

# CONTROL GLUCÉMICO CON EL SISTEMA HÍBRIDO DE ASA EN CERRADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.

## GLYCEMIC CONTROL WITH THE HYBRID CLOSED LOOP SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.

García Verdugo, Adriana Soledad<sup>1\*</sup>, Coyago Iñiguez, Juan Antonio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Católica de Cuenca

<sup>2</sup> Universidad Católica de Cuenca

\*solegarcia-97@hotmail.com



*Recibido:* 17 de mayo de 2023

*Aceptado:* 23 de junio de 2023

### Resumen

Los Sistemas de Asa Cerrada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 han proporcionado un adecuado manejo de la insulina, una mejora significativa en el tiempo en rango, y una Hemoglobina Glicosilada más baja, sin embargo estos sistemas solamente funcionan bien en ausencia de ingestas prandiales de glucosa y es por esta razón que es difícil prevenir los episodios de hiperglucemia. En la actualidad existe un sistema mejorado denominado "Sistema híbrido de Asa Cerrada", ofrece un mejor control glucémico, reducción de hipoglucemia e hiperglucemia. Estos sistemas tienen implementado un algoritmo en donde el paciente puede introducir la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, también se puede usar este sistema en su modo "automático", en donde el sistema prevé un episodio de hiperglucemia o hipoglucemia y envía una señal de alerta al usuario. El Sistema Híbrido de Asa Cerrada ha demostrado tener un mejor control glucémico, mejoría en el tiempo en rango, una reducción en la HbA1C. Representan la forma más actual, eficaz y segura de administración automática de insulina disponible para pacientes con diabetes Mellitus tipo 1.

**Palabras clave:** Automonitorización de la Glucosa Sanguínea, Control Glucémico, Diabetes Mellitus Tipo 1.

### Abstract

*Closed Loop Systems in patients with Type 1 Diabetes Mellitus have provided adequate insulin management, a significant improvement in time in range, and a lower Glycosylated Hemoglobin however these systems only work well in the absence of prandial glucose intakes and it is for this reason that it is difficult to prevent episodes of hyperglycemia. At present there is an improved system called "Closed Loop Hybrid System", it offers better glycemic control, reduction of hypoglycemia and hyperglycemia. These systems have implemented an algorithm where the patient can enter the amount of carbohydrates ingested, this system can also be used in its "automatic" mode, where the system predicts an episode of hyperglycemia or hypoglycemia and sends an alert signal to the user. The Closed Loop Hybrid System has been shown to have better glycemic control, improvement in time in range and a reduction in HbA1C. They represent the most current, effective and safe form of automatic insulin delivery available to patients with type 1 diabetes mellitus.*

**Key words:** Blood Glucose Self-Monitoring, Glycemic Control, Diabetes Mellitus, Type 1.

### 1 Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) es una patología que afecta a los jóvenes o niños y está caracterizada por una producción insuficiente de insulina. Llevar un buen control glucémico es esencial en esta patología ya que se podría

evitar episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. A pesar de los avances en la DMT1 mantener un adecuado control glucémico ha sido un reto, sin mencionar lo desagradable que es para muchos pacientes la administración de múltiples inyecciones diarias.<sup>1,2</sup>

En el año 1970 las bombas de insulina se usaron por primera vez y se hicieron clínicamente factibles y se demostró que eran seguras y confiables. En los últimos años se han desarrollado varios sistemas automatizados de infusión con bomba de insulina o como varios autores lo llaman “páncreas artificial”; estos sistemas administran infusión continua de insulina subcutánea a los pacientes de forma automática; estos son poco invasivos y precisos. Diversos estudios han confirmado que los sistemas automatizados de insulina tienen un buen control glucémico, sin embargo, ha surgido la duda de cómo obtener un buen control glucémico en cuanto a los pacientes que realizan ejercicio y estos podrían cursar con episodios de hipoglucemia.<sup>3,4</sup>

