

Utjecaj naprednog hibridnog sustava zatvorene petlje na glukoregulaciju u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 1 – iskustvo jednog centra

Ana Smolić¹, Ana Kovačević², Lea Oletić²,
Marija Požgaj Šepec³, Lavinia La Grasta Sabolić⁴

Cilj: Automatizacija isporuke inzulina s pomoću naprednog hibridnog sustava zatvorene petlje olakšava postizanje terapijskih ciljeva u osoba sa šećernom bolešću. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost navedenog sustava u optimizaciji kontrole šećerne bolesti tipa 1 u djece i adolescenata.

Metode: U retrospektivno istraživanje provedeno u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice uključena su djeca i adolescenti sa šećernom bolešću tipa 1, korisnici sustava za kontinuirano praćenje glukoze, koji su najmanje 3 mjeseca isporučivali inzulin s pomoću naprednog sustava zatvorene petlje (Medtronic MiniMed 780G) u razdoblju od ožujka 2021. do svibnja 2025. Iz medicinske dokumentacije te sa softverskih platformi temeljenih na oblaku prikupljeni su demografski podatci, informacije o načinu primjene inzulina i kvaliteti kontrole glikemije. Za usporedbu parametara regulacije glikemije (vremena u ciljnom rasponu, vremena iznad i ispod ciljnog raspona, glikiranog hemoglobina) korištena su 28-dnevna razdoblja prije i nakon uvođenja naprednog sustava zatvorene petlje.

Rezultati: Od ukupno 35 ispitanika (prosječna dob 15.0 ± 3.3 godina, 23 muškog spola), 20 je prije uvođenja terapije naprednim sustavom zatvorene petlje koristilo višestruke dnevne injekcije inzulina, a 15 inzulinsku pumpu bez mogućnosti automatskog prilagođavanja isporuke inzulina u stvarnom vremenu. Automatizacija isporuke inzulina s pomoću naprednog sustava zatvorene petlje rezultirala je povećanjem vremena provedenog u ciljnom rasponu (55.2 % vs 73.1 %, $p < 0.001$), smanjenjem vremena provedenog iznad (41.3 vs 24.8 %, $p < 0.001$) i ispod ciljnog raspona (3.5 vs 2.1 %, $p = 0.002$) te sniženjem glikiranog hemoglobina (7.7 % vs. 7.1 %, $p < 0.001$).

Zaključak: Korištenje naprednog hibridnog sustava zatvorene petlje značajno poboljšava glikemijsku kontrolu u djece i adolescenata sa šećernom bolešću tipa 1.

Ključne riječi: ADOLESCENT; DIJETE; ŠEĆERNA BOLEST TIP 1; KONTINUIRANO PRAĆENJE GLUKOZE

¹ Dom zdravlja Zagreb Zapad, Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb

² Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, 10000 Zagreb

³ Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Gundulićeva ulica 5, 10000 Zagreb

⁴ Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Medicinski fakultet Hrvatskog katoličkog sveučilišta, Ilica 242, 10000 Zagreb

UVOD

Šećerna bolest tip 1 (ŠB1) najčešći je oblik šećerne bolesti u dječjoj i adolescentnoj dobi (1). Broj novooboljelih stalno se povećava, pa je tako 2024. godine u dobnoj skupini od 0 do 19 godina zabilježen porast incidencije od 2.4 % (2). Budući da se radi o autoimunoj bolesti obilježenoj nedostatkom inzulina, temelj liječenja predstavlja nadomjesna primjena egzogenog inzulina. Sustavi za kontinuirano praćenje glukoze u međustaničnoj tekućini (CGM, engl. *continuous glucose monitoring*) uz prigodne provjere glukoze u krvi (GUK) omogućuju prilagodbu inzulinske terapije trenutačnim potrebama oboljelog djeteta.

Dobra regulacija glikemije ključna je za prevenciju mikro- i makrovaskularnih komplikacija (retinopatije, neuropatije, nefropatije i kardiovaskularnih bolesti) koje mogu bitno narušiti kvalitetu života i skratiti njegovo očekivano trajanje (3, 4). U pedijatrijskoj populaciji, uz to je važno smanjiti rizik za razvoj neurokognitivnih poremećaja (5). Postizanje optimalne kontrole bolesti u mladoj životnoj dobi često je, međutim, otežano čimbenicima kao što su rast, pubertet, pridružene bolesti, narušena obiteljska dinamika i boravak izvan doma (u odgojno-obrazovnim ustanovama) (6).

