



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΓΩΓΗΣ

ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΤΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ: ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΜΑΘΗΣΗΣ

Γνωστική λειτουργία σε παιδιά και εφήβους με διαβήτη τύπου I: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ηρώ Ντάγκα

A.M: 54

Επιβλέπων Καθηγητής

Δημήτριος Μαυρίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ιωάννινα, 2024

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Δημήτριος Μαυρίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Κώστας Γαβριλάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής

Γεώργιος Στύλος

Ε.ΔΙ.Π

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την επίδοση των μαθητών με Διαβήτη Τύπου 1 στις μετρήσεις γνωστικής λειτουργίας σε σχέση με τους μαθητές χωρίς διαβήτη. Διενεργήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση ακολουθώντας τις οδηγίες του PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Η αναζήτηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Embase, PsycINFO και ERIC και αφορούσε σε μελέτες που είχαν δημοσιευθεί μέχρι το τέλος του Σεπτεμβρίου του 2023. Τα κριτήρια εισαγωγής αποτελούσαν άτομα με διαβήτη κάτω των 18 ετών, χωρίς κάποια συνυπάρχουσα σοβαρή νόσο, οι μελέτες έπρεπε να συμπεριλαμβάνουν μία ομάδα ελέγχου που να αντιστοιχίζεται στην ομάδα παρατήρησης, τουλάχιστον ως προς την ηλικία, και τέλος, να δίνεται έστω μια γνωστική μέτρηση/έκβαση (π.χ. ευφυία, μνήμη, προσοχή, ψυχοκινητική ικανότητα). Ο αλγόριθμος αναζήτησης δημιουργήθηκε σύμφωνα με τον ορισμό της American Psychological Association (APA) για την γνωστική λειτουργία. Για την μελέτη του μεγέθους επίδρασης, επιλέχθηκε η Σταθμισμένη Διαφορά Μέσων Όρων και το Hedges' g. Τα δεδομένα που αντλήθηκαν από τις μελέτες αποτελούσαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, δεδομένα σχετικά με το διαβήτη και τις εκβάσεις/μετρήσεις της γνωστικής λειτουργίας. Το πρωτόκολλο της μελέτης έχει καταχωρηθεί στο PROSPERO με αριθμό CRD42023463096. Ύστερα από την εφαρμογή φίλτρων, την απαλοιφή διπλών εγγραφών, την μελέτη των περιλήψεων και στη συνέχεια των πλήρων κειμένων, οι μελέτες που εισήχθησαν στην μετα-ανάλυση ήταν 52. Όλες οι μελέτες ήταν μελέτες παρατήρησης, με τις περισσότερες εξ αυτών να είναι συγχρονικές. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις μετρήσεις της συνολικής κλίμακας ευφυίας (FSIQ), $g = -0.33$, 95% CI [-0.48, -0.18], PI [-1.06, 0.41], της λεκτικής ευφυίας (VIQ), $g = -0.31$, 95% CI [-0.40, -0.22], PI [-0.65, 0.04], της μη-λεκτικής ευφυίας (PIQ), $g = -0.31$, 95% CI [-0.46, -0.16], PI [-1.10, 0.48], της γλώσσας, $g = -0.23$, 95% CI [-0.42, -0.05], PI [-0.60, 0.13], και της λειτουργικής μνήμης $g = -0.61$, 95% CI [-1.14, -0.08], PI [-2.76, 1.53]. Οι υπόλοιπες εκβάσεις δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Τα συνολικά αποτελέσματα των εκβάσεων συνοδεύονται από μεγάλη αβεβαιότητα και ετερογένεια και οι μελέτες είναι υψηλού κινδύνου μεροληψίας.

Λέξεις-κλειδιά: Συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση, διαβήτης τύπου 1, παιδιά, γνωστική λειτουργία

Abstract

This study aims to examine the cognitive function and performance in children and adolescents with Type 1 Diabetes in comparison to those without diabetes. We conducted a systematic review following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) guidelines. We searched for studies in the MEDLINE, Embase, PsycINFO, and ERIC databases, through studies published up to the end of September 2023. The inclusion criteria consisted of individuals with diabetes under 18 years old without any coexisting serious illness. The studies had to include a control group matched to the observation group, at least by age, and provide at least one cognitive measurement/outcome (e.g., intelligence, memory, attention, psychomotor speed). We created the search algorithm according to the American Psychological Association's (APA) definition of cognitive function. We chose the Standardized Mean Difference and Hedges' g as effect size. We extracted demographic characteristics, diabetes-related data, and cognitive function outcomes/measurements. We registered the study protocol with PROSPERO under number CRD42023463096. After applying filters, removing duplicate entries, and reviewing the abstracts and subsequently the full texts, 52 studies were included in the meta-analysis. All the studies were observational, with most being cross-sectional. The results showed statistically significant outcomes in the measurements of the Full-Scale Intelligence Quotient (FSIQ), $g = -0.33$, 95% CI [-0.48, -0.18], PI [-1.06, 0.41], Verbal Intelligence Quotient (VIQ), $g = -0.31$, 95% CI [-0.40, -0.22], PI [-0.65, 0.04], Performance Intelligence Quotient (PIQ), $g = -0.31$, 95% CI [-0.46, -0.16], PI [-1.10, 0.48], language, $g = -0.23$, 95% CI [-0.42, -0.05], PI [-0.60, 0.13], and working memory, $g = -0.61$, 95% CI [-1.14, -0.08], PI [-2.76, 1.53]. The other outcomes did not show statistically significant results. The prediction intervals suggested that in the future, statistically significant results and differences might no longer be observed between children with diabetes and healthy children. The overall outcome results are accompanied by considerable uncertainty and heterogeneity, and the studies are at high risk of bias.

Keywords: Systematic review; meta-analysis; type 1 diabetes; children; cognitive function

Ευχαριστίες

Θέλω να ευχαριστήσω θερμά τις Ελένη Βασιλειάδη, Μαρία Φωτεινή Καλλιμάνη και Αικατερίνη Σαργιώτη για την συμβολή τους στην υλοποίηση της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και την πρόσβαση στις βάσεις δεδομένων που μας παρείχαν. Ευχαριστώ την Δρ. Μαρία Χρήστου, χωρίς την βοήθεια της οποίας και τη συνεργασία μας, δεν θα ήταν δυνατόν να ολοκληρωθεί η εργασία. Ακόμη, ευχαριστώ το εργαστήριο Evidence Synthesis Methods και ολόκληρη την [ομάδα](#) για τις γνώσεις και τις συμβουλές που μου παρείχαν απλόχερα. Τέλος, χρωστάω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου, Βαγγέλη και Πελαγία, που δεν είναι πλέον κοντά μας, όμως είναι ο λόγος που έχω τη δυνατότητα να κυνηγάω τα όνειρά μου.

Λίστα Ακρωνυμίων

PICO/PECO: Population – Intervention/Exposure – Comparison – Outcome

CI: Confidence Interval

PI: Prediction Interval

FSIQ: Full-Scale Intelligence Quotient

VIQ: Verbal Intelligence Quotient

PIQ: Performance Intelligence Quotient

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	8
Μεθοδολογία	11
Αποτελέσματα	15
Συμπεράσματα	30
Συζήτηση	32
Βιβλιογραφικές αναφορές	33
Παράρτημα	40

Εισαγωγή

Διαβήτης τύπου 1 και χαρακτηριστικά

Ο διαβήτης είναι ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία, η οποία προκύπτει από ανεπάρκειες στην έκκριση ή τη δράση της ινσουλίνης, ή και τα δύο¹. Οι μακροχρόνιες επιπλοκές του διαβήτη, αλλά και η μακροχρόνια υπεργλυκαιμία που προκαλείται λόγω αυτού, περιλαμβάνουν βλάβες και δυσλειτουργίες διαφόρων οργάνων, όπως των ματιών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Ο διαβήτης τύπου 1 προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, πράγμα που οδηγεί σε έλλειψη ινσουλίνης. Συχνά, η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης και τα προβλήματα στη δράση της συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, καθιστώντας δύσκολο τον εντοπισμό της κύριας αιτίας της υπεργλυκαιμίας. Συμπτώματα σοβαρής υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους και θολή όραση και περίπου το ένα τρίτο παρουσιάζει διαβητική κετοξέωση³. Επίσης, η διαταραχή της ανάπτυξης και η ευαισθησία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι συνέπεια της χρόνιας υπεργλυκαιμίας¹. Οι οξείες επιπλοκές του μη ελεγχόμενου διαβήτη περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία με κετοξέωση ή το μη κετοτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο⁶⁹.

Η διάγνωση του διαβήτη βασίζεται στη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Συγκεκριμένα, μια συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας άνω των 7.0 mmol/L (126 mg/dL), μια τυχαία συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα πάνω από 11.1 mmol/L (200 mg/dL) με την παρουσία συμπτωμάτων, ή ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα από την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση². Επίσης, η διάγνωση μπορεί να βασιστεί σε επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) άνω των 48 mmol/mol (6.5%). Ωστόσο, επειδή η δυσγλυκαιμία μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, η HbA1c είναι λιγότερο ευαίσθητη από τις μετρήσεις γλυκόζης νηστείας ή μετά από διέγερση².

Η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 στους ενήλικες μπορεί να είναι πιο ποικίλη, με λιγότερα κλασικά συμπτώματα. Παρότι παραδοσιακά ο διαβήτης τύπου 1 θεωρούνταν ασθένεια της νεαρής ηλικίας, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με έως και 50% των περιπτώσεων να εντοπίζονται στην ενήλικη ζωή⁴. Πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 1, όπως η βρεφική και ενήλικη διατροφή, η έλλειψη βιταμίνης D, η πρόωμη έκθεση σε ιούς που προκαλούν φλεγμονή των νησιδίων (π.χ. εντεροϊοί) και η μειωμένη ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος⁵. Η παχυσαρκία επίσης σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1, λόγω του στρες που προκαλεί στα β-κύτταρα. Η αύξηση του ΔΜΣ σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 1, με τις επιπτώσεις να διαφέρουν ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Οι μεγάλες διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη τύπου 1 μεταξύ γενετικά παρόμοιων πληθυσμών που χωρίζονται από κοινωνικοοικονομικά σύνορα είναι επίσης αξιοσημείωτες².

Γνωστική λειτουργία και διαβήτη τύπου 1 και ανάγκη ανανέωσης υπάρχουσας γνώσης

Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις έχουν δείξει την αρνητική επίδραση του διαβήτη τύπου 1 στη γνωστική λειτουργία των ανήλικων ασθενών σε σχέση με τα παιδιά και τους εφήβους χωρίς διαβήτη^{75,76,77}. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι κάποιες εκβάσεις γνωστικής λειτουργίας επηρεάζονται από τον διαβήτη και ο συνολικός δείκτης ευφυΐας είναι πολύ πιθανό να διαφέρει ανάμεσα στην ομάδα του διαβήτη και στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, έχει διερευνηθεί η επίδραση του διαβήτη στην επίδοση των μαθητών στα μαθησιακά αποτελέσματα, όπως είναι η επίδοση στα μαθηματικά. Στις μελέτες αυτές, φαίνεται πως τα παιδιά με διαβήτη έχουν χαμηλότερη επίδοση από τους μαθητές χωρίς διαβήτη, αν και είναι πολύ πιθανό αυτό να συμβαίνει λόγω της αναγκαίας απουσίας των μαθητών με διαβήτη από το σχολείο λόγω της ασθένειάς τους⁷⁸.

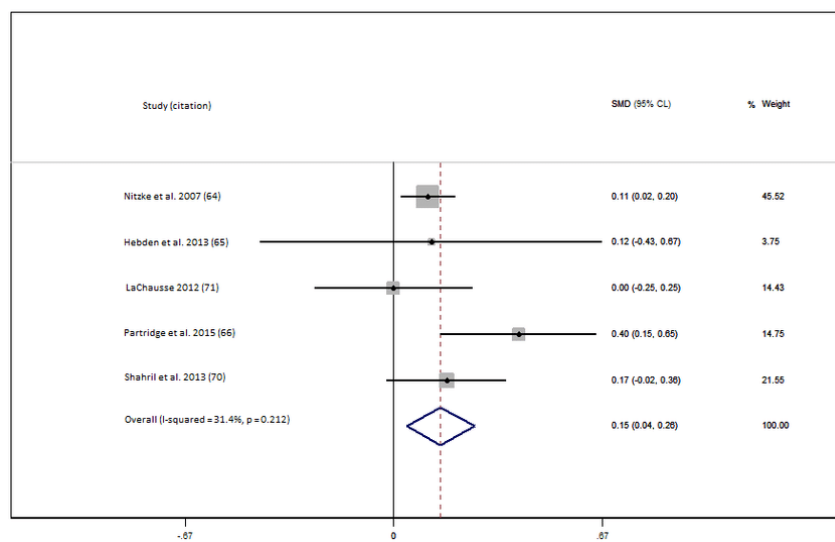
Πηγαίνοντας ένα βήμα παρακάτω, η παρούσα εργασία μελετάει εκ νέου την επίδραση του διαβήτη τύπου 1 στη γνωστική λειτουργία. Η ανάγκη για περεταίρω μελέτη δημιουργήθηκε λόγω της ανάπτυξης της τεχνολογίας και την ευρείας χρήσης των αντλιών αυτόματης έγχυσης ινσουλίνης⁸⁹ και σχηματίστηκε η υπόθεση πως ίσως έχει αλλάξει ο τρόπος ή η ένταση που επηρεάζει ο διαβήτης τύπου 1 τις εκβάσεις γνωστικής λειτουργίας. Επιπλέον θεωρήθηκε σκόπιμο να μελετηθούν περισσότερες εκβάσεις, όπως για παράδειγμα να μελετηθούν ξεχωριστά οι διαφορετικές κατηγορίες της μνήμης (οπτική, χωρική, λεκτική, λειτουργική).

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Η συστηματική ανασκόπηση είναι μια μέθοδος κατά την οποία τίθεται ένα σαφές ερευνητικό ερώτημα και ύστερα πραγματοποιείται ανασκόπηση των στοιχείων σχετικά με αυτό το ερευνητικό ερώτημα. Χρησιμοποιεί συστηματικές και σαφείς μεθόδους για τον εντοπισμό, την επιλογή και την κριτική αξιολόγηση της σχετικής βιβλιογραφίας, καθώς και για την εξαγωγή και ανάλυση δεδομένων από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση. Η μετα-ανάλυση είναι μια στατιστική τεχνική η οποία αποτελεί πάντα προϊόν της συστηματικής ανασκόπησης και συνθέτει τα ποσοτικά δεδομένα από τις μελέτες που εντάσσονται σε αυτήν⁷⁹. Σε μια συστηματική ανασκόπηση, οι μελέτες οι οποίες εντάσσονται σε αυτήν ακολουθούν τα PICO/PECO κριτήρια. Πρόκειται για συγκεκριμένο πληθυσμό, ο οποίος εξετάζεται για την έκθεσή του σε κάποιον παράγοντα ή για την παρέμβαση την οποία λαμβάνει συγκρινόμενος με μια ομάδα ελέγχου που δεν εκτίθεται στον συγκεκριμένο παράγοντα ή δεν λαμβάνει την προς μελέτη παρέμβαση ως προς κάποια έκβαση. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, οι μελέτες που εντάσσονται είναι μελέτες παρατήρησης και κυρίως μελέτες ασθενών μαρτύρων, ο πληθυσμός είναι ανήλικα άτομα με διαβήτη συγκρινόμενα με μια ομάδα ίδιας ηλικίας χωρίς διαβήτη ως προς τις εκβάσεις γνωστικής λειτουργίας. Πολλές μελέτες ενδέχεται να παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ή να αφορούν σε μικρά δείγματα και κατά συνέπεια να έχουν μικρή ισχύ ή να πρόκειται για μελέτες υψηλού κινδύνου μεροληψίας. Η διαφορά μεταξύ της ομάδας παρατήρησης

και της ομάδας ελέγχου ελέγχεται με τον υπολογισμό ενός μεγέθους επίδρασης (effect size). Τα πιο κλασικά μεγέθη επίδρασης για διχότομα δεδομένα είναι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio), ο λόγος κινδύνων (risk ratio) και η διαφορά κινδύνων (risk difference), ενώ για συνεχή δεδομένα είναι η διαφορά μέσων όρων (mean difference) και η σταθμισμένη διαφορά μέσων όρων (standardized mean difference)⁹². Η μετα-ανάλυση είναι σημαντικό μέρος της ερευνητικής διαδικασίας γιατί διενεργώντας μετα-αναλύσεις αυξάνεται η ισχύς και η ακρίβεια των συμπερασμάτων. Οι μετα-αναλύσεις είναι εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο της αποδεικτικής ιατρικής, συγκεκριμένα βρίσκονται στην κορυφή της ιεραρχίας της αποδεικτικής ιατρικής⁸⁸. Πριν ξεκινήσει η διαδικασία υλοποίησής της, συγγράφεται το πρωτόκολλο έρευνας. Στο πρωτόκολλο καθορίζονται όλα τα βήματα που θα ακολουθηθούν ώστε να διασφαλισθεί η διαφάνεια της διαδικασίας. Υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τον τρόπο που μπορεί να κινηθεί μια συστηματική ανασκόπηση και μια μετα-ανάλυση και τη μεθοδολογία που πρέπει να ακολουθηθεί. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες του PRISMA⁷.

Αφού τεθεί το ερευνητικό ερώτημα, σχηματίζεται ένας αλγόριθμος αναζήτησης χρησιμοποιώντας κατάλληλες λέξεις κλειδιά και Boolean τελεστές AND και OR. Επιλέγονται τουλάχιστον δύο βάσεις δεδομένων στις οποίες θα γίνει η αναζήτηση. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης ελέγχονται ώστε να γίνει η τελική διαλογή των μελετών που θα εισαχθούν στην μετα-ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση δείχνει εάν και πόσο η παρέμβαση ή έκθεση σε κάποιον παράγοντα επηρεάζει τον πληθυσμό μελετώντας κάθε έκβαση ξεχωριστά. Το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης παρουσιάζεται σε ένα Δενδροδιάγραμμα (Forest Plot), το οποίο παρέχει όλη την απαραίτητη πληροφορία (Σχήμα 1). Σε ένα δενδροδιάγραμμα αναφέρονται οι μελέτες, το μέγεθος επίδρασης κάθε μελέτης και η αβεβαιότητά της, το συνολικό αποτέλεσμα. Στο κέντρο του διαγράμματος υπάρχει η γραμμή μηδενικής επίδρασης. Σε όσες μελέτες το διάστημα εμπιστοσύνης διασχίζει τη γραμμή, δεν παρατηρείται διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες οι οποίες συγκρίνονται. Στο κάτω μέρος εμφανίζεται το συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης, το διαμάντι, το οποίο αν δεν βρίσκεται πάνω στη γραμμή σημαίνει πως συνολικά όλες οι μελέτες δίνουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα και η παρέμβαση δουλεύει ή η έκθεση σε έναν παράγοντα επηρεάζει την έκβαση. Για την ανάλυση επιλέγεται ένα μοντέλο, είτε της Σταθερής Επίδρασης (Common/Fixed-Effect Model) είτε των Τυχαίων Επιδράσεων (Random Effects Model). Το μοντέλο σταθερής επίδρασης θεωρεί πως όλες οι μελέτες μοιράζονται το ίδιο μέγεθος επίδρασης ανεξαρτήτως των PICO κριτηρίων, ενώ το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων θεωρεί πως το μέγεθος επίδρασης είναι διαφορετικό σε κάθε μελέτη. Συχνά παρατηρείται υψηλή ετερογένεια και είναι κάτι που χρίζει διερεύνησης⁸⁴. Για την διερεύνηση και ερμηνεία της ετερογένειας χρησιμοποιούνται κατάλληλες τεχνικές, όπως το διάστημα πρόβλεψης⁶⁷ (prediction interval), η ανάλυση υπό-ομάδων⁸⁷ (subgroup analysis), η μετα-παλινδρόμηση⁸⁶ (meta-regression) και η ανάλυση ευαισθησίας⁸⁵ (sensitivity analysis). Τα βάρη στις μελέτες του μοντέλου σταθερής επίδρασης μοιράζονται ανάλογα το μέγεθος κάθε μελέτης, ενώ στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων στα βάρη λαμβάνεται υπόψιν και η ετερογένεια⁸³.



