

El páncreas artificial

Pilar Isabel Beato Víbora

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

CONCEPTO DE PÁNCREAS ARTIFICIAL

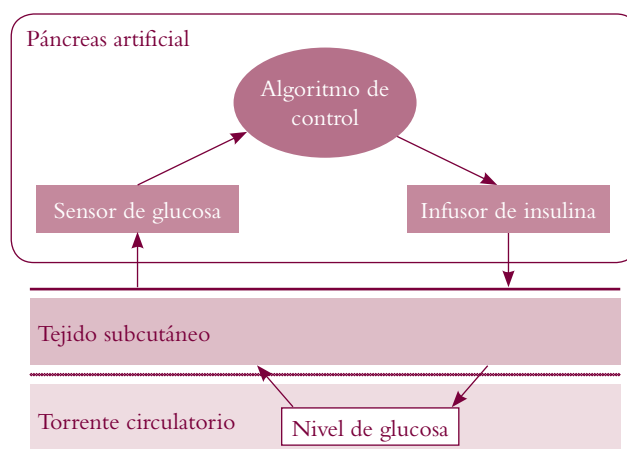
El control de la diabetes mellitus tipo 1 es complejo, ya que en la regulación de la glucemia intervienen múltiples factores, todos ellos muy variables en el tiempo. La mayoría de las personas con diabetes mellitus tipo 1 no logran alcanzar sus objetivos de control glucémico, pese a soportar una carga constante en su vida diaria, consistente en numerosas decisiones y acciones para mantener su glucemia en un rango óptimo. Además, el riesgo de hipoglucemia todavía representa la principal limitación para conseguir la normoglucemia. Puesto que la sustitución biológica de la función del páncreas endocrino está aún lejos, la mejor opción terapéutica en el horizonte es el páncreas artificial.

Se conoce como páncreas artificial, también llamado sistema de asa cerrada para el control de la glucemia o sistema de infusión automática de insulina, a aquel sistema electromecánico, no biológico, capaz de infundir insulina de forma automática y dependiente de la glucosa, emulando así la funcionalidad de la célula β pancreática, con el objetivo de mantener la glucemia en rangos normales y estables.

Los componentes de un sistema de asa cerrada son un infusor continuo de insulina o bomba de insulina, un sensor de glucosa y un algoritmo matemático de control, que determina la cantidad de insulina que debe administrar el infusor de insulina, en tiempo real y de forma continua, en función de los valores de glucosa detectados por el sensor (figura 1). El páncreas artificial, por tanto, no es en sí mismo un dispositivo físico único, sino dos dispositivos independientes, el infusor de insulina y el sensor de glucosa, comunicados entre sí e interrelacionados mediante un algoritmo de control.

El concepto de control automático de la glucemia está siendo investigado desde hace varias décadas, desde los años setenta, cuando se propuso la infusión de insulina y la monitorización de glucosa, ambos a nivel intravenoso. No obstante, en la última década, las mejoras tecnológicas en los

Figura 1. Representación esquemática de los componentes de un sistema de asa cerrada



infusores subcutáneos continuos de insulina y los monitores continuos de glucosa intersticial, también de forma subcutánea, han impulsado enormemente el desarrollo del páncreas artificial hasta convertirlo en una realidad disponible ya actualmente en la práctica clínica.

Los **infusores subcutáneos continuos de insulina** infunden pequeñas cantidades de análogos de insulina de acción rápida, de forma programada, lenta y continua, a través de un catéter implantado en el tejido adiposo subcutáneo, lo que se denomina infusión basal. Además, el paciente puede decidir administrarse mayores cantidades de insulina, de forma rápida y en un momento concreto, para cubrir la ingesta de carbohidratos o para corregir la hiperglucemia, lo que se denomina bolos. Estos infusores de insulina están disponibles en la práctica clínica desde hace más de 30 años y permiten una mejoría del control glucémico en comparación con las múltiples inyecciones diarias de insulina. No obstante, cabe destacar que la cantidad de insulina administrada por estos infusores continuos, como insulina basal, está programada y es fija, no variable en función de la glucemia que tenga el paciente en cada momento.

