

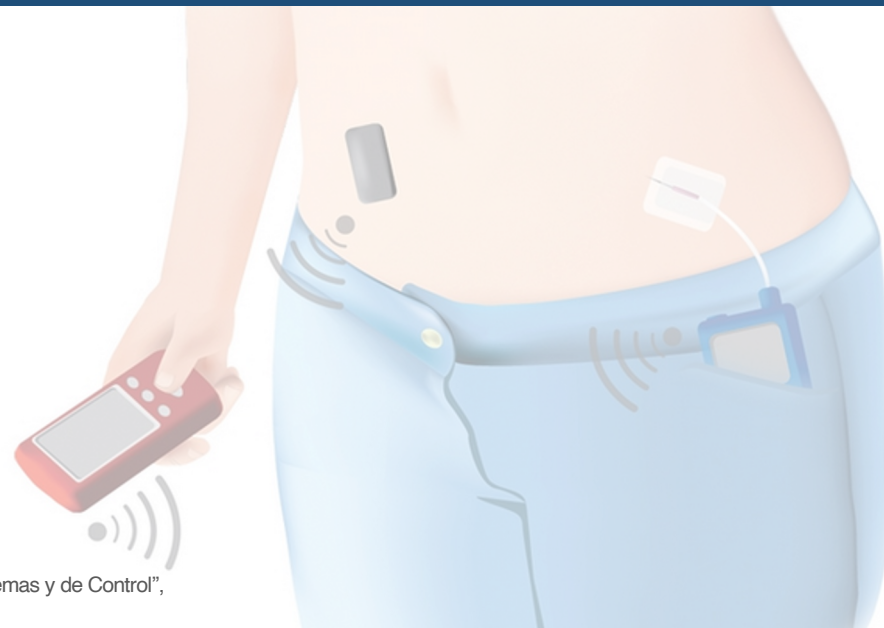
# Páncreas artificial: avances y desafíos del control de glucosa en lazo cerrado en diabetes tipo 1

## Jorge Bondia

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial,  
Universitat Politècnica de València, València

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades  
Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

[jbondia@isa.upv.es](mailto:jbondia@isa.upv.es)



## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

*He sido ponente remunerado en eventos organizados por Medtronic, Lilly, Boehringer-Ingelheim-Lilly, MSD, NovoNordisk, y Dexcom.*

# Índice

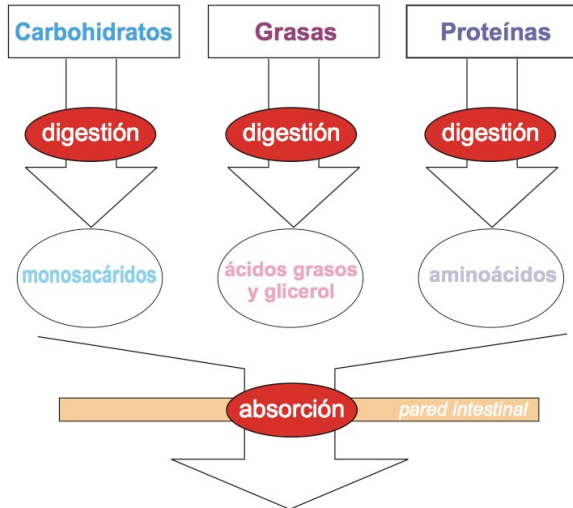
- ▣ Regulación de la glucosa
- ▣ Diabetes tipo 1
- ▣ El desafío del control de glucosa
- ▣ Hacia el control automático
- ▣ Páncreas artificial híbrido
- ▣ El reto: la automatización total
- ▣ Eliminando el anunciamento...
  - ▣ Detección automática de ingestas
  - ▣ Mejor “entendimiento” entre insulina e ingesta: insulinas más rápidas, pramlintida
  - ▣ Terapias adyuntivas: iSGLT2
- ▣ ¿Y el ejercicio?
- ▣ Conclusiones

# Regulación de la glucosa

- ▣ **Metabolismo:** gestión energética para el mantener la vida
- ▣ Se necesita energía para:
  - ▣ actividad de los músculos
  - ▣ secreción de las glándulas
  - ▣ mantenimiento de los potenciales en la membrana de nervios y fibras musculares
  - ▣ síntesis de sustancias en las células
  - ▣ absorción de nutrientes desde el tracto intestinal
  - ▣ ...
- ▣ ¿De dónde se obtiene energía? Oxidación de:
  - ▣ **Carbohidratos:** 1 g de carbohidratos aporta 4 kcal
  - ▣ **Lípidos:** 1 g de lípidos aporta 9 kcal
  - ▣ **Proteínas:** 1 g de proteínas aporta 4 kcal