Σχήμα 1. Παράδειγμα δενδροδιαγράμματος συνολικής επίδρασης μιας ηλεκτρονικής παρέμβασης σε νεαρούς ενήλικες σχετικά με την κατανάλωση λαχανικών⁸².

Αναμένουμε το μέγεθος επίδρασης να εξαρτάται από τα PICO κριτήρια. Η πραγματική μεταβολή του μεγέθους επίδρασης από μελέτη σε μελέτη καλείται ετερογένεια και η διερεύνησή της είναι ένας από τους κύριους σκοπούς της μετα-ανάλυσης. Δεν μας ενδιαφέρει μόνο αν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες αλλά και οι ιδιαίτερες συνθήκες κάτω από τις οποίες αυτή η διαφορά είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη.

Απαραίτητο βήμα είναι η αξιολόγηση της ποιότητας κάθε μελέτης και να γίνει έλεγχος για τα επίπεδα μεροληψίας και συστηματικών σφαλμάτων δημοσίευσης. Μπορούν να εφαρμοσθούν στατιστικοί έλεγχοι, όπως το Διάγραμμα Χωνί (Funnel Plot) και ο έλεγχος Egger⁷⁰, ενώ χρήσιμα είναι κατάλληλα εργαλεία όπως το Cochrane Collaboration's⁹⁰, RoB⁸⁰ και ROBINS⁸¹, για μελέτες που είτε αφορούν σε κάποια παρέμβαση είτε αφορούν σε μελέτες παρατήρησης, αντίστοιχα.

Μεθοδολογία

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)⁷ ώστε να διασφαλισθεί η διαφάνεια της διαδικασίας και να εξασφαλιστεί η επαρκής παρουσίαση όλων των πληροφοριών που συστήνεται να παρουσιάζει μια μετα-ανάλυση. Το πρωτόκολλο της μελέτης έχει κατατεθεί στο Διεθνές Μητρώο Συστηματικών Ανασκοπήσεων (PROSPERO) με αριθμό CRD42023463096.

Βάσεις δεδομένων και αναζήτηση

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις βάσεις δεδομένων:

- Η MEDLINE μέσω του PubMed, μια ελεύθερης πρόσβασης, πλήρης και διαδεδομένη βάση δεδομένων πάνω στον τομέα της ιατρικής.
- Η Embase του Elsevier, η οποία εμπεριέχει ένα μεγάλο μέρος της MEDLINE, αλλά και εκατομμύρια επιπλέον άρθρα και περιοδικά σχετικά με την ιατρική.
- η PsycINFO της Αμερικάνικης Ψυχολογικής Εταιρείας (APA)
- η ERIC του Ινστιτούτου Επιστημών της Εκπαίδευσης (IES) των ΗΠΑ

Τόσο η PsycINFO όσο και η ERIC επιλέχθηκαν λόγω της φύσης των προς μελέτη εκβάσεων που αφορούν στην γνωστική λειτουργία των παιδιών και των εφήβων.

Όσες αναφορές δημοσιεύθηκαν στην αγγλική γλώσσα από την ημερομηνία δημιουργίας της βάσης δεδομένων έως τον Οκτώβριο του 2023 θεωρήθηκαν επιλέξιμες. Επιπλέον, ελέγχθηκαν σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις για τις αναφορές τους ώστε να εντοπισθούν μελέτες που υπήρχε περίπτωση να μην βρεθούν στην αναζήτηση στην κάθε βάσης δεδομένων. Ο αλγόριθμος αναζήτησης σχηματίστηκε μελετώντας τον ορισμό της Αμερικάνικης Ψυχολογικής Εταιρείας ([APA](#)) για τη Γνωστική Λειτουργία:

«Γνωστική λειτουργία είναι η εκτέλεση των νοητικών διεργασιών της αντίληψης, της μάθησης, της μνήμης, της κατανόησης, της επίγνωσης, του συλλογισμού, της κρίσης, της διαίσθησης και της γλώσσας» (*APA Dictionary of Psychology*, n.d.)⁸.

Στον πλήρη αλγόριθμο αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν τελεστές Boolean (AND, OR) και στους όρους που μπορεί να είχαν παραπάνω από μία κατάληξη (π.χ. cognitive, cognition κ.λπ.) έγινε χρήση του τελεστή αστερίσκου (*) ώστε να ενταχθούν στα αποτελέσματα όλες οι λέξεις κλειδιά που έχουν κοινό νόημα. Με αυτόν τον τρόπο καλύπτεται ολόκληρο το εύρος της αναζήτησης χωρίς το αρνητικό ενδεχόμενο αποκλεισμού επιλέξιμων μελετών. Ο αλγόριθμος αναζήτησης παρατίθεται στη συνέχεια.

type 1 diabetes AND (cogni OR executive OR memory OR learning OR intelligen* OR process* OR attention OR psychomotor OR percepti* OR mental OR understand* OR awareness OR mental OR understand* OR awareness OR reasoning OR judgement OR intuition OR language)*

Επιλογή μελετών και κριτήρια εισαγωγής

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν για εισαγωγή στην μετα-ανάλυση έπρεπε να ακολουθούν προκαθορισμένα κριτήρια. Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν μελέτες μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου 2023 όπου:

- i. Οι δημοσιεύσεις να είναι γραμμένες στα αγγλικά.
- ii. Η ομάδα παρατήρησης αποτελούσε ανήλικους με διαβήτη, χωρίς κάποια άλλη συνυπάρχουσα σοβαρή νόσο ή ιατρική κατάσταση γενικότερα.
- iii. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η ύπαρξη ομάδας ελέγχου χωρίς διαβήτη η οποία να ταυτίζεται με την ομάδα του διαβήτη τουλάχιστον ως προς την ηλικία.
- iv. Το πρωτόκολλο της κάθε μελέτης παρείχε δεδομένα για τουλάχιστον μια μέτρηση γνωστικής λειτουργίας, όπως ο δείκτης ευφύιας, η μνήμη, η ταχύτητα επεξεργασίας κ.λπ.
- v. Οι συγγραφείς παρείχαν τα απαραίτητα δεδομένα για τον υπολογισμό του μεγέθους επίδρασης.
- vi. Αποκλείστηκαν οι μελέτες περίπτωσης, οι επιστολές, τα σχόλια, οι ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις.

Όταν σε διαφορετικά άρθρα χρησιμοποιούταν τα ίδια δεδομένα, επιλέχθηκε το άρθρο με τα πιο πλήρη σετ δεδομένων ή το πιο ενημερωμένο/πρόσφατο. Τέλος, στην αναζήτηση εντάχθηκαν και αποτελέσματα γκριζας βιβλιογραφίας⁷⁵ (gray literature), τα οποία μπορούν να αποτελούν περιλήψεις από αφίσες ή ομιλίες συνεδρίων, διδακτορικές διατριβές και γενικότερα οποιεσδήποτε αναφορές οι οποίες δεν δημοσιεύονται στις κλασικές βάσεις δεδομένων ως άρθρα. Επιλέχθηκε να συμπεριληφθεί γκριζα βιβλιογραφία λόγω του ότι συχνά απαλλάσσεται κατά ένα μεγάλο μέρος από μεροληψία και συνεισφέρει σημαντικά στη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης⁷⁵.

Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από το κάθε άρθρο αφορούσαν στα χαρακτηριστικά των μελετών, όπως το έτος δημοσίευσης, τα ονόματα των συγγραφέων και η χώρα διεξαγωγής της μελέτης. Επιπλέον, έγινε καταγραφή του σχεδιασμού κάθε μελέτης. Επιπροσθέτως, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ο οποίος αποτελούσε το δείγμα αποτέλεσε ένα σημαντικό μέρος της συλλογής των δεδομένων. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα για το μέγεθος του δείγματος, το φύλο, την ηλικία, την καταγωγή, την ηλικία έναρξης της νόσου, διάρκεια της νόσου, και την ύπαρξη επεισοδίων υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.

Ωστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός του συνολικού μεγέθους επίδρασης, οι συγγραφείς ήταν απαραίτητο να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις μετρήσεις των ελέγχων της γνωστικής λειτουργίας, όπως για παράδειγμα τους μέσους όρους κάθε ομάδας και τις τυπικές αποκλίσεις τους.

Η γνωστική λειτουργία εμπεριέχει πληθώρα τομέων και παραμέτρων, κατά συνέπεια για να είναι δυνατή η μελέτη της έγινε κατηγοριοποίηση των τομέων αυτών. Ο μεγαλύτερος τομέας της γνωστικής λειτουργίας, η ευφυΐα, μετρήθηκε με βάση την Συνολική Κλίμακα Δείκτη Ευφυΐας (Full-Scale Intelligence Quotient, FSIQ), τον Λεκτικό Δείκτη Ευφυΐας (Verbal Intelligence Quotient, VIQ) και τον Μη-Λεκτικό Δείκτη Ευφυΐας (Performance Intelligence Quotient, PIQ). Ένας ακόμη εκτεταμένος τομέας είναι η μνήμη, η οποία κατηγοριοποιήθηκε σε Λεκτική (Verbal Memory), Οπτική (Visual Memory), Χωρική (Spatial Memory) και Λειτουργική ή Εργασιακή Μνήμη (Working Memory). Η τελευταία αποτελεί έναν πιο γενικό όρο και εμπεριέχει ένα μεγάλο φάσμα μετρήσεων μνήμης. Επιπλέον τομείς, στους οποίους κατηγοριοποιήθηκε η γνωστική λειτουργία είναι η Προσοχή (Attention), η Παρορμητικότητα (Impulsivity), η Ταχύτητα Επεξεργασίας (Processing Speed), η Ψυχοκινητική Ταχύτητα (Psychomotor Speed), η Γλώσσα (Language) και η Εκτελεστική Λειτουργία (Executive Function). Τα διαφορετικά τεστ που εφαρμόστηκαν και αξιολογήθηκαν για την κάθε έκβαση παρατίθενται στον Πίνακα S1 του Παραρτήματος.

Στις περιπτώσεις όπου οι μελέτες δεν παρείχαν τα απαραίτητα δεδομένα ή δεν υπήρχε πρόσβαση στο πλήρες κείμενο, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς ώστε να τα διαθέσουν. Για όσους συγγραφείς δεν απάντησαν, έγινε αποκλεισμός των μελετών τους και εξαιρέθηκαν από την μετα-ανάλυση.

Στατιστική ανάλυση

Εφόσον τα απαραίτητα δεδομένα ήταν διαθέσιμα, πραγματοποιήθηκε η μετα-ανάλυση με την χρήση της R⁹¹ και του στατιστικών πακέτων ‘meta’⁶³ και ‘metafor’⁹. Η R είναι ένα ευρέως αναγνωρισμένο στατιστικό λογισμικό για τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων⁶² (random-effects model) χρησιμοποιήθηκε ως το πρωταρχικό μοντέλο, καθώς αναμέναμε μεγάλη διακύμανση των πραγματικών επιδράσεων της θεραπείας μεταξύ των μελετών (ετερογένεια). Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων αν και δίνει περισσότερα συντηρητικά αποτελέσματα σε σχέση με το μοντέλο σταθερής επίδρασης⁶² (fixed/common-effect model), είναι προτιμότερο στις περιπτώσεις που αναμένεται μεγάλη διακύμανση μεταξύ των μελετών. Το μοντέλο σταθερής επίδρασης εξετάστηκε μόνο στις αναλύσεις ευαισθησίας, κατά το οποίο θεωρείται πως όλες οι μελέτες έχουν το ίδιο μέγεθος επίδρασης ανεξαρτήτως διαφορών μεταξύ τους.

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν μεγέθη συνεχή και αντιπροσώπευαν την επίδοση των ατόμων, οπότε επιλέχθηκε ως μέγεθος επίδρασης η Σταθμισμένη Διαφορά Μέσων Όρων⁷³ (Standardized Mean Difference, SMD) και συγκεκριμένα το δείκτη g του Hedges⁷². Η επιλογή του SMD έγινε επειδή οι εκβάσεις οι οποίες εξετάζονται μετρούνται με διαφορετικούς ελέγχους και σε διαφορετικές κλίμακες κατά περίπτωση, κάτι που το SMD λαμβάνει υπόψιν του και «μετασχηματίζει» τα αποτελέσματα στην ίδια κλίμακα ώστε να μετρηθεί το συνολικό μέγεθος

επίδρασης. Η διόρθωση g του Hedges είναι μία παραλλαγή του d του Cohen και αφορά σε μελέτες με μικρό δείγμα⁷², κάτι που ήταν αναμενόμενο στην περίπτωση των μελετών όπου ελέγχουν την έκθεση του διαβήτη σε ανηλίκους. Στην παρούσα μετα-ανάλυση, ένα αρνητικό g σημαίνει πως η ομάδα του διαβήτη έχει χειρότερη επίδοση από την ομάδα χωρίς διαβήτη. Τέλος, η γραμμή μηδενικής επίδρασης βρίσκεται στο μηδέν επειδή το μέγεθος επίδρασης αναφέρεται σε μια διαφορά (σταθμισμένη) μέσω όρων και ένα μέγεθος επίδρασης ίσο με το μηδέν θεωρεί ότι οι μέσοι όροι είναι ίδιοι στις 2 ομάδες.

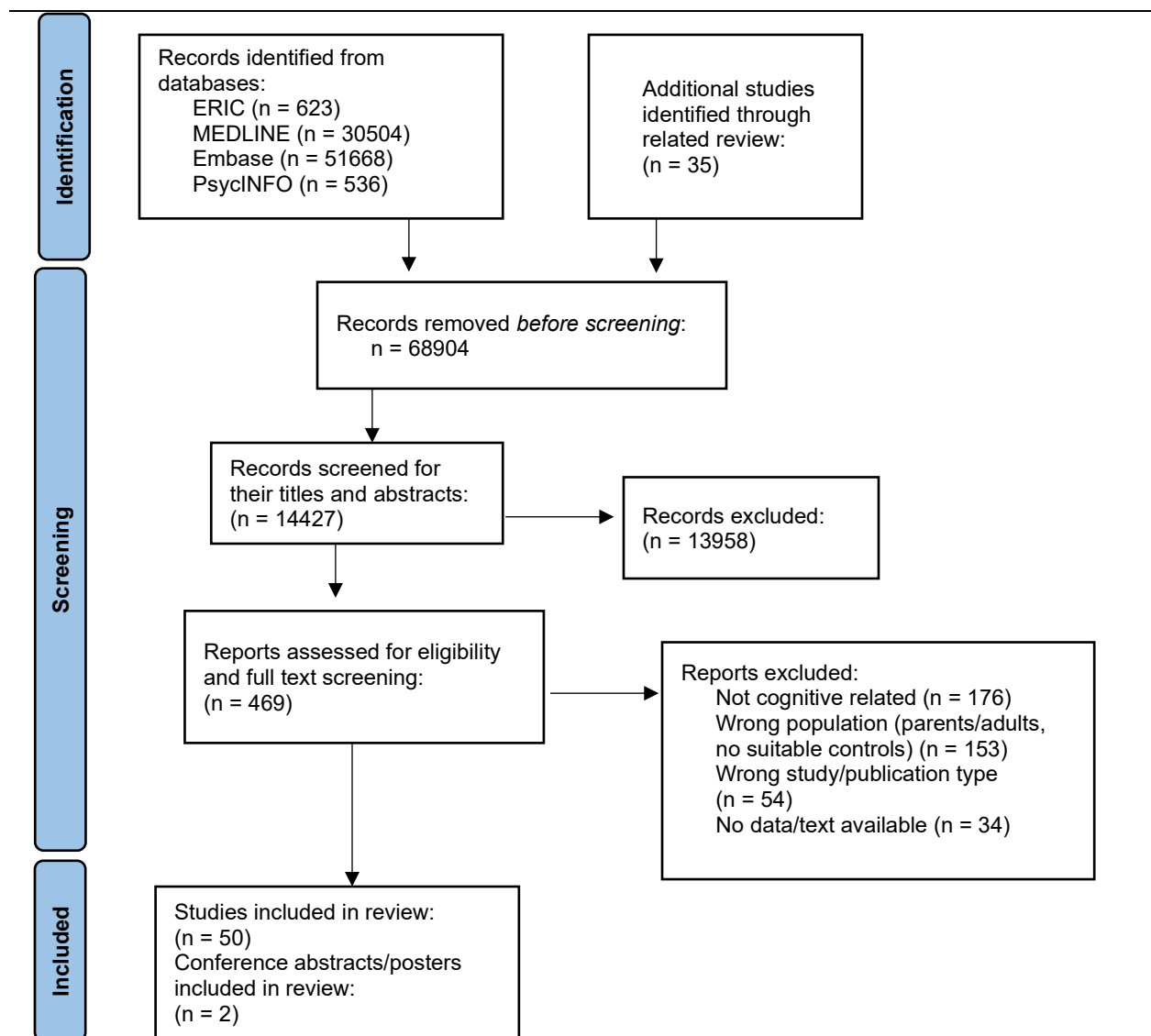
Η στατιστική ετερογένεια αξιολογήθηκε με τη χρήση του ελέγχου ετερογένειας Q , κατά το οποίο η μηδενική υπόθεση συνιστά την ύπαρξη ομοιογένειας, αλλά και με τον στατιστικό δείκτη I^2 , το οποίο περιγράφει το ποσοστό της μεταβλητότητας στις εκτιμήσεις του αποτελέσματος που οφείλεται στην ετερογένεια και όχι στην τύχη⁷¹. Θεωρήθηκε ότι υπάρχει ετερογένεια όταν η τιμή p -value του τεστ Q είναι μικρότερη ή ίση του 0,05 και κατά συνέπεια απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση ή όταν το I^2 είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 50%. Όταν η συνολική ετερογένεια ήταν στατιστικά σημαντική, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας για τη διερεύνηση της πηγής της ετερογένειας, όπως και Διαστήματα Πρόβλεψης⁶⁷ (Prediction Intervals). Επιπλέον, στα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν 95% διαστήματα πρόβλεψης, τα οποία αφορούν στα διαστήματα εμπιστοσύνης με τις πιθανές τιμές των μελλοντικών μελετών. Τέλος, παρατίθενται Διαγράμματα Χωνιά⁶⁵ (Funnel Plots) ακολουθούμενα από τον έλεγχο Egger⁷⁰ για τη διερεύνηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης⁶⁶ (publication bias) και της επίδρασης των μικρών μελετών⁷⁴ (Small-Study Effect). Κατά το Small-Study Effect, οι μικρότερες μελέτες παρουσιάζουν μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης.

Αποτελέσματα

Οι μελέτες και τα χαρακτηριστικά τους

Η αρχική αναζήτηση στις τέσσερις βάσεις δεδομένων, αλλά και στην βιβλιογραφία των αντίστοιχων συστηματικών ανασκοπήσεων, έδωσε αθροιστικά 83366 αποτελέσματα. Από αυτά, τα 68904 αποτελέσματα εξαιρέθηκαν εξ' αρχής πριν την διαδικασία της ανάγνωσης των τίτλων με τη βοήθεια κατάλληλων φίλτρων. Ύστερα από απαλοιφή των διπλότυπων εγγραφών, την ανάγνωση των τίτλων και των περιλήψεων, τα άρθρα για τα οποία ελέγχθηκε το πλήρες κείμενο ήταν 469. Κατά τον έλεγχο του πλήρες κειμένου, εξαιρέθηκαν άρθρα τα οποία δεν ήταν σχετικά με τη γνωστική λειτουργία ή δεν ανέφεραν κάποιο αντίστοιχο τεστ, αφορούσαν σε ενήλικες ή δεν είχαν κατάλληλη ομάδα ελέγχου, επρόκειτο για μη επιθυμητούς τύπους δημοσιεύσεων και τέλος, δεν ήταν δυνατή η πρόσβαση στο πλήρες κείμενο ή στα δεδομένα της μελέτης. Τελικά στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση εισήχθησαν 52 μελέτες - 50 άρθρα και δύο περιλήψεις από αφίσες και συνέδρια ως γκρίζα βιβλιογραφία. Παρατίθεται το σχετικό διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 1).

