poodinio insulino farmakokinetika. Bandydami modifikuoti šiuos faktorius, Renard ir kiti, pasiūlė implantuojamą DK sistemą, kurioje naudojamas veninis gliukozės sensorius, PID algoritmas, o insulinas infuzuojamas intraperitoniškai [24]. Taip pat svarstyta apie greitesnio veikimo insulino Aspart („Fiasp“, „Novo Nordisk“) naudojimą DK sistemose. Kitos kliūtys yra gliukozės sensorių tikslumas ir fizinis aktyvumas bei jų poveikis gliukozės homeostazei ir DK sistemų veikimui. Gliukozės sensoriai matuoja gliukozės koncentraciją intersticiniame skystyje, todėl susidaro „uždelsimas“, kol intravaskulinė gliukozė pernešama į intersticinį skystį. Tai gali trukti net iki 10-ies minučių [25]. Kitas svarbus dalykas yra tai, kad hibridinėse DK sistemose yra naudojamas tik vienas hormonas - insulinas. Kaip jau buvo minėta, organizme gliukozės homeostazė labiausiai priklauso nuo dviejų hormonų - insulino ir gliukagono. Gliukagonas sekretuojamas sveikų kasos alfa ląstelių ir jo veikimas yra priešingas insulinui: jis didina gliukozės kiekį, skatindamas gliukoneogenezę ir glikogenolizę. Ilgą laiką sergant 1 tipo CD

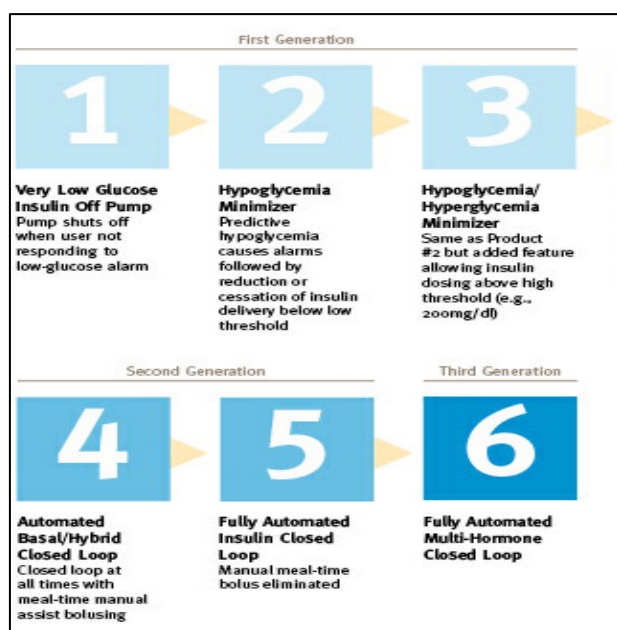
pažeidžiamos ne tik beta ląstelės, bet pažeidžiama ir alfa ląstelių funkcija bei sutrikdoma gliukagono sekrecija. Todėl DK sistemų papildymas gliukagonu yra labai logiškas sprendimas, siekiant sumažinti hipoglikemijų atsiradimo riziką. Tai ypač svarbu asmenims, kurie nejaučia hipoglikemijos simptomų, taip pat sportuojantiems asmenims bei labai mažiems vaikams. Tačiau čia iškyta dar viena kliūtis - gliukagono stabilumas. Šiuo metu turimos gliukagono formos yra nestabilios, todėl DK sistemų tobulinimas turi būti nukreipiamas ir šia kryptimi, kuriant stabilius gliukagono analogus ir pritaikant juos naudojimui DK sistemose. Dviejų hormonų - insulino ir gliukagono - uždarojo ciklo sistemos jau yra išbandomos klinikiniuose tyrimuose, vertinamas jų saugumas ir efektyvumas gydant 1 tipo CD. Yra įrodymų, kad šių sistemų rezultatai yra geresni nei taikant įprastą insulinoterapiją ar gliukozės sensoriumi papildytą insulino pompos terapiją, tačiau kol kas nėra reikšmingų įrodymų, kad jos būtų pranašesnės už sistemas, kuriose naudojamas tik vienas hormonas - insulinas. Todėl tam yra reikalingi tolimesni tyrimai.