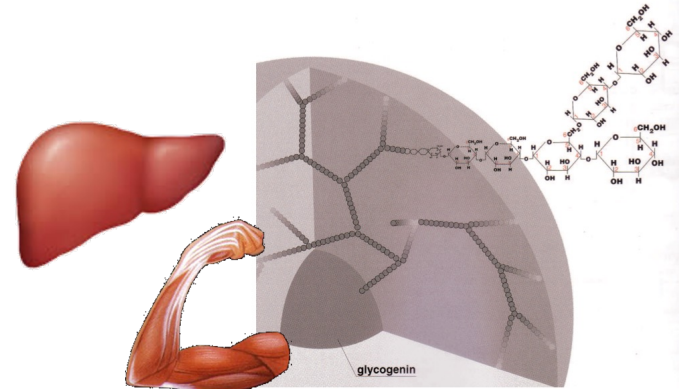
# Regulación de la glucosa

- Fuentes de energía
  - Alimentación



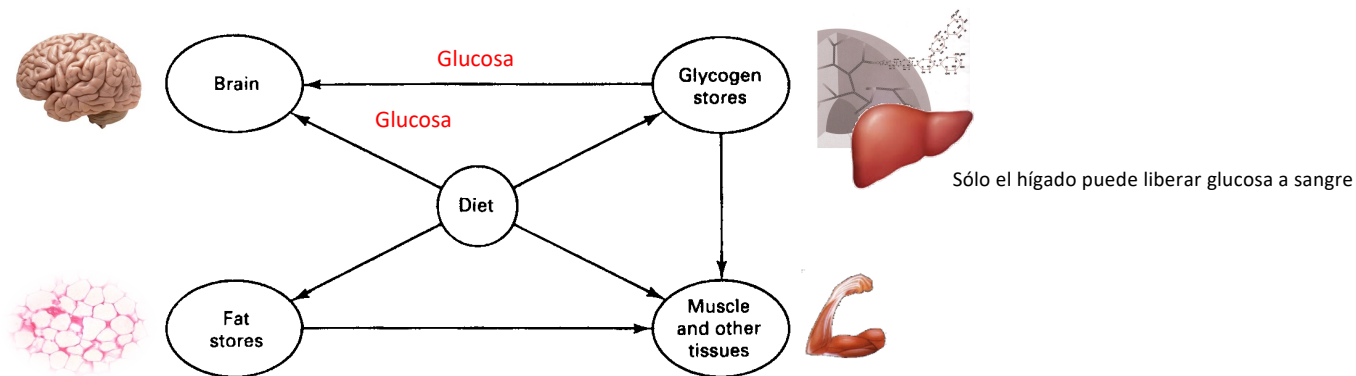
- Reservas (hombre 70Kg): 300 g CH, 12.6 Kg lípidos, 12.6 Kg proteínas

- Glucosa: en el hígado y músculos en forma de glucógeno
- Lípidos: en el tejido adiposo en forma de triglicéridos
- Proteínas: en el interior celular como tales



# Regulación de la glucosa

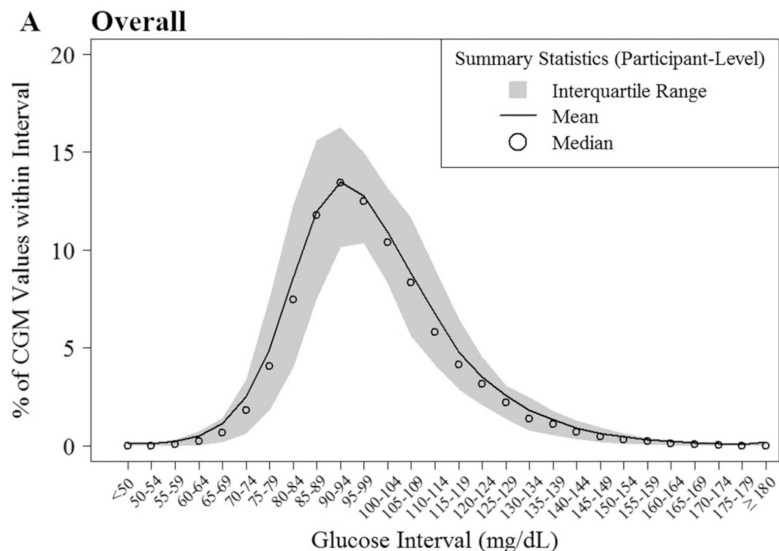
- ▣ Todos los tejidos pueden obtener energía de glucosa, lípidos o proteínas **excepto el cerebro y la retina (sólo glucosa)!!**