Razvoj novih tehnologija omogućio je kvalitetnije praćenje glikemije u stvarnom vremenu (CGM) te preciznije i lakše doziranje inzulina. Naime, osim standardne terapije višestrukim dnevnim injekcijama inzulina (engl. *multiple daily injections*, MDI), sada su bolesnicima dostupne i inzulinske pumpe (IP) koje kontinuirano isporučuju brzodjelujući inzulin i načelno doprinose boljoj kontroli ŠB1, uz smanjenje rizika za hipoglikemiju (7). U početku, IP nisu bile povezane s CGM sustavima, pa su korisnici sve potrebne radnje vezane za isporuku inzulina obavljali „ručno“ (zaustavljanje isporuke u hipoglikemiji, ponovno pokretanje isporuke po normalizaciji glikemije, primjenu dodatnog „korekcijskog“ bolusa za ispravljanje hiperglikemije, primjenu bolusa za obroke) (8). Povezivanje CGM sustava i IP isprva je omogućilo automatsko zaustavljanje isporuke inzulina u slučaju već nastale ili prijeteće hipoglikemije te ponovno pokretanje isporuke po normalizaciji glikemije (9). Najnoviji iskorak u liječenju postignut je razvojem naprednog hibridnog sustava zatvorene petlje (engl. *advanced hybrid closed loop*, AHCL), koji je dostupan

i bolesnicima u Hrvatskoj. Radi se o MiniMed 780G sustavu u kojem su CGM i IP povezani, a napredni algoritam omogućuje prilagodbu bazalne isporuke inzulina i isporuku korekcijskih bolusa (10). Na taj se način glikemija održava u ciljnom rasponu (3.9 - 10 mmol/l), pri čemu se bolesnik sa ŠB1 na automatizirani način (sam ne poduzima potrebne radnje) štiti kako od hipoglikemije, tako i od hiperglikemije (10). Do sada provedena istraživanja u djece i adolescenata pokazala su da korištenje AHCL sustava poboljšava kontrolu ŠB1 prvenstveno produžujući vrijeme provedeno u ciljnom rasponu glikemije (engl. *time in range*, TIR), a zadovoljavajući rezultati postignuti su i kod djece koja su bila slabije suradljiva (11, 12). Studije su također pokazale da je primjena većeg broja automatskih korekcija povezana s manjom potrebom za intervencije djeteta ili roditelja, čime se značajno smanjuje opterećenost i poboljšava kvaliteta njihovog života (13).

Nažalost, velik broj djece i adolescenata u stvarnom životu i dalje ne uspijeva postići zadovoljavajuću kontrolu ŠB1 (14, 15). Stoga je cilj ovog istraživanja bio procijeniti kvalitetu glukoregulacije usporedbom vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c), TIR-a, vremena provedenog u hiperglikemiji - iznad ciljnog raspona (engl. *time above range*, TAR) te vremena provedenog u hipoglikemiji - ispod ciljnog raspona (engl. *time below range*, TBR), prije i nakon uvođenja AHCL sustava. Nastojali smo također utvrditi razlikuju li se glikemijski ishodi bolesnika ovisno o prethodno provedenoj terapiji (MDI ili IP).

ISPITANICI I METODE

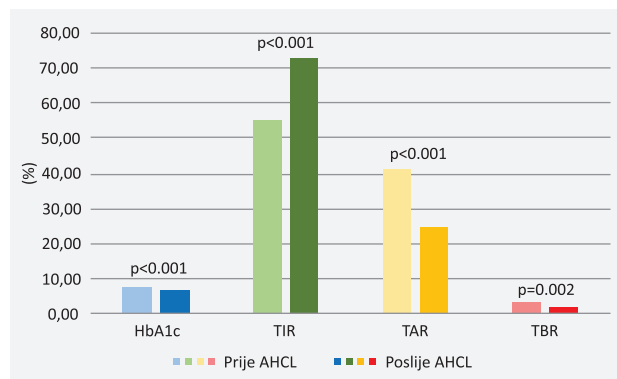
Retrospektivno, opservacijsko istraživanje provedeno je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu. Prikupljeni su podatci o djeci i adolescentima sa ŠB1, korisnicima CGM sustava (FreeStyle Libre 2, FreeStyle Libre 2 Plus, Dexcom ONE, Dexcom ONE +, Guardian 3) koji su u razdoblju od ožujka 2021. do svibnja 2025. kroz najmanje 3 mjeseca isporučivali inzulin pomoću AHCL sustava (Medtronic MiniMed 780G + Guardian 4). Iz medicinske dokumentacije te sa softverskih platformi temeljenih na oblaku, prikupljeni su demografski podatci (dob, spol, trajanje ŠB1), informacije o načinu primjene inzulina (MDI, IP, AHCL) i glukoregulaciji (HbA1c, TIR, TAR,