Los **monitores continuos de glucosa intersticial** miden la glucosa en el líquido intersticial a través de un sensor, localizado en un pequeño filamento metálico implantado en el tejido adiposo subcutáneo. En tiempo real, un transmisor, conectado al sensor, envía los datos de glucosa intersticial a un monitor externo cada 5 minutos. El paciente necesita calibrar el sensor con un valor de glucemia capilar cada 12 horas. La monitorización continua de glucosa intersticial está disponible en la práctica clínica desde principios de los años dos mil. A lo largo del tiempo, la exactitud de los sensores de glucosa ha ido mejorando y su uso en la práctica clínica es cada vez mayor, tanto en usuarios de bombas de insulina como, aunque en menor medida, en pacientes con múltiples inyecciones diarias de insulina.

El **algoritmo matemático de control**, el «cerebro» del sistema de asa cerrada, es el conjunto de reglas matemáticas que permiten determinar qué cantidad de insulina debe infundir la bomba de insulina, en cada momento, en respuesta a los datos de glucosa intersticial detectados por el sensor. Diferentes tipos de algoritmos de control están siendo utilizados. De forma simplificada pueden señalarse los siguientes:

- El algoritmo de control predictivo basado en modelo (MPC); se considera un algoritmo proactivo, pues infunde insulina según las predicciones de la glucosa esperada en un horizonte de predicción cercano.
- El algoritmo proporcional integral derivativo (PID); se trata de un algoritmo reactivo, pues infunde insulina en función de la desviación pasada de la glucosa respecto al objetivo, concepto denominado error. El componente «proporcional» libera insulina de forma proporcional a la desviación de la glucosa respecto de su objetivo; el componente «integral» libera insulina en función del área bajo la curva de las desviaciones de la glucosa respecto de su objetivo y el componente «derivativo» libera insulina en función de la velocidad de desviación de la glucosa respecto al objetivo.
- El algoritmo de *fuzzy logic*, o de lógica difusa, utiliza reglas complejas que intentan mimetizar las decisiones humanas basadas en la experiencia.
- Otro algoritmo, el bioinspirado, está fundamentado en modelos matemáticos basados en la fisiología de las células β .

El *software* del algoritmo de control se encuentra alojado en un microprocesador, que puede localizarse en un ordenador, en un teléfono móvil o en la propia bomba de insulina. Una característica importante de algunos tipos de algoritmos es su capacidad de «aprendizaje» o adaptación al usuario, en función de las situaciones previas. Los sistemas se inician de acuerdo con parámetros sencillos previos, tales como el peso o la dosis total de insulina utilizada.

La condición necesaria para el uso clínico del sistema de asa cerrada es la constante conectividad inalámbrica entre sus componentes: el sensor de glucosa debe informar constantemente al algoritmo de control y este debe enviar las instrucciones pertinentes para la administración de insulina a la bomba.

En definitiva, el término de sistemas de «asa cerrada» se contraponen a los llamados sistemas de «asa abierta» convencionales, no automatizados, en los que la cantidad de insulina infundida está programada *a priori*; en estos últimos, es el propio paciente quien debe decidir, o no, modificar dicha infusión de insulina, en tiempo real, en función de los datos de glucosa medidos continuamente por el sensor.

TIPOS DE PÁNCREAS ARTIFICIAL

En el año 2006, la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) impulsó una iniciativa, posteriormente revisada en 2015¹, para acelerar el proceso de desarrollo del páncreas artificial. En este desarrollo se anticipaban varias fases, que en líneas generales son las siguientes:

- **Sistemas con suspensión de la infusión de insulina ante hipoglucemia.** El sistema MiniMed Paradigm VEO[®], de Medtronic, que se introdujo en el mercado europeo en 2010, interrumpe la administración de insulina por parte de la bomba cuando el sensor detecta una hipoglucemia, para limitar la duración y la intensidad de esta. La infusión se reanuda después de 2 horas, de forma automática, si el paciente no actúa.
- **Sistemas con suspensión de la infusión de insulina ante una hipoglucemia prevista.** En el sistema de Medtronic MiniMed 640G[®] (figura 2), introducido en el mercado europeo en 2015, la bomba interrumpe la