Η ηλικία του δείγματος κυμάνθηκε μεταξύ τεσσάρων και 15 ετών. Στον πληθυσμό των ατόμων με διαβήτη, το χρονικό διάστημα που νοσούσαν κατά τη διάρκεια της κάθε μελέτης ήταν από κάποιους μήνες έως περίπου εννέα χρόνια. Ένα ποσοστό των ατόμων με διαβήτη εμφάνισε σοβαρές επιπλοκές, όπως κρίσεις υπογλυκαιμίας ή/και υπεργλυκαιμίας (διαβητικής κετοξέωσης – DKA). Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε 18 χώρες: ΗΠΑ (n = 18), Κίνα (n = 5), Αυστραλία (n = 4), Καναδά (n = 4), Αίγυπτο (n = 3), Φινλανδία (n = 3), Αυστρία (n = 2), Ιταλία (n = 2), Τουρκία (n = 2), Βραζιλία (n = 1), Ινδία (n = 1), Ιράν (n = 1), Ισραήλ (n = 1), Μεξικό (n = 1), Νορβηγία (n = 1), Πολωνία (n = 1), Ταιβάν (n = 1) και Τσεχία (n = 1). Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν σε Συγχρονικές Μελέτες (Cross-sectional) (n = 45). Αμέσως επόμενες σε πλήθος ήταν οι Διαχρονικές (Longitudinal) (n = 15) και, τέλος, ένα μικρό μέρος αποτέλεσαν οι Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων (Case-control) (n = 2). Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και των μελετών παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 1, όπως και στον Πίνακα Π1 του Παραρτήματος. Μελέτες από τους ίδιους συγγραφείς εντάχθηκαν στην μετα-ανάλυση επειδή δεν υπήρχαν αποδείξεις πως πρόκειται για το ίδιο δείγμα ασθενών, οπότε θεωρήθηκαν ανεξάρτητες. Σε κάποιες περιπτώσεις ίδιοι ερευνητές μετρούσαν διαφορετικές εκβάσεις σε κάθε μελέτη. Τέλος, σε κάποιες περιπτώσεις όπου ο πληθυσμός των μελετών ήταν ίδιος, επιλέχθηκαν οι μελέτες που ήταν πιο πρόσφατες.



Διάγραμμα 1 | Διάγραμμα ροής της διαδικασίας διαλογής των μελετών.

Study	Sample (n)	Diabetes (n)	Controls (n)	Female with Diabetes (n)	Female Controls (n)	Age- Diabetes (Mean Years $\pm$ SD)	Age - Controls (Mean Years $\pm$ SD)	Age Onset (Mean Years $\pm$ SD)	Diabetes Duration (Mean Years $\pm$ SD)	Subjects with Hypoglycemic Episodes (n)	HbA1c (%)	Subjects with DKA Attacks (n)
Abo-el-Asrar ¹⁰	80	50	30	33	20	11.76 $\pm$ 1.95	10 $\pm$ 1.95	5.34 $\pm$ 1.08	6.42 $\pm$ 2.04	37	8.42 $\pm$ 1.89	22
Aderson ¹¹	85	39	46	23	22	11.6 $\pm$ 2.3	11.5 $\pm$ 2.4	9.3 $\pm$ 2.4	NA	18	NA	NA
Aye ¹²	45	27	18	14	7	7 $\pm$ 1.4	7.2 $\pm$ 1.6	3.5 $\pm$ 1.9	3.6 $\pm$ 1.9	8	7.6 $\pm$ 0.9	NA
Biscoff ¹³	50	25	25	15	10	13.6 $\pm$ 4.6	14.3 $\pm$ 5.6	NA	7.6 $\pm$ 5	NA	8.3 $\pm$ 1	NA
Bjorgaas ¹⁴	56	28	28	NA	NA	12.95 $\pm$ 1.97	NA	NA	4.54 $\pm$ 2.1	NA	8.52 $\pm$ 1.1	NA
Caruso ¹⁵	85	49	36	25	14	12 $\pm$ 2.8	11.2 $\pm$ 2.8	NA	4.4 $\pm$ 3.6	13	8.9 $\pm$ 1.5	3
Chen ¹⁶	95	45	50	26	23	14 $\pm$ 2.6	13.2 $\pm$ 2.3	6.1 $\pm$ 3.4	8.3 $\pm$ 4.1	31	7.8 $\pm$ 1.3	27
Crawford ¹⁷	54	27	27	16	10	12.44 $\pm$ 3.01	12.12 $\pm$ 3.71	NA	NA	NA	NA	NA
Foland-Ross ¹⁸	127	80	47	37	24	11.8 $\pm$ 1.93	12 $\pm$ 2.15	5 $\pm$ 2.74	NA	10	8.1 $\pm$ 1	22
Foland-Ross ¹⁹	150	93	57	43	29	11.5 $\pm$ 1.8	11.8 $\pm$ 1.5	4.4 $\pm$ 2.1	NA	12	8.1 $\pm$ 0.96	29
Gallardo-Moreno ²⁰	32	17	15	13	12	11.06 $\pm$ 2.51	11.07 $\pm$ 2.52	7.41 $\pm$ 2.4	3.62 $\pm$ 3.37	NA	8.3 $\pm$ 0.62	NA
Giganti ²¹	65	18	47	9	25	10.3 $\pm$ 1.2	10.1 $\pm$ 1.1	NA	NA	NA	NA	NA
Hannonen ²²	143	51	92	25	40	9.92 $\pm$ 0.33	9.83 $\pm$ 0.25	3 $\pm$ 1.33	NA	31	8.2 $\pm$ 0.6	NA
Hannonen ²³	31	21	10	12	5	9.34 $\pm$ 2.07	9.23 $\pm$ 1.79	4.31 $\pm$ 1.95	4.99 $\pm$ 2.15	11	8.35 $\pm$ 1.95	5
Hannonen ²⁴	155	63	92	31	40	9.88 $\pm$ 0.33	9.75 $\pm$ 0.25	2.96 $\pm$ 1.25	NA	37	8.21 $\pm$ 0.66	18
He ²⁷	195	105	90	53	41	12.23 $\pm$ 3.45	11.96 $\pm$ 2.99	9.98 $\pm$ 4.06	2.56 $\pm$ 2.94	45	8.83 $\pm$ 2.13	60
He ²⁸	281	181	100	89	49	12.05 $\pm$ 3.4	11.9 $\pm$ 2.46	9.98 $\pm$ 3.82	2.15 $\pm$ 2.55	70	8.42 $\pm$ 1.88	99
Hershey ²⁹	41	25	16	NA	NA	14.1 $\pm$ 2.75	14.7 $\pm$ 2.8	11.8 $\pm$ 2.8	2.3 $\pm$ 0.61	NA	NA	NA
Hershey ³⁰	82	50	32	NA	NA	11.78 $\pm$ 2.8	11.49 $\pm$ 2.81	4.92 $\pm$ 3.17	NA	34	NA	NA
Hershey ³¹	163	103	60	NA	NA	12.84 $\pm$ 2.52	12.8 $\pm$ 3	8.3 $\pm$ 3.32	4.58 $\pm$ 2.36	63	8.4 $\pm$ 0.96	NA

Holmes ³²	192	95	97	53	53	12.47 ± 2.47	12.63 ± 2.53	7.21 ± 3.29	4.91 ± 3.59	NA	9.12 ± 2.57	NA
Jyothi ³³	61	22	39	10	19	10.1 ± 1.67	10.4 ± 1.65	10.08 ± 1.47	3.13 ± 1.45	NA	NA	NA
Kar ³⁴	85	47	38	25	26	13.2 ± 2.9	12 ± 3	5.5 ± 2.7	7.8 ± 2.5	NA	8.3 ± 1.2	18
Kaufman ³⁵	70	55	15	27	9	7.9 ± 1.6	7.5 ± 1.8	4.5 ± 2.1	2.6 ± 2	8	7.8 ± 1.1	NA
Kaufmann ³⁶	49	30	19	16	10	14.5 ± 4	13 ± 3.2	7.6 ± 3.7	5.6 ± 3.9	NA	8.3 ± 0.9	NA
												NA
Kirchoff ³⁷	89	61	28	25	15	11.6 ± 3	10.9 ± 3.5	6.4 ± 3	NA	31	NA	
Lin ³⁸	162	95	67	46	34	8.55 ± 3.26	9.07 ± 3.41	NA	NA	NA	NA	NA
Liu ³⁹	42	21	21	13	13	9.29 ± 2.05	9.38 ± 1.11	8.73 ± 1.83	0.56 ± 0.14	NA	11.15 ± 2.15	NA
Liu ⁴⁰	70	35	35	19	19	10 ± 2.5	10 ± 2.1	NA	NA	0	13 ± 2	NA
Luczynski ⁴¹	259	147	112	78	60	16 ± 1.4	15.8 ± 1.6	8.7 ± 3.7	7.2 ± 3.7	NA	8.5 ± 2.3	NA
Mauras ⁴²	203	137	66	58	33	13.2 ± 1.9	13.6 ± 1.7	4.4 ± 2.1	8.5 ± 2.74	25	8.3 ± 1.3	48
Mazaika ⁴³	37	19	18	10	8	12.3 ± 2.6	11.4 ± 2.5	NA	4.2 ± 3.5	NA	7.3 ± 0.8	NA
Northam ⁴⁴	174	90	84	45	44	12.1 ± 2.9	12.1 ± 2.8	NA	NA	NA	NA	NA
Ohmann ⁴⁵	90	70	20	37	11	14.77 ± 2.27	15.1 ± 1.92	NA	5.9 ± 3.12	NA	8.07 ± 0.48	NA
Patino-Fernandez ⁴⁶	68	36	32	21	14	4.7 ± 1.5	4.1 ± 1.2	2.8 ± 1.7	NA	NA	8.4	NA
Perantie ⁴⁷	175	117	58	52	28	12.1 ± 2.9	11.4 ± 3.2	6.8 ± 3.3	NA	NA	8.3 ± 0.9	NA
Pourabassi ⁴⁸	64	31	33	18	21	10.26 ± 2.23	9.97 ± 1.47	NA	4.9 ± 3.1	13	NA	5
Rovet ⁴⁹	81	51	30	25	15	9.8 ± 2.4	10.1 ± 2.9	4.13 ± 1.73	5.71 ± 2.5	NA	NA	NA
Rovet ⁵⁰	103	63	40	30	NA	7.32 ± 4.3	8.17 ± 3.8	NA	NA	NA	NA	NA
Rovet ⁵¹	203	103	100	53	50	13.5 ± 2.3	13.1 ± 2.5	6.4 ± 3.3	6.8 ± 2.3	21	NA	NA
Ryan ⁵²	80	40	40	NA	NA	15.5 ± 1.7	15.5 ± 1.8	7.7 ± 1.8	7.8 ± 2.1	NA	NA	NA
Salah ⁵³	80	40	40	25	26	13.6 ± 2.5	13.3 ± 2.2	NA	NA	NA	9.2 ± 2.2	NA
Semenkovich ²⁵	87	61	26	25	15	16.2 ± 3.1	15.2 ± 3.3	6.7 ± 2.9	9.4 ± 2.6	NA	8.4	NA

Semenkovich ²⁶	99	66	33	28	16	11.9 ± 2.6	11.9 ± 2.7	NA	0.18 ± 0.05	NA	6.6 ± 0.9	17
Shehata ⁵⁴	80	40	40	22	20	11.74 ± 2.32	10.7 ± 2.74	NA	NA	7	NA	38
Shinosaki ⁵⁵	40	20	20	8	11	7.1 ± 3.78	NA	7.1 ± 3.78	6.5 ± 3.31	12	NA	NA
Song ⁵⁶	68	34	34	19	19	9.9 ± 2.4	9.9 ± 2.1	NA	NA	0	13 ± 2	NA
Tolu-Kendir ⁵⁷	100	60	40	33	23	11.24 ± NA	10.425 ± NA	5.83	6.62	NA	9.14	NA
Troncone ⁵⁸	138	69	69	34	36	7.85 ± 1.53	7.67 ± 1.22	4.64 ± 2.47	2.95 ± 2.47	NA	8.19 ± 1.05	NA
Vitvarova ⁵⁹	41	22	19	12	11	15.5 ± 1.48	16 ± 1.85	8 ± 3.7	8 ± 4.3	NA	8.4 ± 0.81	NA
Tzinschinsky ⁶⁰	62	31	31	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Weinzimer ⁶¹	271	181	90	NA	NA	11.2 ± 1.9	11.6 ± 1.7	NA	6.4	NA	8.1 ± 1	NA

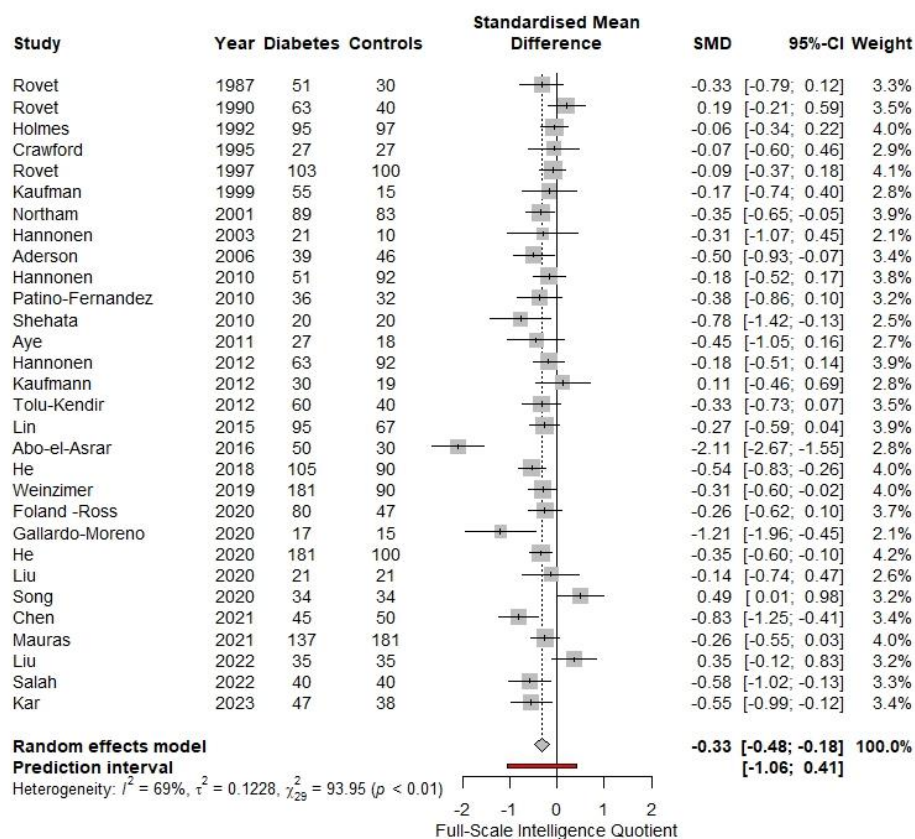
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των 52 μελετών οι οποίες εισήχθησαν στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Αποτελέσματα και Δενδροδιαγράμματα

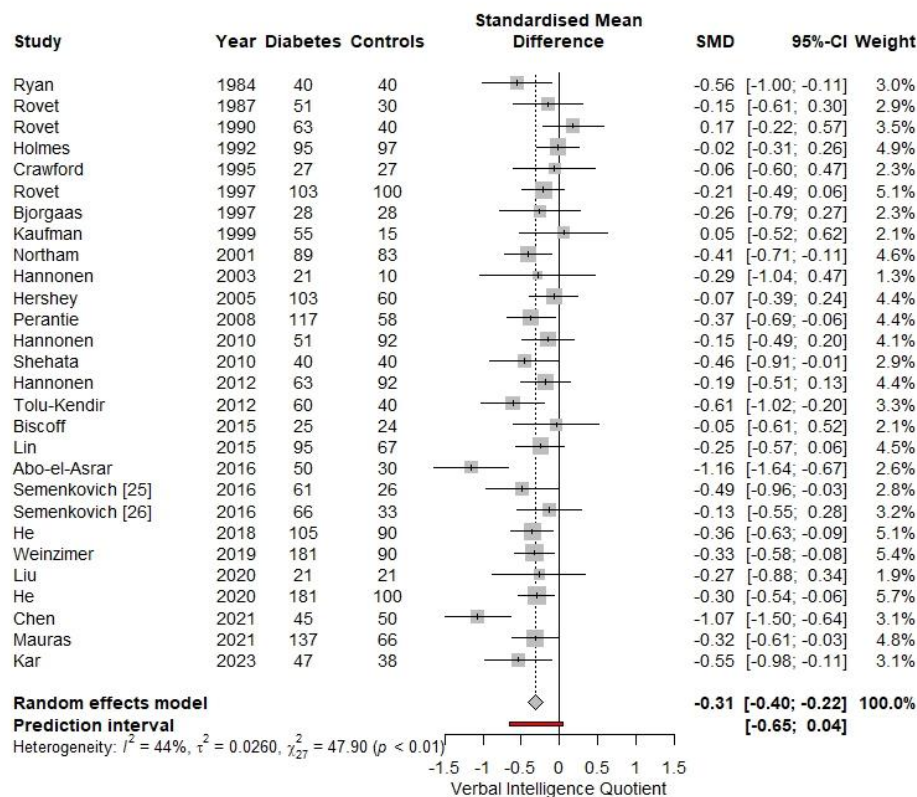
Η στατιστική ανάλυση έδειξε πως σε κάποιες εκβάσεις παρατηρείται στατιστικά σημαντική αρνητική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, πράγμα το οποίο σημαίνει πως η ομάδα του διαβήτη παρουσίασε χαμηλότερες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι εκβάσεις αυτές ήταν η Συνολική Κλίμακα Δείκτη Ευφυΐας FSIQ), $z = -4.31, p < .001, g = -0.33, 95\% \text{ CI } [-0.48, -0.18], \text{ PI } [-1.06, 0.41]$, η Λεκτική Ευφυΐα VIQ, $z = -6.43, p < .001, g = -0.31, 95\% \text{ CI } [-0.40, -0.22], \text{ PI } [-0.65, 0.04]$, η μη-Λεκτική Ευφυΐα PIQ, $z = -4.01, p < .001, g = -0.31, 95\% \text{ CI } [-0.46, -0.16], \text{ PI } [-1.10, 0.48]$, η Γλώσσα $z = -0.23, p = .01, g = -0.23, 95\% \text{ CI } [-0.42, -0.05], \text{ PI } [-0.60, 0.13]$ και η Λειτουργική/Εργασιακή μνήμη $z = -0.61, p = .02, g = -0.61, 95\% \text{ CI } [-1.14, -0.08], \text{ PI } [-2.76, 1.53]$ Τα αποτελέσματα και τα δενδροδιαγράμματα παρατίθενται στα Διαγράμματα 2 έως 6.

Η ετερογένεια που παρατηρείται σε πολλές από τις μελέτες οδηγεί σε μείωση του επιπέδου της εμπιστοσύνης των αποτελεσμάτων. Η ετερογένεια φαίνεται αρχικά οπτικά από το πώς είναι κατανομημένες οι μελέτες στο κάθε δενδροδιάγραμμα, όπως επίσης και από τα αποτελέσματα των X^2 και I^2 , τα οποία δίνουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($p < .05$) και τιμές άνω του 50%, αντίστοιχα. Ακόμη και για τις εκβάσεις στις οποίες δεν παρατηρείται υψηλή ετερογένεια (οπτική και λεκτική μνήμη, λεκτική ευφυΐα και γλώσσα), όπως επίσης και για εκβάσεις όπου παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ της ομάδας του διαβήτη και της ομάδας ελέγχου, μελετήθηκε το διάστημα πρόβλεψης (prediction interval) και παρατίθεται στα Διαγράμματα 2 έως 14. Σε όλες τις εκβάσεις ανεξαιρέτως το διάστημα πρόβλεψης δίνει μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Είναι μεν αρκετά συντηρητικά τα αποτελέσματα που δίνει, κάτι το οποίο φαίνεται από το πόσο ευρύ είναι, παρόλα αυτά δείχνει πως ίσως στο μέλλον, όταν δημοσιευθούν περισσότερες μελέτες, να μην παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ανήλικων ασθενών με διαβήτη και των ανήλικων ατόμων χωρίς διαβήτη.