TBR). Za usporedbu parametara glukoregulacije korištena su 28-dnevna razdoblja prije i nakon uvođenja AHCL (prije AHCL – zadnjih 28 dana na terapiji MDI ili IP; nakon AHCL – zadnje dostupnih 28 dana na terapiji AHCL). Usporedba je učinjena najprije za sve ispitanike zajedno, a potom zasebno za skupine koje su na AHCL prešle s MDI odnosno s IP. TIR je definiran glikemijom u rasponu od 3,9 do 10 mmol/L, TAR glikemijom > 10 mmol/L, a TBR glikemijom < 3,9 mmol/L. Sve informacije prikupljene za potrebe ovog istraživanja dostupne su u DPV standardiziranoj elektroničkoj bazi podataka SWEET projekta (16) i mogu se koristiti u istraživačke svrhe, za što su pismenu suglasnost prilikom prvog upisa u registar dali njihovi roditelji ili skrbnici.

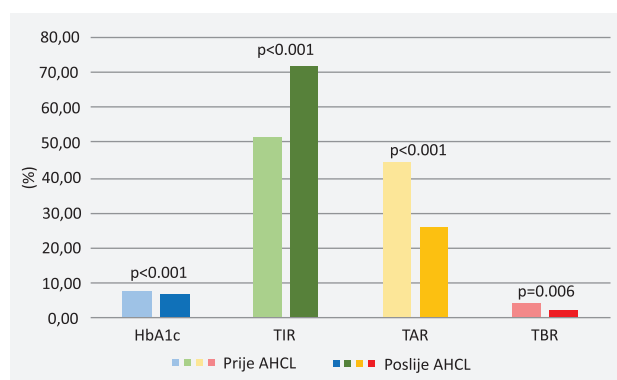
Podatci su statistički obrađeni SPSS programskim paketom (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Normalnost distribucije provjerena je Shapiro-Wilkovim testom, a homogenost varijanci za MDI i IP skupine Levenovim testom. Uzevši u obzir odstupanja značajnog broja varijabli od normalne raspodjele, uz relativno malen uzorak te nehomogenost varijanci među skupinama, korišteni su neparametrijski testovi. Za usporedbu pokazatelja kontrole glikemije prije i nakon prelaska na AHCL sustav za ukupni uzorak, MDI i IP skupinu primijenjen je Wilcoxonov test, dok je za usporedbu između MDI i IP skupina korišten Mann-Whitney test. Vrijednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI

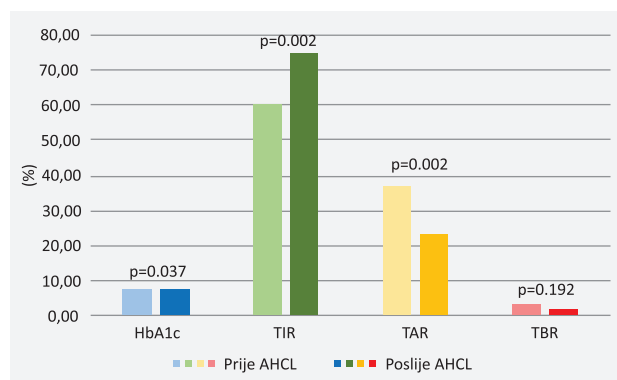
U istraživanje je uključeno ukupno 35 djece i adolescenata sa ŠB1, prosječne dobi 15.0 ± 3.3 godina (medijan 16.0, raspon 7.5 – 19.7 godina), od kojih je 23 bilo muškog, a 12 ženskog spola. Prosječno trajanje ŠB1 iznosilo je 7.2 ± 3.6 godina (medijan 7.0 godina, raspon 2.3 – 14.3 godina). Prije uvođenja AHCL, MDI je koristilo 20 bolesnika, dok je njih 15 bilo na IP. Prosječno vrijeme korištenja AHCL sustava bilo je 1.4 ± 1.0 godine (medijan 1.0, raspon 0.3 – 3.8 godina). U promatranom 28-dnevnom razdoblju nakon uvođenja AHCL sustava, bolesnici su u visokom udjelu vremena (u prosjeku 93 %) koristili opciju automatizirane isporuke inzulina, uz postavke aktivnog vremena inzulina od 2 sata i ciljne glikemije od 5.5 mmol/l (34/35 bolesnika), odnosno 6.1 mmol/l (1/35 bolesnika).