Figura 2. Sistema integrado de infusión subcutánea continua de insulina y monitorización continua de glucosa intersticial con suspensión en predicción de hipoglucemia: MiniMed 640G[®] (Medtronic)



infusión de insulina cuando el sensor prevé que en los siguientes 30 minutos se alcanzará una glucosa intersticial cercana al límite bajo establecido. La bomba, también automáticamente, reanuda la administración de insulina cuando se ha producido la recuperación de la glucosa intersticial. De este modo, estos sistemas previenen un alto porcentaje de hipoglucemias. En datos multicéntricos españoles, de vida real, el sistema Mini-Med 640G® mejora el control glucémico y reduce el tiempo en hipoglucemia en niños y adultos².

- **Sistemas de asa cerrada híbrida o «semiautomática».** El infusor de insulina deja de tener una infusión basal programada y pasa a infundir insulina, en cantidad variable, cada pocos minutos, según los datos de glucosa intersticial medidos por el sensor. De este modo, ante glucosas detectadas bajas infundirá una cantidad menor, o nula, de insulina; y ante glucosas elevadas infundirá cantidades mayores de insulina. Aunque el control de la infusión basal es automático, el control de los bolos para las comidas debe todavía realizarlo el propio paciente, accionando la bomba de forma manual, lo que aún puede suponer una carga para el paciente y también una posible fuente de error. Esta acción por parte del usuario es necesaria para poder compensar el retraso en la absorción subcutánea y la acción de los análogos de insulina.
- **Sistemas de asa cerrada completa.** Idealmente, un sistema de asa cerrada completa no requeriría ninguna intervención por parte del usuario. En estos sistemas la infusión de insulina, por tanto, es completamente automática, tanto la de la insulina necesaria para cubrir las necesidades basales como la de la insulina necesaria para cubrir la ingesta de carbohidratos.
- **Sistemas de asa cerrada completa bihormonales.** El sistema no solo infunde insulina de forma automática, sino también glucagón, como mecanismo de rescate para minimizar la hipoglucemia.
- **Sistemas de asa cerrada completa multihormonales.** A la infusión de insulina y glucagón se une la de otras hormonas para mejorar el control posprandial, como pramlintida, un análogo de la amilina.

Los dos primeros sistemas referidos, aquellos con suspensión ante hipoglucemia y ante hipoglucemia prevista, conocidos como «sistemas integrados de bomba-sensor», se consideran sistemas de «primera generación» o precursores de los sistemas de páncreas artificial. A diferencia de estos, los sistemas de páncreas artificial propiamente dichos, esto es, los sistemas de asa cerrada híbrida o completa, uni, bi o multihormonales, sí son capaces de una liberación de

insulina automática, modulada en tiempo real por el nivel de glucosa.

En función de los diferentes aspectos referidos, los sistemas de páncreas artificial pueden clasificarse de diferentes modos (tabla 1).

Tabla 1. Tipos de sistemas de asa cerrada

<p>Tipo de algoritmo de control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPC • PID • <i>Fuzzy logic</i> o de lógica difusa • BiAP <p>Tipo de estrategia para el control glucémico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A rango (<i>treat-to-range</i>) • A objetivo (<i>treat-to-target</i>) <p>Necesidad de actuación por parte del usuario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistemas de asa cerrada híbrida • Sistemas de asa cerrada completa <p>Número de hormonas infundidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unihormonal: solo insulina • Bihormonal: insulina y glucagón • Multihormonal: insulina, glucagón y otras (pramlintida) <p>BiAP: bioinspirado; MPC: control predictivo basado en modelo; PID: proporcional integral derivativo.</p>
--

Múltiples equipos de investigación están desarrollando activamente diferentes tipos de sistemas de páncreas artificial³⁻⁷. Estos sistemas se han evaluado en diferentes grupos de edad, tanto en niños y adolescentes como en adultos, incluso en mujeres embarazadas⁸. Según se han ido perfeccionando técnicamente los sistemas y han ido teniendo mayor evidencia de seguridad, los estudios de páncreas artificial han pasado de estudios *in silico*, o estudios de simulación, a estudios con pacientes en el entorno controlado del centro de investigación; posteriormente, a entornos extrahospitalarios supervisados como campamentos u hoteles y, finalmente, a condiciones de vida real sin supervisión remota. La duración de los estudios ha sido cada vez mayor: al principio, solo unas pocas horas en período nocturno, considerado el menos complejo dada la ausencia de ingesta y ejercicio. Más adelante, se han llevado a cabo estudios ya con tres meses de duración, día y noche, que se están ampliando incluso a seis meses. También se ha evaluado la eficacia de los sistemas de asa cerrada en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2⁹.