- ▣ Hay que garantizar un flujo constante de glucosa al cerebro: regulación de la glucosa en plasma

# Regulación de la glucosa

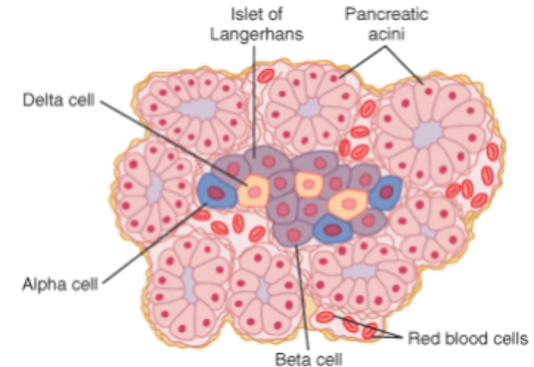
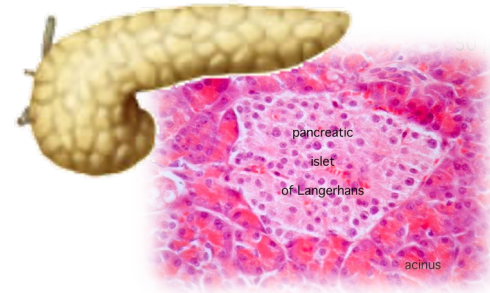
■ En sujetos sanos:



- N=153, 7-80 años, 10 días
- Mediana %tiempo en:
  - 70-140 mg/dl : **95%**
  - > 140 mg/dl: **2.1%** (30 min/día)
  - < 70 mg/dl: **1.1%** (15 min/día)

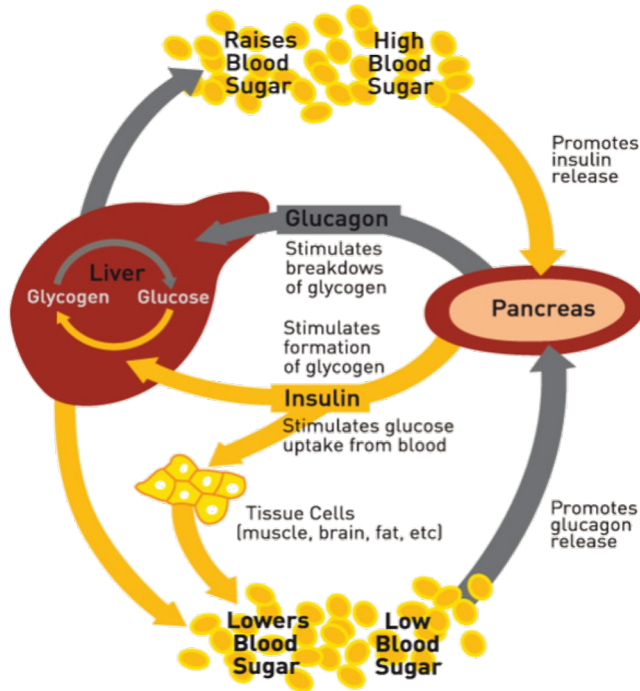
# Regulación de la glucosa

- ❑ ¿Cómo se regula la glucosa?
  - ❑ Islotes de Langerhans en el páncreas
    - ❑ Célula beta (~70%) -> **insulina**, amilina
    - ❑ Célula alfa (~20%) -> **glucagón**
    - ❑ Célula delta (<10%) -> somatostatina
  - ❑ Otros actores:
    - ❑ Contrarregulación del sistema nervioso simpático (p.e. adrenalina, cortisol)





# Regulación de la glucosa



## □ Insulina

- Promueve el paso de glucosa a través de la membrana celular y el almacenamiento de glucosa en el hígado en forma de glucógeno

