

DIABETIS AVUI



SISTEMES DE PÀNCREES ARTIFICIAL: QUÈ SÓN I EN QUIN PUNT ESTAN?

Carmen Quirós López

Servei d'Endocrinologia i Nutrició

Hospital Universitari Mútua Terrassa

Plaça Dr. Robert, 5. 08221 - Terrassa



cquiros@mutuaterrassa.cat

INTRODUCCIÓ

La diabetis tipus 1 (DT1) és una malaltia multifactorial i no completament aclarida que es caracteritza per una destrucció progressiva de les cèl·lules β del pàncrees, el que es tradueix en una necessitat obligada d'administració d'insulina exògena pel seu tractament.

La publicació als anys 90 dels resultats de l'estudi *DCCT* (1) i posteriorment de les dades de seguiment a llarg termini dels pacients inclosos en aquest estudi (2) ens han demostrat que el control estricte de la glucèmia redueix a llarg termini l'aparició de complicacions micro i macrovasculars de la malaltia. Per aquesta raó des de fa anys el tractament intensiu amb múltiples injeccions diàries d'insulina (MDI) ha esdevingut el tractament de referència de la DT1.

No obstant, la cerca d'objectius glucèmics més estrictes s'associa indefectiblement a un augment en el nombre d'hipoglucèmies i múltiples treballs han mostrat que l'augment de la freqüència d'aquestes comporta a llarg termini la pèrdua progressiva dels símptomes d'alerta augmentant el risc de patir episodis d'hipoglucèmia greu. L'aparició d'aquests episodis, tant per l'impacte que suposa pel propi pacient i les persones que l'envolten, com per que s'han associat a un augment d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat (3), es tradueixen en canvis en la conducta de pacients i professionals sanitaris destinat a reduir la freqüència d'hipoglucèmies. Aquests canvis comporten un empitjorament del control metabòlic que redueix els beneficis a llarg termini demostrats pel mateix.

D'altra banda, la teràpia amb múltiples dosis d'insulina implica per les persones amb DT1 una càrrega important donat que exigeix la presa de múltiples decisions diàries en quant a les dosis d'insulina a administrar tenint en compte múltiples factors com son: el nivell de glucèmia en un instant concret, la tendència d'aquesta, la ingesta a realitzar, el grau d'activitat física, etc. A més, donada l'àmplia variabilitat tant intra-dia com inter-dia que presenta la glucèmia en moltes ocasions aquests esforços no son suficients per assolir un grau de control metabòlic òptim.

Per aquestes raons, en les últimes dècades l'ús de la tecnologia s'ha anat estenent en el tractament de la DT1. Inicialment, amb l'ús **d'infusors subcutanis continus d'insulina (ISCI)** o bombes d'insulina: dispositius que permeten l'administració d'insulina d'una forma més precisa i flexible i que han demostrat que utilitzats en pacients amb indicació pel seu ús milloren tant els

nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) com la freqüència d'hipoglucèmies (4).

Posteriorment, l'aparició dels sistemes de **monitorització continua de glucosa (MCG)** que permeten determinar els nivells de glucosa al líquid intersticial aproximadament cada 5 minuts disposant així d'informació continua dels nivells de glucosa, permeten tant l'ajustament de les dosis d'insulina de forma immediata amb major quantitat d'informació com l'anàlisi més exhaustiu de les oscil·lacions glucèmiques de forma retrospectiva per ajustaments de dosis a més llarg termini.

La combinació d'aquests dos sistemes és el que coneixem com a teràpia combinada bomba-sensor (teràpia SAP, de l'anglès "*sensor-augmented pump*") i representa el primer pas en l'automatització del control de la glucèmia. El primer dispositiu d'aquest tipus disponible incorpora el sistema "*Low Glucose Suspend*" (LGS) que deté la infusió d'insulina quan el valor de glucosa de la MCG és inferior a un valor d'hipoglucèmia determinat de forma personalitzada. Posteriorment, el sistema "*Predictive Low Glucose Suspend*" (PLGS) ha augmentat el grau d'automatització incorporant algorismes matemàtics de predicció de forma que la infusió d'insulina per part de la bomba es deté abans d'arribar al llindar d'hipoglucèmia determinat i es reprèn automàticament quan prediu que la situació de risc s'ha superat. Aquests dos sistemes han mostrat la seva eficàcia en la reducció d'hipoglucèmia (5,6).