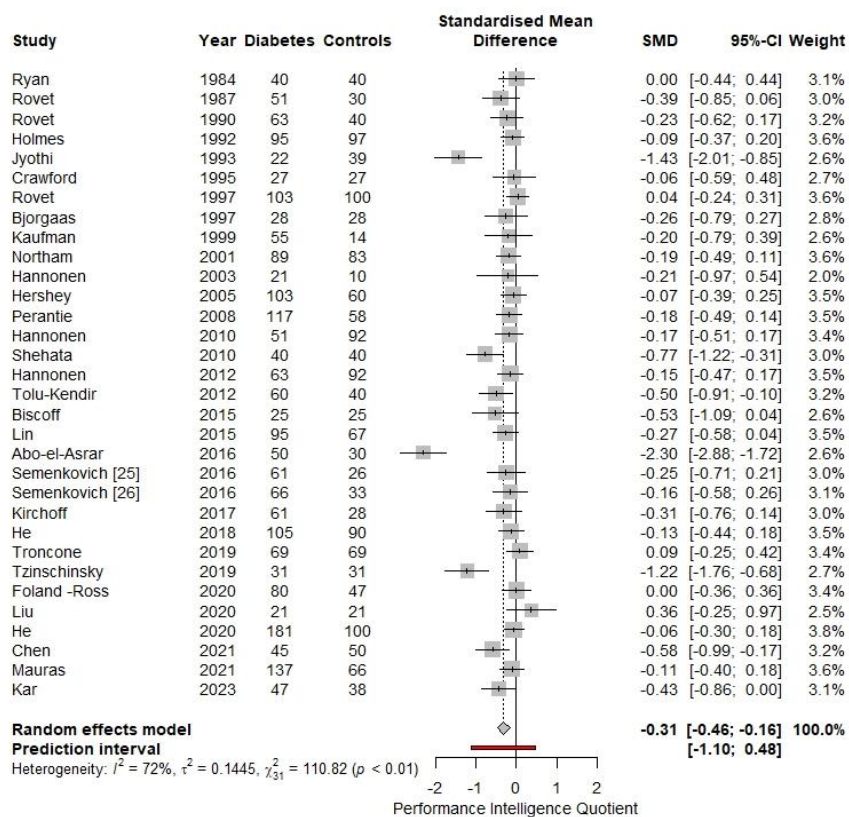
Επιπλέον, για τη διερεύνηση της ετερογένειας, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας. Ανάλυση ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε επίσης και στις μελέτες όπου υπήρχαν άρθρα γκριζας βιβλιογραφίας, τα οποία εξαιρέθηκαν από τα αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, εξαιρέθηκαν άρθρα για τα οποία κατά τη διάρκεια εξαγωγής δεδομένων δεν υπήρχαν διαθέσιμες οι μετρήσεις της τυπικής απόκλισης και για τον υπολογισμό του SMD χρησιμοποιήθηκε η μεγαλύτερη δανεισμένη από άλλη μελέτη ίδιας κλίμακας, όπως επίσης και άρθρα για τα οποία αντί για μέσος όρος, δινόταν διάμεσος. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας διατίθενται στο παράρτημα, Διαγράμματα Δ1 έως 9. Στα αποτελέσματα αυτά στα οποία αρχικά υπήρχε υψηλή ετερογένεια, μείωση του I^2 κάτω από 50% παρατηρήθηκε μόνο στην έκβαση της Προσοχής, με το X^2 να έχει $p = .79 > .05$ και να δηλώνει την ύπαρξη ομοιογένειας. Μετά την ανάλυση ευαισθησίας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε κάποια νέα έκβαση, εκτός από αυτές που ήδη είχε φανεί η στατιστικά σημαντική διαφορά της ομάδας του διαβήτη από την ομάδα ελέγχου.



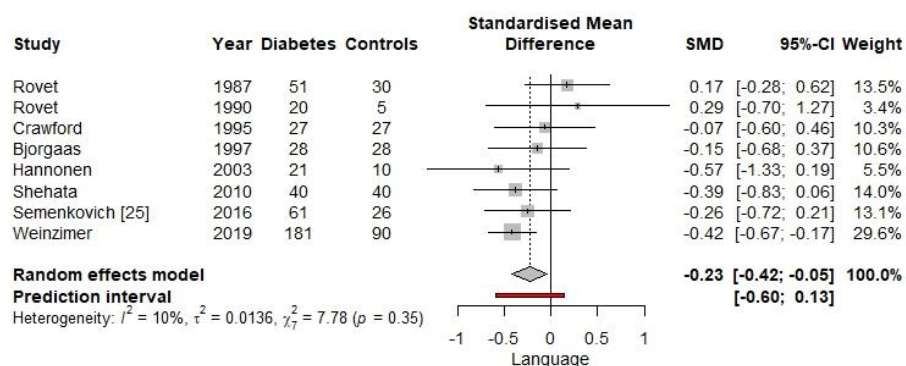
Διάγραμμα 2. Δενδροδιάγραμμα συνολικής κλίμακας δείκτη ευφυίας FSIQ.



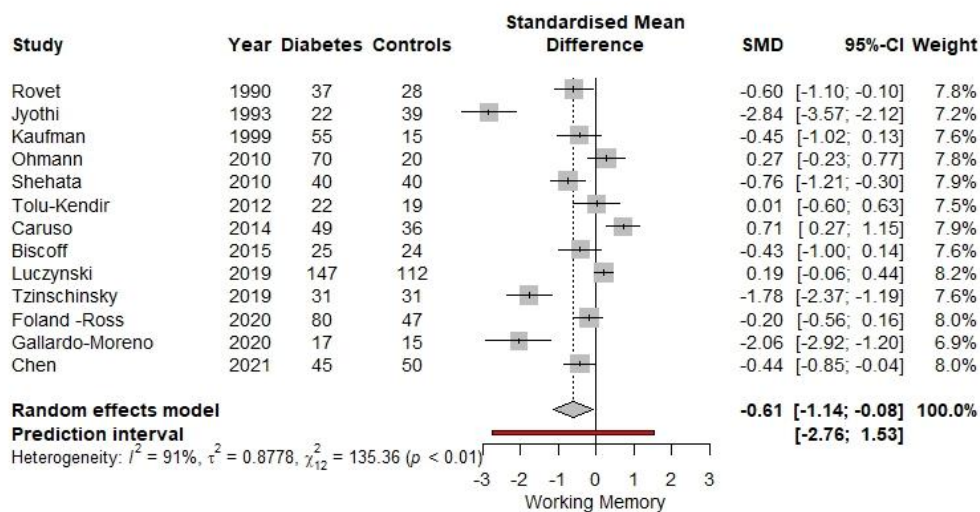
Διάγραμμα 3. Δενδροδιάγραμμα λεκτικής ευφύιας VIQ.



Διάγραμμα 4. Δενδροδιάγραμμα μη-λεκτικής ευφύας PIQ.

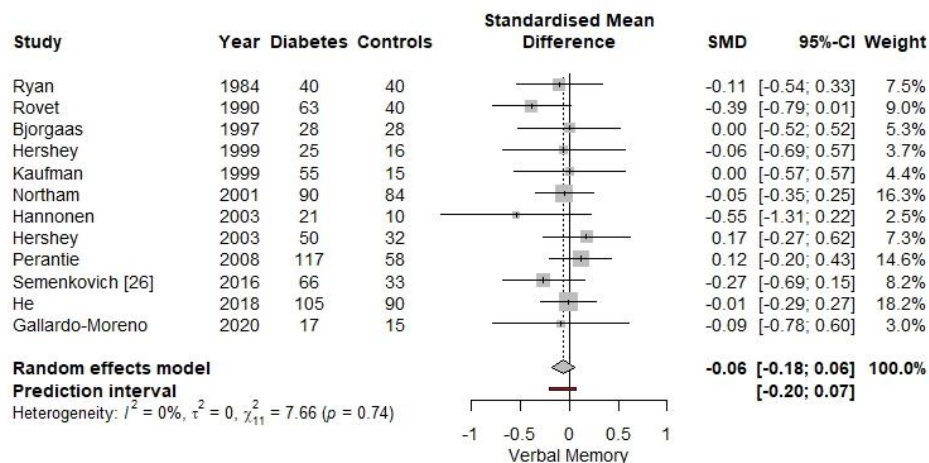


Διάγραμμα 5. Δενδροδιάγραμμα γλώσσας.

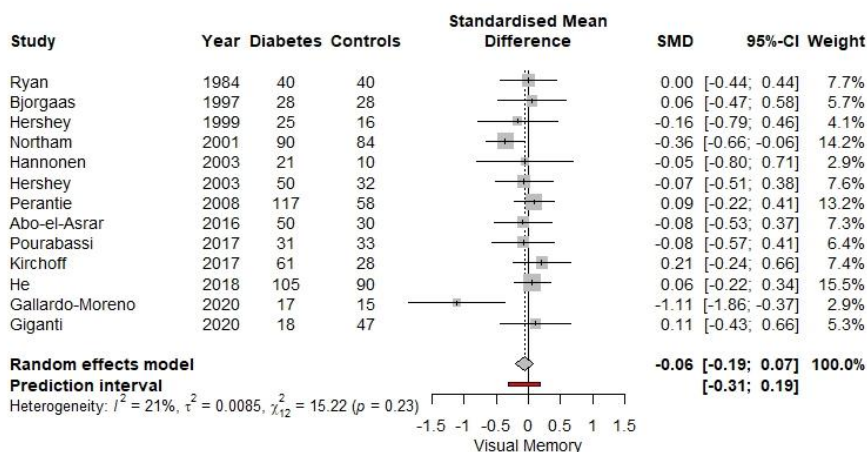


Διάγραμμα 6. Δενδροδιάγραμμα λειτουργικής μνήμης.

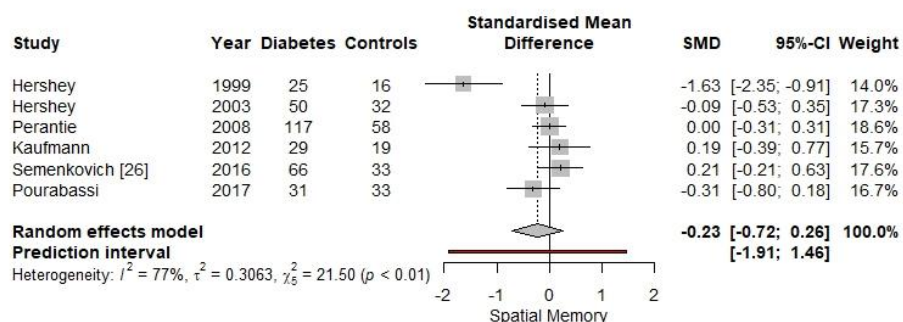
Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις υπόλοιπες εκβάσεις με το διαμάντι της μετα-ανάλυσης, το οποίο δείχνει το συνολικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης, να περνάει την γραμμή μηδενικής επίδρασης. Τα αντίστοιχα δενδροδιαγράμματα παρατίθενται στα Διαγράμματα 7-14.



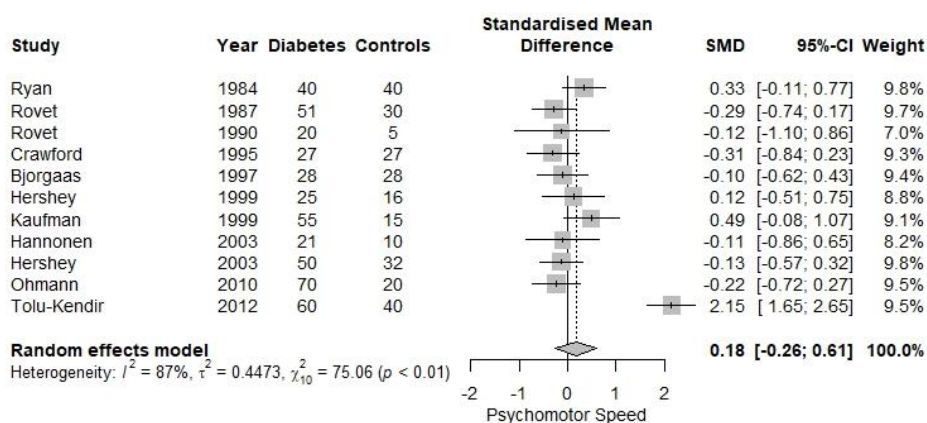
Διάγραμμα 7. Δενδροδιάγραμμα λεκτικής μνήμης.



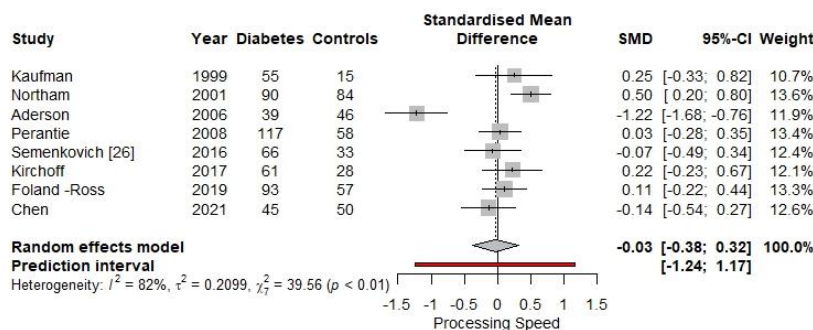
Διάγραμμα 8. Δενδροδιάγραμμα οπτικής μνήμης.



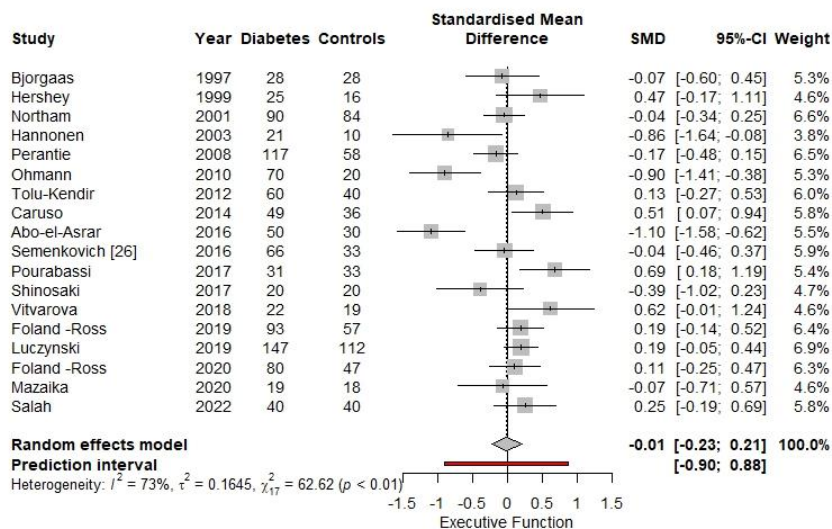
Διάγραμμα 9. Δενδροδιάγραμμα χωρικής μνήμης.



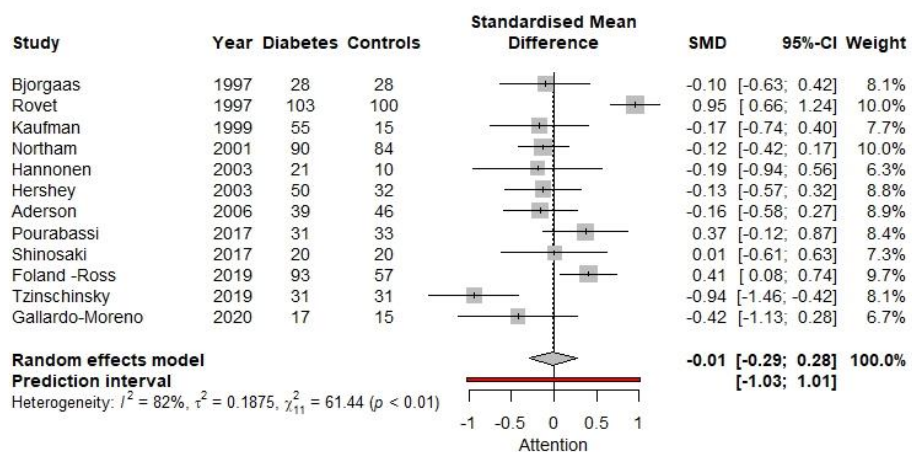
Διάγραμμα 10. Δενδροδιάγραμμα ψυχοκινητικής ταχύτητας.



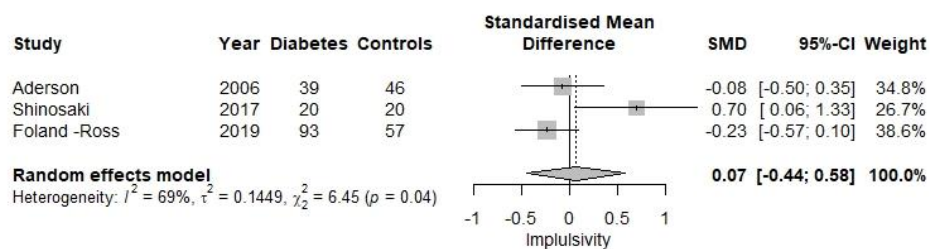
Διάγραμμα 11. Δενδροδιάγραμμα ταχύτητας επεξεργασίας.



Διάγραμμα 12. Δενδροδιάγραμμα εκτελεστικής λειτουργίας.



Διάγραμμα 13. Δενδροδιάγραμμα προσοχής.



Διάγραμμα 14. Δενδροδιάγραμμα παρορμητικότητας.

Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης και Small - Study Effect

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης προσεγγίστηκε μέσω της μελέτης της επίδρασης των μικρών μελετών (small-study effect) και συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα διαγράμματα χωνιά (funnel plots) κάθε έκβασης, όπως και ο έλεγχος του Egger. Το small-study effect παρατηρείται όταν μικρότερες μελέτες δίνουν συστηματικά μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης, κάτι που πολύ συχνά είναι αποτέλεσμα συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Τα funnel plots είναι διαγράμματα που μοιάζουν με χωνιά, στο κάτω μέρος βρίσκονται οι μελέτες με το μικρότερο μέγεθος δείγματος, οι οποίες αναμένεται να έχουν μικρότερη ακρίβεια. Στο πάνω μέρος βρίσκονται οι μεγαλύτερες μελέτες, οι οποίες αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια. Η συμμετρία του funnel plot δηλώνει την έλλειψη επίδρασης των μικρών μελετών, με έναν έλεγχο Egger να δίνει σε αυτήν την περίπτωση μη στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης με $p > .05$.

Οι μελέτες με μη στατιστικά σημαντικό small-study effect ήταν οι: FSIQ ($t(28) = -1.03, p = .31$), VIQ ($t(26) = -0.71, p = .48$), οπτική μνήμη ($t(11) = -0.77, p = .46$), λεκτική μνήμη ($t(10) = -1.09, p = .3$), προσοχή ($t(10) = 2.12, p = .06$), εκτελεστική λειτουργία ($t(16) = -0.8, p = .44$), ψυχοκινητική ταχύτητα ($t(9) = -0.19, p = .86$).

Η μελέτη με στατιστικά σημαντικό small-study effect ήταν η PIQ ($t(30) = -3.23, p = .003$). Παράλληλα, υπήρξαν και εκβάσεις με λίγες μελέτες (ταχύτητα επεξεργασίας, γλώσσα, χωρική μνήμη) ώστε να μην προτείνεται ο έλεγχος του Egger, ο οποίος συστήνει έναν αριθμό μελετών από 10 και πάνω.

Τα funnel plots διατίθενται στα Διαγράμματα Δ9 έως 21 του Παραρτήματος, ενώ δεν διενεργήθηκε funnel plot για την έκβαση της παρορμητικότητας μιας και η συγκεκριμένη έκβαση είχε μόνο τρεις μελέτες.