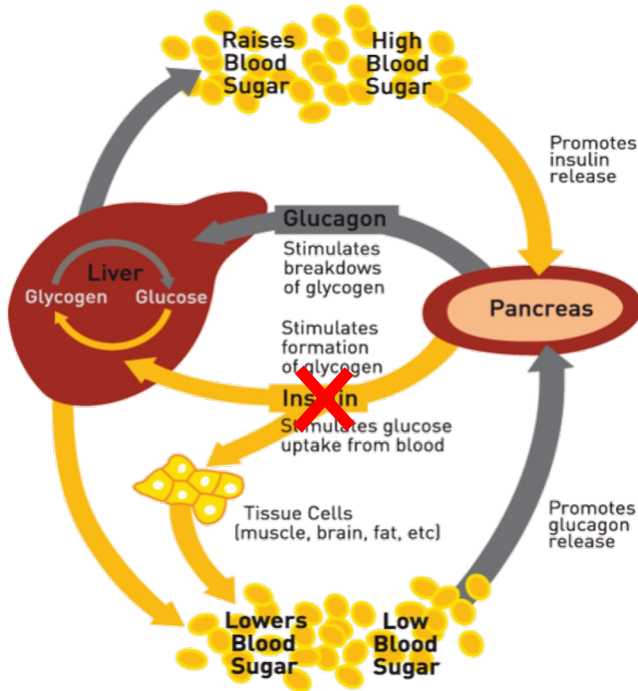
- Disminuye la glucosa en plasma

## □ Glucagón

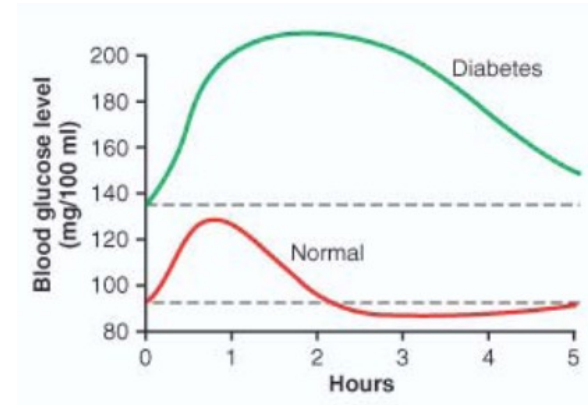
- Promueve la rotura de glucógeno y liberación de glucosa desde el hígado a sangre

- Aumenta la glucosa en plasma

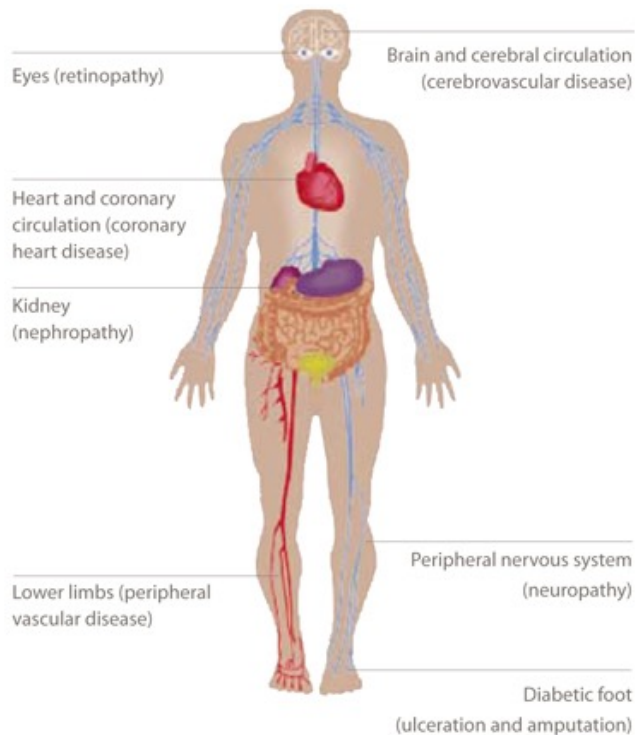
# Diabetes tipo 1



- Destrucción de células beta por respuesta autoinmune
- No hay secreción de insulina
  - Estado de hiperglucemia