Slika 1. Prosječne vrijednosti HbA1c, TIR-a, TAR-a i TBR-a (%) prije i nakon uvođenja AHCL za sve bolesnike



Slika 2. Prosječne vrijednosti HbA1c, TIR-a, TAR-a i TBR-a (%) prije i nakon uvođenja AHCL za MDI skupinu bolesnika



Slika 3. Prosječne vrijednosti HbA1c, TIR-a, TAR-a i TBR-a (%) prije i nakon uvođenja AHCL za IP skupinu bolesnika

Usporedba parametara regulacije glikemije prije i nakon uvođenja AHCL sustava ukazala je na značajno poboljšanje kontrole ŠB1 u cijelom uzorku ispitanika. Zabilježeno je smanjenje prosječnog HbA1c za 0.6 % (sa 7.7 % na 7.1 %, $p < 0.001$), povećanje TIR-a za 17.9 % (s 55.2 % na 73.1 %, $p < 0.001$), smanjenje TAR-a za 16.5 % (s 41.3 % na 24.8 %, $p < 0.001$) i TBR-a za 1.4 % (s 3.5 % na 2.1 %, $p = 0.002$) (Slika 1).

Tablica 1. Prosječne vrijednosti parametara za MDI i IP skupinu bolesnika nakon uvođenja AHCL

Parametri	NAKON UVOĐENJA AHCL						p*
	MDI			IP			
	Aritmetička sredina	SD	Medijan	Aritmetička sredina	SD	Medijan	
HbA1c	7.07	0.81	7.00	7.08	0.25	7.10	0.526
TIR	71.90	10.27	74.00	74.80	6.22	75.00	0.681
TAR	26.05	11.00	23.50	23.20	5.41	23.00	0.856
TBR	2.05	1.57	2.00	2.20	1.70	2.00	0.882

*Mann-Whitney test

Također, značajno poboljšanje kontrole ŠB1 utvrđeno je u obje skupine bolesnika – u skupini koja je prethodno bila na MDI te u skupini liječenoj IP. U skupini bolesnika koji su prethodni bili na MDI, prosječni HbA1c se smanjio za 0.8 % (sa 7.9 % na 7.1 %, $p < 0.001$), TIR je porastao za 20.4 % (s 51.5 % na 71.9 %, $p < 0.001$), TAR se smanjio za 18.5 % (s 44.6 % na 26.1 %, $p < 0.001$) a TBR za 1.9 % (s 4.0 % na 2.1 %, $p = 0.006$) (Slika 2). U skupini bolesnika koji su prethodni bili na IP, prosječni HbA1c se smanjio za 0.3 % (sa 7.4 % na 7.1 %, $p = 0.037$), TIR je porastao za 14.6 % (sa 60.2 % na 74.8 %, $p = 0.002$), TAR se smanjio za 13.7 % (s 36.9 % na 23.2 %, $p = 0.002$), a TBR za 0.7 % (s 2.9 % na 2.2 %, $p = 0.192$) (Slika 3).

MDI skupina bolesnika se nije statistički značajno razlikovala od IP skupine u pogledu parametara regulacije glikemije nakon uvođenja AHCL sustava (Tablica 1).