ELS SISTEMES DE PÀNCREES ARTIFICIAL

En els últims anys, la milloria tant de la precisió com de la fiabilitat dels sistemes de MCG han portat al desenvolupament de sistemes de **pàncrees artificial (PA)**. Entenem com a PA un sistema que combina una bomba d'insulina, un sistema de MCG i els algorismes matemàtics necessaris per tal que la variació en la infusió d'insulina es realitzi de forma automàtica en funció dels valors de glucèmia obtinguts pel sistema de MCG. A més d'aquests components bàsics, els sistemes de pàncrees artificial han anat afegint diferents mòduls per tal de millorar les seves prestacions (**Figura 1**).

Intuïtivament, els sistemes de PA haurien de ser superiors a les teràpies utilitzades actualment donat que la modificació continua de les dosis d'insulina en funció dels valors de glucèmia hauria de permetre una millor compensació de la variabilitat glucèmica. A més, alliberarien al pacient de la càrrega constant que suposa el control de la glucèmia de forma no automàtica millorant així la seva qualitat de vida.

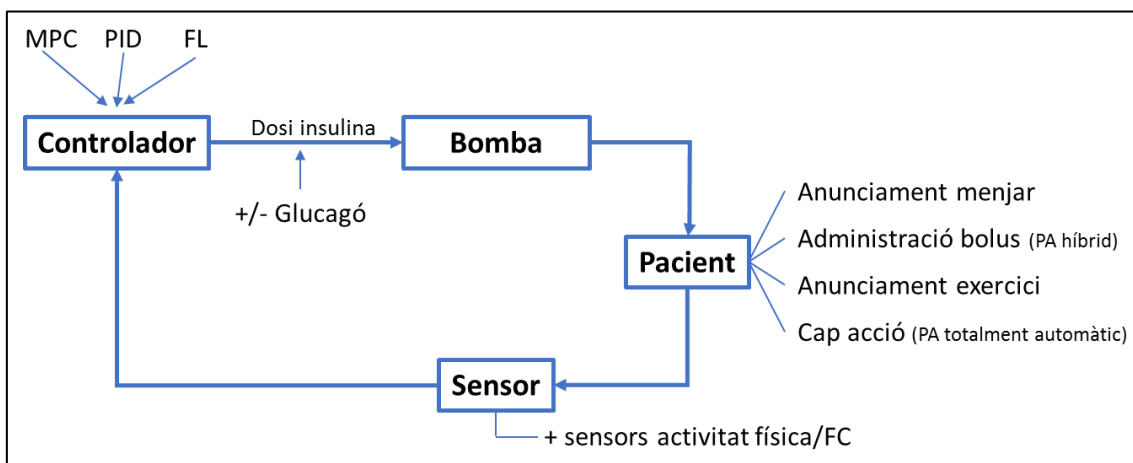
No obstant, existeixen dues dificultats fonamentals en el desenvolupament dels algoritmes matemàtics dels sistemes de pàncrees artificial:

1) El sistema de MCG mesuren la glucosa al líquid intersticial, el que comporta que el valor obtingut pel sistema tingui un retràs fisiològic respecte al valor real de glucosa plasmàtica.

2) Les bombes administren la insulina a nivell de teixit subcutani, el que comporta que l'acció de la mateixa no sigui tant immediata com ho és la insulina secretada pel pàncrees directament al torrent sanguini i a més, estigui subjecta a variabilitat en la absorció.

Aquestes dificultats es posen de manifest fonamentalment quan els nivells de glucosa plasmàtica varien de forma ràpida degut a pertorbacions com la ingesta, l'exercici físic.

Figura 1: Esquema bàsic d'un sistema de pàncrees artificial. MPC: control predictiu basat en model. PID: control proporcional-integral-derivatiu. FL: control basat en lògica difusa. FC: freqüència cardíaca.



ALGORITMES DE CONTROL

La peça clau de qualsevol sistema de pàncrees artificial és **el controlador**, o algoritme de control, que computarà la infusió d'insulina en funció de la desviació de la glucosa mesurada respecte a la glucosa determinada com a objectiu. Existeixen múltiples tipus de controladors diferenciats pel tipus de prestacions a assolir i filosofia de disseny, en tot cas, els 3 més emprats pels diferents grups que treballen en aquest camp són: el control proporcional-

integral-derivatiu (PID), el control predictiu basat en model (MPC) i el control basat en lògica difusa (FLC, de l'anglès "Fuzzy Logic Control").

1. Control Proporcional-Integral-Derivatiu (PID):

Aquest tipus d'algoritme defineix la seva acció de control en base a tres paràmetres:

- **Acció proporcional:** insulina administrada en funció de lo allunyada que la glucosa detectada està del objectiu, és a dir, en funció de "l'error".

- **Acció integral:** insulina administrada en funció de l'error acumulat o "integral de l'error". És a dir, s'acumula més error quant més temps es mantingui una desviació respecte al objectiu. Aquesta acció garanteix que tard o d'hora s'arribi a l'objectiu.

- **Acció derivativa:** insulina administrada en funció de la tendència de l'error o "derivada de l'error", és a dir, s'administrarà més insulina com més ràpida estigui sent la desviació de la mesura respecte a l'objectiu glucèmic.

Un aspecte molt important en un controlador és la seva **sintonització**, que haurà de ser particularitzada per cada pacient, atenent fonamentalment a les seves necessitats d'insulina diària.

2. Control Predictiu basat en Model (MPC):

L'essència d'aquest model és la optimització de la infusió d'insulina a partir de prediccions de l'evolució futura de la glucèmia. El model MPC prediu com la glucèmia evolucionarà en els propers minuts (habitualment entre 45-60 minuts) i calcula, a partir d'aquesta predicció el perfil òptim d'infusió d'insulina que s'hauria d'administrar per que el "cost" del control durant aquell temps sigui el més petit possible. És a dir, l'objectiu es l'obtenció que la predicció estigui el més a prop possible de l'objectiu, amb la infusió d'insulina més propera possible a la basal original del pacient i amb canvis el més suaus possible.

Per altra banda, per ser capaç de predir l'evolució de la glucosa es necessari disposar d'un model matemàtic que aproximi al comportament del pacient. Existeixen 2 enfocis per definir el model:

- 1) Models fisiològics:** tracten de descriure mitjançant equacions el coneixement fisiològic del pacient, fins un cert grau de complexitat, de manera que el model sigui manegable.

2) Models empírics: descriuen una relació d'entrada-sortida sense preocupar-se en descriure el processos fisiològics subjacents.

Un estudi que comparava els algoritmes MPC i PID en un entorn controlat va demostrar que ambdues estratègies són segures i eficients, igualant o superant el MPC al PID (7), no obstant, aquest tipus de comparatives són sempre difícils i s'han d'extrapolar amb cura, ja que són específiques i depenen del disseny experimental.

3. Control basat en lògica difusa (FLC):

Els sistemes de lògica difusa s'utilitzen en sistemes d'alta complexitat on és difícil disposar de bons models de predicció com pot ser el control de la glucèmia. Aquests sistemes es basen en utilitzar els coneixements d'un expert per crear conjunts de regles condicionals de l'estil: SI (glucosa actual es baixa) LLAVORS (bolus serà 0%). El còmput de les diferents sortides assignades a les diferents regles que tenen en compte diferents paràmetres (glucosa actual, tendència de la glucosa...) serà el valor de glucosa a infondre.

SISTEMES UNIHORMONALS vs SISTEMES BIHORMONALS

Més enllà del tipus d'algoritme emprat pel càlcul de la quantitat d'insulina a administrar podem dividir els sistemes de PA en dos grans grups: els **sistemes unihormonals**, en que la única hormona alliberada és la insulina; i els **sistemes bihormonals**, on també s'allibera glucagó.

1. Sistemes unihormonals:

L'avantatge principal d'aquests sistemes radica en que són menys complexes que els bihormonals. Per contra, donat l'efecte unidireccional de la insulina, els sistemes unihormonals no disposen de mecanismes de rescat que facin front a una administració excessiva d'insulina per part del controlador, més enllà de la ingesta puntual de carbohidrats. Tenint en compte les limitacions dels sistemes de PA actuals esmentades prèviament (i.e. la mesura de la glucosa al líquid intersticial i l'administració d'insulina al teixit subcutani), en moments en que els nivells de glucosa varien ràpidament, l'ajust dels paràmetres del controlador de forma suficientment agressiva per controlar raonablement els nivells de glucosa pot esdevenir en nivells d'insulina excessius que provoquin la hipoglucèmia tardana. Per aquesta raó els sistemes unihormonals, independentment del tipus d'algoritme de control utilitzat, incorporen diferents estratègies de limitació de la infusió de la insulina. En els sistemes PID les estratègies es basen

fonamentalment en limitar la insulina administrada en funció de la insulina a bord (IOB, insulina ja administrada però l'efecte de la qual es veurà posteriorment) calculada pel sistema (8), aquestes restriccions s'executen de forma diferent en cadascun dels sistemes en desenvolupament (8,9). Per altra banda, els sistemes MPC ho fan incorporant restriccions a la infusió d'insulina en cadascun dels càlculs fets per cada període de mostreig (10).

2. Sistemes bihormonals:

Els sistemes bihormonals ofereixen l'avantatge evident de poder contrarestar l'efecte hipoglucèmic de la insulina en cas d'excés de la mateixa. No obstant, a nivell tècnic presenten diverses dificultats:

- 1) Es fa necessària una segona bomba per tal d'infondre el glucagó, o una única bomba amb doble càmera (actualment en desenvolupament).
- 2) Es precisen formulacions estables de glucagó aptes per la infusió continua en bomba, donat que els formats actuals tenen un període d'estabilitat curt.
- 3) Els sistemes inicialment desenvolupats (11) utilitzaven dos algoritmes independents pel càlcul de les dosis de cadascuna de les hormones (contràriament a la coordinació fisiològica que existeix en la secreció d'ambdues hormones) resultant en administració de dosis de glucagó molt superiors a les fisiològiques amb efectes secundaris a curt termini freqüents en forma de nàusees però sobretot amb la incertesa dels efectes a llarg termini que això pot comportar. Per aquesta raó s'estan desenvolupant el que anomenem sistemes bio-inspirats en que la secreció de glucagó i insulina estan coordinades com succeeix de forma fisiològica (12).

Les avaluacions clíniques actuals no han aconseguit demostrar la clara superioritat esperada d'un sistema bihormonal front a un unihormonal, reportant una incidència d'hipoglucèmia similar. Durant el control nocturn, els sistemes unihormonals semblen suficients per un control eficient (13). Un estudi controlat front exercici sí va demostrar una clara superioritat davant al sistema unihormonal (14), no obstant aquest benefici no s'ha aconseguit demostrar fins el moment en l'entorn ambulatori (15).

CONTROL DURANT EL PERIODE POSTPRANDIAL

Malgrat, tal i com s'ha indicat prèviament, els sistemes en desenvolupament han demostrat milloria en control glucèmic de forma global respecte al

tractament amb bomba d'insulina un dels principals reptes que queden per superar en els sistemes de PA és el control de la glucosa durant el període postprandial. El control de les excursions glucèmiques durant el període postprandial s'ha identificat com un dels components clau en la consecució d'uns nivells d'HbA1c òptims.

Donat que el màxim determinant de la excursió glucèmica postprandial és el contingut de carbohidrats (CH) de la mateixa, tant en la teràpia convencional amb MDI com amb ISCI, les dosis d'insulina prandials depenen del comptatge de CH per part del pacient. La tasca de comptatge de CH suposa una de les principals càrregues en el tractament dels pacients amb diabetis i a més s'ha objectivat que la mitja d'error en el comptatge de CH es d'un 20% amb una infraestimació en la majoria dels casos, associant-se aquest error amb un augment de la variabilitat glucèmica així com del temps en hiperglucèmia (16).

Els sistemes de PA ofereixen la perspectiva d'una possible simplificació o eliminació d'aquesta càrrega de comptatge de CH però la esmentada limitació tant en la determinació de la glucèmia amb retard com en el retràs de l'acció de la insulina obliguen a dissenyar diverses estratègies per tal de obtenir un balanç acceptable entre la interacció per part del pacient i els resultats de control glucèmic. Existeixen fonamentalment 3 tipus d'enfocs a aquest problema:

1. Sistemes de pàncrees artificials híbrids

Es tracta de sistemes on el pacient ha d'introduir la quantitat de CH que ingerirà tal i com ho fa amb les teràpies actuals per tal de que el PA administri el bolus prandial adient. Aquest tipus d'estratègia és la més emprada pels diferents grups de recerca i ha demostrat en diversos estudis tant intra- com extrahospitalaris (7,8) milloria del control glucèmic de forma global respecte al tractament amb ISCI però amb la majoria del temps fora de rang a expenses del control glucèmic post-prandial. Algunes estratègies utilitzant sistemes d'acondicionament de la referència semblen millorar el control postprandial (9) però són necessàries dades en estudis extrahospitalaris que ho confirmin.

2. Sistemes de pàncrees artificials completament automàtics

Aquests sistemes actuen de forma totalment reactiva i sense necessitat de comptatge manual per part del pacient. No obstant, són dos els problemes fonamentals que es presenten amb aquest tipus d'estratègia:

1) Excursions hiperglucèmiques importants en relació amb el retard en l'administració d'insulina (fins que el sistema no detecta l'augment de glucosa intersticial, no inicia l'augment d'administració d'insulina i l'inici de l'efecte d'aquesta també es demora uns minuts des de la seva administració).

2) Hipoglucèmia postprandial tardana deguda a una sobredosificació d'insulina per controlar el pic postprandial per efecte de la insulina fins hores després de la seva administració. Per tal de minimitzar aquest segon problema s'han utilitzat estratègies com l'ús d'un *insulin feedback* que ha aconseguit reduir l'hipoglucèmia tardana però sense millora del pic hiperglucèmic inicial (19).

Alguns dels grups que treballen amb sistemes bihormonals van realitzar inicialment estudis amb sistemes completament automàtics (11) però donat els resultats no totalment satisfactoris en estudis posteriors han adoptat l'estratègia d'anunciament d'ingesta de forma senzilla (tipus de menjar i mida de forma qualitativa) per tal de poder administrar un bolus inicial que faciliti el control durant el període postprandial (20).

Per últim, altres grups han testat l'estratègia d'afegir altres hormones com anàlegs de GLP-1 subcutanis (21) (el retràs en el buidament gàstric facilita l'acció de la insulina alliberada tardanament), o la insulina inhalada (22) (que substituiria d'alguna forma la fase inicial del bolus prandial), per tal de millorar el control postprandial sense necessitat d'anunciament de CH. Malgrat que els resultats d'aquests assajos, especialment l'ús d'anàlegs de GLP-1, són prou favorables respecte als sistemes totalment automàtics i sense adició de cap hormona, cal valorar fins a quin punt representen un avantatge en qualitat de vida respecte a l'anunciament de la ingesta de CH.

CONTROL DE LA GLUCÈMIA DURANT L'ACTIVITAT FÍSICA

L'activitat física ha demostrat importants beneficis en diversos aspectes, entre ells a nivell cardiovascular. Per aquesta raó les recomanacions generals d'estil de vida en pacients amb diabetis tipus 1 inclouen una vida activa. No obstant, la realització d'activitat física comporta un desequilibri en la relació entre la producció hepàtica de glucosa i el consum de glucosa per part del múscul, incrementa la sensibilitat a la insulina i altera la resposta hormonal contrarreguladora. En absència d'una reducció suficient dels nivells d'insulina i/o la suplementació amb carbohidrats l'exercici físic provoca l'aparició d'hipoglucèmia tant durant com en les hores posteriors a la seva realització comportant en moltes ocasions l'evitació de la realització d'exercici o les conductes compensatòries que provoquen un empitjorament en el control

metabòlic (23). Actualment, no existeixen estratègies perfectes pel control glucèmic en els pacients amb DT1 durant l'exercici donat que aquestes estratègies han de ser diferents en funció de múltiples variables: el tipus d'exercici físic (aeròbic, anaeròbic, mixte), la duració, intensitat, estat físic de l'individu, el moment del dia i la seva relació amb la última ingesta i administració d'insulina.

Diversos sistemes de pàncrees artificial s'han testat durant l'exercici. En línies generals, tant el sistemes unihormonals com bihormonals s'han mostrat eficaços en la reducció de la hipoglucèmia produïda hores després de l'exercici respecte a la teràpia amb bomba o inclús bomba-sensor (10) . En canvi, la reducció de la hipoglucèmia durant l'exercici físic amb sistemes completament automàtics en els que no s'informa de la realització d'exercici no sembla factible donat que la reducció de la insulina de forma reactiva al descens de glucosa produït per l'exercici es massa tardana sobretot quan es tracta d'exercici predominantment aeròbic.

Els grups de recerca estan testant diverses estratègies com:

1) Utilització de varis tipus de sensors que indiquin al sistema que s'està realitzant activitat física: acceleròmetres, sensors de freqüència cardíaca... Aquests sistemes han demostrat detectar correctament la realització d'exercici així com fins i tot, la discriminació entre tipus d'exercici però no han aconseguit reduir la freqüència d'hipoglucèmia durant l'exercici donat que el sistema continua iniciant les accions per contrarestar la hipoglucèmia de forma massa tardana (24,25).

2) Anunciament d'exercici de forma manual prèviament a l'inici: d'aquesta manera el sistema de PA pot fer modificacions en la seva configuració abans de l'inici de l'exercici reduint la insulina activa del pacient i augmentant el nivell de glucosa en el moment d'iniciar l'exercici. Aquesta estratègia ha estat utilitzada amb èxit (26) però l'anunciament d'exercici es realitzava 2 hores abans pel que sembla poc factible en la vida quotidiana. A més, l'estratègia incloïa la ingesta de carbohidrats prèvia a l'inici segons la glucèmia inicial.

3) Ingesta de carbohidrats prèviament o durant l'exercici: alguns estudis utilitzant aquesta estratègia han aconseguit minimitzar la hipoglucèmia però a expenses de una ingesta de CH considerable i amb un valors de glucèmia relativament elevats (27).

Si tenim en compte que un dels beneficis de la realització d'exercici físic és el control del pes corporal, la ingesta de CH no sembla la millor estratègia per reduir la hipoglucèmia.

Per tant, a dia d'avui no disposem de sistemes de PA capaços de controlar la hipoglucèmia associada a l'exercici de forma eficaç sobretot quan es tracta d'exercici aeròbic d'una intensitat mitjana/elevada. Sistemes que combinin diverses estratègies estan sent avaluats (28).

QUÈ TENIM A DIA D'AVUI?

Actualment únicament disposem d'un sistema de PA comercialitzat al nostre país. Es tracta del sistema 670G de Medtronic®, un sistema híbrid en el que per tant, l'administració basal es realitza de forma automàtica però els bolus han de ser administrats per part del pacient. El sistema disposa de 2 modes de funcionament:

1) Mode Automàtic: en el que la infusió basal es va modulant amb els valors obtinguts del sensor per portar la glucosa a un objectiu prefixat de 120 mg/dL. De forma transitòria, i durant un màxim de 12h, es pot fixar un objectiu de glucèmia de 150 mg/dl pensat per utilitzar-lo en períodes de major risc d'hipoglucèmia com l'exercici. Aquest és el mode en que el sistema està actuant realment com un PA i per tant, hauria de ser el mode habitual de funcionament del dispositiu.

2) Mode Manual: el dispositiu actua com una bomba d'insulina (si no es diposa de sensor de MCG) o com sistema integrat bomba-sensor en el que la infusió basal és la programada per l'usuari i només es modifica en previsió d'hipoglucèmia o en hipoglucèmia segons la configuració que s'hagi fet de la mateixa. Aquest mode manual es pot activar per part del pacient o s'activarà automàticament per part del dispositiu en certes situacions en que el sistema detecta situacions de risc (i.e. valors del sensor inesperats o molt diferents als de glucèmia capil·lar, infusió basal molt alta o parada durant un període llarg de temps).

Dades recents de l'ús en vida real d'aquest sistema han demostrat l'augment del temps en rang i la disminució en el temps d'hipo e hiperglucèmia respecte al tractament amb teràpia bomba-sensor (29).

SISTEMES “DO IT YOURSELF” (DIY)

És tracta de sistemes d'infusió d'insulina en llaç tancat híbrids no comercialitzats sinó creats pel propi pacient utilitzant sensors i bombes d'insulina comercialitzades *hackejades* per que funcionin obeïnt ordres d'algoritmes matemàtics generats per la comunitat de pacients diabètics compartits a internet. Aquests algoritmes van modificant les seves prestacions de forma continua donat que es van calculant els diferents paràmetres a mida que es va fent servir el sistema. Els sistemes DIY no modifiquen la configuració de la bomba sinó que modifiquen la línia basal infosa mitjançant la utilització de línies basals temporals. Tanmateix, les alarmes configurades a la bomba es mantenen inalterades.

Existeixen diversos sistemes DIY, els més populars son: *#OpenAPS*, *#Loops*; *#AndroidAPS*. Es diferencien fonamentalment en la bomba que utilitzen, el lloc on resideix el controlador (mòbil, bomba), el tipus de connexió utilitzada entre els diferents components del sistema i el tipus d'algoritme utilitzat.

La utilització d'aquests sistemes està creixent d'una forma important en els últims anys donat que presenten alguns avantatges evidents: es tracta de sistemes totalment configurables i per tant personalitzables a les característiques de cada pacient, avancen de forma molt més ràpida que els sistemes de PA comercialitzats convencionalment donat que no son sotmesos als procediments regulatoris de seguretat als que els productes mèdics han de ser sotmesos abans de la seva comercialització.

Per aquestes raons, s'ha de tenir en compte que la utilització dels sistemes DIY no està exempta de riscos ja que és el propi pacient qui el fabrica i el configura, per tant, l'usuari és el responsable de les possibles incidències tècniques que puguin ocórrer.

Donades les característiques dels sistemes DIY no disposem actualment d'evidència en estudis de qualitat que demostrin la seva eficàcia i seguretat. Malgrat la publicació de resultats individuals és molt alentadora no hem de perdre de vista que aquests resultats es produeixen en pacients amb unes característiques molt concretes i que es possible que els resultats menys positius no es publiquin. Un estudi aleatoritzat amb un número de pacients limitat no ha aconseguit demostrar superioritat respecte a la teràpia bomba-sensor convencional (30).

CONCLUSIONS

Els sistemes de pàncrees artificial permeten el control de la glucèmia de forma automàtica i han demostrat la milloria del control metabòlic de forma segura a mig termini en cohorts seleccionades de pacients amb DT1 amb milloria de la qualitat de vida dels mateixos. No obstant, es necessari millorar les estratègies emprades pel control glucèmic durant circumstàncies concretes com la ingesta o la realització d'activitat física així com la portabilitat d'aquests sistemes. La milloria de la precisió dels sistemes de MCG, la utilització d'insulines d'acció més ràpida i la disponibilitat de noves formulacions de glucagó podrien millorar les prestacions d'aquests sistemes. Tanmateix es necessari l'avaluació dels sistemes de PA a més llarg termini i en poblacions més àmplies de pacients.

BIBLIOGRAFIA

1. The DCCT Research group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. **New Engl J Med**. 1993; 329(14):977–86.
2. Steffes MW, Chavers BM, Molitch ME, Cleary PA, Lachin JM, Genuth S, et al. *Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study*. **J Am Med Assoc**. 2003; 290(16):2159–67.
3. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. *Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study*. **Diabetes Care**. 2015; 38(2):316–22.
4. Pickup J, Mattock M, Kerry S. *Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. **BMJ**. 2002; 324(7339):705.
5. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. *Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia*. **N Engl J Med**. 2013; 369(3):224–32.
6. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham B a., Chase HP, Hramiak I, Lum J, et al. *A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes*. **Diabetes Care**. 2014; 37(7):1885–91.
7. Pinsker JE, Lee JB, Dassau E, Seborg DE, et al. *Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas*. **Diabetes Care**. 2016; 39(7):1135-42.
8. Revert A, Garelli F, Pico J, De Battista H, Rossetti P, Vehi J, et al. *Safety auxiliary feedback element for the artificial pancreas in type 1 diabetes*. **IEEE Trans Biomed Eng**. 2013; 60(8):2113–22.
9. 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(6):1–8.
10. Ellingsen C, Dassau E, Zisser H, Grosman B, Percival MW, Jovanovič L, et al. *Safety Constraints in an Artificial Pancreatic β Cell: An Implementation of Model Predictive Control with Insulin on Board*. **J Diabetes Sci Technol**. 2009; 3(3):536–44.
11. El-khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER. *A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes*. **Sci Transl Med**. 2010; 2(27):27ra27.

12. Reddy M, Herrero P, Sharkawy M El, Pesl P, Jugnee N, Pavitt D, *et al.* *Metabolic Control With the Bio-inspired Artificial Pancreas in Adults With Type 1 Diabetes: A 24-Hour Randomized Controlled Crossover Study.* **J Diabetes Sci Technol.** 2015; 10(2):405–13.
13. Ahmad Haidar, Laurent Legault, Virginie Messier, Tina Maria Mitre, Catherine Leroux RR-L. *Comparison of dual hormone artificial pancreas, single hormone artificial pancreas and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes.* **Lancet Diabetes Endocrinol** 2015; 3:17–26.
14. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, *et al.* *Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial.* **Diabetologia.** 2016; 59(12):2561-2571.
15. Ahmad H, Virginie M, Laurent L, Martin L, Rémi R-L. *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(5):713–20.
16. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, *et al.* *Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes.* **Diabetes Res Clin Pract.** 2013; 99(1):19-23.
17. 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; (17):1–10.
18. Satish K. Garg, MD,* Stuart A. Weinzimer, MD, William V. Tamborlane, MD, Bruce A. Buckingham, MD, Bruce W. Bode, MD, *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(3):155–63.
19. Steil GM, Palerm CC, Kurtz N, Voskanyan G, Roy A, Paz S, *et al.* *The effect of insulin feedback on closed loop glucose control.* **J Clin Endocrinol Metab.** 2011; 96(5):1402–8.
20. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, Magyar KL, Selagamsetty R, Sinha M, *et al.* *Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial.* **Lancet Diabetes Endocrinol.** 2016; 4(3):233–43.
21. Sherr JL, Patel NS, Michaud CI, Palau-Collazo MM, Van Name MA, Tamborlane W V., *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(7):1127-34.

22. Zisser H, Dassau E, Lee JJ, Harvey RA, Bevier W, Doyle FJ. *Clinical Results of an Automated Artificial Pancreas Using Technosphere Inhaled Insulin to Mimic First-Phase Insulin Secretion.* **J Diabetes Sci Technol.** 2015; 9(3):564–72.

23. Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, Clark B, Kurtz N, Roy A, et al. *Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes.* **Diabetes Care.** 2013; 36(10):2909–14.

24. Deboer MD, Cheravvsky DR, Topchyan K, Kovatchev BP, Francis GL, Breton MD. *Heart rate informed artificial pancreas system enhances glycemic control during exercise in adolescents with T1D.* **Pediatr Diabetes.** 2016; (9):1-7.

25. Turksoy K, Paulino TML, Zaharieva DP, Yavelberg L, Jamnik V, Riddell MC, et al. *Classification of Physical Activity: Information to Artificial Pancreas Control Systems in Real Time.* **J Diabetes Sci Technol.** 2015; 9(6):1200-7

26. Jayawardene DC, McAuley SA, Horsburgh JC, La Gerche A, Jenkins AJ, Ward GM, et al. *Closed-Loop Insulin Delivery for Adults with Type 1 Diabetes Undertaking High-Intensity Interval Exercise Versus Moderate-Intensity Exercise: A Randomized, Crossover Study.* **Diabetes Technol Ther.** 2017; 19(6):340-348.

27. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Tichy EM, Weyman K, et al. *Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study.* **Diabetes Technol Ther.** 2016; 18(12):794–9.

28. Bertachi A, Beneyto A, Ramkissoon CM, Vehí J. *Assessment of Mitigation Methods to Reduce the Risk of Hypoglycemia for Announced Exercise in a Uni-hormonal Artificial Pancreas.* **Diabetes Technol Ther.** 2018; 20(4):285–95.

29. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, Shin J, Cordero T, et al. *Retrospective*

Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. **Diabetes Technol Ther.** 2018; 20(10):689–92

30. Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V, Jiranova P, Neuman V, Plachy L, et al. *Excellent Glycemic Control Maintained by Open-Source Hybrid Closed-Loop AndroidAPS During and After Sustained Physical Activity.* **Diabetes Technol Ther.** 2018; doi: 10.1089/dia.2018.0214. [Epub ahead of print].