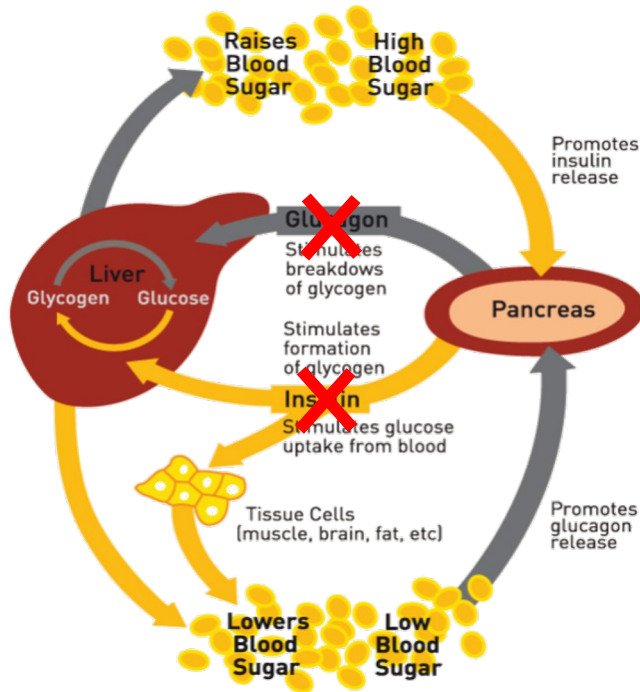


# Diabetes tipo 1



- ▣ Complicaciones vasculares severas a largo plazo
- ▣ Puede provocar:
  - ▣ Ceguera
  - ▣ Amputación de pies
  - ▣ Nefropatía
  - ▣ Neuropatía
  - ▣ Enfermedades cardiacas
  - ▣ ...

# Diabetes tipo 1



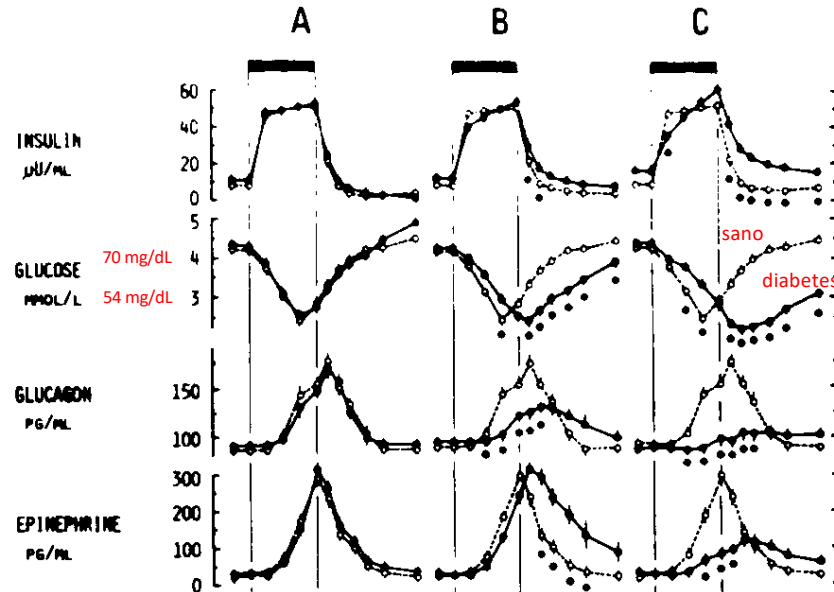
- Las células alfa también se ven afectadas con la progresión de la enfermedad
- Pérdida de respuesta de glucagón a la hipoglucemia
- Respuesta contrarreguladora alterada

# Diabetes tipo 1

▣ Respuesta a la hipoglucemia en función de los años de evolución

▣ Duración de la diabetes

- ▣ A: < 1 mes
- ▣ B: 1-6 años
- ▣ C: 14-31 años



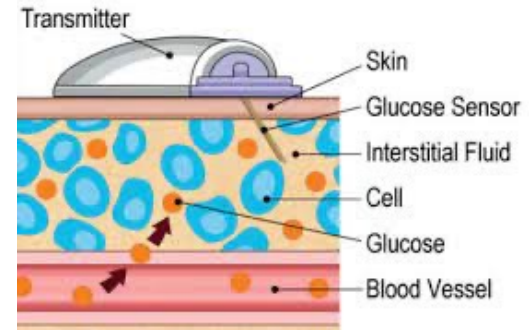
# Diabetes tipo 1

- ▣ El cuerpo alerta sobre una glucosa demasiado baja:
  - ▣ Temblores, ansiedad, sudor, hambre, entumecimiento
- ▣ Conforme se agrava:
  - ▣ Confusión
  - ▣ Visión borrosa
  - ▣ Convulsiones
  - ▣ Pérdida de consciencia
  - ▣ Muerte
- ▣ Las hipoglucemias repetidas causan **hipoglucemia desapercibida**
  - ▣ Los pacientes pierden los síntomas