Los resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los sistemas de asa cerrada han dado resultados en cuanto a tiempo en normoglucemia, hipoglucemia e hiperglucemia, consistentemente superiores al tratamiento convencional

con bomba de insulina y con sistemas integrados bomba-sensor¹⁰.

En septiembre de 2016, como resultado del importante esfuerzo de la comunidad científica, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el primer sistema de asa cerrada, el sistema MiniMed 670G[®], de Medtronic (figura 3). El sistema MiniMed 670G[®], con el sensor Guardian 3, está disponible ya clínicamente en el mercado estadounidense desde hace varios meses, y se espera que en breve lo esté también en el mercado europeo. En el estudio que sirvió para la aprobación del sistema por la FDA¹¹, en 124 pacientes durante 3 meses, se redujo la hemoglobina glucosilada del 7,4 al 6,9 %, el tiempo en hipoglucemia de un 6 a un 3 % y el tiempo en rango aumentó de un 67 a un 72 %. La incorporación a la clínica de este sistema ha supuesto un hito en el desarrollo del páncreas artificial.

Figura 3. Sistema de asa cerrada híbrida: MiniMed 670G[®] (Medtronic)



El sistema de Medtronic MiniMed 670G[®] es un sistema de asa cerrada híbrida, con algoritmo de control PID en la propia bomba, que corrige las desviaciones de la glucosa respecto a un objetivo prefijado de 120 mg/dl, que puede temporalmente aumentarse a 150 mg/dl para la realización de ejercicio. MiniMed 670G[®] administra insulina a una velocidad que cambia cada 5 minutos, según las lecturas de glucosa del sensor. No obstante, el paciente debe introducir la cantidad de carbohidratos que ingiere y el valor de glucemia capilar para administrar los bolos prandiales con la bomba. La insulina activa y la *ratio* insulina-carbohidratos son los únicos parámetros configurables para el cálculo del bolo, mientras que la sensibilidad se calcula automáticamente. Del mismo modo, el sistema recomienda bolos correctores cuando la

glucosa está elevada, los cuales deben ser aceptados por el usuario.

FUTURO Y RETOS DEL PÁNCREAS ARTIFICIAL

Aunque el primer sistema de asa cerrada para el control de la glucosa ya se ha introducido en la práctica clínica y muchos otros sistemas están en fases cercanas a la comercialización por parte de varias compañías¹², aún se deben abordar numerosos retos.

El ejercicio es uno de los mayores retos para los sistemas de asa cerrada, puesto que el rápido aumento de la sensibilidad a la insulina y de la absorción de esta durante el ejercicio eleva de forma importante el riesgo de hipoglucemias. La infusión de glucagón podría minimizar este riesgo. Carecemos en el momento actual de soluciones de glucagón estables, aunque varias compañías están desarrollando diferentes formulaciones. No obstante, la coadministración de glucagón aumentaría la complejidad del sistema, al precisar una doble infusión y un algoritmo de control más complejo para coordinar la infusión de ambas hormonas. También es necesario evaluar los posibles efectos adversos a corto y largo plazo de una administración frecuente de glucagón.

La integración de la monitorización de variables biométricas, tales como la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y los sensores de movimiento se ha planteado también, como información adicional para los sistemas de asa cerrada, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia en relación con el ejercicio físico.