RASPRAVA

Postizanje i održavanje normalnih razina glikemije u djece i adolescenata sa ŠB1 zahtjevno je i često se u stvarnom životu teško postiže standardnim metodama liječenja (14, 15). Napredak tehnologije omogućio je razvoj AHCL, sustava koji na temelju CGM podataka o kretanju glukoze, uz pomoć naprednog algoritma, automatski prilagođava količinu inzulina koju isporučuje IP, ispravljajući visoke vrijednosti glikemije te štiteći bolesnika od niskih razina glukoze (10). Tako, AHCL sustav olakšava približavanje terapijskim ciljevima ili njihovo postizanje, uz manje opterećenje bolesnika i obitelji (13). Naše istraživanje potvrđuje da promjena terapije, odnosno prelazak s MDI ili IP na AHCL sustav, dovodi do klinički značajnog poboljšanja glukoregulacije u djece i adolescenata sa ŠB1.

Prema najnovijim smjernicama Međunarodnog društva za dječji i adolescentni dijabetes (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) i Američkog udruženja za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA), ciljna vrijednost HbA1c je ≤ 6.5 % za sve osobe sa ŠB1 kojima je dostupna napredna tehnologija te za sve one kod kojih se ta ciljna vrijednost može postići bez prekomjernog izlaganja hipoglikemiji (17, 18). Ako navedeni preduvjeti nisu ispunjeni, ciljni HbA1c je ≤ 7.0 % (17, 18). Prije uvođenja AHCL sustava, u ukupnom uzorku bolesnika, ŠB1 je prema razini HbA1c bila suboptimalno regulirana. Međutim, nakon uvođenja AHCL-a, prosječna vrijednost HbA1c se značajno snizila, približivši se preporučenoj ciljnoj vrijednosti. Slične podatke o učinku AHCL na smanjenje razine HbA1c u pedijatrijskoj populaciji objavili su i drugi autori (19, 20).

Aktualne preporuke koje se odnose na TIR, TAR i TBR navode kako je poželjno da bolesnici sa ŠB1 > 70 % vremena provode u TIR-u (3.9 - 10 mmol/l), < 25 % u TAR-u (> 10 mmol/l, pri čemu < 5 % u vrlo visokim glikemijama > 13.9 mmol/l) te < 4 % u TBR-u (< 3.9 mmol/l, pri čemu < 1 % u vrlo niskim glikemijama < 3 mmol/l) (21). U ukupnom uzorku bolesnika prije uvođenja AHCL sustava nisu bili ostvareni navedeni glikemijski ciljevi. Nakon promjene terapije, poželjni glikemijski ciljevi postignuti su za sve ispitivane parametre glukoregulacije, što potvrđuje da je uz AHCL sustav moguće ostvariti dobru kontrolu ŠB1, što predstavlja poseban izazov upravo u pedijatrijskoj populaciji (22).

Učinkovitost AHCL sustava u djece i adolescenata koji su prethodno bili na MDI ili IP bez automatizirane isporuke inzulina, analizirana je u nekoliko recentnih istraživanja. U studiji provedenoj na 29 ispitanika u dobi od 5 do 22 godine, od kojih je 6

bilo na MDI, a 23 na IP, nakon uvođenja AHCL sustava zabilježen je značajan porast TIR-a i pad TAR-a, dok promjena TBR-a nije bila statistički značajna (23). Slične rezultate objavili su i *Kiilavouri i sur.* u istraživanju provedenom na 79 ispitanika u dobi od 7 do 17 godina, od kojih je 21 bilo na MDI, a 58 na IP (11). Nakon 3 mjeseca primjene AHCL sustava utvrđeno je značajno poboljšanje TIR-a, uz smanjenje HbA1c i TAR-a, ali bez značajne redukcije TBR-a. Naši rezultati ne razlikuju se od rezultata prethodno spomenutih istraživanja, uz izuzetak statistički značajnog smanjenja TBR-a. Moguće objašnjenje leži u činjenici da je među našim ispitanicima bilo više onih koji su inicijalno bili na MDI i imali nešto lošiju kontrolu glikemije, a upravo je kod njih nakon prelaska na AHCL došlo do statistički značajnog smanjenja TBR-a. Čini se stoga, da uvođenje AHCL-a u lošije reguliranih bolesnika donosi dodatnu dobrobit u smislu smanjenja rizika od hipoglikemijskih epizoda, uz sveukupno poboljšanje kontrole ŠB1 (24).