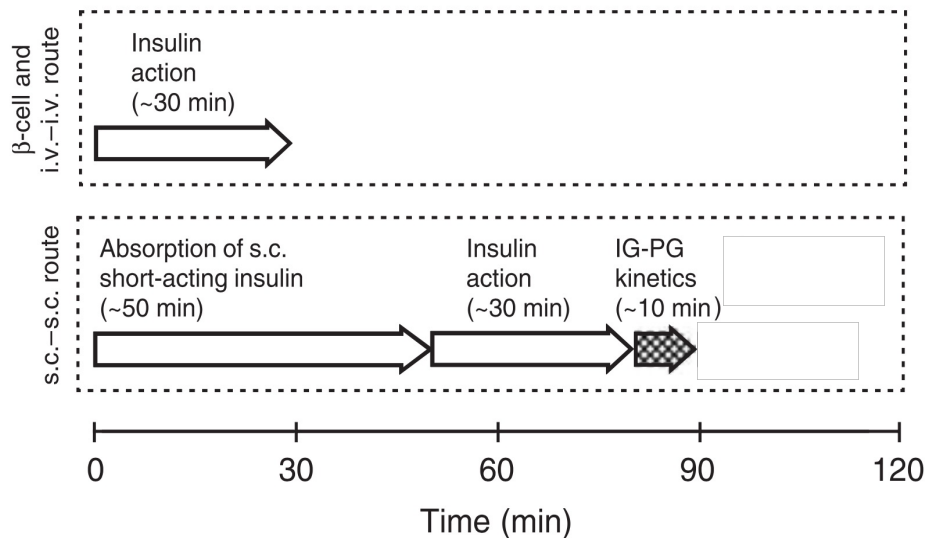
# El desafío del control de glucosa

- ▣ Reemplazo de la insulina con administración exógena
- ▣ Actuación:
  - ▣ Plumas de insulina
  - ▣ Bombas de insulina
- ▣ Medición:
  - ▣ Glucómetro (pinchazos en el dedo)
  - ▣ Monitor continuo de glucosa (CGM)
    - ▣ Medición electroquímica de la glucosa intersticial
    - ▣ Dinámica intersticio-plasma -> retraso



# El desafío del control de glucosa

- La ruta subcutánea induce un retraso significativo, comparado con la célula beta