El control posprandial es otro de los grandes retos para el páncreas artificial. El retraso en la absorción subcutánea y en la acción de los análogos de insulina de acción rápida disponibles, sumado al retraso en las lecturas de glucosa en líquido intersticial con respecto al plasma por parte del sensor, priva al sistema de la rapidez de respuesta necesaria para prevenir la hiperglucemia tras la ingesta. Diferentes estrategias, tales como el anuncio de ingestas sin necesidad de cálculo de raciones de carbohidratos, pero sí con una estimación grosera de la cantidad de estos, podría mejorar el rendimiento de los sistemas en el período posprandial.

El desarrollo de insulinas de acción aún más rápida podría permitir una respuesta más inmediata a las oscilaciones glucémicas derivadas de la ingesta, al tiempo que podría minimizar la hipoglucemia tras el ejercicio, por tener una duración de la acción también más corta que las insulinas actuales.

Igualmente, un abordaje diferente al subcutáneo para la administración de insulina, como la infusión intraperitoneal, aun siendo más invasivo, permitiría superar muchas de las limitaciones ligadas al retraso en la absorción de insulina por vía subcutánea. La administración inhalada de insulina prandial es otra de las posibles alternativas para conseguir una mayor rapidez de acción. También se ha evaluado la coadministración de otros fármacos, tales como la liraglutida, como herramientas para mejorar la hiperglucemia posprandial¹³.

Varios trabajos han analizado la aceptación de los sistemas de asa cerrada por parte de los usuarios, sus reacciones psicológicas a estos y la repercusión en su calidad de vida¹⁴. El paciente, previsiblemente, experimentará una mayor satisfacción por un mejor control glucémico y una reducción de las hipoglucemias, lo que podría tener un enorme impacto en su salud y su calidad de vida y establecer un cambio de paradigma, un «antes y un después», en el control de su diabetes.

No obstante, simultáneamente, el paciente tendrá que llevar, y mantener funcionando correctamente, dos dispositivos: el infusor de insulina y el sensor de glucosa, conectados subcutáneamente en dos localizaciones diferentes. Las características personales y las preferencias de cada persona con diabetes y de cada familia se deben tener en consideración si se pretende introducir estos sistemas en la práctica clínica.

Las mejoras técnicas previsibles a corto o medio plazo de los componentes de los sistemas, con dispositivos cada vez más pequeños, más exactos y más duraderos, con menos o ninguna necesidad de calibración de los sensores y con mejor conectividad, serán esenciales para conseguir satisfacer las necesidades del mayor número posible de usuarios. También podrían contribuir a desarrollar sistemas de asa cerrada más seguros y mejor aceptados por los pacientes: las cánulas para la infusión de insulina con menos riesgo de obstrucción; las bombas «parche», que reducen el sistema de infusión; y los sistemas «de puerto único», tanto para la administración de insulina como para la monitorización de glucosa en una misma localización.

Otra de las grandes barreras a las que se ha de enfrentar el páncreas artificial es su accesibilidad por parte de los pacientes. Los sistemas sanitarios deben valorar su capacidad de financiar estos sistemas, tras la evaluación detallada de estudios de coste-efectividad. Los equipos de profesionales sanitarios deben recibir la formación adecuada para garantizar un uso correcto y seguro de los sistemas. Asimismo, los profesionales deben disponer de tiempo suficiente para formar adecuadamente a los pacientes en el uso de los sistemas y dotarlos de

estrategias de reacción ante posibles fallos técnicos. El papel del educador en diabetes seguirá siendo igual de clave, o más, que en la actualidad tras la implantación futura de los sistemas de asa cerrada.

Finalmente, son necesarios estudios a más largo plazo, en diferentes grupos de personas, con diferentes grados de control glucémico y diferente motivación para su autocuidado, con el fin de evaluar la eficacia de los sistemas de asa cerrada en poblaciones no tan seleccionadas como las de los estudios llevados a cabo hasta el momento actual. En el mismo sentido, son todavía escasos los estudios que comparan, *head-to-head*, unos tipos de sistemas con otros^{15,16}.