Συμπεράσματα

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελέτησε τον πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων με διαβήτη τύπου 1 συγκρίνοντάς τον με τον αντίστοιχο πληθυσμό χωρίς διαβήτη, έλαβε τα αποτελέσματα για την επίδραση του διαβήτη στη γνωστική λειτουργία. Οι μετρήσεις της ευφυΐας φάνηκε πως παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, μέτριας σημαντικότητας μιας και όλα ήταν γύρω στο -0.3 , με την ομάδα ελέγχου να σημειώνει καλύτερες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα του διαβήτη. Οι επιδόσεις στη γλώσσα, ενώ είναι στατιστικά σημαντικές, το $g = -0.23$, 95% CI $[-0.42, -0.05]$, δείχνει χαμηλή επίδραση του διαβήτη. Στην μέτρηση της λειτουργικής μνήμης, το διαμάντι είναι οριακά στατιστικά σημαντικό στο δένδροδιάγραμμα, οριακά αγγίζει την γραμμή μηδενικής επίδρασης, όμως η τιμή του μεγέθους επίδρασης $g = -0.61$, 95% CI $[-1.14, -0.08]$ δείχνει αρκετά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο

ομάδων. Οι υπόλοιπες εκβάσεις γνωστικής λειτουργίας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Παρόλο που σε κάποιες εκβάσεις παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, όταν υπολογίσθηκε το διάστημα πρόβλεψης, τα στατιστικά σημαντικά αυτά αποτελέσματα έπαψαν να ισχύουν. Το διάστημα πρόβλεψης σε κάθε έκβαση είναι μη στατιστικά σημαντικό, κάτι που δείχνει πως στο μέλλον, όταν προστεθούν επιπλέον μελέτες στις υπάρχουσες, πολύ πιθανό το διαμάντι της μετα-ανάλυσης, το οποίο αποτελεί το συνολικό αποτέλεσμα, να πάψει να είναι στατιστικά σημαντικό ακόμη και στις εκβάσεις που τώρα είναι. Όπως όλα δείχνουν, όσο περνάει ο καιρός και όσο μελετάται περισσότερο το συγκεκριμένο θέμα, τα αποτελέσματα να δείχνουν όλο και μικρότερη επίπτωση του διαβήτη στη γνωστική λειτουργία των παιδιών και τον εφήβων.

Σχετικά με το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης και την συμμετρία των funnel plots, φάνηκε πως οι περισσότερες μελέτες να δείχνουν πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Σε κάποιες μελέτες δεν ήταν δυνατόν να εφαρμοσθεί ο έλεγχος Egger λόγω του μικρού πλήθους μελετών που διέθεταν, αλλά στις υπόλοιπες φάνηκε να λείπει το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης. Μόνο μία έκβαση, η μη-λεκτική ευφυΐα (PIQ) έδειξε στατιστικά σημαντικό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης.

Είναι φανερό πως όλες οι εκβάσεις έχουν υψηλή ετερογένεια. Ακόμη και σε όσες εκβάσεις η ετερογένεια βάσει των ελέγχων φαίνεται χαμηλή, είναι βέβαιο πως υπάρχει, απλώς δεν υπάρχει αρκετή ισχύς ώστε να εντοπισθεί. Αυτό συμβαίνει επειδή σε αρκετές εκβάσεις το δείγμα είναι αρκετά μικρό, με αυτό να οδηγεί τις μελέτες σε υψηλή αβεβαιότητα και σε αρκετά συντηρητικά διαστήματα εμπιστοσύνης. Όταν τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι αρκετά συντηρητικά, δηλαδή αρκετά ευρεία, έχουν ως επακόλουθο να επικαλύπτονται, κάτι που κρύβει την πραγματική ετερογένεια. Η ετερογένεια αυτή είναι πολύ πιθανό να συμβαίνει λόγω της φύσης των ίδιων των εκβάσεων, οι οποίες μετρούνται με διαφορετικά τεστ και όσο και αν γίνεται προσπάθεια να ομαδοποιηθούν κατάλληλα, δεν είναι πάντα εφικτό. Επιπλέον, παίζουν ρόλο οι συγχυτικοί παράγοντες και η ποιότητα κάθε μελέτης. Είναι αναγκαίο να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν έμμεσα ή άμεσα το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.

Επιπροσθέτως, αξίζει να αναφερθεί πως όλες οι μελέτες που εντάχθηκαν στην μετα-ανάλυση είναι μελέτες παρατήρησης, οι οποίες συχνά διέπονται από μεροληψία και είναι χαμηλότερης ακρίβειας σε σχέση με άλλα ήδη ερευνών όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί πιο εύκολα η τυφλοποίηση, η τυχαιοποίηση και η εξαγωγή συμπερασμάτων που δεν θα επηρεάζονται από εξωγενείς παράγοντες.

Τέλος, υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο θέμα, σε μεγαλύτερα δείγματα και σε διαφορετικές τοποθεσίες, ώστε να διερευνηθεί περισσότερο η επίδραση του διαβήτη τύπου 1 στη γνωστική λειτουργία των παιδιών και των εφήβων. Η παρούσα μετα-ανάλυση δείχνει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, που όμως πρέπει να διερευνηθούν περισσότερο.

Συζήτηση

Συγκριτικά με άλλες μετα-αναλύσεις στο πεδίο, η παρούσα μετα-ανάλυση μελέτησε περισσότερες εκβάσεις, αναζήτησε άρθρα σε περισσότερες βάσεις δεδομένων, συμπεριέλαβε γκρίζα βιβλιογραφία και διεύρυνε το χρονικό εύρος αναζήτησης. Στον αλγόριθμο αναζήτησης επιλέχθηκαν λέξεις κλειδιά οι οποίες αντλήθηκαν από τον ορισμό της Αμερικανικής Ψυχολογικής Εταιρείας και διασφαλίστηκε πως δεν θα αποκλειστούν μελέτες από την αναζήτηση. Στην τελική ανάλυση συμμετείχαν 52 μελέτες, ένας αρκετά μεγάλος αριθμός που δεν έχει σημειωθεί σε άλλες μετα-αναλύσεις οι οποίες να μελετούν γνωστική λειτουργία σε ανήλικο πληθυσμό με διαβήτη τύπου 1.

Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις εκβάσεις της ευφύιας, της λειτουργικής μνήμης και της γλώσσας. Στις υπόλοιπες εκβάσεις που αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις επιδόσεις μεταξύ των δύο ομάδων. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αυτά χρίζουν περεταίρω διερεύνησης, κάτι που υποδεικνύει και το διάστημα πρόβλεψης.

Είναι πολύ πιθανό η ανάπτυξη της τεχνολογίας, όπως οι αντλίες αυτόματης έγχυσης ινσουλίνης, να συμβάλλουν στα στατιστικά μη σημαντικά αποτελέσματα που αναμένουμε. Πλέον υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση και περισσότερη ενημέρωση γύρω από τον διαβήτη, κάτι που θα μπορούσε να έχει αποτέλεσμα κι αυτό με τη σειρά του στο πόσο επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία των παιδιών.

Η πρόταση της παρούσας μελέτης είναι η συνέχιση της διερεύνησης του θέματος του διαβήτη τύπου 1 και της επίδρασης του στους δείκτες ευφύιας και λοιπών γνωστικών λειτουργιών έως ότου το συμπέρασμα είναι περισσότερο ξεκάθαρο.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. American Diabetes Association. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement 1), S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-s062>.
2. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2019). Type 1 Diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5).
3. Dabelea, D., Rewers, A., Stafford, J. M., Standiford, D. A., Lawrence, J. M., Saydah, S., Imperatore, G., D’Agostino, R. B., Mayer-Davis, E. J., & Pihoker, C. (2014). Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *PEDIATRICS*, 133(4), e938–e945. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2795>.
4. Thomas, N. J., Jones, S. E., Weedon, M. N., Shields, B. M., Oram, R. A., & Hattersley, A. T. (2018). Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(2), 122–129. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30362-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5).
5. Rewers, M., & Ludvigsson, J. (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2340–2348. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30507-4).
6. Ferrara, C. T., Geyer, S. M., Liu, Y.-F., Evans-Molina, C., Libman, I. M., Besser, R., Becker, D. J., Rodriguez, H., Moran, A., Gitelman, S. E., Redondo, M. J., & Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. (2017). Excess BMI in Childhood: A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development? *Diabetes Care*, 40(5), 698–701. <https://doi.org/10.2337/dc16-2331>.
7. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E. A., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
8. *APA Dictionary of Psychology*. (n.d.). <https://dictionary.apa.org/cognitive-functioning>
9. Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
10. Abo-El-Asrar, M., Andrawes, N. G., Rabie, M. A., El-Gabry, D. A., Khalifa, A., El-Sherif, M., & Aziz, K. A. (2016). Cognitive functions in children and adolescents with early-onset diabetes mellitus in Egypt. *Applied Neuropsychology. Child*, 7(1), 21–30. <https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1224186>.
11. Anderson, V., Anderson, D., & Anderson, P. (2006). Comparing attentional skills in children with acquired and developmental central nervous system disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(04). <https://doi.org/10.1017/s135561770606067x>.
12. Aye, T., Reiss, A. L., Kesler, S., Hoang, S., Drobny, J., Park, Y., Schleifer, K., Baumgartner, H., Wilson, D. M., & Buckingham, B. A. (2011). The feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of Type 1 diabetes in young children. *Diabetes Care*, 34(7), 1458–1462. <https://doi.org/10.2337/dc10-2164>.
13. Bischoff, A. N., Reiersen, A. M., Buttlair, A., Al-Lozi, A., Doty, T., Marshall, B. A., & Hershey, T. (2015). Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram

- Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0282-1>.
14. Bjørngaas, M., Gimse, R., Vik, T., & Sand, T. (1997). Cognitive function in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatrica*, 86(2), 148–153. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08856.x>.
 15. Caruso, N. C., Radovanovic, B., Kennedy, J. D., Couper, J., Kohler, M., Kavanagh, P. S., Martin, A. J., & Lushington, K. (2014). Sleep, executive functioning and behaviour in children and adolescents with type 1 diabetes. *Sleep Medicine*, 15(12), 1490–1499. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.08.011>.
 16. Chen, H., Lee, Y., Huang, C., Lin, Y., & Li, S. (2021). Serum brain-derived neurotrophic factor and neurocognitive function in children with type 1 diabetes. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), 157–164. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.011>.
 17. Crawford, S. G., Kaplan, B. J., & Field, L. L. (2004). Absence of an association between Insulin-Dependent diabetes mellitus and developmental learning difficulties. *Hereditas*, 122(1), 73–78. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1995.00073.x>.
 18. Foland-Ross, L. C., Tong, G., Mauras, N., Cato, A., Aye, T., Tansey, M., White, N. H., Weinzimer, S. A., Englert, K., Shen, H., Mazaika, P. K., Reiss, A. L., Tsalikian, E., Tansey, M. J., Coffey, J., Cabbage, J., Salamat, S., Bisbee, R., Mauras, N., . . . Moran, A. (2020). Brain function differences in children with Type 1 diabetes: A functional MRI study of working memory. *Diabetes*, 69(8), 1770–1778. <https://doi.org/10.2337/db20-0123>.
 19. Foland-Ross, L. C., Buckingham, B., Mauras, N., Arbelaez, A. M., Tamborlane, W. V., Tsalikian, E., Cato, A., Tong, G., Englert, K., Mazaika, P. K., & Reiss, A. L. (2019). Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Medicine*, 16(12), e1002979. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002979>.
 20. Gallardo-Moreno, G. B., González-Garrido, A. A., Villaseñor-Cabrera, T., Alvarado-Rodríguez, F. J., Ruiz-Stovel, V. D., Jiménez-Maldonado, M. E., Contreras-Piña, N., & Gómez-Velázquez, F. R. (2020). Sustained attention in schoolchildren with type-1 diabetes. A quantitative EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 131(10), 2469–2478. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.013>.
 21. Giganti, F., Gavazzi, G., Righi, S., Rossi, A., Caprilli, S., Giovannelli, F., Toni, S., Rebai, M., & Viggiano, M. P. (2019). Priming effect in children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Child Neuropsychology/Neuropsychology, Development, and Cognition. Section C, Child Neuropsychology*, 26(1), 100–112. <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1617260>.
 22. Hannonen, R., Komulainen, J., Eklund, K., Tolvanen, A., Riikonen, R., & Ahonen, T. (2010). Verbal and academic skills in children with early-onset type 1 diabetes. *Developmental Medicine and Child Neurology/Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(7). <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03648.x>.
 23. Hannonen, R., Tupola, S., Ahonen, T., & Riikonen, R. (2003). Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine and Child Neurology/Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(04). <https://doi.org/10.1017/s0012162203000501>.
 24. Hannonen, R., Komulainen, J., Riikonen, R., Ahonen, T., Eklund, K., Tolvanen, A., Keskinen, P., & Nuuja, A. (2012). Academic skills in children with early-onset type 1 diabetes: the effects of diabetes-related risk factors. *Developmental Medicine and Child*

- Neurology/Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(5), 457–463.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04248.x> .
25. Semenkovich, K., Patel, P. P., Pollock, A. B., Beach, K. A., Nelson, S., Masterson, J. J., Hershey, T., & Arbeláez, A. M. (2015). Academic abilities and glycaemic control in children and young people with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 33(5), 668–673. <https://doi.org/10.1111/dme.12854> .
 26. Semenkovich, K., Bischoff, A., Doty, T., Nelson, S., Siller, A. F., Hershey, T., & Arbeláez, A. M. (2015). Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 17(7), 492–499. <https://doi.org/10.1111/pedi.12314> .
 27. He, J., Li, S., Liu, F., Zheng, H., Yan, X., Xie, Y., Li, X., Zhou, Z., & Zhu, X. (2018). Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, 10(12), 948–957. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12775> .
 28. He, J., Zhu, J., Xie, Y., Du, H., Li, S., Li, S., He, W., Li, X., Zhou, Z., & Zhu, X. (2020). Effects of diabetic ketoacidosis on executive function in children with Type 1 Diabetes: evidence from Wisconsin Card Sorting Test performance. *Psychosomatic Medicine*, 82(4), 359–365. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000797> .
 29. Hershey, T., Bhargava, N., Sadler, M., White, N. H., & Craft, S. (1999). Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care*, 22(8), 1318–1324. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1318> .
 30. Hershey, T., Lillie, R., Sadler, M., & White, N. H. (2003). Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: A retrospective study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 740–750. <https://doi.org/10.1017/s1355617703950077> .
 31. Hershey, T., Lillie, R., Sadler, M., & White, N. H. (2003). Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: A retrospective study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 740–750. <https://doi.org/10.1017/s1355617703950077> .
 32. Holmes, C. S., Dunlap, W. P., Chen, R. S., & Cornwell, J. M. (1992). Gender differences in the learning status of diabetic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60(5), 698–704. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.60.5.698> .
 33. Jyothi, K., Susheela, S., Kodali, V., Balakrishnan, S., & Sessaiah, V. (1993). Poor cognitive task performance of insulin-dependent diabetic children (6–12 years) in India. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 20(3), 209–213. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(93\)90080-o](https://doi.org/10.1016/0168-8227(93)90080-o) .
 34. Kar, Ş., Er, E., Ata, A., İnal-Kaleli, İ., Özcan, T., Köse, S., Özbaran, B., Demir, G., Özen, S., Darcan, Ş., & Gökşen, D. (2023). Effect of metabolic control on cognitive functions in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism/Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 36(7), 636–642. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0027> .
 35. Kaufman, F. R., Epport, K., Engilman, R., & Halvorson, M. (1999). Neurocognitive Functioning in Children Diagnosed with Diabetes Before Age 10 Years. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 13(1), 31–38. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(98\)00029-4](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(98)00029-4) .

36. Kaufmann, L., Pixner, S., Starke, M., Zotter, S., Köhle, J., Meraner, D., ... & Hofer, S. (2012). Neurocognition and brain structure in pediatric patients with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Neuroradiology*, 1(01), 025-035.
37. Kirchhoff, B. A., Jundt, D. K., Doty, T., & Hershey, T. (2016). A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 18(6), 443–449. <https://doi.org/10.1111/pedi.12414>.
38. Lin, A., Northam, E. A., Werther, G. A., & Cameron, F. J. (2014). Risk factors for decline in IQ in youth with Type 1 diabetes over the 12 years from Diagnosis/Illness Onset. *Diabetes Care*, 38(2), 236–242. <https://doi.org/10.2337/dc14-1385>.
39. Liu, K., Huang, X., Cui, S., Ye, X., Zhou, Y., Song, J., Liu, X., Fu, Y., Shan, X., Yan, Z., & Lin, X. (2019). Voxel-based morphometry reveals regional reductions of gray matter volume in school-aged children with short-term type 1 diabetes mellitus. *NeuroReport/Neuroreport*, 30(7), 516–521. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001238>.
40. Liu, K., Huang, X., Cui, S., Ye, X., Zhou, Y., Song, J., Liu, X., Fu, Y., Shan, X., Yan, Z., & Lin, X. (2019). Voxel-based morphometry reveals regional reductions of gray matter volume in school-aged children with short-term type 1 diabetes mellitus. *NeuroReport/Neuroreport*, 30(7), 516–521. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001238>.
41. Łuczyński, W., Łazarczyk, I., Szlachcikowska, I., Kiernożek, Ż., Kaczmarek, A., Szylaj, O., Szadkowska, A., Jarosz-Chobot, P., Głowińska-Olszewska, B., & Bossowski, A. (2019). The Empowerment of Adolescents with Type 1 Diabetes Is Associated with Their Executive Functions. *BioMed Research International*, 2019, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/5184682>.
42. Mauras, N., Buckingham, B., White, N. H., Tsalikian, E., Weinzimer, S. A., Jo, B., Cato, A., Fox, L. A., Aye, T., Arbelaez, A. M., Hershey, T., Tansey, M., Tamborlane, W., Foland-Ross, L. C., Shen, H., Englert, K., Mazaika, P., Marzelli, M., & Reiss, A. L. (2021). Impact of Type 1 diabetes in the developing brain in children: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 44(4), 983–992. <https://doi.org/10.2337/dc20-2125>.
43. Mazaika, P. K., Marzelli, M., Tong, G., Foland-Ross, L. C., Buckingham, B. A., Aye, T., & Reiss, A. L. (2020). Functional near-infrared spectroscopy detects increased activation of the brain frontal-parietal network in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 21(3), 515–523. <https://doi.org/10.1111/pedi.12992>.
44. Northam, E. A., Anderson, P. J., Jacobs, R., Hughes, M., Warne, G. L., & Werther, G. A. (2001). Neuropsychological profiles of children with Type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care*, 24(9), 1541–1546. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1541>.
45. Ohmann, S., Popow, C., Rami, B., König, M., Blaas, S., Fliri, C., & Schober, E. (2009). Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychological Medicine*, 40(1), 95–103. <https://doi.org/10.1017/s0033291709005777>.
46. Patiño-Fernández, A. M., Delamater, A. M., Applegate, E. B., Brady, E., Eidson, M., Nemery, R., Gonzalez-Mendoza, L., & Richton, S. (2010). Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 11(6), 424–430. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00618.x>.

47. Perantie, D. C., Lim, A., Wu, J., Weaver, P., Warren, S. L., Sadler, M., White, N. H., & Hershey, T. (2008). Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 9(2), 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x>.
48. Pourabbasi, A., Tehrani-Doost, M., Qavam, S. E., Farzami, J., & Larijani, B. (2017). Evaluation of cognitive functions in Iranian children and adolescents with diabetes mellitus. *Acta Medica Iranica*, 381-388.
49. Rovet, J. F., Ehrlich, R. M., & Hoppe, M. (1987). Intellectual deficits associated with early onset of Insulin-Dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care*, 10(4), 510–515. <https://doi.org/10.2337/diacare.10.4.510>.
50. Rovet, J. F., Ehrlich, R. M., & Czuchta, D. (1990). Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *Journal of Pediatric Psychology*, 15(6), 775–788. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/15.6.775>.
51. Rovet, J., & Alvarez, M. (1997). Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 20(5), 803–810. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.5.803>.
52. Ryan, C., Vega, A., Longstreet, C., & Drash, A. (1984). Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52(3), 335.
53. Salah, N. Y., Taha, S. I., Hassan, S., Abdeen, M. S. E., Hashim, M. A., & Mahmoud, R. (2022). Metabolism and memory: α -synuclein level in children with obesity and children with type 1 diabetes; relation to glucotoxicity, lipotoxicity and executive functions. *International Journal of Obesity*, 46(11), 2040–2049. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01222-z>.
54. Shehata, G., & Eltayeb, A. (2009). Cognitive Function and Event-Related Potentials in children with Type 1 diabetes mellitus. *Journal of Child Neurology*, 25(4), 469–474. <https://doi.org/10.1177/0883073809341667>.
55. Shinosaki, J. S., Rossini, J. C., Jorge, M. L. P., Macedo, L. B., & Tannús, P. J. (2017). Type 1 diabetes, cognition and the neurologist: Exploring Go/No-Go and Maze tasks in the search for a practical screening tool. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 60(1), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.02.002>.
56. Song, J., Cui, S., Chen, Y., Ye, X., Huang, X., Su, H., Zhou, Y., Liu, X., Chen, W., Shan, X., Yan, Z., & Liu, K. (2020). Disrupted regional cerebral Blood flow in Children with Newly-Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: An Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging study. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00572>.
57. Tolu-Kendir, O., Kiriş, N., Temiz, F., Gürbüz, F., Onenli-Mungan, N., Topaloğlu, A. K., & Yüksel, B. (2012). Relationship between metabolic control and neurocognitive functions in children diagnosed with type I diabetes mellitus before and after 5 years of age. *The Turkish journal of pediatrics*, 54(4), 352-361.
58. Troncone, A., Chianese, A., Zanfardino, A., Cascella, C., Confetto, S., Perrone, L., & Iafusco, D. (2017). Nonverbal intelligence and scholastic performance in children with type 1 diabetes. *Journal of Health Psychology*, 24(2), 229–239. <https://doi.org/10.1177/1359105317715093>.
59. Vitvarová, T., Neumann, D., Šimáková, R., & Kremláček, J. (2018). Neurophysiological Evidence for a Compensatory Activity during a Simple Oddball Task in Adolescents with

Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–9.
<https://doi.org/10.1155/2018/8105407> .