El sistema híbrido de asa cerrada (por sus siglas en inglés AHCL) aprobado por la FDA en el 2016 usa sensores de glucosa intersticial, bombas de insulina subcutánea y algoritmos modernos y sofisticados. En la actualidad se anunció que este nuevo sistema supera en cuanto al control glucémico a los demás sistemas automatizados y no requieren la participación del usuario para el conteo de carbohidratos y anuncios de comida; por esta razón es que se ha visto fundamental describir la eficacia del control glucémico con este moderno y nuevo sistema.<sup>4,5</sup>

## 2 DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), es una enfermedad crónica caracterizada por la deficiencia de insulina debido a la pérdida de células  $\beta$  pancreáticas mediado por las células T. Existen dos subtipos de diabetes: DM1 tipo A o autoinmune: este subtipo de diabetes corresponde a una patología autoinmune a causa de la destrucción de células beta del páncreas por los linfocitos T, esto se presenta en pacientes con predisposición genética por determinados Haplotipos HLA.

DM1 Tipo B o idiopática: en este caso no se conoce exactamente la causa de la destrucción de las células beta del páncreas. Estos pacientes con este tipo de diabetes son más propensos a la cetoacidosis diabética, la evidencia demuestra que tiene carácter hereditario que no está relacionado con HLA.<sup>6</sup>

La polidipsia, polifagia, la poliuria y pérdida de peso inexplicable son considerados como síntomas típicos de esta patología, otros síntomas no tan específicos como fatiga, náusea y visión borrosa se presentan en menor proporción. También hay que resaltar que el inicio puede ser brusco e incluso puede presentarse a través de una cetoacidosis diabética.<sup>7,8</sup>

El debut de DM1 se presenta con síntomas característicos con distintos grados de deshidratación, dolor en el epigastrio, debilidad generalizada, respiración de Kussmaul, y niveles glucémicos elevados en sangre. A esta sintomatología se suma un desencadenante infeccioso, los más frecuentes es el respiratorio o de vías urinarias.<sup>9</sup>

Según la Standards of Care in Diabetes del año 2023 en la DMT1 se establecen tres diferentes etapas de esta enfermedad y estas son útiles para la toma de decisiones

Tabla 1: Estatificación de la DMT1

|                 | Características  | Criterios diagnósticos  |
|-----------------|--|---|
| <b>Etapas 1</b> | -Autoinmunidad<br>-Normoglucemia<br>- Presintomático         | -Múltiples anticuerpos contra los islotes.<br>- Sin IGT ni IFG<br>Anticuerpos contra islotes.<br>-Disglucemia:<br>IFG y IGT.<br>- FPG: 100-125 mg/dl (5.6-6.9mmol/L).<br>- PG de dos horas 140- 199 mg/dl ( 7.8- 11.0 mmol/L)<br>- A1C 5,7 - 6,4 % (39-47 mmol/mol) o $\geq 10\%$ de aumento en A1C |
| <b>Etapas 2</b> | -Autoinmunidad<br>-Disglucemia<br>-Pre sintomático           | -Los anticuerpos pueden desaparecer.<br>-Diabetes según los criterios   |
| <b>Etapas 3</b> | -Autoinmunidad<br>-Hiperglucemia manifiesta.<br>-Sintomático |   |

en relación al tratamiento, control glucémico del paciente y para realizar futuras investigaciones<sup>6,10,11</sup>Tabla 1.

El diagnóstico de la DM1 se basa inicialmente en la clínica del paciente como poliuria, polidipsia, pérdida de peso, nicturia, astenia, visión borrosa, hiperglucemia marcada con tendencia a la cetosis de corta evolución, puede ser horas o días.<sup>12</sup> Entre los criterios diagnósticos además de la clínica del paciente, se encuentran:

- Glucemia plasmática mayor a 200mg /dl en pacientes con síntomas presentes.
- Glucemia plasmática en ayunas, sin ingesta calórica por lo menos 8 horas  $\geq 126$  mg/dl.
- Glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl.
- Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) mayor o igual 6.5.

