Il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova

Daniela Bruttomesso[1], Simone Del Favero[2], Federico Boscari[1], Silvia Galasso[1], Angelo Avogaro[1], Claudio Cobelli[2]

[1]Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina-DIMED, Cattedra di Malattie del Metabolismo; [2]Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

INTRODUZIONE

Da quando lo studio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ha confermato che uno stretto controllo glicemico può prevenire le complicanze a lungo termine del diabete, l'obiettivo della cura del diabete è stato quello di normalizzare la glicemia senza causare ipoglicemia. Per rendere più facile il raggiungimento di questo obiettivo sono stati sviluppati gli analoghi dell'insulina e sono stati migliorati i sistemi per la somministrazione di insulina. Anche il monitoraggio della glicemia si è evoluto con l'introduzione di dispositivi che permettono il monitoraggio in continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring, CGM). Recentemente i microinfusori per la somministrazione di insulina ed i dispositivi CGM sono stati integrati per formare un "sistema" (SAP, Sensor Augmented Pump) che è risultato più efficace del microinfusore tradizionale nel migliorare il controllo glicemico (1). Nonostante i progressi nelle formulazioni insuliniche e nella tecnologia, gli attuali schemi di terapia insulinica molto spesso non permettono di raggiungere e mantenere il buon controllo glicemico (2). In tabella 1 è riportato il tempo che una persona con diabete di tipo 1 passa giornalmente in ipoglicemia, euglicemia e iperglicemia. È allarmante vedere come pazienti relativamente in buon controllo, a giudicare dai valori di glicata, trascorrano molte ore al giorno in iperglicemia e oltre 1 ora in ipoglicemia.

Da qui l'idea di rimpiazzare la funzione beta cellulare deficitaria con il pancreas artificiale, cioè con un sistema in grado, sulla base dei valori glicemici, di regolare automaticamente la somministrazione di insulina (con o senza altri ormoni) senza la supervisione del paziente ma utilizzando un algoritmo di controllo. L'attuale modello di pancreas artificiale, noto anche come sistema di infusione in catena chiusa ("closed-loop") è un sistema costituito da 3 componenti interconnessi: un dispositivo per il monitoraggio continuo della glicemia, un sistema per infondere insulina e un algoritmo di controllo che decide la dose da somministrare (Fig. 1).

In questa review passeremo in rassegna i componenti del PA e commenteremo i risultati ottenuti durante i principali trial clinici condotti in ambienti intra ed extra-ospedalieri con il PA.

COMPONENTI DEL PANCREAS ARTIFICIALE

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di formazione a distanza accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (http://sidfad.accmed.org).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: http://sidfad.accmed.org

Tabella 1 ◆ Ore di esposizione all'iper-ipoglicemia riportati in 3 recenti studi. Mod. da (3)

HBA1C RIPORTATA NELLO STUDIO					JDRF CGM STUDY
	NR IN BODE ET AL.	7,1% IN DIRECTNET	7,6%	8%	8%
ETÀ MEDIA (ANNI)	45,3	11,2	42,9	18,5	11,5
ESPOSIZIONE (ORE)					
<70	2,3	1,1	1,4	1,7	0,9
70-180	14,5	12,5	13,9	11,6	11,3
> 180	7,2	10,4	8,7	10,7	11,8

Dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia

I dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia forniscono, in maniera poco invasiva, una misura frequente (ogni 1-5 minuti) della concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale.

La maggior parte dei dispositivi in commercio utilizza un elettrodo sensore a forma di ago-cannula che viene inserito direttamente nel tessuto s.c. e che misura la corrente elettrica generata dall'ossidazione del glucosio grazie all'enzima glucosio-ossidasi. Oltre a fornire una misura continua della glicemia il CGM mostra il trend glicemico e permette di settare allarmi che allertano il paziente circa una imminente ipo o iperglicemia. Molti studi hanno dimostrato una significativa riduzione della HbA1c con l'uso del CGM, soprattutto nei pazienti che presentano uno scadente controllo glicemico e che utilizzano il sensore per la maggior parte del tempo (3).

Seppur notevolmente migliorati i dispositivi per CGM hanno ancora un certo numero di limitazioni. In primo luogo, il sensore deve essere calibrato, solitamente 2 volte al giorno, con i valori glicemici ottenuti attraverso misurazioni della glicemia capillare. Per essere accurate, le calibrazioni devono essere effettuate quando la glicemia è stabile e, possibilmente, nel range di normalità. Nonostante queste precauzioni, la misura potrebbe risultare inaccurata rispetto alla vera concentrazione di glucosio a causa di errori nella calibrazione, del ritardo dovuto al passaggio del glucosio dal sangue all'interstizio ed, infine, degli errori nella trasduzione del segnale. Di conseguenza i sensori attualmente presenti sul mercato presentano un errore relativo assoluto medio (MARD) rispetto al glucosio plasmatico di circa il 10-15% (4). I limiti nell'affidabilità della lettura del CGM influiscono sulle prestazioni di un PA, per cui sono in corso molti studi per migliorare la precisione del sensore (5).

Il sensore può anche andare incontro a dislocazione e a malfunzionamenti temporanei indotti da problemi a livello dell'interfaccia sensore-tessuto. Per esempio, se durante il sonno si comprime fortemente il sensore col corpo, la pressione può alterare il processo di diffusione del glucosio nella regione di inserimento del sensore e compromettere l'affidabilità della misura, producendo una sottostima sistematica della concentrazione di glucosio per vari minuti. Algoritmi che tentano di rilevare questi eventi sono in fase di sviluppo (6).

Oltre al sensore per la glicemia, altri sensori, come cardiofrequenzimetri e sensori per la sudorazione, possono essere inclusi nel sistema ed essere utilizzati dall'algoritmo di controllo per annunciare l'esercizio fisico e per distinguere questo da altri eventi che influenzano la glicemia come lo stress emotivo (7).

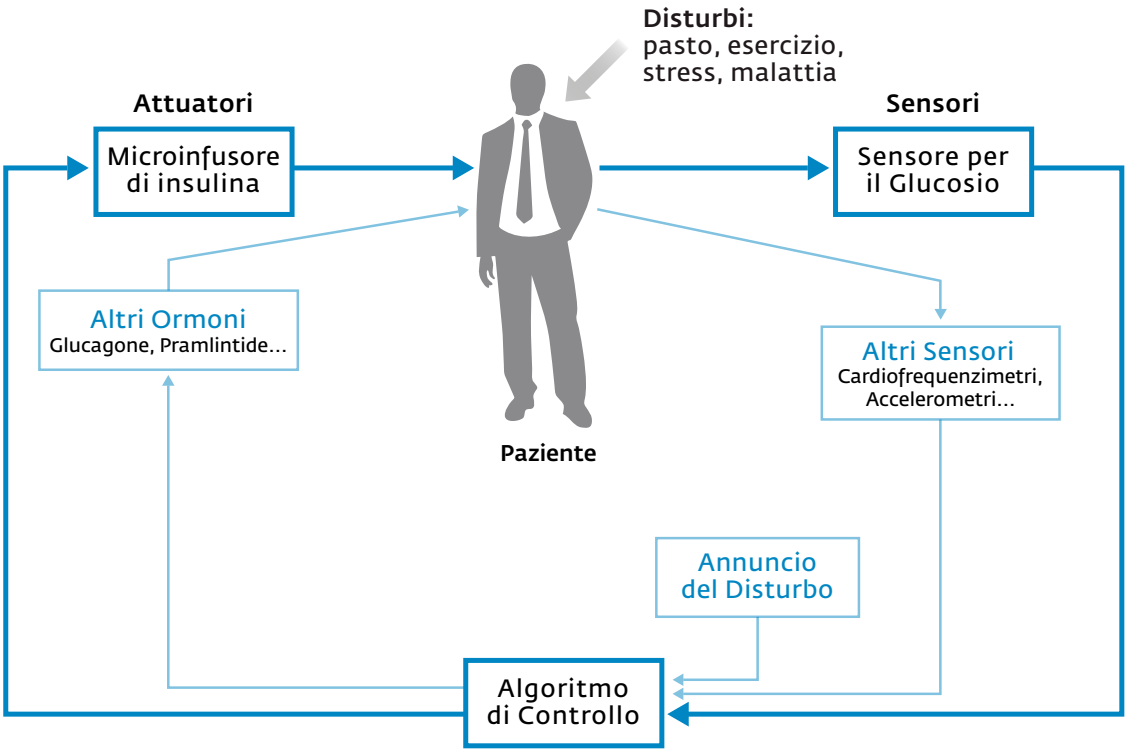
Sistemi per la somministrazione di insulina

In linea di principio l'insulina potrebbe essere somministrata per via intraperitoneale (i.p.) mimando la fisiologia del soggetto sano, per via endovenosa (e.v.) come è stato fatto in passato con il Biostator, o per via sottocutanea (s.c.).

La somministrazione di insulina per via intraperitoneale ha molti vantaggi, tra cui un assorbimento rapido e molto riproducibile. L'efficacia di questa via di somministrazione per un PA è stata dimostrata da Renard e coll. nel 2010 (8). I principali limiti della somministrazione di insulina per via i.p. sono la necessità di impiantare il dispositivo (o una sua parte), i costi associati alla tecnologia e la necessità di un soggiorno ospedaliero sia per riempire il serbatoio (ogni 40 giorni) sia per attuare le procedure per prevenire l'aggregazione delle soluzioni concentrate di insulina (400U/ml). Un'ulteriore problematica dell'utilizzo della via i.p. è la formazione di anticorpi anti-insulina. Sebbene l'uso di una porta impiantabile (DiaPort R, Roche) collegata ad un catetere i.p. e ad una pompa di insulina esterna, possa migliorare l'autonomia

Figura 1 ◆ Il pancreas artificiale

I componenti essenziali sono il microinfusore di insulina, il dispositivo CGM che attraverso un sensore garantisce una misura quasi in continuo della concentrazione di glucosio, e l'algoritmo di controllo, in grado di calcolare la dose di insulina da somministrare. Per ottenere un miglior controllo si posso introdurre alcuni moduli aggiuntivi. Ad esempio al paziente potrebbe essere richiesto di annunciare all'algoritmo il pasto o l'attività fisica. Oppure, possono essere somministrati altri ormoni, ad es. il glucagone o analoghi dell'amilina. Infine, si possono misurare ulteriori parametri vitali, ad es. la frequenza cardiaca, per meglio controllare l'attività fisica



del paziente, attualmente la via intraperitoneale è meno impiegata nei prototipi di PA rispetto all'utilizzo di quella sottocutanea.

La somministrazione endovenosa (e.v.) consente un facile controllo della concentrazione di insulina a livello plasmatico, non ha ritardi di assorbimento ed ha, quindi, un'azione molto rapida. Il principale difetto di questa via di somministrazione è la formazione di coaguli sulla punta del catetere quando si utilizzano pompe con regime di infusione pulsatile. Nonostante l'efficacia dell'accesso e.v., un PA per uso domiciliare basato sulla somministrazione di insulina e.v. non è una opzione veramente percorribile al momento.

Ad oggi, la via di somministrazione più pratica per un PA sembra essere quella s.c., grazie anche all'esperienza maturata negli ultimi 40 anni con la terapia sottocutanea continua mediante microinfusore/pompa (CSII) e all'enorme miglioramento degli strumenti stessi in termini di sicurezza, dimensioni e comodità. Gli attuali microinfusori permettono di programmare molteplici profili di infusione basale, incorporano sofisticati calcolatori di bolo che aiutano il paziente nel calcolo della dose prandiale, monitorano l'"insulin on board" per ridurre il rischio di accumulo di insulina. I sistemi che integrano microinfusore e sensore glicemico (sensor-augmented pumps, SAP) permettono di migliorare ulteriormente il controllo glicemico e, quando combinati con la funzione "low glucose suspend", che automaticamente sospende l'infusione di insulina in caso di ipoglicemia e nessun intervento da parte del paziente, riducono anche il rischio di ipoglicemia severa (9). Nonostante i miglioramenti tecnologici sono ancora richiesti input/aggiustamenti manuali sia dell'infusione basale che del rapporto insulina-carboidrati (I:CHO). Inoltre, nonostante l'avvento di insuline ad azione ultrarapida, la somministrazione di insulina per via s.c. si associa ad un inevitabile ritardo nell'assorbimento e quindi nell'azione dell'insulina (60-100 min). Tale ritardo è una grande sfida per gli algoritmi di controllo e limita la possibilità di raggiungere un efficace controllo glicemico, soprattutto dopo i pasti. Inoltre, il persistere di insulina attiva dopo la metabolizzazione del pasto, può portare a ipoglicemie postprandiali tardive.

Una soluzione pratica per mitigare le escursioni postprandiali indotte dal ritardo intrinseco associato alla somministrazione s.c. è quella

di richiedere al paziente di annunciare al sistema l'assunzione di un pasto. Le informazioni da fornire al sistema possono essere diverse, ad esempio: annuncio del tempo del pasto, o annuncio contemporaneo del tempo e del contenuto in carboidrati del pasto. Soluzioni intermedie prevedono di specificare il tempo del pasto e di fornire una stima rozza del contenuto, magari scegliendo tra opzioni predefinite, come piccolo/medio/grande. L'annuncio del pasto (ed eventualmente della quantità di carboidrati in esso contenuto) rendono l'utilizzo del PA indubbiamente più gravoso per il paziente, ma consentono di migliorare in modo significativo il controllo della glicemia post-prandiale (10). L'annuncio del pasto è quindi incluso nella maggior parte dei prototipi di PA attualmente in fase di studio.

SOMMINISTRAZIONE DI ALTRI ORMONI

Infusione di glucagone

Il "Dual-Hormon Artificial Pancreas" (pancreas artificiale bi-ormonale) è un sistema in cui, in aggiunta all'insulina, l'algoritmo di controllo può anche somministrare glucagone al fine di prevenire l'ipoglicemia senza dover assumere carboidrati (11). Questa è un'opportunità di grande interesse pratico poiché l'uso di glucagone semplifica grandemente il problema del controllo. Infatti, mentre nel PA basato sulla sola somministrazione di insulina, l'algoritmo di controllo può solo diminuire la concentrazione di glucosio nel sangue, nei sistemi bi-ormonali esso può anche indurre un aumento della glicemia.
I limiti dell'uso del glucagone sono la sua instabilità chimica, la tendenza a formare fibrille di amiloide in soluzione, la potenziale deplezione di glicogeno epatico in caso di ripetute somministrazioni (11) e gli effetti collaterali come la nausea.

Infusione di pramlintide

Un approccio alternativo per limitare le escursioni glicemiche post-prandiali è quello di ritardare lo svuotamento gastrico con iniezioni pre-prandiali di pramlintide, un analogo della amilina. Il picco di glicemia post prandiale può essere ridotto quindi grazie ad una migliore corrispondenza tra l'assorbimento dei carboidrati e quello dell'insulina (12).

ALGORITMO DI CONTROLLO

L'algoritmo di controllo, definito anche "controllore", svolge un ruolo fondamentale nel PA, perché regola l'infusione di insulina sulla base dei livelli glicemici (precedenti, attuali e predetti) e dei dati del paziente (rapporto I:CHO, fattore di correzione). Nel corso del tempo sono state sviluppate diverse famiglie di algoritmi di controllo, ma le più importanti si basano su una strategia di tipo Proporzionale-Integrale-Derivativo (PID), sul Controllo Predittivo (MPC) e su una logica di tipo "fuzzy".

Algoritmo PID (Proporzionale - Integrativo - Derivativo)

Il PID è una tecnica di controllo ben consolidata e molto utilizzata in applicazioni industriali. È stata la tecnica usata nei primi prototipi di PA dove la somministrazione di insulina avveniva per via endovenosa. Gli algoritmi PID aumentano la somministrazione di insulina quando la differenza tra la glicemia misurata e la glicemia target aumenta (componente proporzionale), quando il trend della glicemia aumenta (componente derivativa) e quando l'area della differenza tra il profilo glicemico attuale e il target aumenta (componente integrale). La componente integrale può essere vista come un aggiustamento della basale, mentre le modifiche indotte dalla componente derivativa e proporzionale in risposta ai pasti assomigliano alla secrezione bifasica di insulina: la fase dinamica viene fornita dalla componente derivativa, mentre quella statica dalla componente proporzionale. In considerazione di ciò l'algoritmo PID può anche essere considerato ispirato alla fisiologia. Il controllore PID proposto nello studio di Steil et al. pubblicato nel 2006 (13) causava troppe ipoglicemie poiché la componente integrale guidava la somministrazione di insulina in base alla differenza tra glicemia del momento e la glicemia target, anche in presenza di una elevata "insulina on board" (IOB). Per tale motivo nel 2011 Steil perfezionò l'algoritmo dotandolo del cosiddetto "insulin-feedback", che permette di diminuire la somministrazione di insulina in risposta all'aumento dei livelli di insulina nel plasma, analogamente a quanto accade alle cellule beta (14). L'insulin-feedback mitiga gli effetti dei ritardi associati alla somministrazione di insulina SC.

Algoritmo di Controllo Predittivo (Model Predictive Control, MPC)

A differenza degli algoritmi PID, che possono modificare l'infusione di insulina solo in base a valori glicemici rilevati, e quindi passati, gli algoritmi MPC sono "anticipativi/predittivi" e cercano di determinare l'infusione ottimale di insulina ottimale che deve essere somministrata considerando i suoi probabili effetti sui livelli di glicemia futura. Più in particolare, ogni 5-15 minuti l'algoritmo può eseguire un "azione di controllo", ossia aumentare/diminuire la basale. Il controllore considera tutte le sequenze di possibili azioni di controllo future e sceglie la sequenza che prevede possa più efficacemente garantire il raggiungimento dei livelli glicemici desiderati. Poiché la predizione è soggetta ad errori, viene applicato solo il primo passo della sequenza e, dopo 5-15 minuti, la sequenza di azioni precedentemente calcolata viene aggiornata sulla base delle nuove misure di glicemia che si ren-

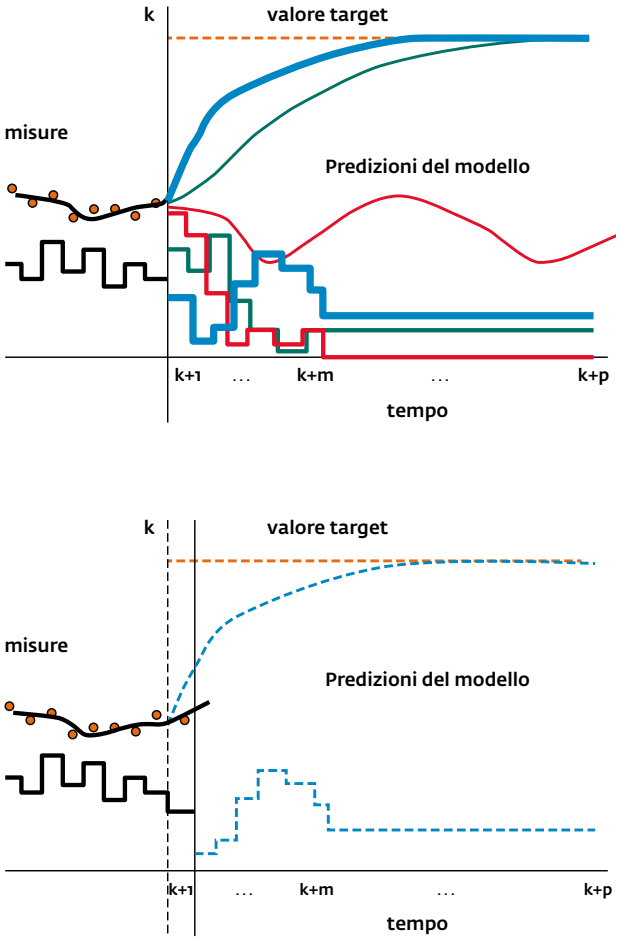
dono disponibili. Una rappresentazione grafica di questa strategia di controllo è riportata in Figura 2.

Il regolatore MPC è in qualche modo simile ad un giocatore di scacchi, che considera le sequenze di mosse possibili e sceglie la più efficace, in base all'effetto previsto sul gioco. Poi, il giocatore di scacchi applica la prima mossa della sequenza che ha pianificato e attende la mossa dell'avversario. Se il movimento dell'avversario non è stato considerato nella sua previsione, il giocatore ricalcola la sequenza di mosse ottimali, tenendo conto delle nuove informazioni, e così via.

Nell'algoritmo MPC la predizione è formulata sulla base di un modello matematico, che può essere basato su una conoscenza a priori (fisiologica, clinica, sperimentale) o può essere appreso dal comportamento osservato. La decisione della migliore sequenza di azioni viene realizzata assegnando ad ogni sequenza un "costo" e scegliendo la più vantaggiosa. Inoltre, a differenza della strategia PID, MPC può tenere in conto che ci sono azioni di controllo impossibili, come ad esempio togliere insulina che è già stata somministrata. Tali azioni vengono quindi escluse dalla pianificazione. Esistono diversi algoritmi di tipo MPC proposti in letteratura (15-16) che si differenziano per aspetti tecnici, come il tipo di modello usato e la funzione costo utilizzata.

Figura 2 ◆ Descrizione grafica del funzionamento della logica MPC

Pannello superiore: l'algoritmo esplora tutte le possibili sequenze di azioni di controllo e ne prevede gli effetti sul sistema. Viene poi scelta la sequenza ritenuta ottimale secondo un'opportuna funzione di costo. Panello inferiore: l'algoritmo applica solo la prima azione di controllo della sequenza ritenuta ottimale e attende di misurare la risposta del sistema. A valle della misura si ripete la procedura



Architettura multi modulare

Data la complessità del controllo glicemico e la necessità di garantire la sicurezza per il paziente, diversi gruppi di ricerca hanno dotato i loro prototipi di PA di un modulo di sicurezza, ossia di algoritmi in grado di ridurre o interrompere l'infusione di insulina in caso di previsione di ipoglicemia (17, 20) impiegando criteri e modelli differenti rispetto all' algoritmo di controllo.

Per consentire lo sviluppo parallelo e l'integrazione agevole di algoritmi di sicurezza ed algoritmi di controllo, Kovatchev e coll. (18, 21) hanno proposto un'architettura modulare illustrata in Figura 3. Il modulo in basso (SSM, Safety Supervision Module) gestisce l'algoritmo di sicurezza ed è autorizzato a sovrascrivere le decisioni del livello superiore, eventualmente riducendo l'infusione di insulina proposta qualora preveda un possibile rischio per la sicurezza del paziente. Il modulo intermedio denominato Range Control Module (RCM), modula l'infusione di insulina al fine di massimizzare il tempo trascorso in euglicemia. Sono state proposte due implementazioni di questo modulo: una più conservativa e una meno. La prima, basata su un controllore euristico (chiamato Hyperglycemia Mitigation Module, HMM), mira a evitare ipoglicemie causate dal trattamento eccessivo dell'iperglicemia, la seconda, più aggressiva, si basa su un regolatore MPC (22) e ha lo scopo di ottimizzare il controllo glicemico. Per il regolatore MPC, l'aggressività dell'azione di controllo è individualizzata dal modulo superiore (Initialization Module) in base alle caratteristiche note del paziente, ad esempio il suo peso corporeo, il rapporto I:CHO e l'insulina basale (22).

ALGORITMI DI CONTROLLO ISPIRATI ALLA PRATICA CLINICA

Una possibilità per la progettazione di un controllore è quella di emulare, in modo automatico, il ragionamento di un diabetologo. Un tentativo notevole in questa direzione è la cosiddetta "Medical Doctor Logic" (23). Questo controllore appartiene alla classe dei cosiddetti algoritmi "fuzzy logic".

STUDI IN AMBIENTE OSPEDALIERO

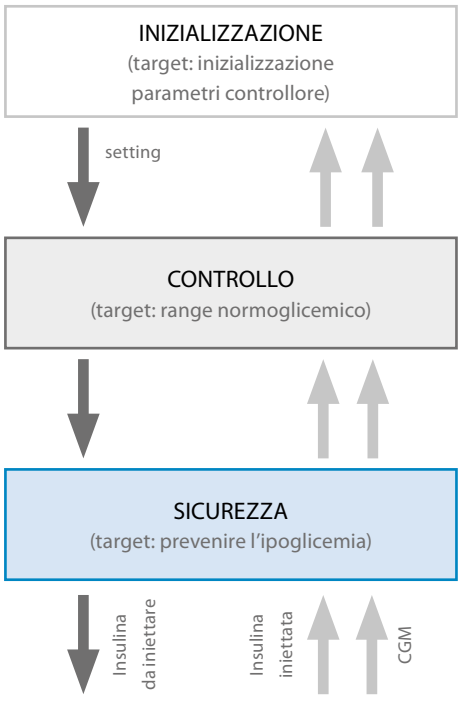
Piattaforma

I requisiti tecnologici dei vari prototipi di PA usati a livello intraospedaliero erano piuttosto limitati. In alcuni casi, la catena veniva chiusa manualmente (24) in quanto era l'operatore sanitario che inseriva manualmente nel computer i risultati rilevati dal sensore (solitamente ogni 15 minuti); basandosi sulla lettura delle glicemia, l'algoritmo di controllo, implementato nel computer, suggeriva l'infusione di insulina che, se considerata sicura dal medico curante, veniva programmata manualmente sulla pompa.

In altri studi è stato utilizzato un computer portatile, in cui veniva installato il software APS (25), una piattaforma basata su un programma matematico (Matlab) che consentiva la comunicazione dell'algoritmo di controllo inserito nel computer con diversi modelli di dispositivi CGM e di pompe per insulina. Grazie al sistema APS le comunicazioni sensore-controllore e controllore-pompa risultavano automatizzate e non richiedevano l'intervento del personale adibito allo studio.

RISULTATI

Figura 3 ◆ Architettura modulare dell'algoritmo di controllo predittivo



Pancreas artificiale

La fattibilità di un "closed-loop" utilizzando un sistema di PA sottocutaneo, è stata dimostrata per la prima volta da Steil che, utilizzando un algoritmo di tipo PID, condusse uno studio in "closed-loop" per 29 ore in 10 adulti e confrontò i risultati a quelli ottenuti durante 3 giorni di terapia con CSII tradizionale. Lo studio dimostrò che durante il "closed-loop", rispetto alla terapia con CSII, la glicemia rimaneva più tempo in target (75% vs 63% del tempo) (13). Tuttavia le escursioni glicemiche post-prandiali e il rischio di ipoglicemia post-prandiale tardiva non risultavano ben controllate.

Utilizzando lo stesso tipo di algoritmo, Weinzimer ha successivamente valutato se la performance del "closed- loop" poteva migliorare grazie alla somministrazione di un bolo preprandiale; 17 adolescenti furono sottoposti a 34 ore di studio, 8 con "closed-loop totalmente automatico" e 9 con "closed-loop ibrido" in cui il paziente somministrava manualmente una piccola dose di insulina (25-50% del fabbisogno prandiale) 10-15 minuti prima del pasto. Quando comparati alla CSII tradizionale, entrambi gli approcci risultavano aumentare il tempo in target, peraltro il sistema "ibrido" consentiva di ottenere glicemie post-prandiali migliori di quelle ottenute con un sistema "totalmente automatico" (10).

Successivamente allo studio pediatrico, l'algoritmo PID è stato modificato per includere un modello di feedback insulinico (IFB) che permettesse all'algoritmo PID di emulare meglio la fisiologia della beta-cellula che riduce la secrezione dell'ormone non appena i livelli plasmatici di insulina aumentano. Fu condotto uno studio in 8 adulti, utilizzando un algoritmo PID per 30 ore, con la somministrazione manuale di 2 unità di insulina all'inizio di ogni pasto. Anche se è stato ottenuto un soddisfacente controllo post-prandiale, l'ipoglicemia non veniva completamente evitata (14).

Per meglio controllare le escursioni glicemiche post-prandiali conseguenti ad un ritardato assorbimento dell'insulina a livello s.c., recentemente Weinzimer et al. hanno testato un controllore PID con feedback insulina e co-somministrazione di pramlintide al momento del pasto su 8 adolescenti e giovani adulti (15-28 anni) (12). I soggetti sono stati studiati in due occasioni, ciascuna della durata di 24 ore, durante le quali venivano assunti 3 pasti. In una occasione i soggetti venivano assegnati a closed-loop senza aggiunta di pramlintide ai pasti, in un'altra occasione a closed-loop associato a somministrazione di pramlintide prima dei tre pasti. Il tempo di assunzione e il contenuto dei pasti era identico nei due studi. Nessun annuncio del pasto veniva fornito all'algoritmo di controllo. La pramlintide ha determinato un ritardo significativo nel picco glicemico post-prandiale (circa 1 h) e ha ridotto di circa il 25% l'ampiezza delle escursioni glicemiche successive al pasto (differenza significativa solo per il pranzo e la cena, non per la colazione). Poiché i soggetti dovevano autosom-

ministrarsi la pramlintide 3 volte al giorno il sistema risultava ancora lontano dalla totale automazione.

L'algoritmo di controllo di tipo MD-logic è stato testato in un primo studio pilota (23) che ha coinvolto 7 adulti ricoverati in due diverse occasioni, ciascuna della durata di 8 ore (24 ore in due pazienti), durante le quali venivano assunti uno spuntino o un pasto misto. Lo studio ha mostrato risultati incoraggianti. In uno studio successivo (26) gli stessi autori hanno testato il controllore al momento della cena, preceduta o meno da esercizio fisico, e nel successivo periodo notturno, dimostrandone la sicurezza in entrambi i casi. I dati raccolti dal CGM a domicilio durante terapia con CSII tradizionale sono stati utilizzati come controllo.

Infine uno studio di tipo cross-over randomizzato multicentrico (27), condotto su 12 pazienti (bambini, adolescenti e adulti) studiati durante la notte, in una occasione utilizzando il PA con algoritmo di tipo MD-Logic, in un'altra la CSII tradizionale, ha dimostrato che il PA, rispetto all'abituale terapia con microinfusore, determinava un significativo incremento del tempo trascorso in euglicemia (63-140 mg/dl) e una riduzione sia della glicemia media che della variabilità glicemica.

Molti studi internazionali, condotti in USA e in Italia hanno utilizzato algoritmi di controllo di tipo MPC. Una prima versione del controllore modulare è stata studiata durante la notte e prima colazione (28) in 20 soggetti adulti. Lo studio ha dimostrato che il controllore modulare basato su MPC era in grado di aumentare il tempo trascorso con glicemie a target e di ridurre le ipoglicemie notturne, senza peraltro ottimizzare il controllo glicemico post-colazione.

Una versione migliorata dello stesso controllore è stato successivamente testato su 12 pazienti in uno studio randomizzato della durata di 22h (24), durante le quali veniva eseguito un esercizio fisico moderato, e assunti due pasti (cena e colazione). Lo studio ha mostrato che il tempo trascorso nel range glicemico compreso tra 70-180 mg/dl o tra 80-140 mg/dl è aumentato in modo significativo solo durante la notte, ma non durante tutte le 22 ore di studio, probabilmente per effetto della perturbazione legata al pasto. Inoltre, la glicemia media durante la notte è stata notevolmente ridotta, così come la deviazione standard, misurata intra-soggetto. Il miglioramento del controllo glicemico è stato raggiunto senza significativo aumento del rischio di ipoglicemia.

Utilizzando lo stesso protocollo di studio, su 15 adulti e 11 adolescenti, è stato inoltre testato (24) l'algoritmo euristico precedentemente menzionato, la cui azione più conservativa è tale da evitare ipoglicemie conseguenti ad un eccessivo trattamento di eventuali iperglicemie. Questo algoritmo, rispetto a CSII tradizionale, ha permesso di migliorare significativamente il tempo trascorso in euglicemia (70-180 mg/dl), con un effetto massimo durante la notte. Il miglioramento del controllo glicemico è stato raggiunto con contestuale riduzione degli episodi ipoglicemici. Come previsto, trattandosi di un algoritmo conservativo, il tempo trascorso in un range glicemico più ristretto (80-140 mg/dl) non differiva da quanto ottenuto durante terapia con CSII.

Questi due studi randomizzati hanno dimostrato che entrambi gli algoritmi, sia quello più aggressivo che quello euristico più conservativo (24), rispetto alla tradizionale terapia con CSII, permettono di aumentare il tempo trascorso in euglicemia; l'algoritmo più aggressivo permette anche di aumentare il tempo trascorso in stretto controllo glicemico durante la notte. Dal punto di vista clinico si potrebbe quindi ipotizzare specifiche applicazioni cliniche per ciascun algoritmo: per es. pazienti in cattivo controllo glicemico e alta variabilità, soprattutto di notte, potrebbero beneficiare dell'algoritmo più prudente, mentre i pazienti già in buon controllo con CSII ma desiderosi di ottimizzare ancora di più il loro controllo glicemico potrebbero essere potenziali candidati all'uso dell'algoritmo più aggressivo.

Un contributo rilevante allo sviluppo del PA basato su un controllore MPC è stato dato da Howorka e coll., che, analogamente ad altri ricercatori, hanno inizialmente focalizzato gli sforzi sulla valutazione del sistema in catena chiusa durante la notte, sia per risolvere il problema delle gravi ipoglicemie notturne, sia perché risultava la soluzione più facile visto che durante la notte, non essendovi pasti o esercizio fisico, il fabbisogno insulinico risulta più prevedibile.

In alcuni studi randomizzati controllati, condotti su giovani e adulti con diabete di tipo 1, il gruppo di Hovorka ha confrontato il controllo glicemico notturno durante terapia con microinfusore rispetto a quello ottenuto durante l'uso del pancreas artificiale sotto controllo di un algoritmo MPC. In alcuni di questi studi erano valutati vari scenari che nella vita di tutti i giorni rappresentano una sfida per il controllo glicemico notturno, come variazioni dell'attività fisica nel pomeriggio, consumo di alcol, o assunzione a cena di pasti a differente contenuto di macronutrienti. In tali studi si è visto che il PA, utilizzato nel periodo notturno, aumentava significativamente, rispetto alla pompa, il tempo trascorso in euglicemia (del 20% nei bambini e del 26% negli adulti, entrambe le variazioni significative) e dimezzava il tempo trascorso in ipoglicemia, riducendolo dal 4,1% al 2,1% nei bambini e dal 6,7% al 2,8% negli adulti (entrambe le variazioni significative) (29-30).

Anche studi condotti su gravide con diabete di tipo 1 hanno dimostrato che il closed-loop era efficace quanto la CSII, ma potenzialmente più sicuro perché riduceva la gravità e la durata dell'ipoglicemia (31).

Elleri e coll. (32) hanno valutato in ambito ospedaliero un prototipo ambulatoriale portatile di PA, definito "Sistema Florence". Otto giovani adolescenti sono stati studiati in due occasioni durante le quali ri-

cevevano una cena standard e uno spuntino rispettivamente alle 18 e alle 21. In modo random il PA veniva attivato alle 18 o alle 21 e durava fino alle 8. Lo studio ha dimostrato che il closed-loop implementato sulla piattaforma portatile era affidabile e sicuro.

Più recentemente (33) lo stesso gruppo ha valutato la sicurezza e l'efficacia del PA non solo durante la notte, ma anche durante le attività giornaliere in particolare nel periodo post-prandiale e in occasione di esercizio fisico, 12 adolescenti sono stati randomizzati a ricevere per 36 ore, in due occasioni diverse, il closed-loop o la CSII. Durante lo studio veniva eseguito un esercizio di moderata intensità, sia al mattino che al pomeriggio, senza annunciarlo all'algoritmo. Rispetto alla terapia convenzionale, il closed-loop aumentò il tempo in cui la glicemia era in target (70-180 mg/dl) da 49 a 84%, con un 100% durante la notte. Anche se tra i due tipi di intervento non c'era differenza nella frequenza di ipoglicemia diurna, il closed-loop preveniva le ipoglicemie notturne. Secondo gli autori lo studio suggeriva che, soprattutto negli adolescenti che hanno una minor compliance e una maggiore variabilità dello stile di vita, si debba, per il momento. Puntare a raggiungere con il PA obiettivi diversi: controllo dell'iperglicemia durante il giorno, e riduzione delle ipoglicemie, senza peggioramento degli altri parametri del controllo glicemico, durante la notte.

La sicurezza e l'efficacia del closed-loop è stata confermata anche in occasione di riduzione o omissione di boli prandiali, come spesso avviene nella vita reale tra gli adolescenti. 12 adolescenti con diabete di tipo 1 scompensato sono stati randomizzai a utilizzare PA o la CSII per 24 ore durante le quali il bolo della cena veniva dimezzato rispetto al contenuto dei carboidrati e il bolo del pranzo omesso. Anche se tra CSII e closed-loop non vi era differenza significativa, i valori glicemici compresi tra 70 e 180 mg/dl venivano mantenuti per il 74% del tempo durante closed- loop e per il 62% del tempo durante CSII tradizionale (34).

Recentemente, i due algoritmi basati su MPC sino ad ora discussi (utilizzati rispettivamente dal gruppo di Cambridge e dal gruppo di Padova) sono stati confrontati tra loro e con la CSII (35). 47 pazienti sono stati randomizzati a partecipare a tre sessioni di studio, ciascuna della durata di 22 ore, durante le quali venivano randomizzati a ricevere terapia con CSII, o closed-loop utilizzando i due diversi algoritmi MPC. Ciascuna sessione di studio comprendeva i pasti e un esercizio fisico di moderata entità. Durante lo studio entrambi gli algoritmi erano stati regolati in modo tale da garantire la maggiore sicurezza possibile ed evitare l'ipoglicemia. Lo studio ha dimostrato che, rispetto alla CSII, l'uso di entrambi gli algoritmi determinava una riduzione di quasi tre volte del tempo trascorso in ipoglicemia, a spese di una glicemia media più elevata. Non sono state rilevate differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i due algoritmi.

Poter utilizzare con il PA un algoritmo realmente "adattato" alle esigenze dei pazienti, semplificherebbe notevolmente la loro vita. Utile a tal fine è l'inserimento nel PA di altre variabili fisiologiche che permettono al PA di "mimare" meglio sia la beta-cellula che il comportamento del paziente. Recentemente, un algoritmo adattativo multivariabile MPC che integra anche segnali aggiuntivi come il dispendio energetico e la risposta della pelle (galvanic skin response), è stato testato su 3 pazienti per 32 o 60 ore con risultati incoraggianti (7), anche senza annuncio dell'attività fisica e del pasto.

Pancreas artificiale bi-ormonale

In alcuni studi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, è stato anche testato un sistema closed-loop con la somministrazione contemporanea di insulina e glucagone. Il vantaggio dell'uso del glucagone è che agisce rapidamente, mimando la risposta fisiologica all'ipoglicemia, evitando così la somministrazione di zuccheri a rapido assorbimento. Il primo a dimostrare la fattibilità di un sistema bi-ormonale che usa cioè i due ormoni insulina e glucagone, per controllare la glicemia fu El-Khatib e coll (36). Valutò 11 adulti per 27 ore di esperimento, durante il quale i pazienti assumevano 3 pasti ricchi in carboidrati. Per la somministrazione di insulina l'algoritmo era di tipo MPC e per la somministrazione di glucagone di tipo PID. Lo studio dimostrò che, usando un modello adeguato di assorbimento dell'insulina, il sistema era in grado di prevenire la comparsa di ipoglicemia.

L'uso combinato di glucagone e insulina è stato valutato anche in un sistema di closed-loop con annuncio del pasto (37), dove il 50-75% del bolo prandiale veniva somministrato manualmente. Tredici soggetti adulti con diabete di tipo 1 furono sottoposti ad uno studio closed-loop della durata di 22 ore in cui veniva somministrata insulina e glucagone e ad uno studio in cui veniva somministrato solo insulina e placebo. La velocità di somministrazione dei due ormoni era regolata da un algoritmo di tipo derivativo proporzionale (PID). 7 soggetti hanno ricevuto il glucagone sottoforma di boli, mentre 6 soggetti hanno ricevuto il glucagone come un'onda quadra. Rispetto alla somministrazione di placebo, il glucagone riduceva il tempo passato in ipoglicemia del 63%. Quando somministrato sottoforma di boli nell'arco di 5-10 minuti seguiti da 50 minuti di interruzione piuttosto che in modo lento e prolungato, il glucagone riduceva anche il numero di eventi ipoglicemici e il numero di trattamenti per ipoglicemia. Anche se efficace il glucagone non è risultato in grado di controreagire completamente alla eccessiva somministrazione di insulina.

Una sfida importante per il closed-loop è la variazione della sensibilità insulinica, che può essere causata da molti fattori: malattia, stress, farmaci. Per rispondere a questa sfida è stata creata una versione raffinata, adattativa dell'algoritmo (i cui parametri cambiano sulla base

dall'esperienza maturata nei giorni precedenti). L'algoritmo adattativo è stato quindi confrontato con la versione non adattativa (che usa cioè parametri costanti) in 14 soggetti sottoposti a due sessioni di studio della durata di 33 ore ciascuno, durante le quali veniva somministrato del cortisone orale ogni 4 ore per simulare cambiamenti della sensibilità all'insulina indotta da stress fisico e psicologico. Il controllore adattativo si è dimostrato in grado di seguire i cambiamenti di insulino-sensibilità meglio della la versione non-adattativa, ottenendo così una migliore performance (38).

Recentemente Russel e coll. hanno confermato che il pancreas bi-ormonale permette di ottenere un buon controllo glicemico con minimo rischio di ipoglicemia anche quando utilizzato continuativamente nell'arco di due giorni, nonostante l'assunzione di 6 pasti ad alto contenuto in carboidrati e 30 minuti di attività fisica (39). Per controllare meglio il picco post-prandiale, prima di ogni pasto veniva somministrato manualmente un bolo parziale di insulina, fino ad un massimo di 0,05 U/kg/pasto, corrispondente a meno della metà di insulina necessaria per quel pasto. Il bolo era basato sul peso del soggetto e non sul contenuto in carboidrati del pasto.

Un modello di pancreas artificiale bi-ormonale di tipo fuzzy logic è stato testato recentemente (40) in 15 adulti sottoposti a 15 ore di closed-loop durante le quali veniva eseguito un esercizio fisico, assunta la cena, uno spuntino notturno e trascorsa la notte. Lo studio ha mostrato un aumento significativo del tempo trascorso in target glicemico e una significativa riduzione del tempo in ipoglicemia.

STUDI IN AMBIENTE EXTRA-OSPEDALIERO

Tecnologia

Piattaforma Portabile

La realizzazione di un PA ambulatoriale è stato reso possibile grazie ad un sistema, denominato Diabetes Assistant (DiAs) proposto dall'Università della Virginia (Fig. 4). Il sistema è in grado di connettersi con pompe e sensori e comandare la somministrazione di insulina alla pompa sia in modalità open-loop che in modalità closed-loop, durante la quale l'infusione è stabilita da un algoritmo di controllo. Entrambe le modalità di funzionamento includono il trasferimento del tutto automatizzato dei dati dal sensore a DiAs e dei comandi da DiAs al microinfusore.

Il componente centrale del sistema DiAs è un telefono smartphone con sistema operativo (OS) Android®. Per garantire il funzionamento dello smartphone come un dispositivo medico, il suo sistema operativo è stato modificato disabilitando i processi non legati al funzionamento clinico (es giochi, telefonate, sms e appstore) e includendo auto-controlli di integrità del sistema. L'interazione tra paziente e DiAs, si basa su un'interfaccia grafica (Fig. 5) che permette al paziente di calibrare il sensore, annunciare il pasto e l'esercizio fisico oltre ad un eventuale trattamento di episodi ipoglicemici. Inoltre l'interfaccia permette al paziente di osservare il profilo glicemico rilevato dal sensore e il grafico relativo alla dose di insulina somministrata. Infine grazie all'interfaccia il paziente può impostare nel sistema l'abituale dose globale di insulina, la velocità di somministrazione dell' insulina basale, i rapporti I/CHO e il fattore di correzione. Il sistema segnala al paziente un rischio imminente di ipo o iperglicemia, attraverso l'accensione di semafori posti ai lati dello schermo del cellulare (Fig. 5).

Altri esempi di piattaforme portatili sono la piattaforma Medtronic basata su uno smartphone (41) e la già menzionata piattaforma "Florence" sviluppata a Cambridge in collaborazione con Abbot Diabetes Care (Alameda, CA), basata su un computer portatile con sistema operativo windows e che è già stata utilizzata in ambito ospedaliero (32).

Telemedicina

Uno dei punti critici per il passaggio da trial condotti in ambiente ospedaliero a trial domiciliari è quello di garantire il più possibile la sicurezza per il paziente. A tal fine il sistema DiAs, sfruttando la connessione 3G dello smartphone, trasmette in tempo reale i dati relativi al paziente e al sistema a un sito di monitoraggio. Accedendo ad esso da un qualsiasi pc il team dello studio può monitorare in remoto l'andamento glicemico di diversi pazienti in contemporanea e controllare il corretto funzionamento del sistema senza interferire con l'esperimento (42). Poiché il monitoraggio oltre le 24 ore è difficilmente sostenibile nel lungo termine, sono attualmente in fase di studio sistemi di allarme a distanza, possibilmente tramite l'invio di messaggi di posta elettronica per i pazienti, gli operatori sanitari e il team di studio.

Risultati

Pancreas artificiale

Fino ad oggi gli studi pubblicati in letteratura che avevano lo scopo di testare la sicurezza e l'efficacia di un PA nella vita di tutti i giorni, e quindi al di fuori dell'ambito ospedaliero, sono stati condotti su un limitato numero di pazienti. Sono stati utilizzati algoritmi di controllo di tipo MD-logic e MPC.

La sicurezza e l'efficacia notturna di un PA basato su un algoritmo di tipo MD-logic sono state valutate in un importante studio randomizzato in 54 giovani pazienti (età 10-18 anni) che frequentavano un campo scuola per persone con diabete, dimostrando una significativa riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia. Essendo lo scopo dello studio il controllo notturno, la catena non veniva chiusa durante le ore diurne. Una riduzione significativa delle ipoglicemie è stata

dimostrata anche nello studio di Nimri e coll. (43), che riporta l'analisi di un trial randomizzato in 15 pazienti (ragazzi, adolescenti e adulti) studiati a domicilio per 4 notti consecutive.

Il gruppo di Padova ha testato in studi extra-ospedalieri i due algoritmi di controllo precedentemente testarti in ambito ospedaliero: l'"Hypo and Hyper Mitigation System (HMS)" e il "modular MPC controller" (24).

L'algoritmo HMS, installato sulla piattaforma DiAS, è stato impiegato in un primo studio pilota (44), condotto simultaneamente presso l'Università di Padova e quella di Montpellier. In entrambi i casi lo studio è stato condotto in un hotel situato in prossimità dell'ospedale. Il trial è durato 40 ore durante le quali il DiAS veniva gestito dal paziente in open-loop nelle prime 12 ore e quindi in closed-loop per le successive 28 ore. Il personale medico e i bioingegneri monitoravano il paziente a distanza (via 3G) grazie al sistema di telemedicina cui abbiamo precedentemente accennato, ma erano presenti in hotel per eventuali necessità tecnico/cliniche.

Anche se l'obiettivo di questo studio non era quello di raggiungere l'euglicemia, il PA è stato in grado di evitare l'ipoglicemia e l'iperglicemia gravi in entrambi i pazienti. Non ci sono stati eventi avversi. Questa prima esperienza ha permesso di migliorare ulteriormente il sistema ed è stata la base per pianificare uno studio multicentrico successivo che ha coinvolto 20 pazienti (45). La piattaforma DiAs ha lavorato per il 97,7 % del tempo, mostrando la fattibilità di un PA basato su un telefono cellulare.

L'algoritmo MPC, è stato testato con il medesimo protocollo degli studi precedenti in due diversi trial: in 5 pazienti di Padova (46) e un altro, di tipo randomizzato, in 20 pazienti seguiti in 5 diverse strutture universitarie (47). Entrambi gli studi hanno dimostrato che, rispetto alla terapia con CSII tradizionale, il PA permette una significativa riduzione del numero di episodi ipoglicemici e una riduzione della necessità di assumere carboidrati per il trattamento delle ipoglicemie, a scapito di un lieve ma significativo incremento delle glicemia media.

In uno studio randomizzato crossover il gruppo di Cambridge ha dimostrato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia del PA utilizzato di notte, per 3 settimane, senza supervisione, in 16 adolescenti. Rispetto alla terapia con SAP il controllo glicemico risultava migliore sia di giorno che di notte, senza aumento della frequenza di ipoglicemia (48).

Pancreas artificiale bi-ormonale

Per quanto riguarda la sprimentazione in ambiente extra-ospedaliero di un PA bi- ormonale va segnalato lo studio di Van Bon e coll. (49). Si tratta di uno studio di fattibilità non-randomizzato in cui un pancreas artificiale bi-ormonale, basato su un algoritmo di tipo PID, è stato utilizzato per 48 ore in 16 pazienti in ambiente domiciliare e in condizioni di vita normale. Negli 11 pazienti che è stato possibile analizzare, si è osservato che il tempo trascorso in euglicemia era comparabile durante closed e open-loop anche se la glicemia media risultava significativamente più bassa durante closed-loop rispetto all'open-loop, a scapito di più tempo in ipoglicemia.

Recentemente Russel e coll. (50) hanno testato la sicurezza e l'efficacia di un PA bi-ormonale in ambiente extra-ospedaliero, in condizioni sovrapponibili alla vita reale, senza alcuna informazione sui pasti e sull'attività fisica, per 5 giorni in 20 adulti e 32 adolescenti con diabete di tipo 1. Si tratta di due studi randomizzati, crossover, con disegno simile. Il confronto avveniva verso la terapia con CSII tradizionale. In entrambe le popolazioni il PA bi-ormonale, rispetto a CSII, migliorava la glicemia media, riducendo nel contempo gli episodi di ipoglicemia.

CONCLUSIONI

In questa review abbiamo analizzato le componenti di un PA con particolare attenzione agli algoritmi di controllo e ai risultati di studi clinici in ambito intra ed extra ospedaliero.

Gli studi condotti in ambito ospedaliero hanno dimostrato in maniera evidente che il closed-loop rappresenta un'opportunità importante per la terapia del diabete. Gli studi condotti finora in ambito extra-ospedaliero sono ancora di durata limitata (giorni) ma lo scenario si sta rapidamente evolvendo e molti gruppi di ricerca stanno conducendo studi ambulatoriali della durata di alcune settimane, o qualche mese.

Nonostante i grandi progressi restano dei punti da risolvere o migliorare in modo decisivo.

Il primo riguarda la stabilità del profilo glicemico e la prevenzione dell'ipoglicemia durante attività fisica. A tal proposito l'approccio bi-ormonale con la contemporanea somministrazione di insulina e glucagone appare promettente, ma non tutti i soggetti rispondono favorevolmente alla somministrazione di glucagone nell'esercizio fisico, specie se strenuo.

La capacità di adattare il dosaggio insulinico a variazioni della sensibilità insulinica per malattie intercorrenti o uso di farmaci è anch'essa area di attiva ricerca.

Il buon controllo delle glicemie post-prandiali, specie, dopo pasti ricchi di carboidrati, è un'area in cui si possono ottenere ulteriori miglioramenti.

Parimenti lo sviluppo di nuovi analoghi dell'insulina a più breve durata d'azione dovrebbe portare ad un miglior controllo della glicemia, ad una più rapida correzione delle iperglicemie e ad una riduzione del rischio di episodi ipoglicemici.

Miglioramenti devono anche essere portati all'integrazione di pompa, sensore e algoritmo di controllo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergenstal RM1, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 363: 311-320, 2010.
2. Kowalski A. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. Diabetes Technol Ther S113-S119, 2009.
3. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. BMJ 7:343:d3805, 2011.
4. Damiano ER, McKeon K, El-Khatib FH, Zheng H, Nathan DM, Russell SJ. A Comparative Effectiveness Analysis of Three Continuous Glucose Monitors: The Navigator, G4 Platinum, and Enlite. J Diabetes Sci Technol 2014 Apr 21. pii: 1932296814532203.
5. Facchinetti A, Sparacino G, Guerra S, Luijf YM, DeVries JH, Mader JK, Ellmerer M, Benesch C, Heinemann L, Bruttomesso D, Avogaro A, Cobelli C on behalf of AP@home Consortium: Real-time improvement of continuous glucose monitoring accuracy: the smart sensor concept. Diabetes Care 36: 793-800, 2013.
6. Facchinetti A, Del Favero S, Sparacino G, Cobelli C: On online failure detection method of the glucose sensor-insulin pump system: improved overnight safety of type-1 diabetic subjects. IEEE Trans Biomed Eng 60: 406-416, 2013.
7. Turksoy K, Bayrak ES, Quinn L, Littlejohn E, Cinar A: Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activity announcement. Diabetes Technol Ther 15: 386-400, 2013.
8. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC: Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperi-

Figura 4 ◆ Il DiAs, utilizzato con una pompa di insulina Roche ed il sensore Dexcom G4

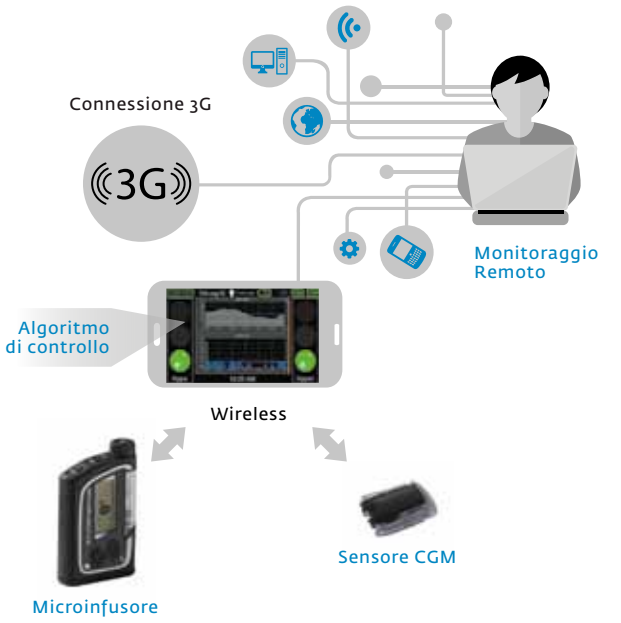


Figura 5 ◆ Sistema DiAs: interfaccia per l'utente

toneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. Diabetes Care 33: 121-127, 2013.

9. LY TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients dith Type 1 Diabetes. A randomized clinical trial. JAMA 310: 1240-1247, 2013.
10. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, Dziura J, Kurtz N, Tamborlane WV. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. Diabetes Care 31: 934-939, 2008.
11. Bakhtiani PA, Zhao LM, El Youssef J, Castle JR, Ward WK. A review of artificial pancreas technologies with an emphasis on bi-hormonal therapy. Diabetes Obes Metab 15: 1065-1070, 2013.
12. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, Kim G, Ruiz JL, Carria L, Voskanyan G, Roy A, Tamborlane WV: Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 35: 1994-1999, 2012.
13. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. Diabetes 55: 3344-3350, 2006.
14. Steil GM, Palerm CC, Kurtz N, Voskanyan G, Roy A, Paz S, Kandeel FR. The effect of insulin feedback on closed-loop glucose control. J Clin Endocrinol Metab 96: 1402-1408, 2011.
15. Magni L, Raimondo DM , Bossi L, Dalla Man C, De Nicolao G, Kovatchev B, Cobelli C. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. J Diabetes Sci Technol 1: 804-812, 2007.
16. Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Orsini Federici M, Pieber TR, Schaller HC, Schaupp L, Vering T, Wilinska ME. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. Physiol Meas 25: 905-920, 2004.
17. Elleri D, Allen JM, Nodale M, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med 27: 480-484, 2010.
18. Patek SD, Magni L, Dassau E, Karvetski C, Toffanin C, De Nicolao G, Del Favero S, Breton M, Man CD, Renard E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, Cobelli C, Kovatchev BP, on behalf of the International Artificial Pancreas (iAP) Study Group. Modular closed-loop control of diabetes. IEEE Trans Biomed Eng 59: 2986-2999, 2012.
19. Hughes CS, Patek SD, Breton MD, Kovatchev BP. Hypoglycemia prevention via pump attenuation and red-yellow-green "traffic" lights using continuous glucose monitoring and insulin pump data. J Diabetes Sci Technol 4: 1146-1155, 2010.
20. Dassau E, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Zisser H, Jovanovic L, Chase HP, Wilson DM, Buckingham BA, Doyle FJ 3rd. Real-Time hypoglycemia prediction suite using continuous glucose monitoring: a safety net for the artificial pancreas. Diabetes Care 33: 1249-1254, 2010.
21. Kovatchev B, Patek S, Dassau E, Doyle FJ, Magni L, De Nicolao G, Cobelli C: Juvenile Diabetes Research Foundation Artificial Pancreas Consortium. Control to range for diabetes: functionality and modular architecture. J Diabetes Sci Technol 3: 1058-1065, 2009.
22. Toffanin C, Messori M, Di Palma F, De Nicolao G, Cobelli C, Magni L. Artificial pancreas: MPC design from clinical experience. Journal of Diabetes Science and Technology 7: 1470-1483, 2013.
23. Atlas E, Nimri R, Miller S, Grunberg EA, Phillip M. MD-logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 33: 1072-1076, 2010.
24. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L,. Patek, C. Dalla Man, Place J, Demartini S, Del Favero S., Toffanin C, Hughes C, Dassau E, Zisser H, Doyle III FJ, De Nicolao G, Avogaro A, Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Fully-integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near-normoglycemia. Diabetes 61: 2230-2237, 2012.
25. Dassau E, Zisser H, Palerm C, Buckingham B, Jovanovic L, J Doyle F 3rd. Modular artificial beta-cell system: a prototype for clinical research. J Diabetes Sci Technol 2: 863-872, 2008.
26. Nimri R, Atlas E, Ajzensztejn M, Miller S, Oron T, Phillip M. Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under MD-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the DREAM Project. Diabetes Technol Ther 14: 728-735, 2012.
27. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, Atlas E, Bratina N, Biester T, Avbelj M, Miller S, Muller I, Phillip M, Battelino T. The "Glucositter" overnight automated closed-loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. Pediatr Diabetes 14: 159-167, 2013.
28. Kovatchev B, Cobelli C, Renard E, Anderson S, Breton M, Patek S, Clarke W, Bruttomesso D, Maran A, Costa S, Avogaro A, Dalla Man C, Facchinetti A, Magni L, De Nicolao G, Place J, Farret A. Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus: summary of the results. J Diabetes Sci Technol 4: 1374-1381, 2010.
29. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomized crossover trial. Lancet 375: 743-751, 2010.
30. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, Allen JM, Elleri D, Xing D, Kollman C, Nodale M, Murphy HR, Dunger DB, Amiel SA, Heller SR, Wilinska ME, Evans ML. Overnight closed-loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. BMJ 342: d1855, 2011.

31. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M, Simmons D, Dunger DB, Nodale M, Wilinska ME, Amiel SA, Hovorka R. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. Diabetes Care 34: 2527-2539, 2011.
32. Elleri D, Allen JM, Biagioni M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Caldwell K, Nodale M, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 13: 449-453, 2012.
33. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Cheng P, Kollman C, Haidar A, Murphy HR, Wilinska ME, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. Diabetes Care 36: 838-844, 2013.
34. Elleri D1, Maltoni G, Allen JM, Nodale M, Kumareswaran K, Leelarathna L, Thabit H, Caldwell K, Wilinska ME, Calhoun P, Kollman C, Dunger DB, Hovorka R. Safety of closed-loop therapy during reduction or omission of meal boluses in adolescents with type 1 diabetes: Randomised clinical trial. Diabetes Obes Metab 2014 Jun 6. doi: 10.1111/dom.12324 (Epub ahead of print).
35. Luijf YM, DeVries JH, Zwinderman K, Leelarathna L, Nodale M, Caldwell K, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Wilinska ME, Evans ML, Hovorka R, Doll W, Ellmerer M, Mader JK, Renard E, Place J, Farret A, Cobelli C, Del Favero S, Dalla Man C, Avogaro A, Bruttomesso D, Filippi A, Scotton R, Magni L, Lanzola G, Di Palma F, Soru P, Toffanin C, De Nicolao G, Arnolds S, Benesch C, Heinemann L; AP@home Consortium. Day and night closed-loop control in adults with type 1 diabetes: a comparison of two closed-loop algorithms driving continuous subcutaneous insulin infusion versus patient self-management. Diabetes Care 36: 3882-3887, 2013.
36. El- Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER: A bihormonal closed-loop artificial for type 1 diabetes. Sci Transl Med 2:27ra27. doi: 10.1126/scitranslmed.3000619, 2010.
37. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Yuen KC, Kagan R, Ward WK. Novel use of glucagon in a closed-loop system for prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 33: 1282-1287, 2010.
38. El Youssef J, Castle JR, Branigan DL, Massoud RG, Breen ME, Jacobs PG, Bequette BW, Ward WK. A controlled study of the effectiveness of an adaptive closed-loop algorithm to minimize corticosteroid-induced stress hyperglycemia in type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 5: 1312-1326, 2011.
39. Russel SJ, El-Khatib FHE, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. Diabetes Care 35: 2148-2155, 2012.
40. Haidar A, Legault L, Dallaire M, Alkhateeb A, Coriati A, Messier V, Cheng P, Millette M, Boulet B, Rabasa-Lhoret R. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. CMAJ 185: 297-305, 2013.
41. O'Grady MJ1, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT. The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 35: 2182-2187, 2012.
42. Lanzola G, Scarpellini S, Di Palma F, Toffanin C, Del Favero S, Magni L, Bellazzi R, on behalf of the AP@home consortium. Monitoring artificial pancreas trials through agent-based technologies: a case report. J Diabetes Sci Technol 8: 216-224, 2014.
43. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Kordonouri O, Bratina N, Tsioli C, Stefanija MA, Danne T, Battelino T, Phillip M: Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. Pediatr Diabetes. 15: 91-99, 2014.
44. Cobelli C, Renard E, Kovatchev BP, Keith-Hynes P, Ben Brahim N, Place J, Del Favero S, Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Dassau E, Zisser H, Doyle FJ 3rd, Patek SD, Avogaro A. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. Diabetes Care 35: 65-66, 2012.
45. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavvsky DR, Breton MD, Farret A, Pelletier MJ, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Visentin R, Filippi A, Scotton R, Avogaro A, Doyle FJ 3rd. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. Diabetes Care 36: 1851-1858, 2013.
46. Del Favero S, Bruttomesso D, Di Palma F, Lanzola G, Visentin R, Filippi A, Scotton R, Toffanin C, Messori M, Scarpellini S, Keith-Hynes P, Kovatchev BP, DeVries JH, Renard E, Magni L, Avogaro A, Cobelli C, on behalf of the AP@home consortium. First Use of Model Predictive Control in Outpatient Wearable Artificial Pancreas. Diabetes Care 37: 1212-1215, 2014.
47. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavvsky DR, Breton MD, Farret A, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Magni L, Doyle IIIFJ. Safety of Outpatient Closed-Loop Control: First Randomized Cross-Over Trials of a Wearable Artificial Pancreas. Diabetes Care 37: 1789-1796, 2014.
48. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El Khairi R, Kumareswaran K, Caldweel K, Calhoun P, Kollman C, Murphy HR, Acerini CL, Wilinska ME, Nodale M, Dunger DB. Overnight closed-

loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. Diabetes Care 37: 1204-1211, 2014.

49. van Bon AC, Luijf YM, Koebrugge R, Koops R, Hoekstra JB, Devries JH. Feasibility of a Portable Bihormonal Closed-Loop System to Control Glucose Excursions at Home Under Free-Living Conditions for 48 Hours. Diabetes Technol Ther 16: 131-136, 2013.
50. Russel SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient Glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. NEJM 2014 Jun 15 (Epub ahead of print).