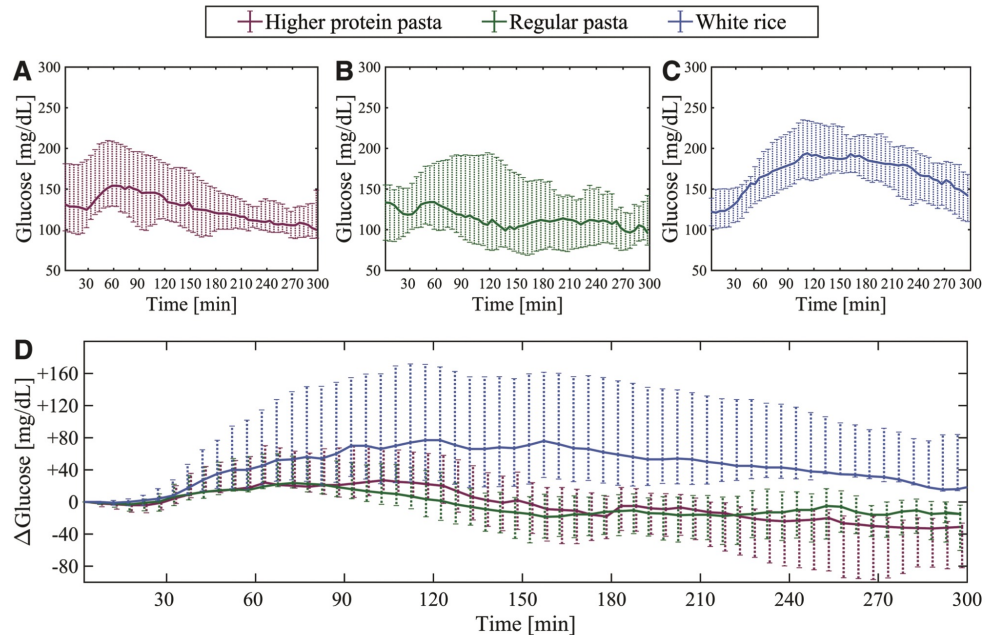


# El desafío del control de glucosa

▣ Pero perturbaciones de acción rápida: **comidas**

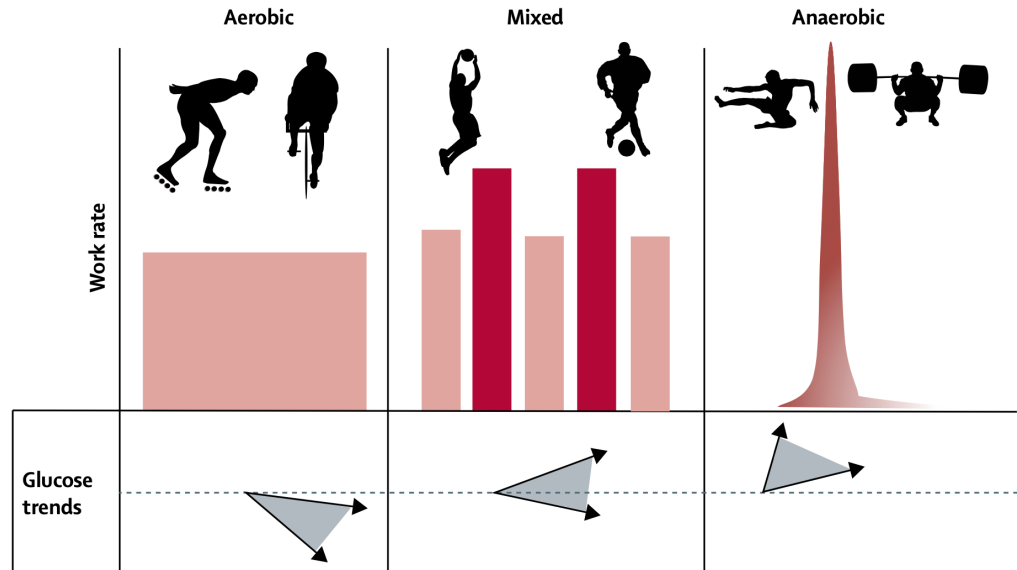


- ▣ N=12
- ▣ 42 g CHO
- ▣ Bolo estándar de insulina



# El desafío del control de glucosa

- ▣ Pero perturbaciones de acción rápida: **ejercicio**

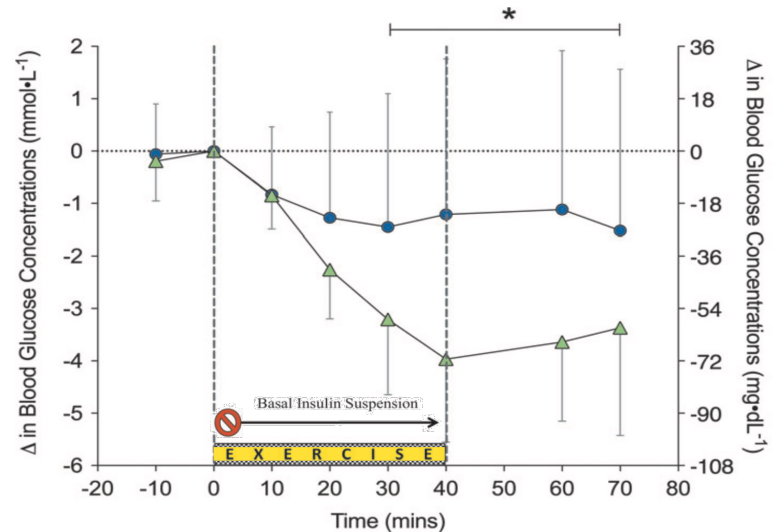