60. Tzischinsky, O., Tenenbaum-Rakover, Y., Shapira, S., Rabin, L., Hess, O., & Haimov, I. (2019). Sleep quality, quality of life, and cognitive performance among adolescents with type 1 diabetes. *Sleep Medicine*, 64, S394.
61. Weinzimer, S. (2019, February). BRAIN AND COGNITIVE CONSEQUENCES OF TYPE 1 DIABETES (T1D)-THE DIRECNET PROJECT. In *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS* (Vol. 21, pp. A3-A4). 140 HUGUENOT STREET, 3RD FL, NEW ROCHELLE, NY 10801 USA: MARY ANN LIEBERT, INC.
62. Hedges, L. V. (1992). Meta-analysis. *Journal of Educational Statistics*, 17(4), 279–296.
63. R package **meta** is a user-friendly general package providing standard methods for meta-analysis and supporting Schwarzer et al. (2015), <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-21416-0>.
64. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L (2008): Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61, 991–6.
65. Sterne JAC & Egger M (2001): Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 1046–55.
66. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L (2005): The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58:882–93.
67. Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G (2012): A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Systematic Reviews*, 1, 34.
68. Higgins JPT, Thompson SG, Spiegelhalter DJ (2009): A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*, 172, 137–59.
69. Dhatriya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 40.
- Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–634.
70. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557–560.
71. Turner, H. M. I., & Bernard, R. M. (2006). Calculating and synthesizing effect sizes. *Contemporary Issues in Communication Science and Disorders*, 33(Spring), 42–55.
https://doi.org/10.1044/cicsd_33_s_42
72. Faraone, S. V. (2008). Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. *Pharmacy and Therapeutics*, 33(12), 700.
73. Sterne, J. A., Egger, M., & Smith, G. D. (2001). Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *Bmj*, 323(7304), 101–105.
74. Paez, A. (2017). Gray literature: An important resource in systematic reviews. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 10(3), 233–240. <https://doi.org/10.1111/jebm.12266>.
75. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018 Nov;9(6):1342–1353. doi: 10.1111/jdi.12840. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29573221; PMCID: PMC6215942.
76. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 1892–1897.

77. Duke, D. C., & Harris, M. A. (2014b). Executive Function, Adherence, and Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes: a Literature Review. *Current Diabetes Report*, 14(10). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0532-y>.
78. Ryan, C., Longstreet, C., & Morrow, L. (1985). The effects of diabetes mellitus on the school attendance and school achievement of adolescents. *Child Care Health and Development/Child, Care, Health and Development*, 11(4), 229–240. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.1985.tb00466.x>.
79. Harrison, F. (2011). Getting started with meta-analysis. *Methods in Ecology and Evolution*, 2(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.2041-210x.2010.00056.x>.
80. Puljak, L., Ramic, I., Naharro, C. A., Brezova, J., Lin, Y. C., Surdila, A. A., ... & Salvado, M. S. (2020). Cochrane risk of bias tool was used inadequately in the majority of non-Cochrane systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*, 123, 114–119.
81. Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., ... & Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *bmj*, 355.
82. Nour, Monica & Chen, Juliana & Allman-Farinelli, Margaret. (2016). Efficacy and External Validity of Electronic and Mobile Phone-Based Interventions Promoting Vegetable Intake in Young Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 18. e58. 10.2196/jmir.5082.
83. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
84. Thompson, S. G. (1994). Systematic Review: Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ. British Medical Journal*, 309(6965), 1351–1355. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6965.1351>.
85. Higgins, J. P. (2008). Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *International journal of epidemiology*, 37(5), 1158–1160.
86. Baker, W. L., Michael White, C., Cappelleri, J. C., Kluger, J., Coleman, C. I., & From the Health Outcomes, Policy, and Economics (HOPE) Collaborative Group. (2009). Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *International journal of clinical practice*, 63(10), 1426–1434.
87. Borenstein, M., & Higgins, J. P. (2013). Meta-analysis and subgroups. *Prevention science*, 14, 134–143.
88. Haidich, A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29.
89. Plotnick, L. P., Clark, L. M., Brancati, F. L., & Erlinger, T. (2003). Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Clinical Diabetology*, 4(3), 245–252.
90. Higgins J P T, Altman D G, Gãtzsche P C, Jãñni P, Moher D, Oxman A D et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ* 2011; 343 :d5928 doi:10.1136/bmj.d5928
91. R Core Team (2022). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
92. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Παράρτημα

Π1. Χαρακτηριστικά μελετών – Χώρα διεξαγωγής, τύπος, είδος τεστ γνωστικής λειτουργίας

Study	Country	Study type	Performance
Abo-el-Asrar ¹⁰	Egypt	Cross-sectional	WISC-III Arabic version: FSIQ, PIQ, VIQ WCST: Executive function BVRT [obtained correct score]: Visual memory
Aderson ¹¹	Australia	Cross-sectional	WISC-III: FSIQ CPT: COM [commission errors] - Impulsivity RT [RT] - Processing speed SDRT - Attention [sustained]
Aye ¹²	USA	Cross-sectional	WPPSI, WISC-IV: FSIQ
Biscoff ¹³	USA	Cross-sectional	WASI: VIQ WJ-III: PIQ DS: Working memory
Bjorgaas ¹⁴	Norway	Case-control	WISC-R: VIQ, PIQ Rey 1: verbal memory Visual memory [immediate]: Visual memory Correct responses: Attention Finger tapping [dominant hand]: Psychomotor speed

Caruso ¹⁵	Australia	Cross-sectional	BRIEF: Executive function, Working memory
Chen ¹⁶	Taiwan	Cross-sectional	WISC-IV: FSIQ, VIQ, PIQ, Processing speed, Working memory
Crawford ¹⁷	Canada	Cross-sectional	WISC-R, WAIS-R: VIQ, PIQ, FSIQ Woodcock Johnson psychoeducational battery: Language Bruininks Oseretsky test of motor proficiency: Psychomotor speed
Foland-Ross ¹⁸	USA	Longitudinal	WISC-IV: FSIQ, Working memory WJ-III: PIQ BRIEF: Executive function
Foland-Ross ¹⁹	USA	Cross-sectional	<u>GNG</u> : Reaction Time [RT]: Processing speed Commission errors: Impulsivity BASC-2: Attention BRIEF: Executive function
Gallardo-Moreno ²⁰	Mexico	Cross-sectional	WISC-IV: FSIQ, Working memory BANFE-2: Verbal memory, Visual memory GNG (RT): Attention
Giganti ²¹	Italy	Cross-sectional	yes-no recognition task: Visual memory

Hannonen ²²	Finland	Cross-sectional	WISC-III: VIQ, PIQ, FSIQ
			WISC-R: VIQ, PIQ, FSIQ)
			NEPSY:
			Auditory attention: Attention
			Tower: Executive function
			Language [phonological-comprehension-speed naming-verbal fluency]
			Fingertip tapping: Psychomotor speed
			Picture recognition: Visual memory
Hannonen ²³	Finland	Case-control	Memory for names: Verbal memory
Hannonen ²⁴	Finland	Cross-sectional	WISC-III: VIQ, PIQ, FSIQ
He ²⁷	China	Cross-sectional	WISC-RC & WAIS-RC: FSIQ, PIQ, VIQ WMS-RC: Verbal memory, Visual memory
He ²⁸	China	Cross-sectional	WISC-RC & WAIS-RC: PIQ, VIQ, FSIQ

Hershey ²⁹	USA	Longitudinal	DMS: Visual memory Word recognition task: Verbal memory Spatial and object memory task [object recall]: Spatial memory Response inhibition [RT/inhibition] - Psychomotor speed Response inhibition [accuracy task/inhibition] - Executive function
Hershey ³⁰	USA	Longitudinal	SDR long-delay error: Spatial memory CVLT-C long-delay free recall: Verbal memory DMSL average accuracy: Visual memory SRT average RT: Psychomotor speed Sustain average accuracy: Attention
Hershey ³¹	USA	Longitudinal	study 1: WISC-III study 2: Das-Naglieri Cognitive Assessment Systems Battery: VIQ, PIQ study 3: WJ-III: FSIQ, PIQ
Holmes ³²	USA	Cross-sectional	WISC-R: VIQ, PIQ, FSIQ

Jyothi ³³	India	Cross-sectional	Raven's colored progressive matrices: PIQ Digit span: working memory
Kar ³⁴	Turkey	Longitudinal	WISC-R: VIQ, PIQ, FSIQ
Kaufman ³⁵	USA	Longitudinal	WJ: Memory, Processing speed Finger tapping: Psychomotor speed Verbal Selective reminding measure: Attention
Kaufmann ³⁶	Austria	Cross-sectional	WISC-III (german edition) & WAIS-R: FSIQ, Spatial memory
Kirchoff ³⁷	USA	Longitudinal	WJ-III: PIQ SDR: Visual memory GNG task: Processing speed
Lin ³⁸	Australia	Longitudinal	WPPSI-R, WISC-R, WASI: FSIQ

Liu ³⁹	China	Cross-sectional	Chinese WISC, WISC-IV: FSIQ, VIQ, PIQ
Liu ⁴⁰	China	Cross-sectional	WISC-IV: FSIQ
Luczynski ⁴¹	Poland	Cross-sectional	BRIEF: executive function, working memory
Mauras ⁴²	USA	Longitudinal	WISC: FSIQ, PIQ, VIQ
Mazaika ⁴³	USA	Cross-sectional	GNG: Executive function
Northam ⁴⁴	Australia	Longitudinal	WISC-III: VIQ, PIQ, FSIQ Digit forward: Attention CNT [total time]: Processing speed Story recall: Verbal memory RCF: Visual memory COWAT [total words]: Executive function

Ohmann ⁴⁵	Austria	Cross-sectional	WISC-III: Digit span: Working memory Mazes: Executive function TMT-A: Psychomotor speed
Patino-Fernandez ⁴⁶	USA	Cross-sectional	DAS: FSIQ
Perantie ⁴⁷	USA	Cross-sectional	WJ-III: VIQ, PIQ Word Lists: Verbal memory Children's Memory Scale [Dot location]: Visual memory Spatial Delayed Response Test [SDR]: Spatial memory Speed Task: Processing speed GnG [inhibition]: Executive function
Pourabassi ⁴⁸	Iran	Cross-sectional	PRM [mean latency]: Visual memory RVP [mean latency]: Attention SST [total correct - stop and go trial]: Executive function Spatial Working Memory [total working errors]: Spatial memory

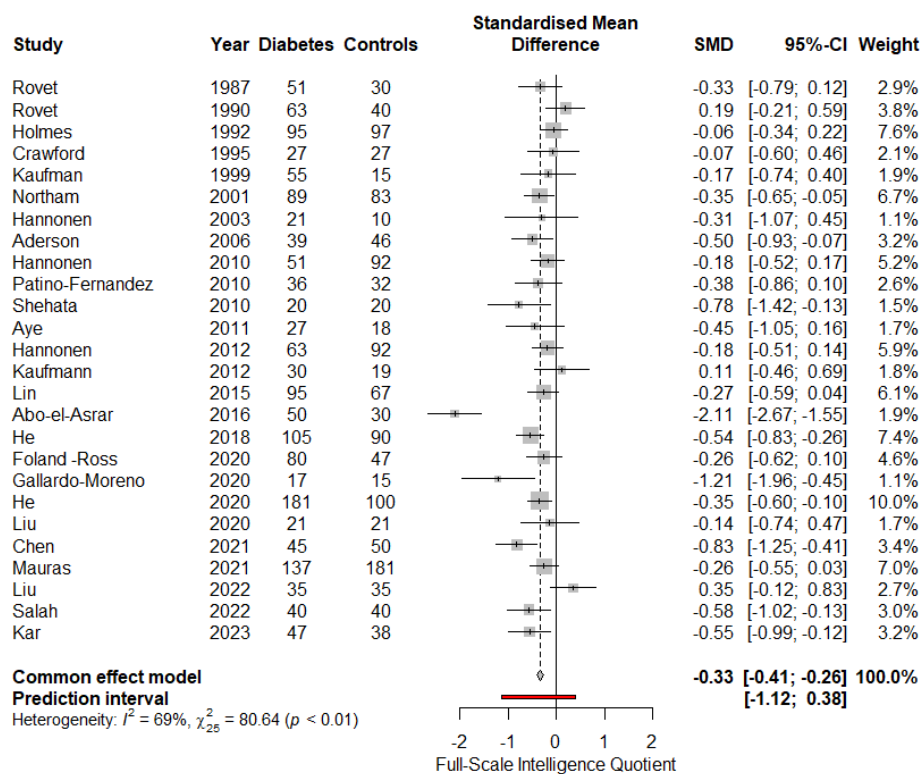
Rovet ⁴⁹	Canada	Cross-sectional	WISC-R: FSIQ, VIQ, PIQ PMA: Language Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration: Psychomotor speed
Rovet ⁵⁰	Canada	Longitudinal	WPPSI, WISC-R: VIQ, FSIQ, PIQ Working memory [Digit span] Verbal memory [Sentences] Griffiths: Psychomotor, Language
Rovet ⁵¹	Canada	Cross-sectional	WISC-R: FSIQ, PIQ, VIQ MMFFT: Attention
Ryan ⁵²	USA	Longitudinal	WISC/WAIS: VIQ Four-word short-term memory: Verbal memory Visual Reproduction Subtest: Visual memory Boston Embedded Figures test: PIQ

Salah ⁵³	Egypt	Cross-sectional	Stanford–Binet Intelligence Scale Total IQ: FSIQ BDEFS-CA: Executive function
Semenkovich ²⁵	USA	Cross-sectional	WJII/ Spatial Letter-Word identification Language WJ-III: IQ: scaled score: VIQ PIQ
Semenkovich ²⁶	USA	Longitudinal	<u>WJ-III:</u> General Spatial CMS: verbal memory [immediate] SDR: 2 dot - cue percent error: Spatial memory Speed: processing speed GnG (RT) - executive function

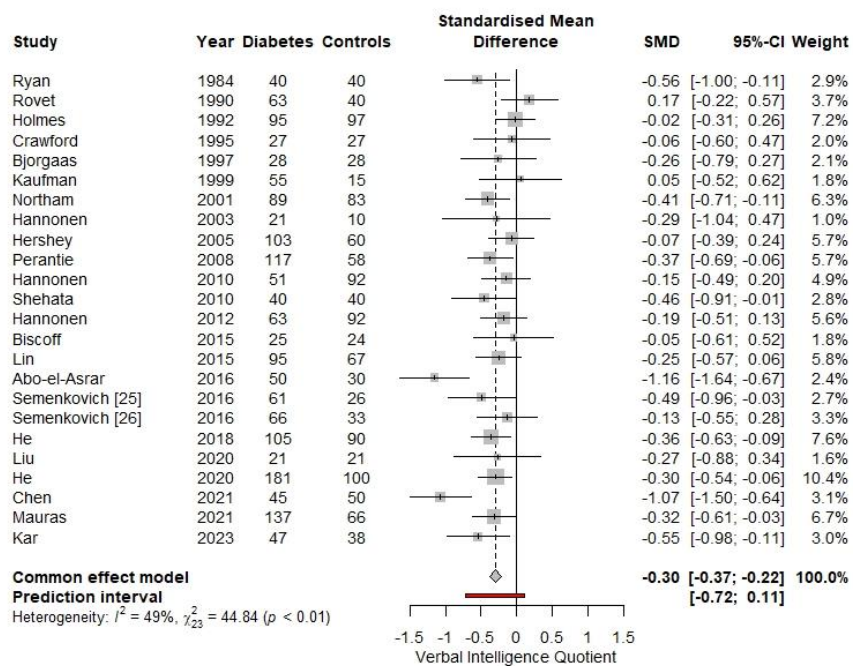
Shehata ⁵⁴	Egypt	Longitudinal	<u>Stanford-Binet test - V:</u> Total short-memory: Working memory Memory for sentences test: Verbal memory Bead memory test: Visual memory Intelligent quotient: FSIQ Vocabulary & comprehension: VIQ Verbal relations test: Language Abstract visual reasoning test: PIQ
Shinosaki ⁵⁵	Brazil	Cross-sectional	<u>Maze task [ET]: Executive function</u> <u>GNG task:</u> RT: Attention AA: Impulsivity
Song ⁵⁶	China	Cross-sectional	WISC-IV: FSIQ
Tolu-Kendir ⁵⁷	Turkey	Cross-sectional	VADS-B [Auditory verbal]: Working memory WISC-R: VIQ, PIQ, FSIQ ST/B1: Excecutive function BGT: Psychomotor speed

Troncone ⁵⁸	Italy	Cross-sectional	RCPM: PIQ		
Vitvarova ⁵⁹	Czech Republic	Cross-sectional	Electrophysiological function	P3b:	Executive
Tzinschinsky ⁶⁰	Israel	Cross-sectional	NA		
Weinzimer ⁶¹	USA	Longitudinal	NA		