Za bolesnike koji su prethodno bili na IP, rezultati našeg istraživanja u skladu su s rezultatima do sada objavljenih studija. Primjerice, *Seget i sur.* također su uočili značajan porast TIR-a te smanjenje TAR-a, dok promjena TBR-a nije bila statistički značajna (25). Slične rezultate objavili su i *Gianini i sur.*, koji su pratili bolesnike prethodno liječene različitim vrstama IP (13). Sveukupno, dosadašnja istraživanja koja su analizirala učinke prelaska bolesnika s IP na AHCL pokazala su jasne koristi, prvenstveno u pogledu redukcije hiperglikemija (povećanje TIR-a na račun smanjenja TAR-a), dok se udio hipoglikemija nije značajno promijenio. Upravo niski udio hipoglikemija u bolesnika koji koriste CGM i IP, čimbenik je koji vjerojatno ograničava mogućnost dodatne značajne redukcije ovog parametra nakon prelaska na AHCL sustav.

U našem istraživanju analizirano je također razlikuju li se MDI i IP skupine međusobno s obzirom na postignute glikemijske ciljeve nakon prelaska na AHCL. Pokazalo se da između navedenih skupina nema značajne razlike u parametrima glukoregulacije nakon uvođenja AHCL. Time smo pokazali da prebacivanje na AHCL sustav učinkovito pridonosi poboljšanju regulacije glikemije u djece i adolescenata sa ŠB1 neovisno o dotadašnjem obliku inzulinske terapije.

Naposljetku, treba napomenuti da prilikom korištenja AHCL-a prilagodba postavki aktivnog vre-

mena inzulina i ciljne vrijednosti glikemije omogućuje personalizaciju terapije, što doprinosi poboljšanju kontrole bolesti i postizanju ciljnih vrijednosti TIR-a, TAR-a, TBR-a te HbA1c u djece i adolescenata (19). Konkretno, postavke aktivnog vremena inzulina od 2 h i ciljne glikemije od 5,5 mmol/l, koje smo koristili u gotovo svih naših bolesnika, povezuju se s najvećom vjerojatnošću postizanja međunarodno preporučenih glikemijskih ciljeva (26-28). Međutim, kod mlađe djece ili kod bolesnika s većim rizikom za hipoglikemije, savjetuje se postavljanje više ciljne vrijednosti (6,1 mmol/l), za što je postojala potreba kod samo jedne naše bolesnice (27).

Također treba istaknuti da su ispitanici većinu vremena koristili automatski način rada AHCL-a, što ukazuje na visok stupanj motivacije te na povjerenje bolesnika u algoritam. *Seget i sur. te Beato-Vibora i sur.* u svojim publikacijama također spominju visok udio vremena u kojem bolesnici koriste automatiziranu isporuku inzulina pomoću AHCL-a (29, 30). Funkcionalne prednosti AHCL sustava (manji broj uboda, preciznije doziranje inzulina usklađeno s fiziološkim potrebama, lakša i brža prilagodba isporuke inzulina, zaštita od hipo- i hiperglikemija) dodatno potiču njegovo dosljedno korištenje i povećavaju zadovoljstvo bolesnika (31). Uz sve navedeno, kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena AHCL-a te postigli željeni terapijski ishodi, ne treba zaboraviti važnost kvalitetne edukacije djece, roditelja i liječnika, uz kontinuiranu stručnu podršku (19, 31, 32).

Prilikom interpretacije rezultata treba uzeti u obzir i nekoliko ograničenja naše studije, koja obuhvaćaju mali uzorak, retrospektivni dizajn, uključivanje bolesnika iz samo jednog centra te različitu dužinu korištenja AHCL-a.

ZAKLJUČAK

Uvođenje AHCL sustava u populaciju djece i adolescenata sa ŠB1 dovodi do klinički značajnog poboljšanja parametara glikemijske kontrole, što potvrđuje da automatizirana isporuka inzulina nadmašuje učinkovitost standardnih režima liječenja. Dobiveni rezultati podupiru primjenu AHCL sustava kao vrijedne terapijske opcije u optimizaciji svakodnevne kontrole glikemije kod djece i adolescenata sa ŠB1, pri čemu istodobno smanjuju terapijsko opterećenje bolesnika i njihovih obitelji.