Los biomarcadores serológicos son útiles en el diagnóstico de esta enfermedad, valoran la autoinmunidad pancreática, la alteración de las células beta e indican el pronóstico y la progresión de esta patología. Los anticuerpos principales contra los islotes son los anticuerpos contra la insulina (IAA), anticuerpos contra el antígeno 2 relacionado al insulinooma (IA2), auto anticuerpos contra el ácido glutámico descarboxilasa (GAD), auto anticuerpos contra el transportador de zinc 8 (ZNT8) y anticuerpos contra las células de los islotes (ICA). Los pacientes con DMT1 presentan al menos uno o dos anticuerpos, siendo el GAD el más frecuente<sup>13,14</sup>.

El manejo del paciente con DMT1 es multidisciplinario, se debe dar educación al paciente, acompañar con cambios en el estilo de vida y con una dieta adecuada. En cuan-

to al tratamiento farmacológico, el manejo con insulina es fundamental y se debe instaurar en el momento del diagnóstico. El tratamiento intensivo se basa con múltiples inyecciones diarias o con infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) que reduce la HbA1c y se asocia con mejores resultados a largo plazo. La llegada del monitoreo continuo de glucosa (MCG) a la práctica clínica ha demostrado ser beneficiosa para las personas que utilizan insulina.<sup>15</sup>

### 3 CONTROL GLUCÉMICO

Actualmente en varios países de Latinoamérica se utiliza el manejo intensivo con insulina mediante un sistema de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) y el MCG en la mayoría de los individuos con DMT1, con el fin de mejorar el tiempo en el rango, reducir la HbA1c y la hipoglucemia.<sup>16,17</sup>

El esquema propuesto por la Guía de Práctica Clínica de Ecuador del año 2020 como mencionamos anteriormente son múltiples dosis de inyección basal/prandial de la siguiente manera:<sup>18</sup>

- Basal: 50 % de la dosis diaria total
  - Análogos de acción prolongada: una dosis
  - NPH: dos tercios en la mañana y un tercio en la noche.
- Prandial: 500 % de la dosis diaria total
  - De acuerdo a la cantidad de hidratos de carbono.

Los pacientes deben mantener sus niveles de glucosa normales o casi normales; por lo tanto es importante el control glucémico. El Monitoreo Continuo de Glucosa (CMG) puede prevenir la hipoglucemia y dar alerta y captar oscilaciones glucémicas. En la actual Guía de práctica clínica de Ecuador del 2020 se recomienda usar el CMG en todos los pacientes con DMT1.<sup>19,20</sup>

La infusión continua de insulina subcutánea (ICSI) existe desde hace más de 40 años, sin embargo, solo hace 20 años esta terapia está disponible en el mercado. El Sistema de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) induce un análogo de insulina de acción corta, rápida o ultrarrápida en el tejido subcutáneo a través de catéteres de acero o teflón auto insertados a índices basales lentos y variables para adaptarse a las necesidades del individuo, y dosis en bolo adicionales para cubrir la ingesta de carbohidratos del paciente y corregir hiperglucemia. La bomba es un dispositivo programable alimentado por batería que tiene múltiples configuraciones que se pueden adaptar a cada individuo. En nuestro país se usa esta terapia, y se ha demostrado una reducción en los episodios de hipoglucemia y la disminución de niveles de HbA1c. En este sistema existen muchas limitaciones; ya que no puede predecir episodios de hiperglucemia especialmente después de la ingesta de alimentos y tampoco prevé episodios de hipoglucemia luego de hacer algún tipo de actividad física.<sup>21,22</sup>

### 4 SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA

El control de la glucosa, la terapia de insulina a través de múltiples inyecciones diarias o la infusión subcutánea continua de insulina es el manejo actual del control de la DMT1; sin embargo, a pesar de que en la actualidad existen varios avances terapéuticos, sin embargo se han logrado pocas mejoras en la glucemia y calidad de vida de los pacientes.