En espera del abordaje definitivo de estos desafíos, la comunidad de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ha dado un paso adelante y está usando páncreas artificiales «de fabricación casera». Se trata de sistemas de asa cerrada fabricados por el propio usuario en su domicilio, poniendo en comunicación bombas de insulina y sensores de glucosa disponibles en el mercado, a través del *software* OpenAPS, Sistema de Páncreas Artificial Abierto. Este *software* ha sido diseñado por un grupo de pacientes y familiares con conocimientos en ingeniería y ha sido puesto a disposición del público de forma libre. A pesar de no tener control regulatorio alguno, miles de usuarios en todo el mundo lo están utilizando y muestran frecuentemente sus resultados en las redes sociales.

CONCLUSIONES

Las innovaciones tecnológicas de las últimas décadas en cuanto a infusión continua subcutánea de insulina y monitorización continua de glucosa intersticial han estimulado el desarrollo, por parte de la comunidad científica, de algoritmos de control que conectan ambas, lo que ha permitido, finalmente, poner a disposición de los pacientes los esperados sistemas de páncreas artificial. El primer sistema de asa cerrada ya se ha incorporado a la práctica clínica, aunque es un sistema híbrido que aún precisa acción por parte del usuario antes de las ingestas.

Hemos evolucionado, en pocas décadas, de varias inyecciones subcutáneas de insulina al día y determinaciones diarias múltiples de glucemia capilar para conseguir un control glucémico subóptimo a sistemas de asa cerrada híbridos que mejoran los resultados en cuanto a control glucémico y reducen la necesidad de toma de decisiones por parte del paciente, mimetizando cada vez mejor el perfecto sistema de asa cerrada que representa la homeostasis de la glucosa por parte de la célula β .

Todavía queda camino por recorrer, y es necesario el esfuerzo conjunto de investigadores, industria, entidades reguladoras, proveedores y profesionales sanitarios para conseguir reducir la carga que supone para las personas con diabetes mellitus tipo 1 el control de su glucemia y para reducir

su riesgo de complicaciones a largo plazo. Aunque la solución ideal sería una cura biológica para la diabetes mellitus tipo 1, los sistemas de páncreas artificial podrían actuar como «puente» hasta que dicha cura sea posible. Es previsible un futuro mejor para las personas con diabetes mellitus tipo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kowalski A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes Care* 2015;38:1036-43.
2. Beato-Víborá P, Lázaro-Martín L, Quirós Q, Martín-Frías M, Barrio-Castellanos R, Gil-Poch E, et al. Efficacy of sensor-augmented insulin pump with predictive low glucose suspension: a multicentre clinical experience in adults and children in Spain. *Diabetologia* 2017;60(Suppl 1):S319.
3. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017;389:369-80.
4. Dassau E, Pinsker JE, Kudva YC, Brown SA, Gondhalekar R, Dalla Man C, et al. Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: effect on hemoglobin A(1c) and hypoglycemia. *Diabetes Care* 2017;40:1719-26.
5. Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:261-70.
6. Nimri R, Bratina N, Kordonouri O, Avbelj Stefanija M, Fath M, et al. MD-Logic overnight type 1 diabetes control in home settings: a multicentre, multinational, single blind randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:553-61.
7. Rossetti P, Quirós C, Moscardó V, Comas A, Giménez M, Ampudia-Blasco FJ, et al. Closed-loop control of postprandial glycemia using an insulin-on-board limitation through continuous action on glucose target. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:355-62.
8. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:644-54.
9. Thabit H, Hartnell S, Allen JM, Lake A, Wilinska ME, Ruan Y, et al. Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:117-24.
10. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:501-12.
11. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155-63.
12. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development? *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:714-23.
13. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, Palau-Collazo MM, Van Name MA, Tamborlane WV, et al. Mitigating meal-related glycemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide. *Diabetes Care* 2016;39:1127-34.
14. Barnard KD, Wysocki T, Ully V, Mader JK, Pieber TR, Thabit H, et al. Closing the Loop in Adults, Children and Adolescents With Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes Under Free Living Conditions: A Psychosocial Substudy. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1080-8.
15. Haidar A, Messier V, Legault L, Ladouceur M, Rabasa-Lhoret R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:713-20.
16. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, Seborg DE, Bradley PK, Gondhalekar R, et al. Randomized crossover comparison of personalized MPC and PID control algorithms for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2016;39:1135-42.