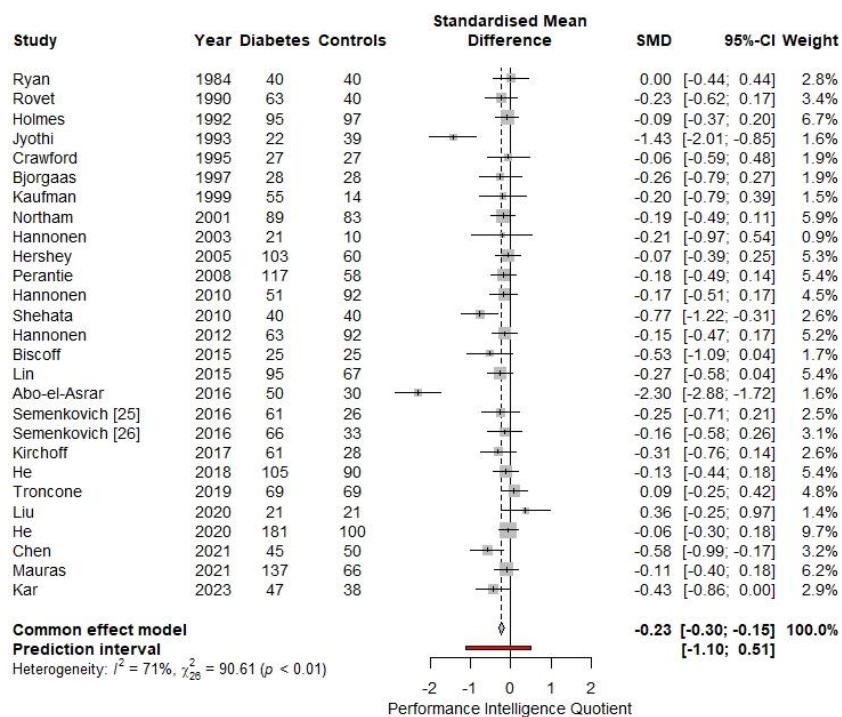
Ανάλυση ευαισθησίας - Δενδροδιαγράμματα



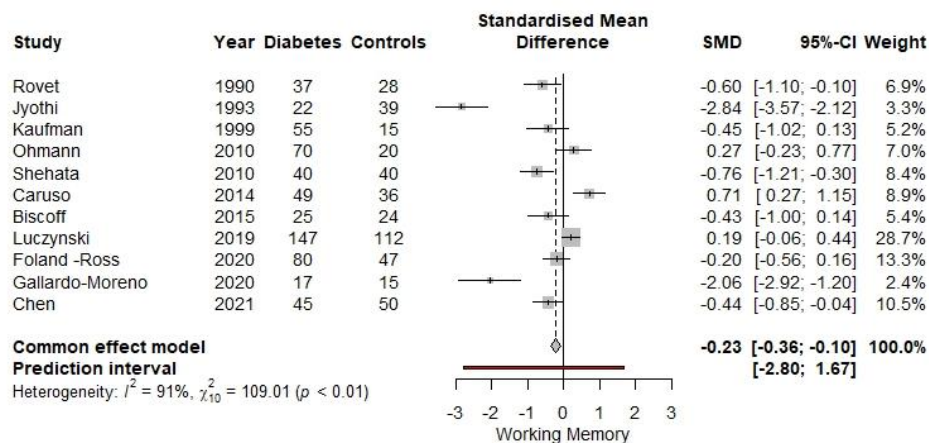
Δ1. Συνολική κλίμακα δείκτη ευφυΐας



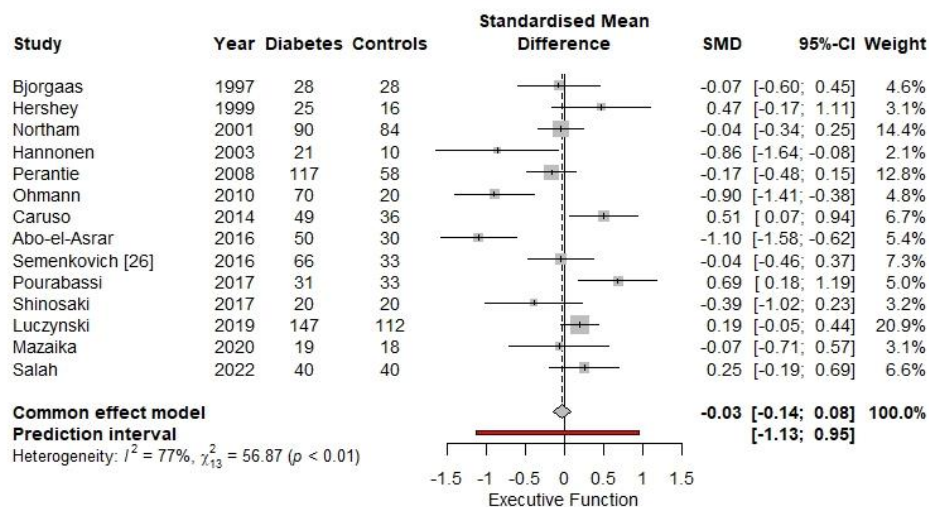
Δ2. Λεκτική ευφυΐα



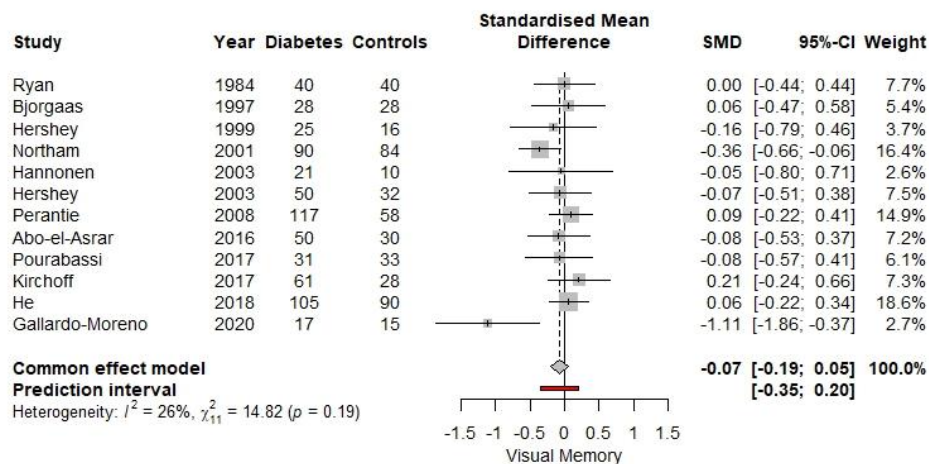
Δ3. Μη-λεκτική ευφύια



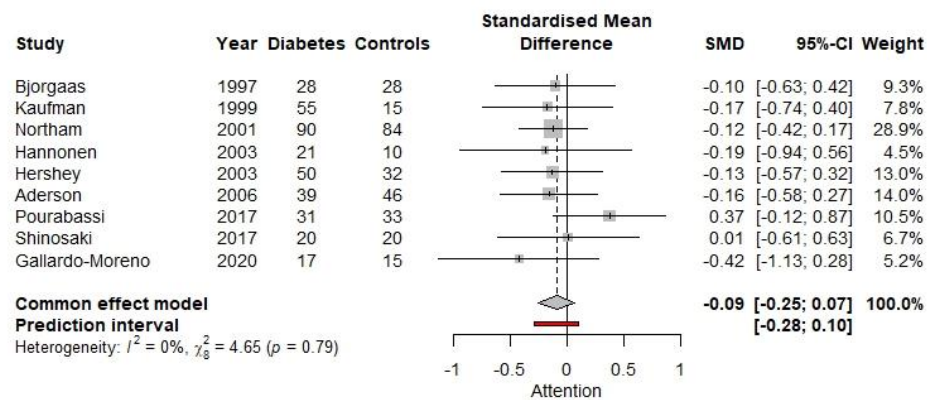
Δ4. Εργασιακή μνήμη



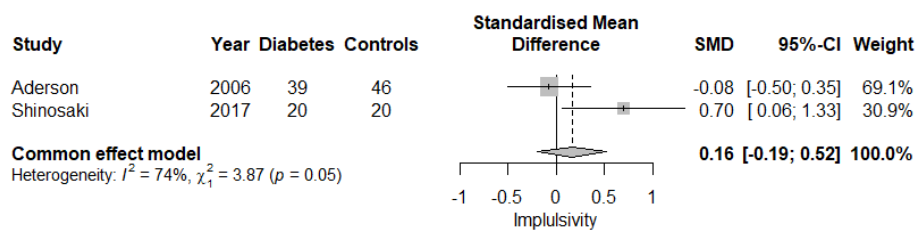
Δ5. Εκτελεστική λειτουργία



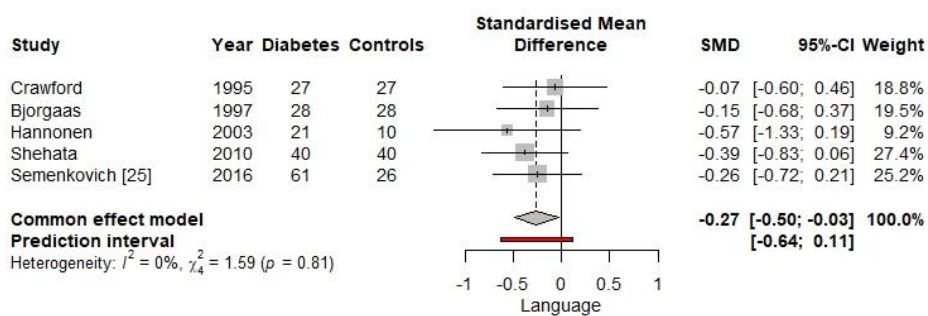
Δ6. Οπτική μνήμη



Δ7. Προσοχή

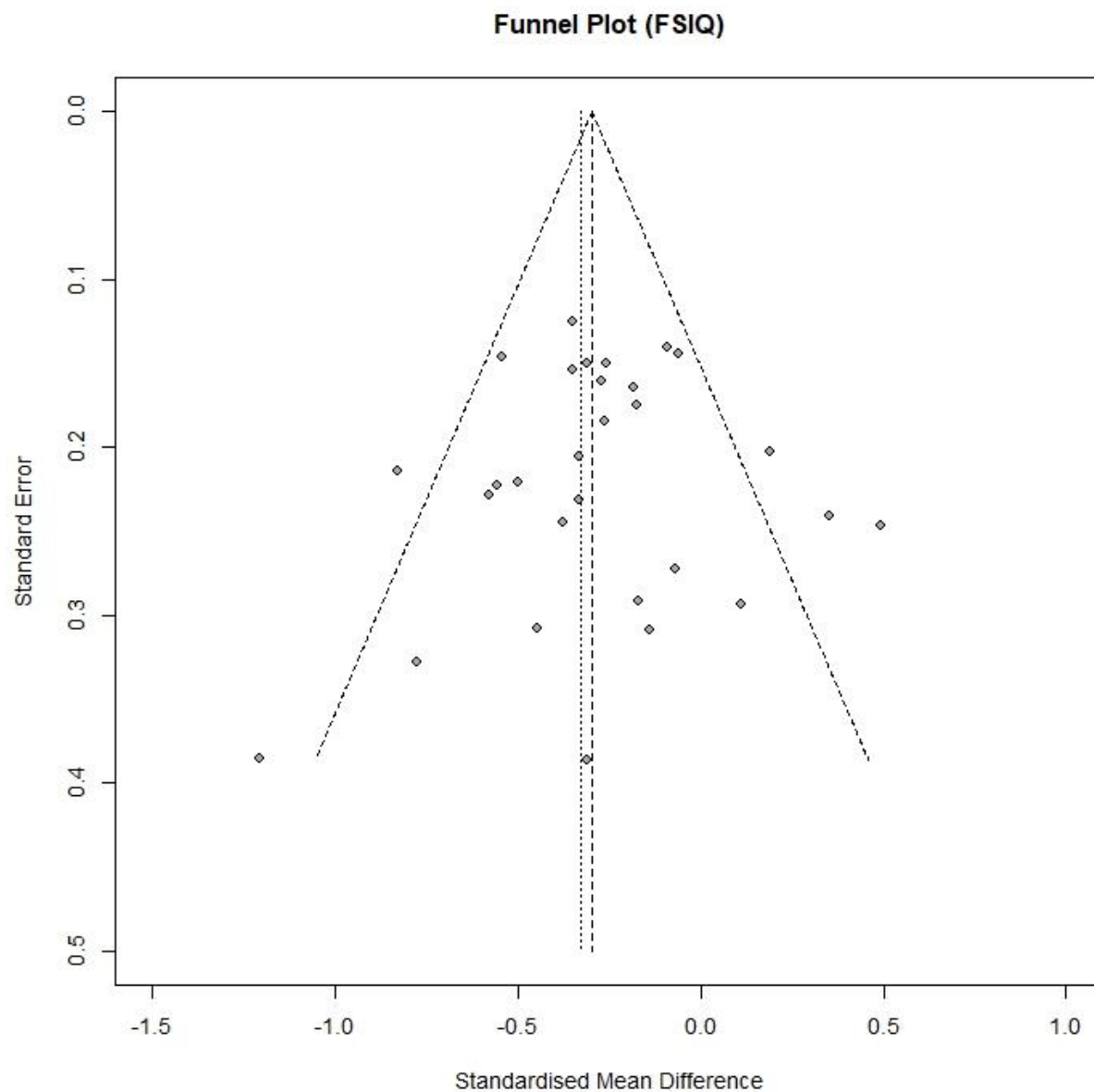


Δ8. Παρορμητικότητα

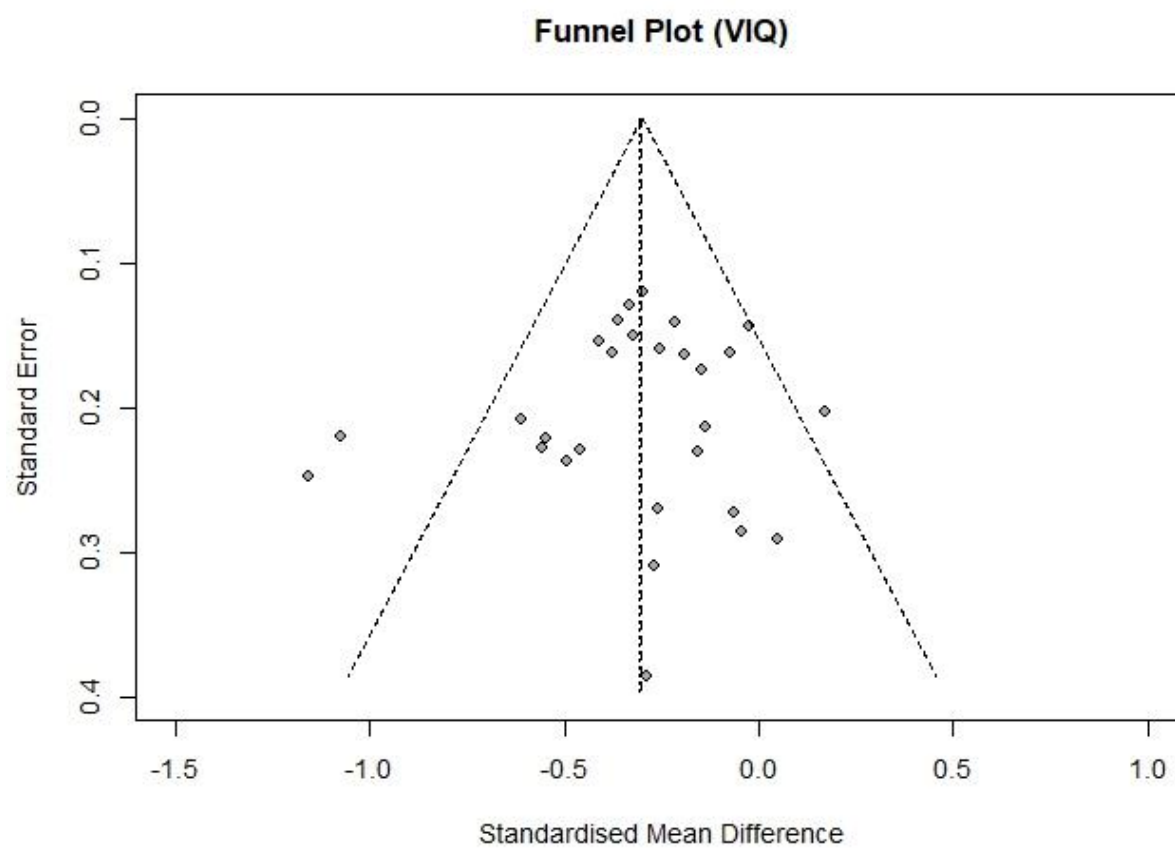