Mantener una glucemia óptima con la determinación manual de la dosis de insulina sigue siendo un reto, y solo una pequeña proporción de los pacientes con DMT1 se acercan o cumplen con los objetivos glucémicos recomendados.<sup>2,13,23</sup>

Los sistemas de circuito cerrado (HCL) con administración automatizada de insulina ayudan a abordar estos desafíos que presentan los pacientes con DMT1; sin embargo, las complicaciones con el HCL son constantes para prevenir los episodios de hiperglucemia luego de consumir hidratos de carbono que no son anunciados al sistema, es decir, la corrección automática de bolo para la hiperglucemia no estaba incluida en los sistemas de circuito cerrado y el mantenimiento del modo automático se ve alterado por el autocontrol de las calibraciones de glucosa en sangre, lo que puede causar salidas del modo automático. Por estas razones se decidió mejorar el control glucémico y reducir la carga de atención por parte del paciente. El sistema automatizado de administración de insulina basal en el sistema MiniMed 670G se ha mejorado con un nuevo sistema denominado "Sistema Híbrido de Asa Cerrada" (AHCL).<sup>8,24,25</sup>

El primer dispositivo híbrido de circuito cerrado disponible en el mercado, es el sistema MiniMed 670G, dispone de un algoritmo de circuito cerrado con infusión continua de insulina subcutánea para proporcionar una administración de insulina basal automatizada. El sistema MiniMed 670G ha estado disponible en EE. UU desde 2016 y posteriormente estuvo disponible en otros países. En el año 2020 fue presentado el sistema MiniMed 780G realizado por la marca Conformite Europeenne con mejoras en el control glucémico; este sistema está disponible sólo en países europeos. En los pacientes que se usó este nuevo dispositivo se reportó una mejora en el tiempo en rango (TIR) y a la vez una mejora significativa en la hbAc1.<sup>24,26</sup>

Los sistemas Híbridos de Asa Cerrada (AHCL) involucran la administración basal automática y un componente iniciado por el usuario para bolos (comida o corrección de glucosa alta). La tecnología híbrida de administración de insulina de circuito cerrado (HCL) aumenta, disminuye y suspende de forma automática la administración de insulina en función de los datos de monitoreo continuo de glucosa (MCG) en tiempo real.<sup>26</sup>

Los sistemas híbridos de asa cerrada cuentan de tres componentes:

- Monitor continuo de glucosa: es un pequeño dispositivo que cuenta los niveles de glucosa en el fluido intersticial de manera continua. Se implanta debajo de la piel

Tabla 2: Recomendaciones glucémicas personas adultas no embarazadas

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <b>A1c</b>                                      | <b>&lt;70 % (53 mmol/mol)</b>        |
| <b>Glucosa plasmática capilar preprandial</b>   | <b>80-130mg/ dL (4,4-7.2 mmol/L)</b> |
| Picos de glucosa plasmática capilar posprandial | <180mg/dL (10,0 mmol/L)              |

y envía las lecturas de la glucosa a otro dispositivo ya sea un teléfono celular o la misma bomba de insulina.

- Algoritmo: examina la información de los niveles de glucosa en sangre y calcula cuánta insulina requiere el paciente.
- Bomba de Insulina: libera de forma mecánica la insulina de acuerdo a las necesidades de los pacientes, es decir, de acuerdo a las asimilaciones que se hayan obtenido del MCG y del algoritmo.

El AHCL está disponible actualmente solo en EE.UU y en Europa y se usa para pacientes mayores de siete años. Este sistema usa un sensor llamado “Guardian 3” y la tecnología SmartGuard en forma automática para adaptar las tasas basales de insulina y de esa forma tratar de mantener los niveles de glucosa dentro de los valores normales. Se realiza un ajuste con la administración de insulina basal cada cinco minutos para aumentar el tiempo en rango. Se puede usar también en modo manual, es decir, la función de este sistema se detiene antes de llegar a un nivel bajo, suspende la insulina hasta treinta minutos antes de conseguir un valor de glucosa bajo. La administración de insulina se reanuda en forma automática cuando los valores de glucosa se hayan recuperado para impedir un episodio de hiperglucemia de rebote.<sup>4,27,28</sup>