Skraćenice:

- ŠB1 – šećerna bolest tip 1
- CGM – sustav za kontinuirano praćenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)
- GUK – glukoza u krvi
- MDI – višestruke dnevne injekcije (engl. *multiple daily injections*)
- IP – inzulinska pumpa
- AHCL – napredni hibridni sustav zatvorene petlje (engl. *advanced hybrid closed loop*)
- TIR – vrijeme u ciljnom rasponu (engl. *time in range*)
- HbA1c – glikirani hemoglobin
- TAR – vrijeme iznad ciljnog raspona (engl. *time above range*)
- TBR – vrijeme ispod ciljnog raspona (engl. *time below range*)
- ISPAD – Međunarodno društvo za pedijatrijski i adolescentni dijabetes (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*)
- ADA – Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

LITERATURA

- Libman, A. Haynes, S. Lyons, P. Pradeep, E. Rwagasor, J.Y. Tung, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23:1160–74.
- Ogle GD, Wang F, Haynes A, Gregory GA, King TW, Deng K, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025;225:112277.
- Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2015;38:716–22.
- Sauder KA, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, Jensen ET, Saydah S, Mottl A, et al. Co-occurrence of early diabetes-related complications in adolescents and young adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3:35–43.
- Schwartz DD, Axelrad ME, Anderson BJ. Neurocognitive functioning in children and adolescents at the time of type 1 diabetes diagnosis: associations with glycemic control 1 year after diagnosis. *Diabetes Care*. 2014;37:2475–82.
- Deeb A, Akle M, Al Ozairi A, Cameron F. Common issues seen in paediatric diabetes clinics, psychological formulations, and related approaches to management. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1684175.
- 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*. 2008;25:765–74.
- Farmer TG Jr, Edgar TF, Peppas NA. The future of open and closed-loop insulin delivery systems. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60:1–13.
- Tumminia A, Sciacca L, Frittitta L, Squatrito S, Vigneri R, Le Moli R, et al. Integrated insulin pump therapy with continuous glucose monitoring for improved adherence: technology update. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1263–70.
- Bassi M, Franzone D, Dufour F, Strati MF, Scalas M, Tantari G, et al. Automated Insulin Delivery (AID) Systems: Use and Efficacy in Children and Adults with Type 1 Diabetes and Other Forms of Diabetes in Europe in Early 2023. *Life (Basel)*. 2023;13:783.
- Kiilavuori M, Varimo T, Tuomaala AK, Pulkkinen MA. Children and adolescent with suboptimal control of type 1 diabetes improve during the first 2 years on automated insulin delivery system. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27:134–42.
- Rachmiel M, Lebenthal Y, Mazor-Aronovitch K, Brenner A, Levek N, Jacobi-Polishook T, et al. MiniMed 780G advanced hybrid closed-loop system outcomes according to pubertal status: awesome study group real-life experience. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25:643–51.
- Gianini A, Suklan J, Skela-Savič B, Klemencic S, Battelino T, Dovc K, et al. Patient reported outcome measures in children and adolescents with type 1 diabetes using advanced hybrid closed loop insulin delivery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:967725.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21:66–72.
- Bak JC, Serné EH, Kramer MH, Nieuwdorp M, Verheugt CL. National diabetes registries: do they make a difference? *Acta Diabetol*. 2021;58:267–78.
- SWEET initiative [Internet]. Sweet-project.org. 2025. [accessed 2025 October 31]. Available from: <https://www.sweet-project.org/>
- de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, Dovc K, Maahs DM, Marcovecchio ML, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. *Horm Res Paediatr*. 2024; 97:546–54.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes–2025. *Diabetes Care*. 2025;48: S128–45.
- Petrovski G, Al Khalaf F, Campbell J, Day E, Almajay D, Husain K, et al. Glycemic outcomes of Advanced Hybrid