Δ9. Γλώσσα

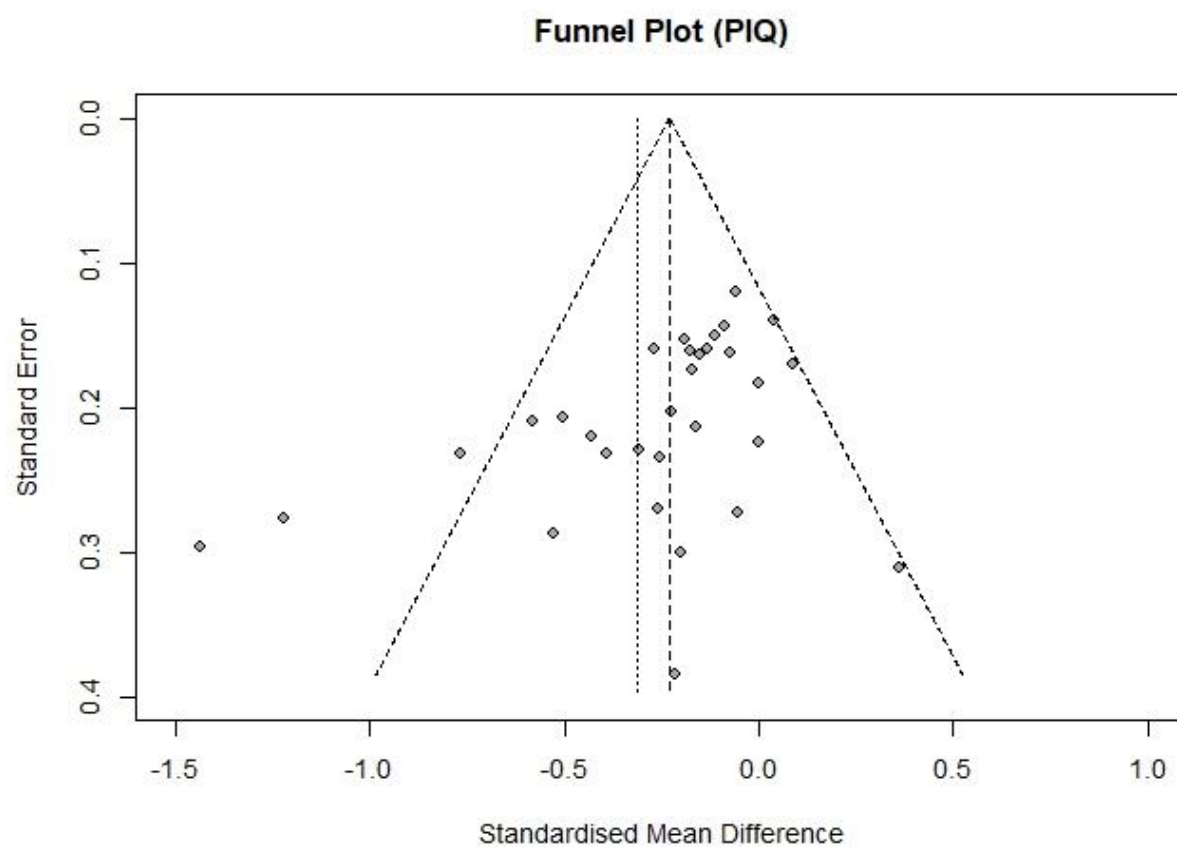
Funnel plots



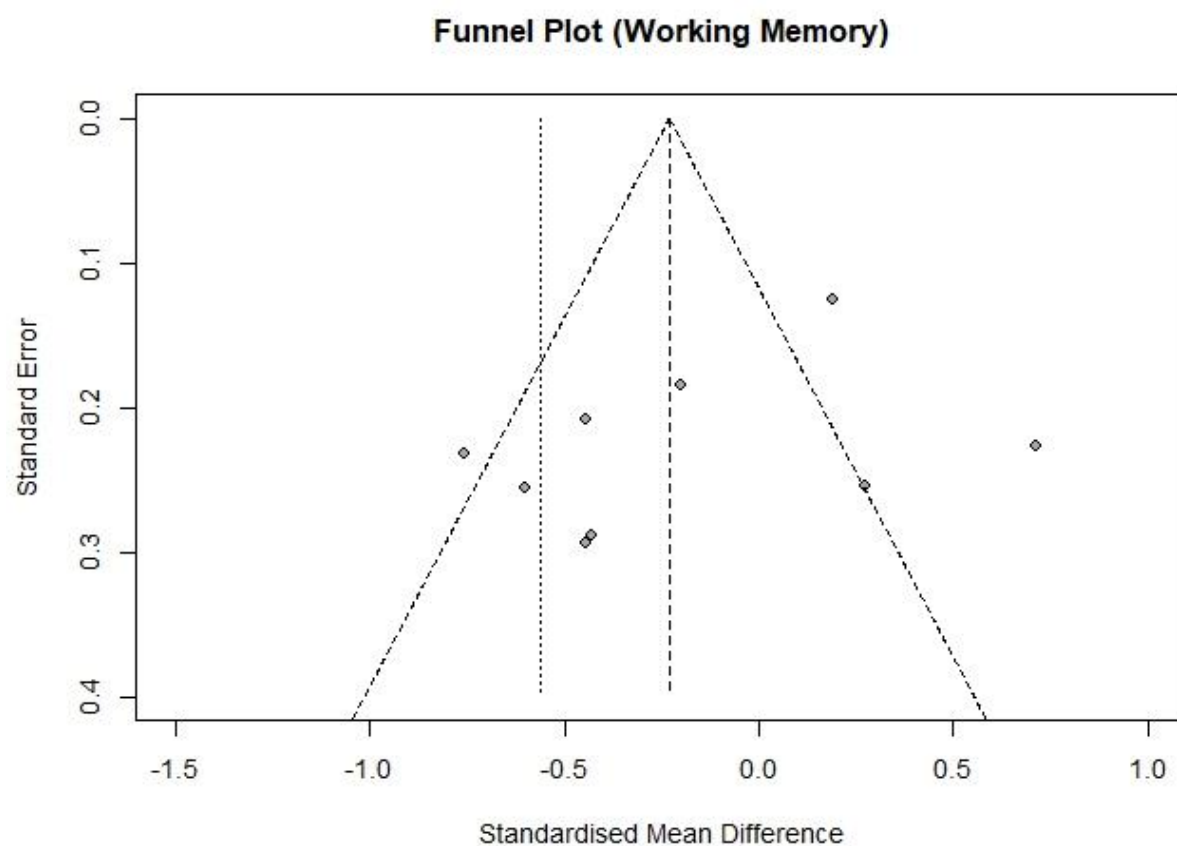
Δ10. Συνολική κλίμακα ευφύιας



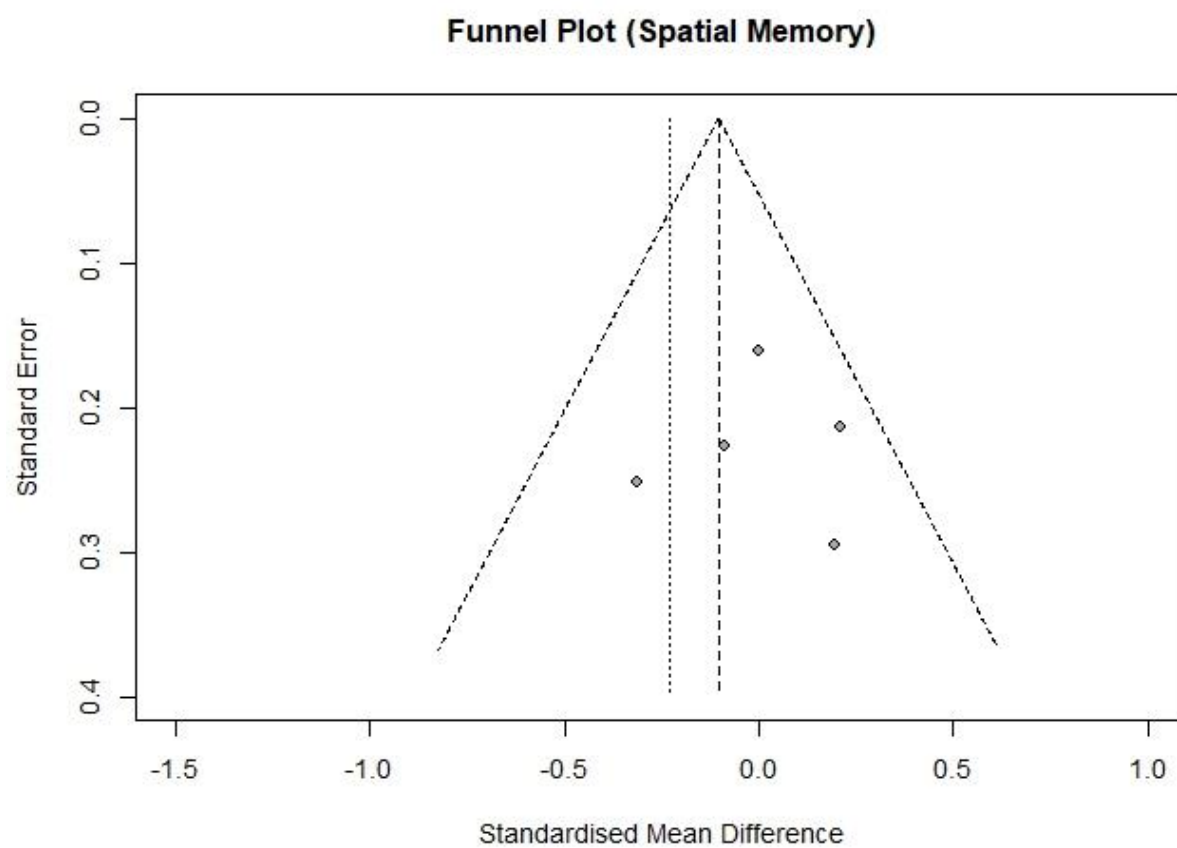
Δ11. Λεκτική ευφύια



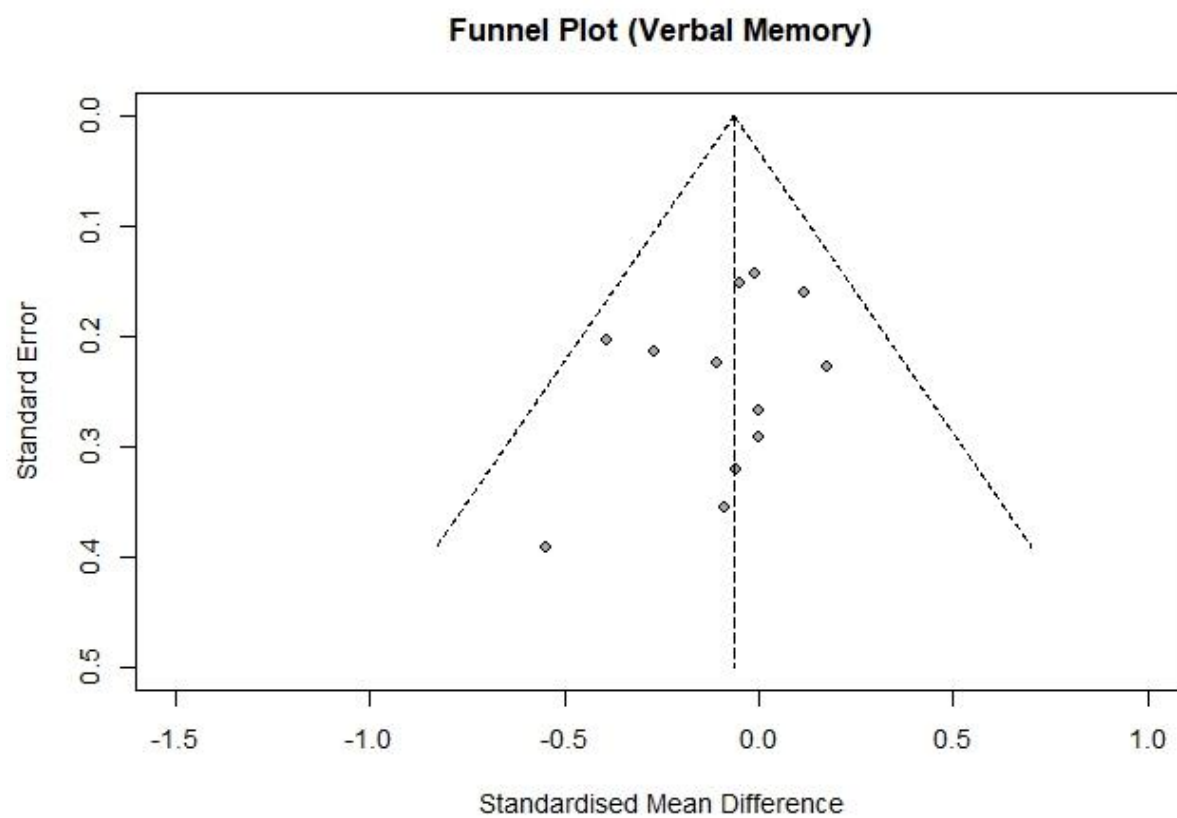
Δ12. Μη-λεκτική ευφροία



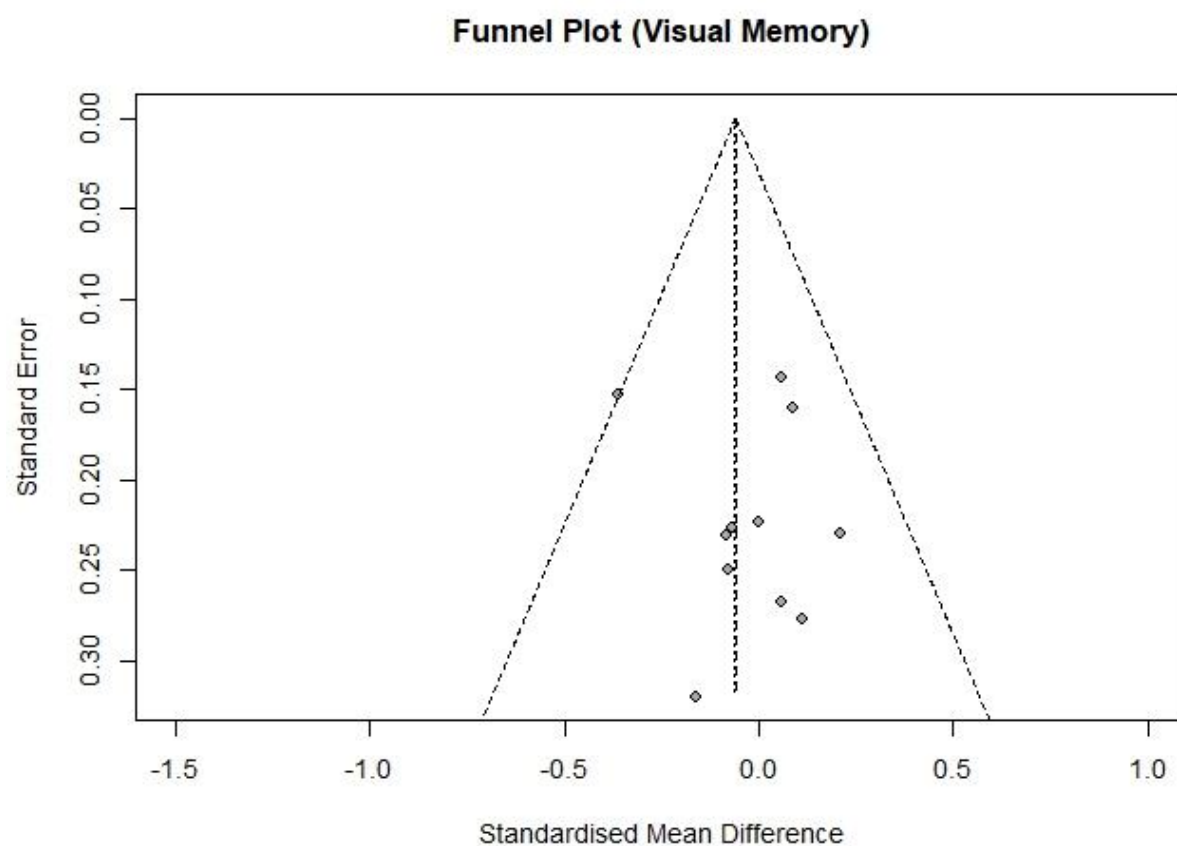
Δ13. Εργασιακή μνήμη



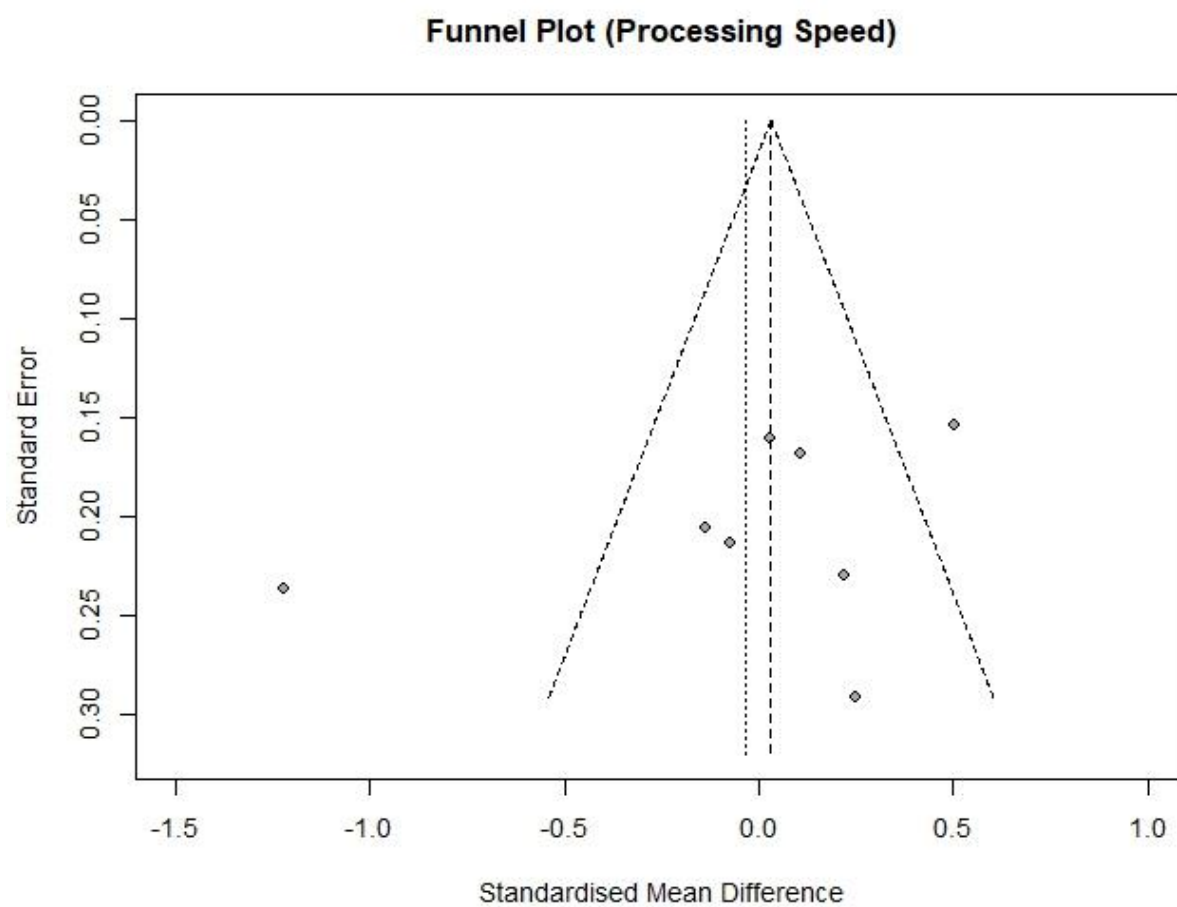
Δ14. Χωρική μνήμη



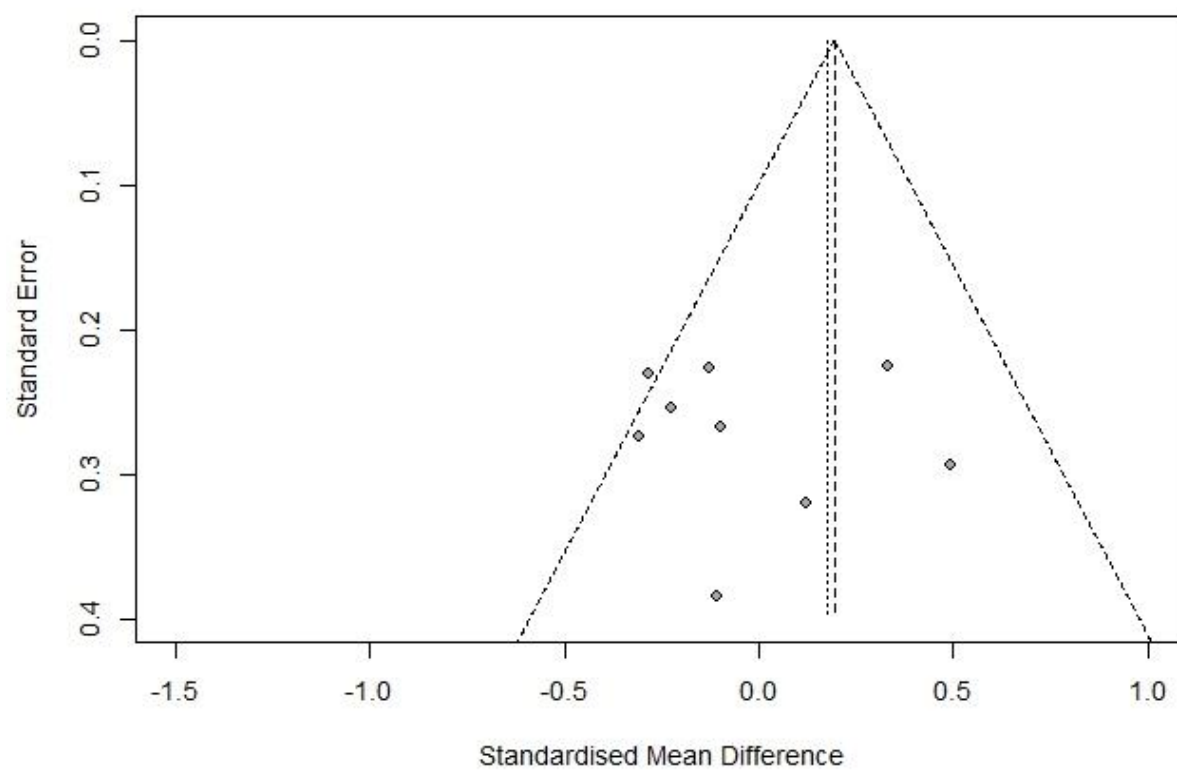
Δ15. Λεκτική μνήμη



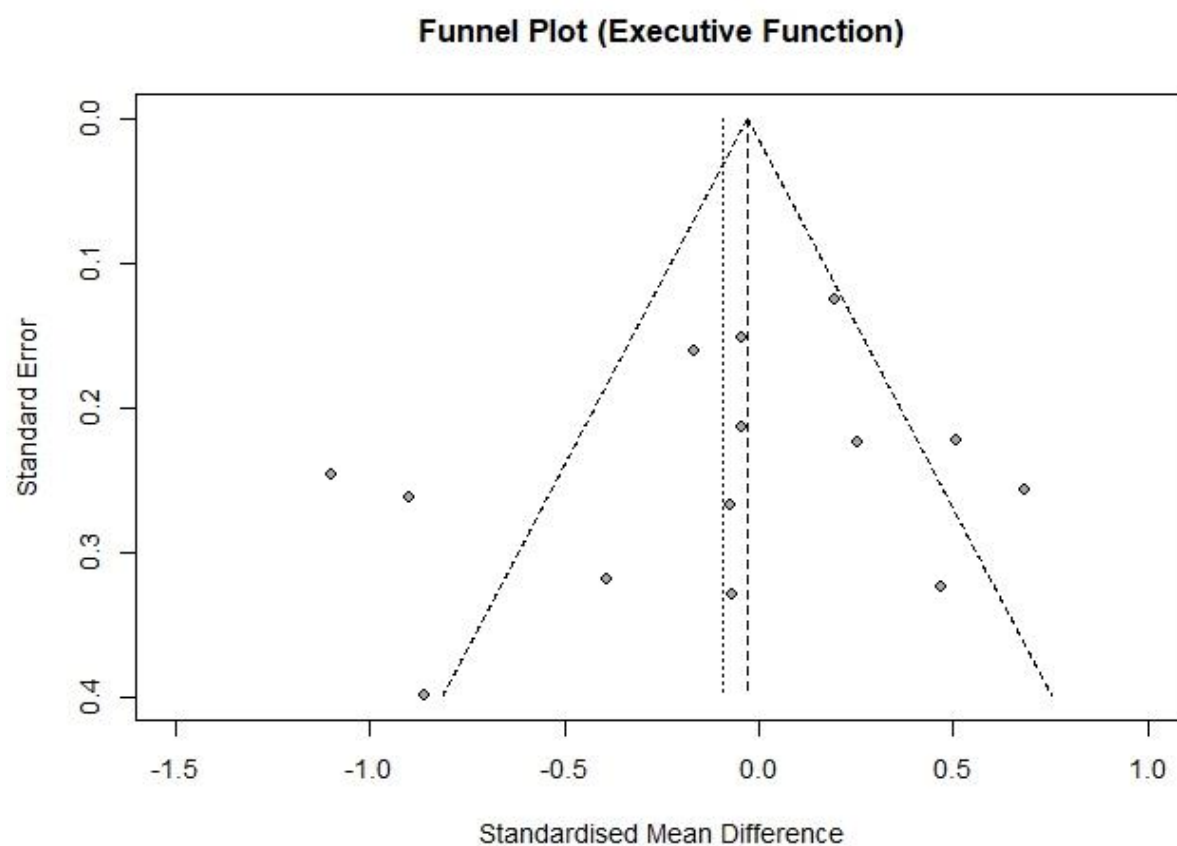
Δ16. Οπτική μνήμη



Δ17. Ταχύτητα επεξεργασίας



Δ18. Ψυχοκινητική ταχύτητα



Δ19. Εκτελεστική λειτουργία