Los AHCL arrojan datos cada cinco o diez minutos; estos dispositivos en tiempo real simultáneamente con MCG demuestran alertas de hipoglucemia o hiperglucemia. En los AHCL se implementó un sistema para prevenir episodios de hipoglucemia, con este sistema se apagaba de forma automática la bomba insulina cuando las lecturas del CMG cruzan el umbral predeterminado de glucosa baja.<sup>11,27</sup>

Los objetivos glucémicos son fundamentales para mantener un buen control glucémico y así evitar complicaciones. La actualización del año 2023 de la American Diabetes Association (ADA) plantea objetivos generales adecuados para la mayoría de pacientes, no obstante, hace énfasis en la individualización del tratamiento y control glucémico de cada paciente. La nueva actualización propone la evaluación del estado glucémico con HbA1C y con el tiempo en rango al menos dos veces en pacientes que cumplen con los objetivos glucémicos recomendados. Los objetivos glucémicos para personas no embarazadas y adultos se muestran en la siguiente Tabla 2.

En un estudio realizado en Argentina en el año 2022 publicado en *Diabetes Technology and therapeutics* se es-

timó la eficacia del AHCL en 30 pacientes con DMT1, en un periodo de seis meses, el rastreo se realizó en los días 7, 28, 90 y 180; para este estudio se tomó como referencia el control glucémico la HbA1C que en su inicio fue de 7.4 %  $\pm$  1 %; el Tiempo en rango (TIR) entre 70 – 180 mg/dL este aumento 65,1 % en un inicio al 77,3 %, 76,2 % , 75,7 % y 75,2 % en los días 7, 28, 90 y 180 respectivamente. El tiempo de rango >180mg/dl se redujo del 33 % al 25 %. Por otro lado no existió cambios en el tiempo por debajo del rango (<70mg/dl). En este estudio se usó la función automática en más del 90 % del tiempo. Se concluyó con este ensayo se logró mejor resultado para el control de la glucemia dentro de los objetivos establecidos. Cabe destacar que hasta la fecha este estudio es el primero que se ha hecho en un país de Latinoamérica.<sup>29</sup>

## 5 MÉTODOS

Revisión bibliográfica de tipo narrativa enfocada en describir la eficacia del control glucémico con el Sistema Híbrido de Asa cerrada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 con información obtenida a través de diversas fuentes de información indexadas. Se realizó la búsqueda en las bases de datos tales como Science direct, Web of Science, Pubmed y Scopus. Para la obtención de los artículos se utilizaron criterios de inclusión tales como revisiones sistemáticas, bibliográficas, ensayos clínicos, y meta análisis; artículos publicados entre los años 2018 a 2023 que traten sobre el tema abordado en la investigación; los artículos que fueron elegidos se encontraban dentro de Q1 y Q2 según scimago; se emplearon criterios de exclusión como Tesis, artículos de opinión, páginas web, artículos que no se encuentren en los cuartiles esperados. Se utilizó palabras claves proporcionadas por descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs) como Diabetes type 1, glycemic control, y ,Blood Glucose Self-Monitoring.

## 6 NUEVOS ESTUDIOS REALIZADOS CON EL SISTEMA HÍBRIDO DE ASA CERRADA

En un estudio realizado en EE.UU demostró una mejora significativa en el TIR del 66,0 % al 73,3 % , en otro estudio que se llevó a cabo en 10 países europeos se demostró que la HbA1c redujo del 7,2 % al 6,9%.<sup>2</sup> En un ensayo clínico García T. et al<sup>14</sup> coincidió que el AHCL fue efectivo en cuanto al control glucémico, este estudio estuvo enfocado en el control de la glucemia con las comidas no anunciadas por parte del usuario en el dispositivo; los resultados glucémicos se obtuvieron al igual que en otros estudios en función del CGM. Los resultados primarios del TIR fueron de 70 a 180mg/dL. McAuley et al<sup>15</sup> evidencio que en 26 semanas de uso de AHCL la TIR , la HbA1c mejoraron notablemente, también los pacientes se encontraron satisfechos con este sistema. Los pacientes mejoraron su calidad de sueño y su intervención manual en el dispositivo se redujo.<sup>3,10</sup> El Medtronic Minimed 780G, funciona con diferentes objetivos de glucosa (100,110 y 120mg/dL) y se ha establecido que existió mejoras con respecto al tiempo

en rango y a la hbA1c.<sup>30,31</sup> Otros autores recomiendan que se debería individualizar el control glucémico ya que el TIR en un futuro podría cambiarse de 70 a 140 mg/dL, sugieren que debe ajustarse a las necesidades y edad de cada paciente. También es importante mencionar que en otros estudios se recomienda que se ajuste el dispositivo con el fin de estudiar el dispositivo en pacientes que realicen ejercicio físico no anunciado ya que no existen estudios con respecto a esto.<sup>29,32</sup>

## 7 Conclusiones

El sistema Híbrido de Asa Cerrada usa un sensor, un algoritmo y un sistema de bomba combinados, este dispositivo es un gran avance para los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1. Los ensayos clínicos realizados demostraron que con este sistema se obtuvo un buen control glucémico, especialmente existió una mejora en el rendimiento del sistema, logrando así entre un 70% y 77% de tiempo en rango. Cabe destacar que se administran hormonas adicionales; los sistemas automatizados de una sola hormona obtuvieron menor rendimiento o eficacia en comparación al Sistema Híbrido de Asa Cerrada. Los sistemas automatizados de una sola hormona son fáciles de manejar para el usuario, sin embargo estos sistemas a diferencia del dispositivo de Asa Cerrada, tienen una mayor incidencia de hipoglucemia, las correcciones de los valores de glucosa no se realiza automáticamente en el tiempo esperado, esto requiere que el paciente y el personal médico esté en constante comunicación por el riesgo elevado de hipoglucemia. El sistema Híbrido de Asa cerrada si bien ha demostrado en la mayoría de ensayos y estudios clínicos ser eficaz en cuanto al control glucémico, evitar y predecir episodios de hipoglucemia; es un sistema nuevo que necesita más estudios a largo plazo aunque ya se encuentra comercializado en países de Europa y EE.UU. Se recomienda y se insisten en que el control glucémico debe ser flexible, adaptable a cada persona; es decir, debe ser individualizado, sin mencionar que en la actualidad solo existe un estudio clínico con este dispositivo en cuanto al control glucémico sin el anuncio de comida en adolescentes, si bien en el estudio los resultados en el control glucémico fueron

Significativamente favorables, no existen otros estudios en adultos o niños, tampoco existen estudios del control de la glucosa sin el anuncio de ejercicio físico.

## 8 Fuente de Financiamiento

No utilizo financiamiento externo.

## 9 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros o de otro tipo.

## Referencias Bibliográficas

1. 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*. 2018;361. Available from: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1310>.
2. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Review of Medical Devices*. 2020;17(7):707-20. PMID: 32569476. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1784724>.
3. Musolino G, Dovc K, Boughton CK, Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2019;20(6):794-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ pedi.12872>.
4. Templer S. Closed-Loop Insulin Delivery Systems: Past, Present, and Future Directions. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 jun;13:919942.
5. Abraham MB, de Bock M, Smith GJ, Dart J, Fairchild JM, King BR, et al. Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2021 12;175(12):1227-35. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.3965>.
6. Bassi M, Teliti M, Lezzi M, Iosca A, Strati MF, Carmisciano L, et al. A Comparison of Two Hybrid Closed-Loop Systems in Italian Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 jan;12:802419.
7. 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. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 nov;12:766314.
8. Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, 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*. 2021 apr;44(4):969-75. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-2250>.
9. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018 jun;391(10138):2449-62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618313205/fulltext><http://www.thelancet.com/article/S0140673618313205/abstract>[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31320-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31320-5/abstract).
10. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, Cyranka K, Krzyżowska S, Chen X, et al. Transitioning of People With Type 1 Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G

- Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care*. 2022;08;45(11):2628-35. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc22-0470>.
11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 12;46(Supplement<sub>1</sub>) : 19 – 40.
  12. Aroda VR, Eckel RH, Jones H, Bowler C. Reconsidering the role of glycaemic control in cardiovascular disease risk in type 2 diabetes: A 21st century assessment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022 dec;24(12):2297-308. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14830><https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14830><https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14830>.
  13. Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):137. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>.
  14. Garcia-Tirado J, Diaz JL, Esquivel-Zuniga R, Koravi CLK, Corbett JP, Dawson M, et al. Advanced Closed-Loop Control System Improves Postprandial Glycemic Control Compared With a Hybrid Closed-Loop System Following Unannounced Meal. *Diabetes Care*. 2021 08;44(10):2379-87. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc21-0932>.
  15. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 10;43(12):3024-33. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-1447>.
  16. Roberts A, Fried L, Dart J, de Bock M, Fairchild J, King B, et al. Hybrid closed-loop therapy with a first-generation system increases confidence and independence in diabetes management in youth with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2022;39(9):e14907. E14907 DME-2021-01039.R1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.14907>.
  17. Syed FZ. Type 1 Diabetes Mellitus. <https://doi.org/10.7326/AITC202203150>. 2022 mar;175(3):ITC34-48. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC202203150>.
  18. Kravarusic J, Aleppo G. Diabetes Technology Use in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(1):37-55. Technology in Diabetes. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088985291930088X>.
  19. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(4):604-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05648-4>.
  20. Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *The Lancet Diabetes Endocrinology*. 2022 jan;10(1):75-84. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221385872100245X/fulltext><http://www.thelancet.com/article/S221385872100245X/abstract>[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00245-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00245-X/abstract).
  21. MSP. Diabetes Mellitus Tipo 1: Diagnostico y Manejo; 2019. Available from: [https://aplicaciones.msp.gov.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC\\_00100\\_2020ENE08.pdf](https://aplicaciones.msp.gov.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC_00100_2020ENE08.pdf).
  22. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(1):1-18. Technology in Diabetes. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088985291930091X>.
  23. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 12;46(Supplement<sub>1</sub>) : S111 – 27.
  24. McVean J, Miller J. MiniMedTM780G Insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy. *Expert Review of Medical Devices*. 2021;18(6):499-504. PMID: 34014794. Available from: <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1926984>.
  25. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(3):209-19. PMID: 35045227. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111673>.
  26. Ferrito L, Passanisi S, Bonfanti R, Cherubini V, Minuto N, Schiaffini R, et al. Efficacy of advanced hybrid closed loop systems for the management of type 1 diabetes in children. *Minerva Pediatrics*. 2021 dec;73(6):474-85. Available from: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatrics/article.php?cod=R15Y2021N06A0474>.
  27. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectronic medicine*. 2018;4:14.
  28. Ekhlaspour L, Tabatabai I, Buckingham B. A Review of Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation in the Age of Automated Insulin Delivery. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2019;13(4):645-63. PMID: 31130007. Available from: <https://doi.org/10.1177/1932296819851790>.
  29. Shah VN, Garg SK. Standardized Hybrid Closed-Loop System Reporting. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2021;23(5):323-31. PMID: 33252264. Available from: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0622>.
  30. Quirós C, Alonso-Carril N, Rodríguez-Rodríguez S, Barahona MJ, Orois A, Simó-Servat A, et al. The Medtronic 780G advanced hybrid closed-loop system achieves and maintains good glycaemic control in type 1 diabetes

adults despite previous treatment. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed). 2023;70(2):130-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530018023000264>.

31. Foerster V, Severn M. A Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System for the Treatment of Type 1 Diabetes.; 2016. p. 1-11.
32. Proietti A, Raggio M, Paz M, Rubin G, Kabakian M, Saleme A, et al. Six-Month Glycemic Control with a Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes Patients in a Latin American Country. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022;24(3):220-6. PMID: 34668782. Available from: <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0248>.