## Apibendrinimas

Apibendrinant galima teigti, kad ateityje, atliekant išsamesnius tyrimus su greitesnio poveikio insulinais, naudojamais DK sistemose, patobulinus gliukozės sensorių tikslumą, taip pat personalizavus valdymo algoritmus, būtų įmanoma atlikti ilgalaikius tyrimus namų sąlygomis tam, kad būtų galima tiksliau įvertinti bendrą DK sistemų naudą ir, svarbiausia, ekonominį efektyvumą, o tai padėtų šias sistemas pritaikyti klinikinėje praktikoje, tikslinėse, 1 tipo CD sergančiųjų, asmenų grupėse.

## Išvados

1. DK kasos technologija, nepaisant visų kylančių iššūkių, yra sparčiai tobulinama ir tyrinėjama sritis.
2. Svarbiausios tobulinimo kryptys yra: insulino farmakokinetikos iššūkiai, kuriems bandoma rasti sprendimą naudojant greitesnio veikimo insulinas DK sistemose; gliukozės sensorių tikslumo tobulinimas, bandant išvengti susidarančio koncentracijų skirtumo tarp intravaskulinės ir intersticinės gliukozės koncentracijos; valdymo algoritmų personalizavimas, jų automatinio „mokymosi“ funkcijos tobulinimas (angl.- *self-learning adapting algorithms*) pagal vartotojo išmatuojamų rodiklių tendencijas.
3. Gliukagono pridėjimas į DK sistemas, dvikamerinių prietaisų kūrimas ir stabilių analogų paieška taip pat yra labai svarbios DK sistemų tobulinimo ir automatizavimo kryptys.



**1. paveikslas.** JDRF organizacijos pateiktas 6-į etapų dirbtinės kasos kūrimo ir tobulinimo projektas [10].

## Literatūra

- Todd J. Etiology of Type 1 Diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):457-467.
- LVB nuotolinės prieigos prie DB paslauga [Internet]. Wwww-uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt. 2021 [cited 31 March 2021]. Available from: [https://www-uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?search=type%20%20diabetes%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?search=type%20%20diabetes%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes care*. 2016;39(5):686-93.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-86.
- Cryer PE. Hypoglycaemia: Pathophysiology, diagnosis and treatment: Oxford University Press; 1997.
- 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. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008;25(7):765-74.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes



mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51(6):941-51.

8. Group RS. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:j1285.

9. Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors: Past, Present and Future Algorithmic Challenges. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2016;16(12).

10. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *Journal of diabetes science and technology*. 2016;10(3):714-23.

11. Doyle FJ, 3rd, Huyett LM, Lee JB, Zisser HC, Dassau E. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes care*. 2014;37(5):1191-7.

12. Bequette BW. Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control. *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(6):1632-43.

13. Pinsky JE, Lee JB, Dassau E, Seborg DE, Bradley PK, Gondhalekar R, et al. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes care*. 2016;39(7):1135-42.

14. Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K. Closed-loop insulin delivery-the path to physiological glucose control. *Advanced drug delivery reviews*. 2004;56(2):125-44.

15. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):224-32.

16. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsky JE, Cengiz E, Wadwa RP, 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*. 2018;41(10):2155-61.

17. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, Hramiak I, Wilson DM, Aye T, 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*. 2016;10(6):1216-21.

18. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, 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*. 2018;41(2):303-10.

19. Dai X, Luo ZC, Zhai L, Zhao WP, Huang F. Artificial Pancreas as an Effective and Safe Alternative in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2018;9(3):1269-77.

20. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;361:k1310.

21. Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, Alexandraki K, Tentolouris N, Stefanadis C, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the

non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019;90:20-30.

22. Administration USFD. Summary of safety and effectiveness data (SSED) of the Medtronic MiniMed 670G System 2016 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160017b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160017b.pdf)].

23. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, Shulman DI, Bailey TS, Bode BW, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(1):11-9.

24. Renard E, Costalat G, Chevassus H, Bringer J. Closed loop insulin delivery using implanted insulin pumps and sensors in type 1 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;74:S173-S7.

25. Christiansen SC, Fougner AL, Stavadahl O, Kolle K, Ellingsen R, Carlsen SM. A Review of the Current Challenges Associated with the Development of an Artificial Pancreas by a Double Subcutaneous Approach. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2017;8(3):489-506.