- Closed Loop system in children and adolescents with Type 1 Diabetes, previously treated with Multiple Daily Injections (MiniMed 780G system in T1D individuals, previously treated with MDI). *BMC Endocr Disord.* 2022;22:80.
20. Tornese G, Buzzurro F, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Six-Month Effectiveness of Advanced vs. Standard Hybrid Closed-Loop System in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:766314.
 21. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Bester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42:1593–603.
 22. Lan YY, Kovinthalai R, Kędzia A, Niechciał E. Age-based challenges to type 1 diabetes management in the pediatric population. *Front Pediatr.* 2024;12:1434276.
 23. Atik-Altinok Y, Mansuroglu Y, Demir G, Balki HG, Ozen S, Darcan S, et al. Does minimed 780GTM insulin pump system affect energy and nutrient intake?: long-term follow-up study. *Eur J Clin Nutr.* 2024;78:615–21.
 24. Deshmukh H, Wilmot EG, Choudhary P, Semmondo E, Barnes D, Walker N, et al. Time Below Range and Its Influence on Hypoglycemia Awareness and Severe Hypoglycemia: Insights From the Association of British Clinical Diabetologists Study. *Diabetes Care.* 2025;48:437–43.
 25. Seget S, Rusak E, Polanska J, Jarosz-Chobot P. Prospective Open-Label, Single-Arm, Single-Center Follow-Up Study of the Application of the Advanced Hybrid Closed Loop System in Well-Controlled Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24:824–31.
 26. Lombardo F, Passanisi S, Alibrandi A, Bombaci B, Bonfanti R, Delvecchio M, et al. MiniMed 780G Six-Month Use in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: Clinical Targets and Predictors of Optimal Glucose Control. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25:404–13.
 27. Castañeda J, Mathieu C, Aanstoot HJ, Arrieta A, Da Silva J, Shin J, et al. Predictors of time in target glucose range in real-world users of the MiniMed 780G system. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:2212–21.
 28. Arrieta A, Battelino T, Scaramuzza AE, Da Silva J, Castañeda J, Cordero TL, et al. Comparison of MiniMed 780G system performance in users aged younger and older than 15 years: Evidence from 12 870 real-world users. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1370–9.
 29. Seget S, Chobot A, Tarasiewicz M, Bielawska A, Rusak E, Ochab A, et al. Glycemic control in children with type 1 diabetes treated with the advanced hybrid closed loop system 2-year prospective, observational, two-center study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1332418.
 30. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23:609–15.
 31. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R. Insulin pumps in children - a systematic review. *World J Clin Pediatr.* 2022;11:463–84.
 32. Fuchs J, Hovorka R. Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes. *Front Pediatr.* 2021;9:679484.

Adresa za dopisivanje:

Ana Smolić, dr. med.

Dom zdravlja Zagreb Zapad

Prilaz baruna Filipovića 11, 10000 Zagreb

E-mail: anasmollic62@gmail.com

SUMMARY

The impact of an advanced closed-loop hybrid system on glucoregulation in children and adolescents with type 1 diabetes - experience of a single center

Ana Smolić, Ana Kovačević, Lea Oletić, Marija Požgaj Šepec, Lavinia La Grasta Sabolić

Objective: Advanced hybrid closed-loop systems for automated insulin delivery facilitate achievement of therapeutic goals in people with diabetes. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the aforementioned system in the optimization of type 1 diabetes management in children and adolescents.

Methods: A retrospective study conducted at the Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Sestre milosrdnice, included children and adolescents with type 1 diabetes, users of continuous glucose monitoring systems, who had been using an advanced hybrid closed-loop system (Medtronic MiniMed 780G) for at least 3 months, from March 2021 to May 2025. Demographic data, information on insulin therapy, and quality of glycemic control were collected from medical records and cloud-based software platforms. For comparison of glycemic control parameters (time in, above and below range, glycated hemoglobin), 28-day periods before and after the introduction of the advanced hybrid closed-loop system were employed.

Results: Of 35 subjects (mean age 15.0 ± 3.3 years, 23 male), before the introduction of the advanced hybrid closed-loop system, 20 were on multiple daily insulin injections, and 15 had insulin pumps without real-time automatic adjustment of insulin delivery. Introduction of advanced hybrid closed loop system with automated insulin delivery resulted in more time spent in range (55.2 % vs. 73.1 %, $p < 0.001$), less time spent above (41.3 vs. 24.8 %, $p < 0.001$) and below the range (3.5 vs. 2.1 %, $p = 0.002$), and a decrease in glycated hemoglobin (7.7 % vs. 7.1 %, $p < 0.001$).

Conclusion: Advanced hybrid closed-loop systems provide clinically significant improvements in glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Keywords: ADOLESCENT; CHILD; DIABETES MELLITUS, TYPE 1; CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING