

El Páncreas Artificial: Control Automático de Infusión de Insulina en Diabetes Mellitus Tipo 1

J. Bondia * , J. Vehí ** , C.C. Palerm *** , P. Herrero ****

* Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universidad Politécnica de Valencia, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, España
(e-mail: jbondia@isa.upv.es)

** Institut d'Informàtica i Aplicacions, Universitat de Girona, Campus Montilivi, Edifici P4, 17071 Girona, España (e-mail: josep.veh@udg.edu)

*** Medtronic Diabetes, 18000 Devonshire Street, Northridge, CA 91325-1219, U.S. (e-mail: cesar.c.palerm@medtronic.com)

**** Institute of Biomedical Engineering, Imperial College London, South Kensington Campus, London SW7 2AZ, U.K. (e-mail: pherrero@imperial.ac.uk)

Resumen: La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente a 30 millones de personas en el mundo y se caracteriza por niveles de concentración de glucosa en sangre elevados producidos por una deficiencia absoluta de insulina. Ello produce numerosas complicaciones a largo plazo como retinopatía, nefropatía y neuropatía entre otras. Las terapias actuales basadas en el suministro de insulina exógena (por inyecciones o bomba de insulina), no consiguen normalizar los niveles de glucosa de forma eficiente. Los avances tecnológicos en la última década en sistemas de medición continua de glucosa e infusión de insulina, han impulsado el desarrollo del páncreas artificial, o control automático de infusión de insulina. En este trabajo se presentará, a modo de tutorial, el pasado, presente y futuro de esta tecnología, tan esperada por el paciente diabético. Se revisará el estado actual de la tecnología para la sensorización y actuación, principales desafíos desde el punto de vista de control, las diferentes “escuelas” y estudios clínicos del desempeño de controladores, así como herramientas de validación de controladores mediante simulación. Dada la complejidad del problema, el desarrollo del páncreas artificial será de forma escalonada, redundando progresivamente en la mejora de la calidad de vida del paciente. Los grandes avances en los últimos cinco años hacen prever un horizonte cercano para la primera generación de páncreas artificial. *Copyright © 2010 CEA.*

Palabras Clave: Sistemas biomédicos, control en lazo cerrado, control PID, control predictivo, modelos fisiológicos

1. INTRODUCCIÓN

Según los últimos datos de la *International Diabetes Federation* (IDF), se estima que el número de diabéticos en el mundo subirá de 284.6 millones en 2010 a 438.4 millones en 2030 (correspondiendo al 6.6 % y 7.8 % de la población mundial adulta entre 20 y 79 años, respectivamente) (Shaw *et al.*, 2010). Estas cifras son probablemente una infraestimación de la prevalencia futura de la pandemia de la diabetes. El gasto sanitario medio de una persona diabética al menos duplica el gasto producido por una persona sin diabetes. En Europa, se estima en 2010 un gasto sanitario de entre \$3000 y \$6500 por persona diabética, siendo estas cifras superadas en Estados Unidos (Roglic and Unwin, 2010). Según un estudio de la *Federation of European Nurses in Diabetes* y la IDF en Europa, la diabetes es responsable de más del 10 % del gasto sanitario en la mayoría de países de la Unión Europea (FEND and IDF-Europe, 2008). Esta cifra es también una infraestimación, debido a la falta de consideración tanto de los costes directos como de los indirectos derivados de esta enfermedad. Como consecuencia, está claro el gran interés tanto social como económico en encontrar terapias eficientes

para la diabetes (Jönsson, 1998; Herman and Eastman, 1998; Klonoff and Schwartz, 2000; Menzin *et al.*, 2001).

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por una deficiencia absoluta (diabetes mellitus tipo 1 - DM1) o relativa (diabetes mellitus tipo 2 - DM2) de insulina. Esta hormona, secretada en las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas, es clave en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono, facilitando el transporte de glucosa al interior celular en el músculo y tejido adiposo, así como su almacenamiento en forma de glucógeno en el hígado. Su deficiencia produce por tanto niveles anormalmente altos de glucosa en sangre (hiperglucemia), característicos de esta enfermedad.

En 1993, el estudio *Diabetes Control and Complications Trial - DCCT* (DCCT Research Group, 1993) demostró la relación entre la hiperglucemia y el riesgo de complicaciones crónicas microvasculares en DM1, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía, así como el beneficio del buen control glucémico, medido mediante los niveles de hemoglobina glicada A_{1c} , un marcador del nivel medio de glucosa. En 1998, el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS* (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998) extendió esta relación

a DM2. La relación con complicaciones macrovasculares es más controvertida. La normoglucemia es por tanto el objetivo de control de los pacientes diabéticos, sean DM1 o DM2.

En el caso de la DM1 (aproximadamente un 10 % de los diabéticos), y en algunos casos con DM2, se requiere la administración exógena de insulina para el control de la glucemia, debido a la destrucción de las células β . La insulina es administrada vía subcutánea (s.c.), bien mediante varias inyecciones al día (terapia MDI - *Multiple Daily Injections*) o mediante bomba de infusión continua de insulina (terapia CSII - *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*), tratando de emular la secreción del páncreas. En el caso de la terapia MDI, el paciente combina una insulina de acción lenta para mantener un nivel basal de insulina, con insulina rápida para compensar las ingestas. En la terapia CSII se emplea únicamente insulina rápida, dado que la infusión es continua. Sin embargo, el propósito es el mismo. Las bombas de insulina dan más flexibilidad, permitiendo, por ejemplo, ajustar el perfil del flujo basal para compensar los cambios circadianos en la sensibilidad insulínica, así como ofrecer herramientas que faciliten el cálculo de la dosis en las ingestas (Zisser *et al.*, 2008).

La terapia intensiva de insulina, bien sea con inyecciones o bomba, tiene como contrapartida el incremento de episodios de hipoglucemia (DCCT Research Group, 1997). Aunque las bombas de insulina se han demostrado eficaces en la reducción del A_{1c} , no es así con la reducción de incidencias de hipoglucemia (Jeitler *et al.*, 2008; Fatourechi *et al.*, 2009). Es precisamente la hipoglucemia el principal temor de los pacientes, debido a las consecuencias que una hipoglucemia severa puede tener, como por ejemplo el coma diabético (Cryer, 2002).

El control automático de la infusión de insulina (o páncreas artificial) se presenta como la solución tecnológica ideal para alcanzar los objetivos terapéuticos en DM1, minimizando el número de hipoglucemias y liberando al paciente de la gran carga del autocontrol. Aunque los primeros sistemas de control de glucosa se remontan a finales de los 70 vía intravenosa (y por tanto para uso hospitalario) (Clemens *et al.*, 1977), ha sido la mejora tecnológica, especialmente en la monitorización continua de glucosa, la que ha permitido revivir la idea de un páncreas artificial portátil mediante la combinación de una bomba de insulina y un monitor continuo de glucosa. Existe en la actualidad un gran esfuerzo internacional en el desarrollo del páncreas artificial. En 2006, la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) lanzó el *Artificial Pancreas Project* (JDRF: Artificial Pancreas Project, n.d.) creando un consorcio con las principales universidades y centros de investigación en E.E.U.U. y la Universidad de Cambridge en Europa para potenciar la colaboración científica¹. Ese mismo año, la *Food and Drug Administration* (FDA) incluyó al páncreas artificial como una prioridad en su *Critical Path Initiative*, con el objetivo de estimular su desarrollo. El compromiso de la Comisión Europea con el páncreas artificial está también claro con el *ICT call 4* del Séptimo Programa Marco, así como del *National Institutes of Health* (NIH) en E.E.U.U. A principios de 2010, la JDRF anunció el consorcio con Animas y DexCom (fabricantes de bombas y monitores continuos de glucosa, respectivamente) para desarrollar una primera generación de páncreas artificial

en los próximos cuatro años. Por su parte, fabricantes como Medtronic, pionera en demostrar la factibilidad del páncreas artificial vía subcutánea (Steil *et al.*, 2006), están totalmente volcados en hacer del páncreas artificial una realidad.

Está claro por tanto que el páncreas artificial es un tema candente, con un gran impacto social y económico (Kowalski, 2009). En este trabajo se presentará, a modo de tutorial, el pasado, presente y futuro del páncreas artificial, desde el punto de vista del ingeniero de control. Otras revisiones recientes son (Hovorka, 2006, 2008; Hoshino *et al.*, 2009; Kumareswaran *et al.*, 2009).

2. TECNOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS 1: UN POCO DE HISTORIA

Sin tratamiento, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 es una sentencia de muerte. Hasta principios del siglo XIX la forma más común de diagnosticar la DM1 era mediante la catación de la orina del paciente o exponiéndola a la interperie para ver si ésta atraía a insectos, pues la orina de estos pacientes contiene grandes cantidades de glucosa. La primera prueba química para determinar la presencia de glucosa en la orina aparece en 1841. Hacia finales del siglo y principios del siglo XX empiezan a desarrollarse pruebas de glucosa en sangre, pero sin tener aplicación clínica. Además, la presencia de glucosa en la orina únicamente servía para confirmar el diagnóstico, pues no había forma de tratar la enfermedad.

El descubrimiento de la insulina, y su purificación, en 1921 cambia el diagnóstico de la DM1 de ser una sentencia de muerte a una condición crónica que se puede tratar (Bliss, 2007). Hasta la aparición de la insulina la única intervención que contribuía a extender la vida de estos pacientes era una dieta severa con pocas calorías y prácticamente nada de carbohidratos. A partir de ese momento los pacientes con DM1 podían sobrevivir, pero empiezan a aparecer las secuelas de la enfermedad. La única tecnología disponible para estos pacientes era la prueba de glucosa en orina, pero la glucosa empieza a aparecer en la orina únicamente cuando la concentración de glucosa en la sangre sobrepasa la capacidad de los riñones para filtrar y regresar la glucosa a la sangre, lo cual sucede a una concentración de glucosa en sangre de unos 10 mmol/L (180 mg/dL), que es un valor ya demasiado elevado. Por debajo de este nivel la prueba de orina no provee al paciente de información que éste pueda utilizar para ajustar su tratamiento. Al mismo tiempo, la insulina es extraída de páncreas de vacas y cerdos, la cual no es idéntica a la insulina humana y, con impurezas en la preparación, eventualmente crea anticuerpos que hacen que la farmacocinética de la insulina sea más lenta y errática. Los pacientes se inyectaban la insulina con jeringas de vidrio, las cuales eran esterilizadas en casa, incluyendo las agujas, que tenían que ser afiladas de vez en cuando. Tenemos entonces tres áreas de tecnología que han cambiado radicalmente con el tiempo: la insulina misma, la forma de suministrar la insulina, y la tecnología para medir la glucosa.

En 1936 se desarrolla una nueva insulina, *protamine zinc insulin* (PZI), la cual tiene una acción más prolongada, teniendo un efecto que dura entre 24 y 36 horas. En 1950 otra formulación, también con protamina, es desarrollada, *neutral protamine Hagedorn insulin* (NPH), la cual tiene efecto por unas 24 horas y puede ser mezclada con otras formulaciones. En 1974 la introducción de la purificación de insulina con técnicas de cromatografía por primera vez producen insulinas de origen animal

¹ Los miembros del Artificial Pancreas Consortium de la JDRF son: University of Cambridge, Sansum Diabetes Research Institute, Stanford University, University of Colorado, University of Virginia and Yale University. Sin embargo, muchos más grupos participan en el Artificial Pancreas Project como grupos asociados al consorcio.

altamente purificadas, reduciendo radicalmente los problemas debidos a las impurezas que se encontraban en la insulina hasta entonces. En los años 1963-1966 en varios laboratorios logran sintetizar insulina humana. En 1978 la empresa Genentech produce insulina humana utilizando la bacteria *E. Coli* con modificaciones genéticas, con las primeras pruebas clínicas en 1980. Al final, Eli Lilly consigue la autorización para vender insulina humana producida con técnicas genéticas en 1982. A partir de 1996 empiezan a aparecer análogos sintéticos de insulina, los cuales son producidos para obtener distintos perfiles farmacocinéticos (principalmente debido al proceso de absorción en los tejidos del sitio de inyección a la sangre), con las insulinas de más rápida absorción, hoy en día teniendo un tiempo de pico de absorción de 45-50 minutos. Éstas han permitido que los pacientes tengan mayor flexibilidad en sus actividades diarias, pues ahora pueden suministrarse insulina justo antes de cada comida, en lugar de suministrárla horas antes (Rendell, 2008).

La medición de la glucosa también ha cambiado radicalmente desde los días en que los pacientes con DM1 únicamente tenían acceso a la prueba de glucosa en orina. En 1964 aparece un producto llamado Dextrostix el cual usa colorimetría para medir la concentración de glucosa en la sangre, pero este producto estaba orientado a médicos, y no para uso directo de los pacientes. En 1970 la misma empresa, Ames, produce un aparato para medir la intensidad del color del Dextrostix, por lo tanto mejorando la precisión de la medición, pero nuevamente este producto era para el uso exclusivo de médicos. En 1977 aparece otro producto similar, el Accu-Check, con las tiras de colorimetría Chemstrip bG, también para uso médico. Es hacia finales de la década de 1970 cuando se inicia la discusión de utilizar esta tecnología en casa para que los pacientes puedan mejorar el control de su enfermedad. A principios de la década de 1980 estos medidores empiezan a ser utilizados por pacientes con DM1 (Mendoza, n.d.). En 1986 aparece el primer medidor con un biosensor (ExacTech de Medisense). Hoy en día estos medidores de glucosa son una herramienta indispensable para los pacientes con diabetes. En 1999 aparece en el mercado el sistema de medición de glucosa *Continuous Glucose Measurement System* (CGMS) de MiniMed (ahora Medtronic) el cual utiliza un sensor insertado en el tejido subcutáneo y registra las mediciones cada cinco minutos; este sistema era nuevamente para uso médico, con los datos grabados en memoria para su análisis posterior. En 2004 Medtronic introduce el sistema Guardian, que únicamente genera alarmas para el paciente si los niveles de glucosa están fuera de los límites programados por el paciente. En el 2005 la misma empresa introduce el primer producto que muestra estas mediciones al paciente en tiempo real, el Guardian RT. Desde entonces la tecnología de estos dispositivos ha ido avanzando, con varias empresas ofreciendo esta tecnología hoy en día (Medtronic, Abbot y DexCom).

El modo de suministro de insulina también ha cambiado radicalmente desde los días de las jeringas reutilizables. El primer prototipo de una bomba para la infusión de insulina es atribuido al Dr. Arnold Kadish en Los Angeles, CA, E.E.U.U.; ésta era del tamaño de una mochila de alpinismo. Hacia finales de la década de 1970 aparece en el mercado la primera bomba de infusión de insulina, el Auto-Syringe, a la cual apodaban "el gran ladrillo azul" debido a su apariencia. Es a principios de la década de 1980 que las bombas de infusión dan un gran avance, mejorando su seguridad y precisión en el suministro de insulina (Lee and Hitt, n.d.). Estas bombas de infusión suministran la insulina por vía subcutánea, y continúan siendo la modalidad más

común, aparte del uso de inyecciones con jeringas desechables y "lápices" de insulina. Existen también bombas de infusión de insulina implantables, las cuales suministran la insulina vía intraperitoneal, pero su uso hasta la fecha está limitado a Francia, el único país que ha autorizado la venta y uso de estas bombas de infusión (Gin *et al.*, 2003).

El único otro desarrollo tecnológico importante hasta la fecha que ha tenido un efecto importante en el tratamiento de pacientes con DM1 es la introducción de la prueba de hemoglobina glicada, mejor conocida como A_{1c} . La ventaja de esta prueba, propuesta por primera vez para su uso en el contexto de la diabetes en 1976, es que el nivel de A_{1c} refleja los niveles promedio de glucosa durante las 8-12 semanas anteriores a la prueba, sirviendo así para monitorizar la calidad del control de glucosa de los pacientes con diabetes (Koenig *et al.*, 1976).

3. MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Los avances en la última década de los monitores continuos de glucosa han sido clave en el impulso dado a la idea de "cerrar el lazo" en el control de glucemia en DM1. Sin embargo, éstos siguen siendo considerados el cuello de botella en el desarrollo del páncreas artificial. De hecho, los monitores continuos de glucosa disponibles en el mercado están aprobados por la FDA y otras agencias reguladoras únicamente como adjunto a las mediciones capilares mediante tiras reactivas (pinchazo en el dedo). Ello es debido a la falta de exactitud que todavía presentan (ver Tabla 1). Esto se observa especialmente en el rango de hipoglucemia, presentando problemas en la detección de las mismas con una tasa alta de falsos positivos y falsos negativos (Clarke *et al.*, 2005; Wentholt *et al.*, 2005; Kovatchev *et al.*, 2008). A pesar de esto, los monitores continuos de glucosa se han demostrado eficaces en la reducción del A_{1c} y la variabilidad glucémica (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2008; Ellis *et al.*, 2008).

Tabla 1. Exactitud de los monitores continuos de glucosa actuales.

Monitor Continuo	RAD* (media/mediana)	Glucosa de referencia	Fuente
Abbott FreeStyle Navigator	12.8 %/9.3 %	venosa (YSI**)	Weinstein <i>et al.</i> (2007)
Medtronic Guardian REAL-Time	19.9 %/16.7 %	venosa (YSI)	Mazze <i>et al.</i> (2009)
Medtronic Paradigm VEO	15.89 %/11.56 %	capilar (glucómetro)	Keenan <i>et al.</i> (2010)
DexCom SEVEN	16.7 %/13.2 %	venosa (YSI)	Zisser <i>et al.</i> (2009b)
DexCom SEVEN Plus	15.9 %/13 %	venosa (YSI)	Bailey <i>et al.</i> (2009)

* Diferencia absoluta relativa: $RAD(\%) = 100 \frac{|\hat{g}-g|}{g}$, donde \hat{g} es la medida del monitor y g es la medida de glucosa plasmática de referencia.

** Yellow Springs Instrument, Yellow Springs, OH. Analizador de glucosa de laboratorio.

Los monitores actualmente en el mercado se basan en la medición de la *glucosa intersticial* mediante sensores electroquímicos alojados en el tejido subcutáneo mediante una cánula (monitores mínimamente invasivos). El principio básico es en todos ellos la oxidación de la glucosa en presencia de la enzima

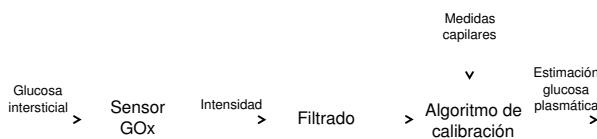


Figura 1. El proceso de medición de glucosa plasmática en los monitores continuos de glucosa mínimamente invasivos.

glucosa-oxidasa (GOx), que se encuentra inmovilizada en el electrodo de trabajo del sensor. Dado que los electrones generados en este proceso son de difícil acceso debido a la estructura molecular de la GOx es necesario el uso de co-substratos para el “guiado” de los mismos al electrodo. El co-substrato más común es el oxígeno, generando peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y produciendo una corriente al aplicar un potencial en el electrodo. Dicho potencial dependerá del material del electrodo, influyendo en las interferencias electro-activas por parte de otras moléculas (p.e. ácido ascórbico, ácido úrico). Este es el método empleado en los sensores de Medtronic y DexCom. El uso de oxígeno presenta ciertos problemas como el mantenimiento de una relación oxígeno/glucosa adecuada, que se aborda mediante el uso de películas limitantes del transporte de estas moléculas. En los sensores de Abbott se evita el uso de oxígeno, empleando en su lugar polímeros redox que “enlazan” el centro activo de la GOx con el electrodo (Wang, 2008). La vida útil de los últimos sensores en el mercado es de siete días.

La corriente suministrada por el sensor corresponde a glucosa intersticial, cuando lo que se desea es disponer de una medida de glucosa en plasma. Por ello, tras el filtrado correspondiente, los monitores incorporan algoritmos de estimación de glucosa en plasma, calibrados mediante medidas capilares al menos cuatro veces al día (Figura 1). La glucosa se difunde del plasma al líquido intersticial (y viceversa) a través de la pared capilar mediante difusión simple según el gradiente de concentración de glucosa (Figura 2). Este proceso introduce un retraso fisiológico entre ambas señales, identificado como una de las fuentes de inexactitud de los monitores (King *et al.*, 2007). Generalmente se considera un retraso de la glucosa intersticial frente a la plasmática de entre 5–15 minutos, aunque se ha observado mucha variabilidad. De hecho, se han reportado retrasos de hasta 40 minutos e incluso adelantos en algunos estudios de hipoglucemia inducida mediante infusión de insulina (Sternberg *et al.*, 1996; Monsod *et al.*, 2002), donde la caída de glucosa intersticial precede a la caída en plasma. Los resultados presentados son heterogéneos, posiblemente debidos a diferentes estados metabólicos en dichos estudios. Existe controversia sobre si el retraso se ve influido por la insulina o no, existiendo estudios a favor (Monsod *et al.*, 2002) y en contra (Rebrin *et al.*, 1999). Desde el punto de vista teórico, esta influencia podría explicar el adelanto observado en los estudios anteriormente citados debido al incremento del consumo insulino-dependiente en músculo y tejido adiposo (ver Figura 2), como se demuestra en (Rebrin and Steil, 2000) mediante un estudio de simulación. Es necesario un mejor conocimiento de la relación glucosa plasmática-intersticial especialmente en condiciones dinámicas, lo que se traduciría en una mejora significativa de la exactitud de los monitores (King *et al.*, 2007; Leal *et al.*, 2010).

Además de los monitores anteriores, también está disponible en el mercado el monitor mínimamente invasivo Glucoday de Menarini, basado en la extracción de líquido intersticial mediante

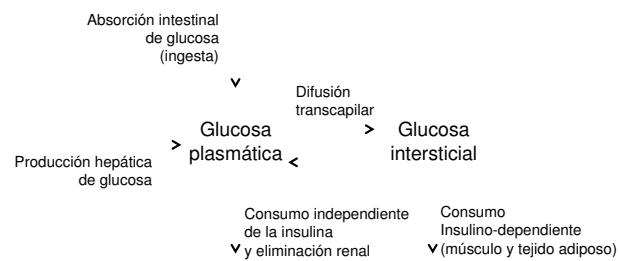


Figura 2. Transporte de glucosa plasma-intersticio y procesos fisiológicos implicados.

microdialisis (introduciendo un retraso adicional) y la medición *ex-vivo* mediante GOx (Oliver *et al.*, 2009b). Sin embargo, no es tan “amigable” para un paciente como los anteriores. Actualmente se encuentra en desarrollo tecnología no invasiva para la medición continua de glucosa, aunque no existe todavía ningún producto en el mercado. Las técnicas en estudio se pueden clasificar en dos grandes grupos: óptica y transdermal, midiendo también en el líquido intersticial. Puede encontrarse una revisión de esta tecnología emergente en (Oliver *et al.*, 2009b). Finalmente, se han desarrollado sensores implantables de larga duración (invasivos), bien subcutáneos o intravenosos, con el objeto de obtener una mejor medición de cara al páncreas artificial. Sin embargo, los estudios pilotos realizados no han sido enteramente satisfactorios debido a problemas de reacciones del tejido alrededor del sensor implantado y daños producidos por el flujo de sangre (Renard, 2008).

4. BOMBAS DE INSULINA

Desde su introducción a finales de los años 70, las bombas de infusión subcutánea de insulina se han convertido en un dispositivo tecnológico popular que libera a los pacientes diabéticos de las múltiples inyecciones diarias de insulina. En la actualidad están siendo utilizadas por 375.000 personas con DM1 (Pickup and Keen, 2002), de las cuales, muchas de ellas las prefieren por su flexibilidad, comodidad y precisión, en cuanto a la dosificación, y una mejor previsibilidad de los niveles de glucosa cuando se utilizan correctamente.

Las bombas actuales, ahora ya más pequeñas que un teléfono móvil, están siendo constantemente mejoradas y cada vez incluyen funciones más avanzadas para ayudar al paciente diabético en la dosificación óptima de insulina. El deseo de eliminar el catéter que une la bomba de insulina y el lugar de perfusión, se ha traducido recientemente en la aparición de una nueva clase de bombas (llamadas tipo *pod*) (Omnipod Insulin Pump, n.d.) que se conectan directamente a la piel para liberar la insulina. A través de un dispositivo remoto, el paciente puede programar todas las funciones la bomba de forma fácil y discreta. La mayoría de las bombas de insulina actuales incorporan una *calculadora de bolos*, que calcula la dosis de insulina bolo basándose en el valor actual de glucosa en sangre del paciente, el objetivo de glucosa en la sangre, la cantidad de hidratos de carbono consumidos, y otros factores como la sensibilidad a la insulina, la relación insulina:hidratos de carbono, así como la duración de la acción de la insulina pasada (*i.e.* insulina “a bordo”) (Zisser *et al.*, 2008). Ya existen en el mercado sistemas integrados bomba de insulina - monitor continuo de glucosa, incluso con funciones como la desconexión automática de la bomba en caso de hipoglucemia, considerado como el primer paso hacia el páncreas artificial (Kowalski, 2009). En la Tabla 2

se muestran las bombas actuales y sus principales características.

Para la terapia intensiva con bomba de insulina se usa únicamente insulina de acción rápida. Por tanto, cualquier interrupción del suministro de insulina puede provocar una hiperglucemia en las horas siguientes y, subsecuentemente, una cetoacidosis² entre 4 y 10 horas después. Aunque la tecnología de las bombas de insulina es lo suficientemente madura como para ser integrada en un páncreas artificial, aún es necesario mejorar su fiabilidad. Los principales fallos que se pueden producir en la infusión de insulina son: obstrucciones de infusión, fugas, pérdida de potencia a la insulina, o mal funcionamiento de la bomba.

Tabla 2. Bombas de insulina actuales.

Modelo	Resolu-ción (U/h*)	Glucóme-tro inte-grado	Monitor continuo integrado	Otros
Omnipod (Insulet)	0.05	Sí	No	bomba tipo <i>pod</i> desechable
IR1250 (Animas)	0.025	No	No	Sensibilidad a la oclusión del catéter parametrizable
OneTouch Ping (Animas)	0.025	Sí	No	Acceso remoto al glucómetro OneTouch Ultra (LifeScan)
Accu-Chek Spirit (Roche)	0.1	No	No	No incorpora calculadora de bolos
Accu-Chek Spirit Combo (Roche)	0.01**	Sí	No	Programación de la bomba desde glucómetro inalámbrico
Paradigm 522/722 (Medtronic)	0.1	Sí	Sí	Comunicación inalámbrica con 3 tipos de glucómetros
Paradigm VEO (Medtronic)	0.025	Sí	Sí	Parada automática durante 2 horas en caso de hipoglucemia

* U: Unidades internacionales de insulina.

** 0.01 hasta 1 U/h; 0.05 hasta 10 U/h; 0.1 hasta 50 U/h

Según (Klonoff and Reyes, 2009), de 1996 a 2005, la FDA recibió 1.595 informes de efectos adversos en las bombas de insulina en pacientes de edades comprendidas entre 12 y 21 años. En el 65.1% de los casos éstos provocaron lesiones, mal funcionamiento en el 33.1% de ellos, la muerte en el 0.8% y “otros eventos” en el 0.9% de los casos denunciados. La mayoría de los fallos del sistema de infusión implican los componentes del sistema de infusión y el sitio de infusión subcutánea (Guilhem *et al.*, 2006). En el estudio presentado en (Mecklenburg *et al.*, 1986), de los 127 pacientes, 103 (81%) experimentaron un total de 886 fallos del sistema de infusión. El mal funcionamiento más común es la obstrucción de los tubos de perfusión, seguido de fuga en el lugar de la perfusión. Las

² Acumulación de cetonas en sangre y orina, subproducto del metabolismo de grasas, debido a la incapacidad de metabolizar glucosa por la ausencia de insulina. Se considera una complicación grave y puede poner en peligro la vida del paciente.

fugas en la conexión del equipo de perfusión o los tubos son menos frecuentes. A pesar de que las bombas actuales incluyen alarmas de oclusión de la cánula, éste no es el caso de fugas de insulina, que es un reto para el control y la seguridad del paciente (Hovorka, 2008). Por otra parte, en más del 85 % de los eventos de oclusión, el deterioro del metabolismo debido a la falta de insulina se produce antes de la activación de las alarmas (Guilhem *et al.*, 2006). Esto produce una pérdida transitoria de control metabólico y es una causa importante de la cetoacidosis.

Por tanto, está claro que un páncreas artificial para uso ambulatorio (en casa) debe incluir un sistema de supervisión para la detección precoz de estos fallos. Como se indica en (Doyle III *et al.*, 2007) “la detección de errores / diagnóstico y seguimiento del desempeño del controlador serán factores críticos en el éxito de un páncreas artificial ambulatorio.” Algunos trabajos preliminares se han hecho ya sobre este tema, mostrando la viabilidad de la detección de fugas de insulina o absorción anormal de la insulina que conduce a la hiperglucemia sin explicación (Herrero *et al.*, 2008).

Finalmente, la búsqueda de una terapia con insulina más fisiológica, más confortable y mejor adaptada a la necesidades instantáneas de insulina en el contexto de un páncreas artificial ha llevado al desarrollo de *bombas implantables* con perfusión directa de insulina en el sistema circulatorio portal como el páncreas (vía intra-peritoneal). La última década se ha dedicado a su finalización técnica y la adquisición de los conocimientos clínicos sobre su uso, para que estos dispositivos puedan ser seguros y fiables. Estudios clínicos han demostrado que los beneficios reportados de la perfusión de insulina intra-peritoneal mediante las bombas implantables incluyen una acción de la insulina más rápida y niveles bajos de insulina basal en plasma, resultando en un mejor control de la glucosa y una reducción de la incidencia de los episodios de hipoglucemia (Renard *et al.*, 2007). Actualmente, la única empresa que comercializa bombas de insulina implantables es Medtronic y sólo están aprobadas en Francia. Precisamente en este país se están realizando ensayos de control en lazo cerrado utilizando bombas de insulina implantables (Renard *et al.*, 2010).

5. LA RUTA S.C.-S.C.: EL PROBLEMA DE CONTROL

En función del tipo de instrumentación empleada podemos hablar de varias rutas para cerrar el lazo, con monitorización continua de glucosa subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.) e infusión de insulina subcutánea, intraperitoneal (i.p.) o intravenosa (ver Tabla 3). La ruta con más potencialidad dado su carácter mínimamente invasivo y la aceptación de los monitores continuos de glucosa y bombas de insulina subcutáneos (Secciones 3 y 4) es la ruta s.c-s.c. (Figura 3).

Frente a la bomba implantable, el uso de bombas externas presenta el problema de que la infusión vía subcutánea no es fisiológica, introduciendo un retraso adicional en la acción de control correspondiente a la absorción subcutánea de insulina, a pesar de emplear análogos de insulina de acción rápida. La infusión subcutánea de un bolo de insulina rápida (lispro/aspart) produce un máximo en la concentración de insulina en plasma a los 40–50 minutos, que se traducirá en una bajada máxima de glucosa en plasma unos 80 minutos después. Por tanto, la acción de control tiene su efecto máximo aproximadamente 2 horas después de su aplicación. A este retraso hay que añadir el retraso de 5–15 minutos para que el sensor vea dicho efecto en la glucosa intersticial (Hovorka, 2008). Este retraso fisiológico

es un desafío importante para el control, ya que una sobre-actuación excesiva llevará sin dudas al paciente a hipoglucemia debido a la acumulación de insulina, ya que no existe forma de subir la glucemia más allá de la eliminación natural de la insulina, el consumo de alimentos o el glucagón³. Esto implica la necesidad de imponer restricciones en la infusión de insulina de cara a minimizar el riesgo de hipoglucemias.

Tabla 3. Posibles rutas para el páncreas artificial.

Medición de glucosa	Infusión de insulina	Comentario
i.v.	i.v.	Sólo factible en entornos como la unidad de cuidados intensivos debido al acceso vascular que requiere.
i.v.	i.p.	Sensor y bomba implantable. Problemas de pérdida de sensibilidad del sensor. Infusión más fisiológica. Requiere cirugía.
s.c.	i.p.	Monitor mínimamente invasivo y bomba implantable. Infusión más fisiológica. Requiere cirugía.
s.c.	s.c.	Monitor mínimamente invasivo y bomba externa. Acceso cómodo al tejido subcutáneo. Infusión no fisiológica. La absorción subcutánea introduce un retraso adicional en la acción de la insulina.

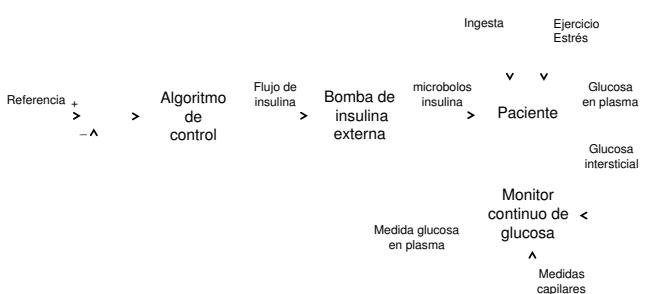


Figura 3. Bucle de control básico en la ruta s.c-s.c.

El problema de la sobre-actuación es especialmente significativo en la compensación de las ingestas, donde los errores son grandes. Las pobres prestaciones obtenidas frente a ingestas (Steil *et al.*, 2006) ha promovido el uso de estrategias con prealimentación (anunciamiento de comidas), donde el paciente indica el instante y cantidad de la ingesta, traduciéndose en la administración de un bolo parcial de insulina (Figura 4). Estudios clínicos han demostrado la eficacia de la administración concomitante de bolos de insulina para la compensación de ingestas frente a esquemas puramente basados en realimentación (Weinzimer *et al.*, 2008), aunque el problema de sobre-actuación todavía no está satisfactoriamente resuelto. Hay que tener en cuenta que el efecto de una ingesta en la glucemia dependerá de muchos factores como la composición nutricional, forma de cocinado de los alimentos e incluso de ingestas anteriores (Nilsson *et al.*, 2006) y no es una perturbación medible (el flujo de absorción intestinal de glucosa sólo se puede estimar en condiciones experimentales con el uso de trazadores). La única información de la que se puede disponer es el instante de inicio de la ingesta y la estimación de la cantidad de hidratos de carbono y tipo de absorción (rápida o lenta) por parte del

³ El glucagón aumenta la producción hepática de glucosa. Actualmente no existe una formulación estable que permita su incorporación en un sistema ambulatorio. Además, es controvertido su uso desde el punto de vista fisiológico, por ejemplo, por el riesgo de agotamiento de las reservas de glucosa en el hígado.

paciente. Esta es una fuente de incertidumbre, aunque los pacientes suelen infraestimar la cantidad de hidratos de carbono de forma consistente.

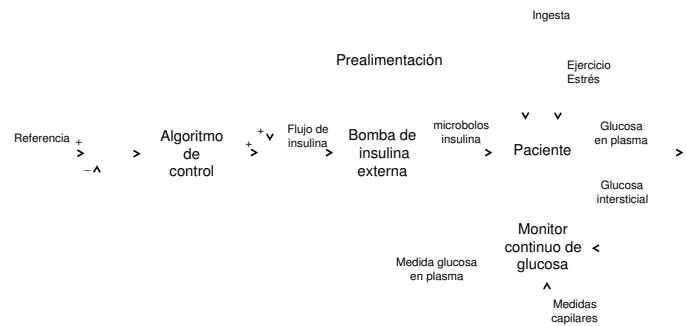


Figura 4. Bucle de control con anunciamiento de comida.

Otro de los problemas a los que debe hacer frente el control es la variabilidad, imponiendo el uso de estrategias suficientemente robustas. No sólo varía de forma significativa el comportamiento entre pacientes (lo que implica la necesidad de individualización del controlador), sino en un mismo paciente. La sensibilidad del paciente a la insulina está sometida a ritmos circadianos que hacen que los requerimientos de insulina ante un mismo nivel de concentración de glucosa varíe en función de la hora del día (Waldbäusl, 1989). Por ejemplo, el paciente suele requerir más insulina en el desayuno que en la comida. Es decir, el sistema es variante en el tiempo. Además, se producirán variaciones en el día a día debido a perturbaciones como el estrés y ejercicio que el controlador deberá compensar. Se ha demostrado que en adultos con DM1, las necesidades de insulina se incrementan en un 70 % o más ante situación de estrés inducido con prednisona (Bevier *et al.*, 2008). El ejercicio presenta un efecto de decremento de glucosa bifásico, produciendo riesgo de hipoglucemía durante el ejercicio (o poco después), y retrasado 6–15 horas tras su finalización (McMahon *et al.*, 2007).

Desde el punto de vista tecnológico, la precisión del sensor es todavía un desafío. Aunque los valores medios del RAD en los monitores actuales (ver Tabla 1) pueden ser aceptables para cerrar el lazo, existe una gran dispersión encontrando errores relativos superiores al 20 % (Hovorka, 2008). Además, muchas veces el error se presenta en forma de *bias*, lo que puede inducir a sobre-actuación. Respecto a las bombas, es necesario mejorar su fiabilidad tal y como se ha indicado en la Sección 4.

Como se puede observar, el problema de control del páncreas artificial es complejo y no se espera una solución inmediata que resuelva todos los aspectos aquí mencionados. La “hoja de ruta” del páncreas artificial se plantea de forma escalonada, ofreciendo soluciones parciales pero que redunden progresivamente en la mejora de la calidad de vida de los pacientes (Kowalski, 2009):

1. desconexión de la bomba para reducir las hipoglucemias severas;
 2. sistema de predicción para la reducción de la exposición a la hipoglucemía por debajo del valor medio actual de 1 hora/día;
 3. reducción, además, de la exposición a la hiperglucemía por debajo del valor medio actual de 9 horas/día;
 4. control nocturno para mantener al paciente en normoglucemía durante la noche y control con anuncioamiento de

- comida para minimizar aún más la exposición a la hiperglucemia e hipoglucemia;
5. control sin anuncioamiento de comida y control multihormonal para minimizar la interacción con el paciente y en última instancia conseguir emular el comportamiento de una persona sana.

6. ALGORITMOS DE CONTROL

El controlador ideal para un paciente diabético debería limitar la infusión de insulina, minimizar los eventos de hipoglucemia y ser robusto frente a la variabilidad intra-paciente y fallos en la medida. Debe adaptarse a las necesidades del paciente a lo largo del día, operando efectivamente en condiciones de ayuno, después de las comidas o en la actividad diaria. El controlador no puede ser excesivamente complejo y debe poder ajustarse de acuerdo con la práctica clínica.

Durante los últimos años se ha propuesto una gran variedad de algoritmos de control (Ibbini and Massadeh, 2004; Bequette, 2005), que atacan el problema con diferentes enfoques, desde estrategias de control clásicas a las más avanzadas. En esta sección se presentan los principales algoritmos de control propuestos y sus resultados. Sin duda, los algoritmos más usados, y con los que se cuenta más evidencia clínica hasta la fecha, son el control PID con sus variantes y el control predictivo (Hovorka, 2008). Ambos controles serán objeto de sus correspondientes subsecciones más abajo. Recientemente se han probado clínicamente otros esquemas de control que no se pueden considerar estrictamente lazo cerrado, como estrategias iterativas (R2R) (Palerm *et al.*, 2007; Zisser *et al.*, 2009a) para el control postprandial.

Otros esquemas de control validados en simulación (validación *in silico*⁴) son el control H_∞ (Parker *et al.*, 2000; Ruiz-Velázquez *et al.*, 2004; Quiroz and Femat, 2010) para un seguimiento perfecto y rechazo de las perturbaciones de las comidas; o el control en modo deslizante con predicción de glucosa después de las comidas y lazo de prealimentación (García-Gabin *et al.*, 2008). También se han usado redes neuronales para control (Takahashi *et al.*, 2008) o lógica borrosa (Campos-Delgado *et al.*, 2006; Atlas *et al.*, 2010), éste último validado recientemente mediante un estudio piloto. Este enfoque puede ser particularmente útil en casos (frecuentes) en los que el paciente sufra otras patologías aparte de la diabetes o complicaciones que impidan el ajuste de un modelo (Trajanoski and Wach, 1998). Otros esquemas como el control adaptativo para ajustar las variaciones del paciente (Ibbini and Massadeh, 2004; Takahashi *et al.*, 2008), arquitecturas más complicadas como la llamada *Control-to-Range* (Kovatchev *et al.*, 2009a), o algoritmos inspirados en la biología, a nivel molecular, de la célula beta (Oliver *et al.*, 2009a), han sido presentados recientemente.

A continuación se presentarán las dos “escuelas” principales en el desarrollo del páncreas artificial: el PID y el MPC, incluyendo los resultados clínicos hasta la fecha.

6.1 ePID

El enfoque PID está representado por Medtronic Diabetes y su sistema de infusión de insulina fisiológico externo, conocido por sus siglas en inglés ePID (*external Physiologic Insulin*

⁴ Se emplea en este área comúnmente el término *in silico* para referirse a simulación, frente a los términos *in vitro* e *in vivo*.

Delivery), con el término “externo” refiriéndose al tejido subcutáneo tanto para la medición de la glucosa como la infusión de insulina. Existen también versiones implantadas (Renard *et al.*, 2006) e híbridas (Renard *et al.*, 2010) del algoritmo. El objetivo principal de este algoritmo es emular, de la forma más cercana posible, el suministro de insulina de las células beta del páncreas. El trabajo inicial incluyó el modelado de la célula beta, incluyendo su validación con estudios de clamp de glucosa hiperglucémicos (Steil *et al.*, 2003, 2004).

El algoritmo ePID es en esencia un algoritmo de control proporcional-integral-derivativo (PID). La ecuación general del algoritmo, utilizando la notación usual, es:

$$u(t) = K_P e(t) + \frac{K_P}{\tau_I} \int_0^t e(\tau) d\tau + K_P \tau_D \frac{de(t)}{dt}, \quad (1)$$

donde $u(t)$ es la velocidad de infusión de insulina y $e(t)$ es la señal de error.

La sintonización nominal del algoritmo depende de la dosis total diaria de insulina que requiere el paciente (I_{TDD} , en U) (Steil *et al.*, 2006). La ganancia del controlador se calcula en base a:

$$K_P = \frac{60}{90} \frac{I_{TDD}}{1500}. \quad (2)$$

El factor de 1500 es equivalente a la regla de 1500 que se suele utilizar para estimar el factor de corrección de insulina de un paciente, mientras que el factor de 90 esta relacionado con el valor nominal diurno de τ_D , y el factor de 60 es para convertir las unidades de min^{-1} a h^{-1} . Por lo tanto, las unidades de K_P son U/h por mg/dL.

La constante de tiempo derivativa τ_D tiene un valor nominal durante el día de 90 min y de 60 min durante la noche. Esto permite al algoritmo ser más agresivo al inicio de las comidas durante el día y reduciendo la cantidad de insulina suministrada cuando los niveles de glucosa regresan a su nivel normal después de cada comida. El valor reducido para el periodo nocturno refleja la necesidad de ser menos responsivos a cambios en la glucosa durante este periodo de ayuno.

La constante de tiempo integral τ_I tiene un valor nominal de 450 min durante el día y de 150 min durante la noche. El objeto del componente integral es el de identificar la infusión basal perfecta. Por lo tanto, durante el día cuando esperamos cambios debidos a la ingestión de alimentos, no es deseable darle mucho peso a este componente. Mientras que para el periodo nocturno, sin tener consumo de alimentos, es posible utilizar una sintonización más agresiva, ya que cualquier error es más probable que se deba a que la infusión de insulina y los requerimientos basales no coinciden en ese momento.

Diez sujetos con DM1 participaron en el primer estudio clínico del sistema ePID (Steil *et al.*, 2006). Cada sujeto estuvo bajo control en lazo cerrado durante 28 horas consecutivas. Los sujetos consumieron comidas con el contenido de carbohidratos basados en una dieta para mantener el peso constante. En general, el pico postprandial de los niveles de glucosa fueron mayores a lo ideal, con un nivel de glucosa dos horas después de cada comida con promedios de 10.5 mmol/L (189 mg/dL), 9.6 mmol/L (172 mg/dL), y 12.5 mmol/L (225 mg/dL) para la comida, cena y desayuno, respectivamente.

El segundo estudio en humanos tenía dos objetivos. El primero era probar el algoritmo en un grupo de pacientes pediátricos en su etapa pubertal, pues debido a los cambios hormonales en esta etapa de desarrollo los requerimientos de insulina son signifi-

cativamente mayores que en adultos. El segundo objetivo era comparar el control utilizando únicamente la retroalimentación contra una estrategia mixta en la cual se dió un bolo manual de insulina antes de cada comida. En esencia, una estrategia de control con prealimentación manual, con la cantidad del bolo de insulina determinada por cada sujeto (Weinzimer *et al.*, 2008). Un total de 17 sujetos con DM1, de 13–20 años de edad, participaron en este estudio. Estos fueron asignados aleatoriamente al grupo de control automático (FCL, $n = 8$) o el grupo con estrategia de control mixta (HCL, $n = 9$). Cada sujeto estuvo bajo control en lazo cerrado por un total de 34 horas consecutivas.

Los sujetos en el grupo HCL tuvieron que estimar el contenido de carbohidratos de sus comidas (tal como lo tienen que hacer en sus vidas diarias) para de ahí determinar la dosis del bolo para la comida. Los pacientes entonces se suministraron entre un 25–50 % de esta dosis unos 15 minutos antes de la comida.

Los niveles de glucosa en el periodo nocturno fueron prácticamente idénticos entre los dos grupos. Como es de esperar, el uso de la estrategia con prealimentación con el bolo de insulina manual resultó en un promedio de glucosa durante el día menor así como picos postprandiales menores que los obtenidos en el grupo FCL. En el grupo FCL los niveles de glucosa postprandiales regularmente excedieron los 10 mmol/L (180 mg/dL), con un promedio entre todas las comidas de 12.6 mmol/L (226 mg/dL). En el grupo de control mixto el promedio fue de 10.8 mmol/L (194 mg/dL), con el desayuno siendo la comida del día más difícil de controlar.

El problema de rechazar la comida requiere que se suministre suficiente insulina en la fase temprana de la comida, disminuyendo la cantidad suministrada en el periodo prandial tardío. Esto es algo que las mismas células beta hacen. Una revisión de la literatura sobre la fisiología de las células beta muestra suficiente evidencia de que niveles elevados de insulina en plasma disminuyen la sensibilidad de las células beta a un estímulo de glucosa determinado (Argoud *et al.*, 1987). Por lo tanto el siguiente paso en el desarrollo del sistema ePID ha sido el incorporar este efecto en el algoritmo.

En el caso del algoritmo ePID la retroalimentación de insulina (RI) se puede introducir como:

$$u(t) = K_P e(t) + \frac{K_P}{\tau_I} \int_0^t e(\tau) d\tau + K_P \tau_D \frac{de(t)}{dt} - \gamma I_P(t), \quad (3)$$

donde $\gamma I_P(t)$ es el componente de retroalimentación de insulina.

Este término en la ecuación (3) requiere que la concentración de insulina en plasma sea estimada a partir de la cantidad de insulina suministrada, ya que no existe forma de medir la insulina en plasma en tiempo real. En (Steil *et al.*, 2006) se asume un modelo con dos compartimentos para la farmacocinética de la insulina, con una respuesta impulsional bi-exponencial dada por:

$$I_P(t) = \frac{I_B}{K_{cl}(\tau_2 - \tau_1)} \left(e^{-t/\tau_2} - e^{-t/\tau_1} \right), \quad (4)$$

donde τ_1 y τ_2 son las constantes de tiempo (en minutos) asociadas con la absorción subcutánea de insulina, K_{cl} es la eliminación de insulina, I_B es la magnitud del impulso (bolo) de insulina suministrado en $t = 0$.

Los valores para los parámetros de este modelo son $\tau_1 = 55$ min y $\tau_2 = 70$ min, y para la eliminación de insulina

$K_{cl} = 1$ L/min, los cuales fueron calculados a partir de los datos farmacocinéticos-farmacodinámicos presentados por (Mudaliar *et al.*, 1999). Utilizando este modelo el ajuste a los datos obtenidos en (Steil *et al.*, 2006) tuvo un coeficiente de correlación de $R^2 = 0.98$.

Un estudio clínico reciente en humanos probó el algoritmo ePID-RI con resultados satisfactorios (Palerm *et al.*, 2008). En este estudio ocho sujetos con DM1 estuvieron bajo control en lazo cerrado durante un periodo de 30 horas. Aparte de la implementación de la retroalimentación de insulina también se suministró un bolo de insulina de 2 U antes de cada comida, independientemente de la composición de la comida, eliminando así la necesidad de estimar carbohidratos.

Los sujetos pudieron seleccionar del menú de la clínica con pocas restricciones, lo cual resultó en una gran variedad de composiciones de las comidas. La media postprandial del pico de glucosa fue de 9.6 mmol/L (172 mg/dL), 8.3 mmol/L (150 mg/dL) y 9.6 mmol/L (173 mg/dL) para la comida, cena y desayuno, respectivamente. Estos niveles están justo por debajo del nivel máximo recomendado de 10 mmol/L (180 mg/dL) pero siguen por arriba del ideal de 8.3 mmol/L (150 mg/dL).

Actualmente hay otro estudio utilizando el sistema ePID que se encuentra en marcha. En este caso el objetivo es determinar si el control en lazo cerrado disminuye la cantidad de hipoglucemia nocturna en los días en que los sujetos hacen ejercicio moderado. Los resultados preliminares son prometedores, mostrando una incidencia menor de hipoglucemia tanto durante el periodo de ejercicio como durante el periodo nocturno cuando se utiliza el control automático (Sherr *et al.*, 2009)⁵.

6.2 Control predictivo

El control predictivo basado en modelos (MPC) se desarrolló en un principio para la industria petroquímica en los años 60 y 70 en Estados Unidos y Francia, principalmente. Los principales retos eran: sistemas de gran escala, restricciones de proceso, con muchas variables manipuladas y muchas salidas. En este esquema, se usa un modelo para predecir el efecto de las acciones de control actual y futuras sobre las salidas. Un optimizador busca el mejor conjunto de señales de control presente y futuras para mantener las salidas en los valores deseados en un determinado horizonte de predicción.

En el caso que nos ocupa, el sistema se reduce a una sola salida medida, la concentración de glucosa, y una sola variable manipulada, el flujo de infusión de insulina. Sin embargo los retos principales para el controlador son la variabilidad intrapaciente, que dificulta enormemente la predicción de la concentración de glucosa y el rechazo de grandes perturbaciones como son la comida, el ejercicio o el estrés. Una de las principales ventajas del esquema de control MPC basado en optimización es la facilidad para incorporar de manera natural las restricciones en la infusión de insulina que recomienda la práctica clínica.

La estructura MPC permite fijar una trayectoria dinámica para la señal de referencia, con lo cual se evita la sobre-actuación de la infusión de insulina al intentar rechazar la perturbación provocada por una comida, la cual puede llevar a hipoglucemias unas horas después. En otros casos, puede ser necesario adaptar la trayectoria de la referencia para ajustarla a las diferentes

⁵ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831389>

condiciones en las que puede encontrarse el paciente (control nocturno, ejercicio, etc.).

Otras prestaciones del control MPC que han hecho que sea ampliamente usado en ensayos clínicos son su habilidad inherente para tratar retardos puros, la satisfacción de restricciones o la incorporación del lazo de prealimentación para compensar comidas anunciadas. Se han publicado numerosos trabajos de aplicación de control MPC para diabetes tipo 1 (Parker *et al.*, 1999; Lynch and Bequette, 2002; Hovorka *et al.*, 2004; Trajanoski and Wach, 1998; Magni *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2009).

Los principales aportaciones de control predictivo incluyendo ensayos clínicos las han realizado los grupos de Cambridge, Virginia, UCSB y grupos asociados. A continuación se resumen las principales características de los algoritmos desarrollados por estos grupos.

El grupo de Cambridge, liderado por Roman Hovorka, ha desarrollado algoritmos de control predictivo no lineal con estimación de los parámetros. El modelo usado para predicción es un modelo compartimental fisiológico no lineal (Hovorka *et al.*, 2004) que incluye submodelos representando la absorción subcutánea de la insulina y la absorción intestinal. Con el objeto de considerar las variaciones del sistema glucorregulatorio a lo largo del día se reestiman los parámetros del modelo a cada paso de control (15 minutos) mediante métodos bayesianos. La capacidad de predicción del modelo ha sido evaluada clínicamente (Shaller *et al.*, 2006), proporcionando una predicción aceptable en un horizonte de hasta 60 minutos. La validación clínica de estos algoritmos en niños y adolescentes ha sido publicada recientemente (estudios APCam01-03 en Tabla 4) (Hovorka *et al.*, 2010). Comparado con la terapia CSII, el control en lazo cerrado permitió aumentar el tiempo en el rango de glucosa objetivo (60 % frente a 40 %) y reducir el tiempo en hipoglucemia (2.1 % frente a 4.1 %). Además, con el lazo cerrado no hubo eventos de hipoglucemia severa, frente a nueve casos durante el tratamiento por bomba.

Los algoritmos por la Universidad de Virginia y la Universidad de Padova (Magni *et al.*, 2007) utilizan el modelo de Cobelli (Dalla Man *et al.*, 2007) con parámetros poblacionales para predicción. El modelo se linealiza y discretiza con un periodo de muestreo de 30 minutos. El algoritmo utiliza un horizonte de predicción de 4 horas. El algoritmo se ha implementado sin restricciones, aunque se penaliza el uso de grandes cantidades de insulina mediante un parámetro de ajuste. Otros ajustes se realizan a partir de los datos clínicos del paciente como peso, dosis diaria total de insulina, relación insulina-carbohidratos. Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos preliminares en Padova, Montpellier y Virginia (Bruttamesso *et al.*, 2009; Clarke *et al.*, 2009), demostrando una reducción de los episodios de hipoglucemia nocturna frente a la terapia por bomba. No se consiguieron mejoras en el control postprandial. Recientemente, estos grupos han presentado un nuevo algoritmo MPC en el cual se utiliza un modelo ARX para la predicción. Con el objeto de tener en cuenta las variaciones en la sensibilidad insulínica y también la incertidumbre en las comidas, se ha propuesto un mecanismo iterativo para sintonizar el controlador diariamente.

El grupo de UC Santa Barbara junto con el Sansum Diabetes Research Institute, también en Santa Barbara, han presentado controladores MPC con modelos fisiológicos compartimentales (el modelo minimal de Bergman linealizado) (Gillis *et al.*, 2007) consiguiendo una predicción aceptable para un horizonte de hasta 48 minutos y también MPC con modelos ARX (Ellingsen *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010).

Un enfoque particular de este grupo es el MPC mutiparamétrico (mpMPC) (Percival *et al.*, 2008), donde el problema de optimización inherente al MPC es sustituido por una tabla de consulta calculada fuera de línea y la evaluación de una función afín. Con ello, se mejora la fiabilidad del algoritmo de cara a la aprobación por las agencias reguladoras. Una mejora importante es la incorporación de la restricción de la llamada insulina a bordo (Ellingsen *et al.*, 2009), una restricción dinámica de seguridad que incorpora un conjunto de curvas de acción de la insulina para estimar la insulina en plasma. En (Wang *et al.*, 2010), se utilizan técnicas de control iterativo para mantener sintonizado el controlador. El grupo está realizando ensayos en el Schneider Children's Medical Center (Israel) del control mpMPC junto con restricciones de insulina a bordo, que incluyen una comida de 30 gramos no anunciada. En (Dassau *et al.*, 2010) se presentan resultados preliminares, consiguiendo glucemias en el rango [70, 300] mg/dL.

7. VALIDACIÓN IN SILICO DE CONTROLADORES

Al igual que con el diseño de cualquier sistema complejo de ingeniería, la simulación por computadora nos puede proporcionar información muy valiosa acerca de la seguridad y las limitaciones de un algoritmo de control en lazo cerrado, así como acelerar significativamente su desarrollo. El diseño de controladores, basándose puramente en los resultados empíricos de los ensayos clínicos, puede requerir numerosas iteraciones antes de que se obtengan resultados satisfactorios. Además, la realización de ensayos en lazo cerrado, sin conocimiento *a priori* del comportamiento que se espera del controlador, puede introducir riesgos innecesarios para el paciente. Por otro lado, los ensayos clínicos requieren de la aprobación de un comité ético, proceso que puede llevar varios meses dependiendo de la legislación de cada país. No obstante, debemos remarcar que la validación *in silico* de un algoritmo de control (Chassin *et al.*, 2004; Patek *et al.*, 2009) no garantiza su rendimiento *in vivo*, sino que solo nos ayuda a ensayar dicho algoritmo en determinadas situaciones extremas, probar su estabilidad y detectar escenarios donde se comporta de forma ineficiente. Por este motivo, la validación *in silico* solo es un prerequisito para, pero no un sustituto de, los ensayos clínicos.

Durante los últimos 40 años se han desarrollado numerosos modelos matemáticos del sistema glucorregulatorio con finalidades diversas en el campo de la diabetes (*i.e.* educacionales (Lehmann *et al.*, 1994), para estimar la sensibilidad a la insulina (Caumo *et al.*, 2000), para el desarrollo de nuevos fármacos (Zheng *et al.*, 2007), etc). Más recientemente, la carrera para la obtención de un páncreas artificial ha estimulado la aparición de un tipo de modelos cuyo objetivo es acelerar el diseño de controladores de glucosa. Una de las características principales de este tipo de modelos de simulación es que deben ser capaces de representar, en lo posible, la variabilidad intra- e inter-paciente de los parámetros metabólicos en la población general de sujetos con DM1. Los principales componentes de un modelo de simulación para la validación efectiva de un controlador de glucosa se resumen a continuación:

1. Un modelo de la cinética de la glucosa y de la acción de la insulina, con complejidad suficiente para representar adecuadamente dicha dinámica y simplicidad suficiente para que sus parámetros puedan ser identificados a partir de ensayos clínicos (Sorensen, 1985; Fabietti *et al.*, 2001;

- Bergman, 2003; Hovorka *et al.*, 2002; Dalla Man *et al.*, 2007).
2. Un modelo de la cinética de la insulina en el espacio subcutáneo (Wilinska *et al.*, 2005). Actualmente, las bombas de insulina suministran la insulina de forma discreta en el espacio s.c.. Por este motivo, es necesario considerar el retraso temporal inherente al transporte desde el espacio s.c. al plasma.
 3. Un modelo de absorción de glucosa en el intestino capaz de representar distintos patrones de absorción de comidas mixtas (Arleth *et al.*, 2000; Dalla Man *et al.*, 2006).
 4. Un modelo específico de los errores asociados a los sensores continuos de glucosa, que sea capaz de reproducir los retrasos temporales debidos a la lectura en el espacio s.c., las desviaciones propias del sistema y a la calibración, y el ruido aleatorio de los sensores (Facchinetto *et al.*, 2010).
 5. Un modelo del efecto del ejercicio en la cinética de la glucosa (Dalla Man *et al.*, 2009). Aunque la mayor parte de los entornos de simulación actualmente disponibles no incluyen este componente, su inclusión representaría una aportación significativa.
 6. Una población de pacientes virtuales lo suficientemente representativa de la variabilidad intra- e inter-paciente de los parámetros metabólicos en la población general de sujetos con DM1 (Dalla Man *et al.*, 2007). Esta es una característica que desafortunadamente no incluyen todos los simuladores existentes y que en otros casos se debería mejorar significativamente.

Algunos ejemplos de entornos de simulación y sus modelos relacionados son presentados a continuación (Wilinska and Hovorka, 2008).

7.1 Modelo de simulación de Sorensen

El modelo de Sorensen (Sorensen, 1985) pertenece a la clase de modelos compartimentales considerados como complejos. El modelo, basado en trabajos anteriores de Guyton *et al.* (Guyton *et al.*, 1978), divide el cuerpo en seis compartimentos fisiológicos: (1) el cerebro, que representa el sistema nervioso central; (2) el corazón y el pulmón, que representan los volúmenes de mezcla rápida del corazón, los pulmones y las arterias; (3) la periferia, que incluye el músculo esquelético y tejido adiposo; (4) el intestino; (5) el hígado; y (6) los riñones. Los subsistemas de glucosa y la insulina son considerados por separado, con un acoplamiento a través de efectos metabólicos. El modelo fue desarrollado originalmente para representar a un sujeto sano, utilizando 22 ecuaciones diferenciales no lineales de las cuales 3 ecuaciones sirven para describir la secreción endógena de insulina. Para simular un sujeto con DM1, la secreción de insulina se omitió, resultando en un modelo de 19 ecuaciones diferenciales y 44 parámetros. Los valores de los parámetros se derivan de la literatura y por lo tanto, sólo representan un sujeto nominal promedio. Como todos los parámetros de este modelo son invariantes en el tiempo, el modelo no puede representar la variabilidad intra-paciente. Posteriormente, Parker *et al.* (Parker *et al.*, 2000) adaptaron el modelo de Sorensen para la evaluación y diseño controladores de glucosa.

7.2 Modelo de simulación de Fabietti

El modelo de simulación de Fabietti (Fabietti *et al.*, 2006), desarrollado en la Universidad de Perugia, Italia, es un modelo de la dinámica de la glucosa-insulina específicamente concebido

para facilitar el diseño y evaluación de algoritmos de control en lazo cerrado. El modelo se basa en una versión modificada del modelo minimal de Bergman (Bergman, 2003). La secreción de insulina endógena ha sido sustituida por la infusión exógena de insulina por vía s.c. y la cinética de la glucosa está representada por dos, en vez de por un, compartimentos. Las otras entradas externas del modelo, tales como las comidas y los bolos de glucosa por vía intravenosa, se han representado conjuntamente con un submodelo de absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal. Una característica interesante del modelo de absorción intestinal es que permite distinguir entre carbohidratos de absorción rápida y lenta. Otra característica interesante del modelo es la representación sinusoidal de la variabilidad circadiana de la sensibilidad a la insulina. La amplitud y la fase del ritmo circadiano se estima fuera de línea para caracterizar un sujeto individual. Cuatro de los 14 parámetros del modelo se estiman a partir de datos clínicos. Estos incluyen la sensibilidad a la insulina, una constante relacionada con el volumen de distribución de insulina plasmático y una constante de tiempo de la difusión de insulina en plasma y en los compartimentos remotos de insulina. Los parámetros restantes se obtienen a partir del ajuste del modelo con datos publicados en la literatura. Aunque la variabilidad circadiana de la sensibilidad a la insulina puede ser visto como un punto fuerte de este modelo, este modelo es otro ejemplo de paciente virtual nominal promedio.

7.3 Modelo de simulación de Hovorka

El modelo de simulación de Hovorka (Hovorka *et al.*, 2004) se basa en el modelo compartimental de la cinética de la glucosa y la acción de la insulina propuesto en (Hovorka *et al.*, 2002). El modelo incluye dos submodelos compartimentales de la cinética de insulina s.c. y de la glucosa, así como otro submodelo de dos compartimentos para representar la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal. En total, el modelo se compone de 9 ecuaciones diferenciales ordinarias y 15 parámetros libres. Una propiedad importante de este modelo de simulación es su capacidad para representar la variabilidad intra- e inter-paciente. La variabilidad inter-paciente es representada por una población de 18 sujetos virtuales con DM1. Los parámetros del modelo se obtuvieron a partir de estudios clínicos en pacientes con DM1 o de distribuciones de probabilidad poblacionales. La variabilidad intra-paciente se llevó a cabo mediante la superposición de oscilaciones sinusoidales en un subconjunto de parámetros del modelo (Wilinska *et al.*, 2010). Un punto débil del modelo de paciente virtual de Hovorka es su simple representación de la absorción de glucosa en el intestino. Además, la variabilidad intra-paciente podría mejorarse significativamente. El modelo de simulación está siendo utilizado por el grupo de Hovorka en el desarrollo de un prototipo de controlador de glucosa para niños y adolescentes con DM1 dentro del *Artificial Pancreas Project* de la JDRF.

7.4 Paciente Virtual de Medtronic

El modelo de Paciente Virtual de Medtronic (Kanderian *et al.*, 2006), utiliza el modelo minimal de Bergman para representar la dinámica glucosa-insulina. Para describir la concentración de insulina en plasma en respuesta a la infusión subcutánea de insulina, utiliza el modelo de tres compartimentos propuesto en (Insel *et al.*, 1974). El modelo de dos compartimentos propuesto por (Hovorka *et al.*, 2004) es utilizado para representar la absorción intestinal de glucosa. En total, el modelo consta de 4 ecuaciones diferenciales ordinarias y 8 parámetros libres. El modelo

ha sido identificado con datos procedentes de ensayos en lazo cerrado en 10 sujetos diabéticos y permite la representación de la variación diurna de los parámetros metabólicos (Kanderian *et al.*, 2009). Aunque la variación temporal de los parámetros puede ser vista como el punto fuerte de este modelo, éste puede estar limitado por la representación un poco simplista de la cinética de la glucosa por parte del modelo minimal de Bergman, el cual presenta una corta duración de acción de la insulina y una sobreestimación de la eficacia de la glucosa. Medtronic ha utilizado este modelo para la evaluación y optimización de sus algoritmos de control (Kanderian *et al.*, 2009).

7.5 Simulador UVa

El simulador UVa (Kovatchev *et al.*, 2009b), desarrollado en colaboración entre la Universidad de Virginia, E.E.U.U., y la Universidad de Padova, Italia, se fundamenta en el modelo compartimental propuesto por Dalla Man *et al.* (Dalla Man *et al.*, 2007). El modelo fue obtenido a partir de una base de datos de 204 sujetos sanos que participaron en un protocolo con trazadores de glucosa (Basu *et al.*, 2003). La utilización de dichos trazadores permitió medir los distintos flujos de glucosa e insulina después de la ingesta de una comida mixta (huevo, bacon y gelatina con trazadores). Posteriormente, el modelo se adaptó a la población diabética a partir de datos de la literatura. En total, el modelo tiene 13 ecuaciones diferenciales ordinarias y 26 parámetros libres. La mayor novedad de este modelo es una descripción más detallada del tránsito de glucosa a través del intestino (Dalla Man *et al.*, 2006). Su principal debilidad es el hecho que las variaciones diurnas de determinados parámetros no han sido modeladas. En enero de 2008, el simulador de UVa fue aceptado por la FDA (FDA: Food & Drug Administration, n.d.) como sustituto de los ensayos con animales para la experimentación pre-clínica de controladores en lazo cerrado, en el contexto de una solicitud para llevar a cabo un estudio clínico.

En resumen, distintos modelos matemáticos del sistema glucoregulatorio en sujetos con DM1 han sido propuestos para acelerar el desarrollo de un páncreas artificial. Aunque no se cuestiona su utilidad, aún queda mucho trabajo que hacer para incrementar su efectividad. En particular, se deben mejorar aspectos como la variabilidad intra-paciente durante períodos cortos de tiempo (horas) y durante períodos largos de tiempo (semanas). Otros aspectos en los que se puede trabajar son el efecto de la composición de la comida sobre la absorción de la glucosa y el efecto del ejercicio y estrés sobre la dinámica de la glucosa.

8. VALIDACIÓN CLÍNICA: DÓNDE ESTAMOS Y DESAFÍOS FUTUROS

La validación clínica de controladores es un proceso progresivo empezando en entornos hospitalarios muy controlados para posteriormente emular poco a poco, en entornos también controlados, diferentes aspectos de la vida diaria del paciente y finalmente llegar a la validación ambulatoria. Los estudios se deben de diseñar concientemente considerando la población objetivo, ya que las condiciones fisiológicas y patológicas de las diferentes poblaciones pueden afectar a la eficacia del sistema (Pinkos *et al.*, 2007). Desde el punto de vista del ingeniero, es un aspecto crucial la validación de los componentes software y del sistema integrado, y su documentación correspondiente que incluirá un detallado análisis de riesgos, para conseguir la aprobación de las agencias reguladoras correspondientes (FDA, 2002). Hasta el momento, el acceso limitado a los protocolos de

comunicación de los monitores continuos y bombas de insulina, ha permitido la validación de sistemas totalmente automatizados a sólo unos pocos grupos con apoyo explícito de los fabricantes. Sin embargo, se espera que esto cambie con la disponibilidad reciente del *Artificial Pancreas Software* (APS) de la University of California Santa Barbara y Sansum Diabetes Research Institute. Este sistema, basado en MATLAB, permite comunicar con una gran variedad de monitores y bombas, incluyendo el controlador diseñado como un programa añadido (Dassau *et al.*, 2008). Como alternativa, el control manual con personal médico y de enfermería “cerrando el lazo” se ha mostrado efectivo con períodos de muestreo de 15 minutos, en lugar de los 5 ó 1 minutos del monitor, aunque con una carga de personal significativa (Hovorka *et al.*, 2010). Esta opción claramente simplifica el proceso de aceptación de las agencias reguladoras.

En (Hovorka, 2008) puede encontrarse una lista exhaustiva de las validaciones clínicas de controladores llevadas a cabo hasta 2006. En los últimos cinco años, los ensayos de validación clínica de controladores han aumentado considerablemente tal y como se observa en la sección 6, debido en parte al impulso dado por la JDRF (ver tabla 4). El control nocturno ha sido extensamente validado con buenos resultados en entornos controlados, en adultos, niños y adolescentes. En la actualidad, se está estudiando el control frente a situaciones más cercanas a la vida diaria, como ejercicio y consumo de alcohol, para finalizar en un futuro próximo, con la validación en un entorno ambulatorio (paciente en casa).

Respecto al control ante ingestas, los resultados no son tan buenos, encontrando prestaciones pobres (a no ser que las ingestas sean pequeñas). El control postprandial es todavía un problema abierto debido, tal y como se ha comentado en la sección 6, al problema de sobre-actuación y la inducción de hipoglucemias. Se está estudiando actualmente la combinación de la insulina con tratamientos concomitantes como pramlintida, que retrasa la absorción de la ingesta y suprime la secreción del glucagón, con el objeto de mejorar el control postprandial (Singh-Franco *et al.*, 2007), así como el control bi-hormonal con la inclusión del glucagón como acción de control adicional a la insulina y hacer frente mejor a hipoglucemias (Quesada *et al.*, 2008).

Considerado resuelto el control nocturno (al menos en entorno controlado), el siguiente desafío del páncreas artificial es precisamente el control postprandial para ingestas de diferente composición nutricional y cantidades habituales en la vida diaria del paciente. Para ello, es necesario un mejor conocimiento de la influencia de la composición nutricional en la absorción, y la obtención de mejores modelos, de cara a poder predecir mejor el efecto de la perturbación. En este sentido existen varios estudios en marcha (ver Tabla 4). Así como el ejercicio ya está siendo objeto de estudio con resultados preliminares prometedores (Sherr *et al.*, 2009), no ocurre lo mismo con otras perturbaciones como estrés, enfermedad, etc. Sólo demostrando la factibilidad (y seguridad) del control en condiciones de vida diaria permitirá dar el salto del entorno hospitalario al entorno ambulatorio. Este es precisamente el mayor desafío de todos, y el que permitirá en un futuro, esperemos no demasiado lejano, que los diabéticos tipo 1 puedan ir mejorando su calidad de vida con las sucesivas generaciones de páncreas artificial.

Tabla 4. Ensayos clínicos de validación de controladores en los últimos 5 años o de próxima ejecución.

Promotor	Acrónimo	Objetivos	Est.*
U. Cambridge	APCam01	Estudio de factibilidad del control nocturno subcutáneo en niños y adolescentes (MPC)	C
U. Cambridge	APCam02	Validación del control ante comidas de absorción lenta y rápida en niños y adolescentes (MPC)	C
U. Cambridge	APCam03	Validación del control nocturno tras ejercicio en niños y adolescentes (MPC)	C
U. Cambridge	APCam04	Validación de la absorción intestinal en comidas de absorción lenta y rápida	M
U. Cambridge	APCam05a	Comparación inicio del control nocturno en cena o hora de dormir (MPC)	C
U. Cambridge	APCam05b	Validación del control nocturno en casa (MPC)	P
U. Cambridge	NCT-01074801	Validación del control durante 36 horas con actividad diaria en adolescentes (MPC)	P
U. Cambridge	CLIP-01	Evaluación del flujo de absorción de glucosa durante el embarazo	M
U. Cambridge	ANGELA01	Evaluación del control nocturno en adultos (MPC)	C
U. Cambridge	ANGELA02	Evaluación del control nocturno en adultos tras una ingesta moderada de alcohol en la cena (MPC)	M
U. Virginia	BPK004	Validación del control MPC durante periodo nocturno y desayuno en adultos	C
U. Virginia	MDP003	Ejercicio e ingestas en adultos - <i>Control-to-range</i> (MPC)	M
U. Virginia		Ejercicio e ingestas en adolescentes - <i>Control-to-range</i> (MPC)	M
Sansum/UCSB		Validación del control ante hiperglucemia y comidas pequeñas no anunciadas (≈ 25 gr.) (MPC multiparamétrico; PID)	M
U. Colorado	PumpOff01	Parada de bomba para prevención de hipoglucemia	M
U. Boston	NCT-00811317	Validación del control bihormonal (insulina+glucagón) durante 27 horas y 3 ingestas	C
U. Oregon		Comparación control bihormonal con control sólo con insulina (variante de PD)	C
Medtronic	ePID-01	Estudio de lazo cerrado durante 28 horas (ePID)	C
Medtronic	ePID-02	Estudio en pacientes edad pubertal y comparativa con bolo concomitante (ePID)	C
Medtronic		Validación retroalimentación de insulina (ePID)	C
Medtronic	ePID-03	Efecto del lazo cerrado en la hipoglucemia inducida por el ejercicio (ePID)	M
U. Yale		Estudio de la combinación del lazo cerrado con inyecciones de pramlintida antes de las comidas** (ePID)	P

* Estado: C (concluido), M (en marcha), P (próximo)

** La pramlintida ralentiza la absorción intestinal y suprime el glucagón.

Fuentes: www.clinicaltrials.gov; www.controlled-trials.com; consortium.jaeb-diabetes.net

9. CONCLUSIÓN

El problema de control de glucosa en pacientes con DM1 es un problema complejo, que requiere la compensación de grandes perturbaciones como la ingesta, ejercicio y estrés, con el peligro de inducir hipoglucemias en caso de sobre-actuación del controlador; una gran variabilidad intra-paciente, debida en parte a variaciones de la sensibilidad insulínica producidas por los ritmos circadianos; grandes retardos tanto en la actuación (de aproximadamente 2 horas) como en la medición (5–15 minutos); errores de medición medios del orden del 15 %, con una gran dispersión, y más significativos para glucemias bajas; y problemas frecuentes de infusión irregular de insulina por fallos en la bomba. Así pues, los desafíos son múltiples y de gran calado.

Sin embargo, los avances realizados en los últimos años han sido importantes, demostrando el potencial beneficio que el páncreas artificial, aun imperfecto, puede aportar al paciente diabético en la reducción de la exposición a hiperglucemia e hipoglucemia frente a las terapias actuales. El desarrollo del páncreas artificial será escalonado. Ya se pueden ver en el mercado sistemas con suspensión automática de la infusión en caso de hipoglucemia, y pronto aparecerán bombas con sistemas de predicción de hiperglucemia e hipoglucemia. Los ensayos clínicos de los últimos años han demostrado la viabilidad del control automático nocturno en entorno controlado, y hay resultados preliminares prometedores acerca de la reducción de hipoglucemias nocturnas tras ejercicio.

En los próximos años deberemos ver avances en el control postprandial, con el desarrollo de nuevos algoritmos de control, más robustos y seguros, que minimicen el riesgo de hipoglucemia, que vendrán en parte a partir del desarrollo de mejores modelos para la predicción del efecto de la ingesta. También será necesario un mejor conocimiento de la fisiología del transporte de glucosa plasma-intersticio que permita el desarrollo de nuevos algoritmos de calibración para los monitores continuos de glucosa, mejorando su exactitud y fiabilidad, así como el desarrollo de sistemas supervisados para aumentar la fiabilidad de la infusión. Veremos posibles avances en nuevas formulaciones de insulina más rápidas (e.g., Viaject), métodos de infusión (intradermal), y nuevas tecnologías de sensores. Por último, aun queda mucho trabajo que hacer en el modelado de la diabetes tipo 1. En particular, se deben mejorar aspectos como la variabilidad intra-paciente, efecto de la composición de la comida en la absorción, y el efecto del ejercicio y estrés sobre la dinámica de la glucosa, que permitan realizar validaciones *in silico* más precisas y sofisticadas, reduciendo el tiempo de desarrollo. Cada pequeño avance será un gran paso para el paciente diabético, mejorando significativamente su calidad de vida.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado parcialmente gracias al apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación español, a través del proyecto DPI2007-66728-C02, de la Unión Europea a través de fondos FEDER y de la Wellcome Trust.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

J. Bondia, J. Vehí y P. Herrero no tienen nada que declarar. C. C. Palerm es empleado y accionista de Medtronic, Inc.

REFERENCIAS

- Argoud, G.M., D.S. Schade and R.P. Eaton (1987). Insulin suppresses its own secretion in vivo. *Diabetes* **36**(8), 959–962.
- Arleth, T., S. Andreassen, M.O. Federici and M.M. Benedetti (2000). A model of the endogenous glucose balance incorporating the characteristics of glucose transporters. *Comput Methods Programs Biomed* **62**(3), 219–234.
- Atlas, E., R. Nimri, S. Miller, E.A. Gurberg and M. Phillip (2010). MD-Logic artificial pancreas system: A pilot study in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. Published online ahead of print, doi: 10.2337/dc09-1830.
- Bailey, T.S., H. Zisser and A. Chang (2009). New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time. *Diab Technol Ther* **11**(12), 749–755.
- Basu, R., B. Di Camillo, G. Toffolo, A. Basu, P. Shah, A. Vella, R. Rizza and C. Cobelli (2003). Use of a novel triple-tracer approach to assess postprandial glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **284**(1), E55–69.
- Bequette, B.W. (2005). A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Diab Technol Ther* **7**(1), 28–47.
- Bergman, R.N. (2003). The minimal model of glucose regulation: a biography. *Adv Exp Med Biol* **537**, 1–19.
- Bevier, W.C., H.C. Zisser, L Jovanović, D.A. Finan, C.C. Palerm, D.E. Seborg and F.J. Doyle III (2008). Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone. *J Diabetes Sci Technol* **2**(4), 578–583.
- Bliss, M. (2007). *The discovery of insulin*. 25th anniversary ed.. The University of Chicago Press.
- Bruttamesso, D., A. Farret, S. Costa, M.C. Marescotti, M. Vettone, A. Avogaro, A. Tiengo, C. Dalla Man, J. Place, A. Facchinetto, S. Guerra, L. Magni, G. de Nicolao, C. Cobelli, E. Renard and A. Maran (2009). Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: Preliminary studies in Padova and Montpellier. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 1014–1021.
- Campos-Delgado, D.U., M. Hernandez-Ordoñez, R. Fermat and A. Gordillo-Moscoso (2006). Fuzzy-based controller for glucose regulation in type-1 diabetic patients by subcutaneous route. *IEEE Trans Biomed Eng* **53**(11), 2201–2210.
- Caumo, A., R.N. Bergman and C. Cobelli (2000). Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(11), 4396–4402.
- Chassin, L.J., M.E. Wilinska and R. Hovorka (2004). Evaluation of glucose controllers in virtual environment: methodology and sample application. *Artif Intell Med* **32**, 171–181.
- Clarke, W.L., S. Anderson, L. Farhy, M. Breton, L. Gonder-Frederick, D. Cox and B. Kovatchev (2005). Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* **28**(10), 2412–2417.
- Clarke, W.L., S. Anderson, M. Breton, S. Patek, L. Kashmer and B. Kovatchev (2009). Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: The Virginia experience. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 1031–1038.
- Clemens, A.H., P.H. Chang and R.W. Myers (1977). The development of Biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS). *Horm Metab Res* **S7**, 23–33.
- Cryer, P.E. (2002). Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* **45**, 937–948.
- Dalla Man, C., M. Camilleri and C. Cobelli (2006). A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data. *IEEE Trans Biomed Eng* **53**(12), 2472–2478.
- Dalla Man, C., M.D. Breton and C. Cobelli (2009). Physical activity into the meal glucose-insulin model of type 1 diabetes: in silico studies. *J Diabetes Sci Technol* **3**, 56–67.
- Dalla Man, C., R.A. Rizza and C. Cobelli (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Trans Biomed Eng* **54**(10), 1740–1749.
- Dassau, E., H. Zisser, C.C. Palerm, B.A. Buckingham, L. Jovanović and F.J. Doyle III (2008). Modular artificial β -cell system: a prototype for clinical research. *J Diabetes Sci Technol* **2**(5), 863–872.
- Dassau, E., H. Zisser, M.W. Percival, B. Grosman, L. Jovanović and F.J. Doyle III (2010). Design, validation and clinical evaluation of a fully automated artificial pancreatic B-cell with unannounced meal using MPMPC and IOB. In: *3rd Int. Conf. on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*, Basel, Switzerland.
- DCCT Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**(14), 977–986.
- DCCT Research Group (1997). Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **46**(2), 271–286.
- Doyle III, F.J., L. Jovanović and D. Seborg (2007). Glucose control strategies for treating type 1 diabetes mellitus. *J Process Control* **17**(7), 572–576.
- Ellingsen, C., E. Dassau, H. Zisser, B. Grosman, M.W. Percival, L. Jovanović and F.J. Doyle III (2009). Safety constraints in an artificial pancreatic β cell: An implementation of model predictive control with insulin on board. *J Diabetes Sci Technol* **3**(3), 536–544.
- Ellis, S.L., T. Bookout, S.K. Garg and M.E. Izuora (2008). Use of continuous glucose monitoring to improve diabetes mellitus management. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**(Suppl 2), 47–68.
- Fabietti, P.G., G. Calabrese, M. Iorio, S. Bistoni, P. Brunetti, E. Sarti and M.M. Benedetti (2001). A mathematical model describing the glycemic response of diabetic patients to meal and IV infusion of insulin. *Int J Artif Organs* **24**(10), 736–742.
- Fabietti, P.G., V. Canonico, M.O. Federici, M.M. Benedetti and E. Sarti (2006). Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Med Biol Eng Comput* **44**(1-2), 69–78.
- Facchinetto, A., G. Sparacino and C. Cobelli (2010). Modeling the Error of Continuous Glucose Monitoring Sensor Data: Critical Aspects Discussed through Simulation Studies. *J Diabetes Sci Technol* **4**, 4–14.
- Fatourechi, M.M., Y.C. Kudva, M.H. Murad, M.B. Elamin, C.C. Tabini and V.M. Montori (2009). Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* **94**(3), 729–740.
- FDA (2002). General principles of software validation; final guidance for industry and FDA staff. URL: <http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/938.html>.

- FDA: Food & Drug Administration (n.d.). <http://fda.gov>. Accessed on March 8, 2010.
- FEND and IDF-Europe (2008). Diabetes. The Policy Puzzle: Is Europe Making Progress? 2nd edition. URL: <http://www.fend.org/>.
- Garcia-Gabin, W., J. Vehi, J. Bondia, C. Tarin and R. Calm (2008). Robust sliding mode closed-loop glucose control with meal compensation in type 1 diabetes mellitus. In: *17th IFAC World Congress*.
- Gillis, R., C.C. Palerm, H. Zisser, L. Jovanović, D. Seborg and F.J. Doyle III (2007). Glucose estimation and prediction through meal responses using ambulatory subject data for advisory mode model predictive control. *J Diabetes Sci Technol* **1**(6), 825–833.
- Gin, H., E. Renard, V. Melki, S. Boivin, P. Schaepelynck-Bélicar, B. Guerci, J.L. Selam, J.M. Brun, J.P. Riveline, B. Estour, B. Catargi and EVADIAC Study Group (2003). Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* **29**(6), 602–607.
- Guilhem, I., A.M. Leguerrier, F. Lecordier, J.Y. Poirier and D. Maugendre (2006). Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* **32**(3), 279–284.
- Guyton, J.R., R.O. Foster, J.S. Soeldner, M.H. Tan, C.B. Kahn, L. Koncz and R.E. Gleason (1978). A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. *Diabetes* **27**, 1027–1042.
- Herman, W. H. and R. C. Eastman (1998). The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* **21**(Suppl 3), C19–24.
- Herrero, P., J. Vehí, R. Corcova, A. Chico, B. Pons and A. de Leiva (2008). Model based fault detection in the artificial β -cell framework. In: *Eighth Diabetes Technology Meeting*.
- Hoshino, M., Y. Haraguchi, I. Mizushima and M. Sakai (2009). Recent progress in mechanical artificial pancreas. *J Artif Organs* **12**(3), 141–149.
- Hovorka, R. (2006). Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* **23**(1), 1–12.
- Hovorka, R. (2008). The future of continuous glucose monitoring: closed loop. *Curr Diabetes Rev* **4**(3), 269–279.
- Hovorka, R., F. Shojaee-Moradie, P.V. Carroll, L.J. Chassin, I.J. Gowrie, N.C. Jackson, R.S. Tudor, A.M. Umpleby and R.H. Jones (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **282**(5), E992–1007.
- Hovorka, R., J.M. Allen, D. Elleri, L.J. Chassin, J. Harris, D. Xing, C. Kollman, T. Hovorka, A.M. Larsen, M. Nodale, A. De Palma, M.E. Wilinska, C.L. Acerini and D.B. Dunger (2010). Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* **375**(9716), 743–751.
- Hovorka, R., V. Canonico, L.J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M.O. Federici, T.R. Pieber, H.C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering and M.E. Wilinska (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* **25**(4), 905–20.
- Ibbini, M. and M.A. Massadeh (2004). A fuzzy logic based closed-loop control system for the blood glucose level regulation in diabetes. *J Med Eng Tech* **29**, 64–69.
- Insel, P.A., K.J. Kramer, R.S. Sherwin, J.E. Liljenquist, J.D. Tobin, R. Andres and M. Berman (1974). Modeling the insulin-glucose system in man. *Fed Proc* **33**(7), 1865–1868.
- JDRF: Artificial Pancreas Project (n.d.). <http://jdrf.org>. Accessed on March 8, 2010.
- Jeitler, K., K. Horvath, A. Berghold, T.W. Gratzer, K. Neeser, T.R. Pieber and A. Siebenhofer (2008). Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **51**(6), 941–951.
- Jönsson, B. (1998). The economic impact of diabetes. *Diabetes Care* **21**(Suppl 3), C7–10.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group (2008). Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* **359**(14), 1464–1476.
- Kanderian, S., M.F. Saad, K. Rebrin and G.M. Steil. (2006). Modeling glucose profiles obtained using closed loop insulin delivery – I implications for controller optimization. *Diabetes* **55**(Suppl. 1), A98.
- Kanderian, S., S. Weinzimer, G. Voskanyan and G.M. Steil (2009). Identification of Intraday Metabolic Profiles during Closed-Loop Glucose Control in Individuals with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* **3**, 1047–1057.
- Keenan, D.B., R. Cartaya and J.J. Mastrototaro (2010). Accuracy of a new real-time continuous glucose monitoring algorithm. *J Diabetes Sci Technol* **4**(1), 111–118.
- King, C., S.M. Anderson, M. Breton, W.L. Clarke and B.P. Kovatchev (2007). Modeling of calibration effectiveness and blood-to-interstitial glucose dynamics as potential confounders of the accuracy of continuous glucose sensors during hyperinsulinemic clamp. *J Diabetes Sci Technol* **1**(3), 317–322.
- Klonoff, D.C. and D.M. Schwartz (2000). An economic analysis of interventions for diabetes. *Diabetes Care* **23**(3), 390–404.
- Klonoff, D.C. and J.S. Reyes (2009). Insulin pump safety meeting: Summary report. *J Diabetes Sci Technol* **3**(2), 396–402.
- Koenig, R.J., C.M. Peterson, R.L. Jones, C. Saudek, M. Lehrman and A. Cerami (1976). Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* **295**(8), 417–420.
- Kovatchev, B., S. Anderson, L. Heinemann and W.L. Clarke (2008). Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* **31**(6), 1160–1164.
- Kovatchev, B., S. Patek, E. Dassau, F.J. Doyle III, L. Magni, G. de Nicolao and C. Cobelli (2009a). Control to range for diabetes: Functionality and modular architecture. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 1058–1065.
- Kovatchev, B.P., M. Breton, C. Dalla Man and C. Cobelli (2009b). In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* **3**, 44–55.
- Kowalski, A. (2009). Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diab Technol Ther* **11**(Suppl 1), S113–S119.
- Kumareswaran, K., M.L. Evans and R. Hovorka (2009). Artificial pancreas: an emerging approach to treat type 1 diabetes. *Expert Rev Med Devices* **6**(4), 401–410.
- Leal, Y., W. García-Gabín, J. Bondia, E. Esteve, W. Ricart, J. M. Fernández-Real and J. Vehí (2010). Real-time glucose estimation algorithm for continuous glucose monitoring using

- autoregressive models. *J Diabetes Sci Technol* **4**(2), 391–403.
- Lee, H., B.A. Buckingham, D.M. Wilson and B.W. Bequette (2009). A closed-loop artificial pancreas using model predictive control and meal size estimator. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 1082–1090.
- Lee, S. and E. Hitt (n.d.). Continuous subcutaneous insulin infusion: Intensive treatment, flexible lifestyle. <http://cme.medscape.com/viewarticle/460365>.
- Lehmann, E.D., T. Deutsch, E.R. Carson and P.H. Söksen (1994). AIDA: an interactive diabetes advisor. *Comput Methods Programs Biomed* **41**, 183–203.
- Lynch, S.M. and B.W. Bequette (2002). Model predictive control of blood glucose in type 1 diabetics using subcutaneous glucose measurements. In: *Proceeding of the American Control Conference*. pp. 4039–4043.
- Magni, L., D.M. Raimondo, L. Bossi, C. Dalla Man, G. De Nicolao, B. Kovatchev and C. Cobelli (2007). Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *J Diabetes Sci Technol* **1**(6), 804–812.
- Mazze, R.S., E. Strock, S. Borgman, D. Wesley, P. Stout and J. Racchini (2009). Evaluating the accuracy, reliability, and clinical applicability of continuous glucose monitoring (CGM): is CGM ready for real time?. *Diab Technol Ther* **11**(1), 11–18.
- McMahon, S.K., L.D. Ferreira, N. Ratnam, R.J. Davey, L.M. Youngs, E.A. Davis, P.A. Fournier and T.W. Jones (2007). Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(3), 963–968.
- Mecklenburg, R.S., T.S. Guinn, C.A. Sannar and B.A. Blumenstein (1986). Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a one-year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care* **9**, 351–355.
- Mendoza, D. (n.d.). Meter memories: how Tom, Dick, and Charlie did it. <http://www.mendoza.com/memories.htm>.
- Menzin, J., C. Langley-Hawthorne, M. Friedman, L. Boulonger and R. Cavanaugh (2001). Potential short-term economic benefits of improved glycemic control. *Diabetes Care* **24**(1), 51–55.
- Monsod, T.P., D.E. Flanagan, F. Rife, R. Saenz, S. Caprio, R.S. Sherwin and W.V. Tamborlane (2002). Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia?. *Diabetes Care* **25**(5), 889–893.
- Mudaliar, S.R., F.A. Lindberg, M. Joyce, P. Beerdse, P. Strange, A. Lin and R.R. Henry (1999). Insulin aspart (B28 asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* **22**(9), 1501–1506.
- Nilsson, A., Y. Granfeldt, E. Östman, T. Preston and I. Björck (2006). Effects of GI and content of indigestible carbohydrates of cereal-based evening meals on glucose tolerance at a subsequent standardised breakfast. *Eur J Clin Nutr* **60**(9), 1092–1099.
- Oliver, N., P. Georgiou, D. Johnston and C. Toumazou (2009a). A benchtop closed-loop system controlled by a bio-inspired silicon implementation of the pancreatic beta cell. *J Diabetes Sci Technol* **3**, 1419–1424.
- Oliver, N.S., C. Toumazou, A.E.G. Cass and D.G. Johnston (2009b). Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabet Med* **26**, 197–210.
- Omnipod Insulin Pump (n.d.). <http://www.myomnipod.com/>. Accessed on March 13, 2010.
- Palerm, C.C., H. Zisser, W.C. Bevier, L. Jovanović and F.J. Doyle III (2007). Prandial insulin dosing using run-to-run control: application of clinical data and medical expertise to define a suitable performance metric. *Diabetes Care* **30**(5), 1131–1136.
- Palerm, C.C., N. Kurtz, S. Paz, D.B. Keenan, G.M. Steil and F.R. Kandeel (2008). Closed-loop insulin delivery utilizing insulin feedback: preliminary clinical results. In: *Eighth Annual Diabetes Technology Meeting*. Bethesda, MD, USA. p. S44.
- Parker, R.S., F.J. Doyle III and N.A. Peppas (1999). A model-based algorithm for blood glucose control in type 1 diabetic patients. *IEEE Trans Biomed Eng* **46**, 148–157.
- Parker, R.S., F.J. Doyle III, J.H. Ward and N.A. Peppas (2000). Robust H_∞ glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE Journal* **46**(12), 2537–2549.
- Patek, S.D., B.W. Bequette, M. Breton, B.A. Buckingham, E. Dassau, F.J. Doyle III, J. Lum, L. Magni and H. Zisser (2009). In silico preclinical trials: methodology and engineering guide to closed-loop control in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* **3**(2), 269–282.
- Percival, M.W., E. Dassau, H. Zisser, L. Jovanović and F.J. Doyle III (2008). Closed-loop control of an artificial pancreatic beta cell using multi-parametric model predictive control. In: *AIChE Conference*.
- Pickup, J. and H. Keen (2002). Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* **25**(3), 593–598.
- Pinkos, A., G. Arreaza-Rubin, W. Heetderks, I. Irony, H. Joffe, B. Schneider and C. Zimliki (2007). FDA's proactive role in the development of an artificial pancreas for the treatment of diabetes mellitus. *Drug Discov Today Technol* **4**(1), 25–28.
- Quesada, I., E. Tuduri, C. Ripoll and A. Nadal (2008). Physiology of the pancreatic α -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* **199**(1), 5–19.
- Quiroz, G. and R. Femat (2010). Theoretical blood glucose control in hyper- and hypoglycemic and exercise scenarios by means of an h_∞ algorithm. *J Theor Biol* **263**(1), 154–160.
- Rebrin, K. and G.M. Steil (2000). Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?. *Diab Technol Ther* **2**(3), 461–472.
- Rebrin, K., G.M. Steil, W.P. van Antwerp and J.J. Mastrototaro (1999). Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **277**, E561–E571.
- Renard, E. (2008). Implantable continuous glucose sensors. *Curr Diabetes Rev* **4**(3), 169–174.
- Renard, E., G. Costalat, H. Chevassus and J. Bringer (2006). Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. *Diabetes Metab* **32**(5 Pt 2), 497–502.
- Renard, E., J. Place, M. Cantwell, H. Chevassus and C.C. Palerm (2010). Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* **33**, 121–127.
- Renard, E., P. Schaepelynck-Belicar and EVADIAC Group (2007). Implantable insulin pumps. A position statement

- about their clinical use. *Diabetes Metab* **33**, 158–166.
- Rendell, M. (2008). Insulin: moments in history. *Drug Dev Res* **69**(3), 95–100.
- Roglic, G. and N. Unwin (2010). Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* **87**(1), 15–19.
- Ruiz-Velázquez, E., R. Femat and D.U. Campos-Delgado (2004). Blood glucose control for type 1 diabetes mellitus: A robust tracking h_∞ problem. *Control Eng Pract* **12**, 1179–1195.
- Shaller, H.C., L. Schaupp, M. Bodenlenz, M.E. Wilkinska, L.J. Chassin, P. Wach, T. Vering, R. Hovorka and T.R. Pieber (2006). On-line adaptive algorithm with glucose prediction capacity for subcutaneous closed loop control of glucose: evaluation under fasting conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* **23**(1), 90–93.
- Shaw, J.E., R.A. Sicree and P.Z. Zimmet (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* **87**(1), 4–14.
- Sherr, J.L., C.C. Palerm, E. Cengiz, B. Clark, N. Kurtz, M. Loutseiko, A. Roy, L. Carria, W.V. Tamborlane and S.A. Weinzimer (2009). Frequency of exercise related hypoglycemia using a closed-loop artificial pancreas: Preliminary results. In: *Ninth Annual Diabetes Technology Meeting*. San Francisco, CA, USA.
- Singh-Franco, D., G. Robles and D. Gazze (2007). Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* **29**(4), 535–562.
- Sorensen, J.T. (1985). A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. PhD thesis. Massachusetts Institute of Technology.
- Steil, G.M., A.E. Panteleon and K. Rebrin (2004). Closed-loop insulin delivery — the path to physiological glucose control. *Adv Drug Deliv Rev* **56**(2), 125–144.
- Steil, G.M., K. Rebrin, C. Darwin, F. Hariri and M.F. Saad (2006). Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* **55**(12), 3344–3350.
- Steil, G.M., K. Rebrin, R. Janowski, C. Darwin and M.F. Saad (2003). Modeling β -cell insulin secretion — implications for closed-loop glucose homeostasis. *Diabetes Technol Ther* **5**(6), 953–964.
- Sternberg, F., C. Meyerhoff, F.J. Mennel, H. Mayer, F. Bischof and E.F. Pfeiffer (1996). Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose?. *Diabetologia* **39**(5), 609–612.
- Takahashi, D., Y. Xiao and F. Hu (2008). A survey of insulin dependent diabetes part II: Control methods. *Int J Telemed Appl.*
- Trajanoski, Z. and P. Wach (1998). Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route. *IEEE Trans Biomed Eng* **45**(9), 1122–1134.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**(9131), 837–853.
- Waldhäusl, W. (1989). Circadian rhythms of insulin needs and actions. *Diabetes Res Clin Pract* **6**(4), S17–S24.
- Wang, J. (2008). Electrochemical glucose biosensors. *Chem Rev* **108**(2), 814–825.
- Wang, Y., E. Dassau and F.J. Doyle III (2010). Closed-loop control of artificial pancreatic β -cell in type 1 diabetes mellitus using model predictive iterative learning control. *IEEE Trans Biomed Eng* **57**(2), 211–219.
- Weinstein, R.L., S.L. Schwartz, R.L. Brazg, J.R. Bugler, T.A. Peyser and G.V. McGarraugh (2007). Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* **30**(5), 1125–1130.
- Weinzimer, S.A., G.M. Steil, K.L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz and W.V. Tamborlane (2008). Fully automated closed-loop insulin delivery vs. semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* **31**(5), 934–939.
- Wentholt, I.M., M.A. Vollebregt, A.A. Hart, J.B. Hoekstra and J.H. DeVries (2005). Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* **28**(12), 2871–2876.
- Wilinska, M.E. and R. Hovorka (2008). Simulation models for *in silico* testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discov Today Dis Models* **5**(4), 289–298.
- Wilinska, M.E., L.J. Chassin, C.L. Acerini, J.M. Allen, D.B. Dunger and R. Hovorka (2010). Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* **4**(1), 132–144.
- Wilinska, M.E., L.J. Chassin, H.C. Schaller, L. Schaupp, T.R. Pieber and R. Hovorka (2005). Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin. *IEEE Trans Biomed Eng* **52**(1), 3–12.
- Zheng, Y., H.T. Kreuwel, D.L. Young, L.K. Shoda, S. Ramanujan, K.G. Gadkar, M.A. Atkinson and C.C. Whiting (2007). The virtual NOD mouse: applying predictive biosimulation to research in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* **1103**, 45–62.
- Zisser, H., C.C. Palerm, W.C. Bevier, F.J. Doyle III and L. Jovanović (2009a). Clinical update on optimal prandial insulin dosing using a refined run-to-run control algorithm. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 487–491.
- Zisser, H., L. Robinson, W. Bevier, E. Dassau, C. Ellingsen C, F.J. Doyle III and L. Jovanović (2008). Bolus calculator: a review of four ‘smart’ insulin pumps. *Diab Technol Ther* **10**(6), 441–444.
- Zisser, H., T.S. Bailey, S. Schwartz, R.E. Ratner and J. Wise (2009b). Accuracy of the SEVEN continuous glucose monitoring system: comparison with frequently sampled venous glucose measurements. *J Diabetes Sci Technol* **3**(5), 1146–1154.