# El desafío del control de glucosa

- ▣ Pero perturbaciones de acción rápida: **ejercicio**

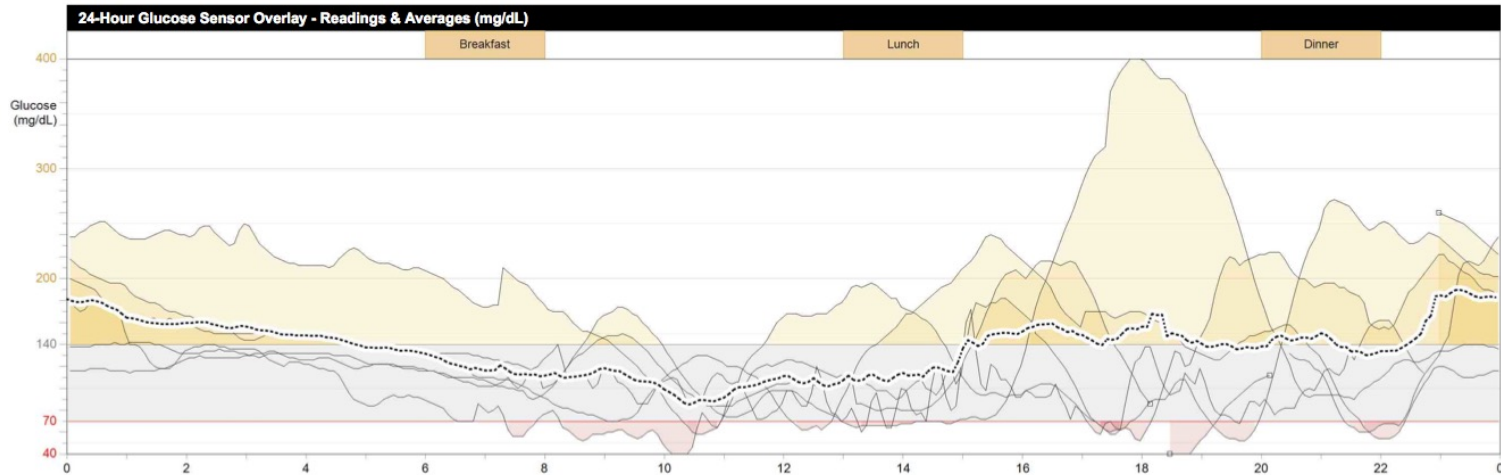


- ▣ Suspendir la infusión de insulina no es suficiente para evitar hipoglucemia



# El desafío del control de glucosa

- ▣ Además, alta variabilidad intra-paciente
- ▣ Un paciente = muchos pacientes

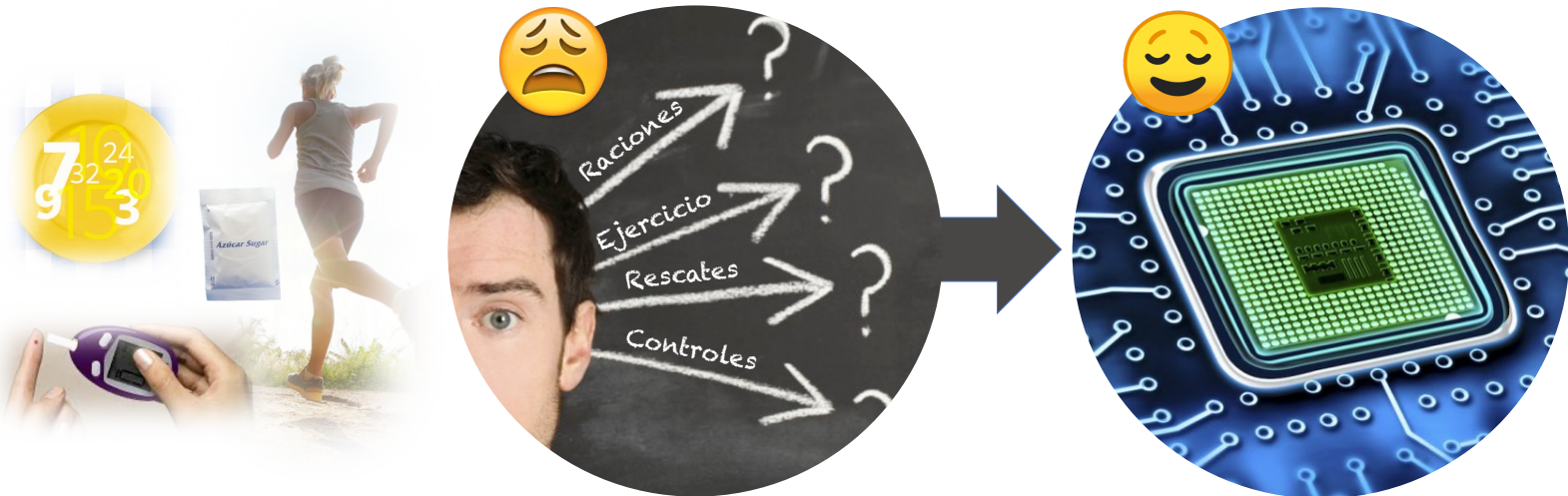


# Hacia el control automático

▣ Automatizando la toma de decisiones

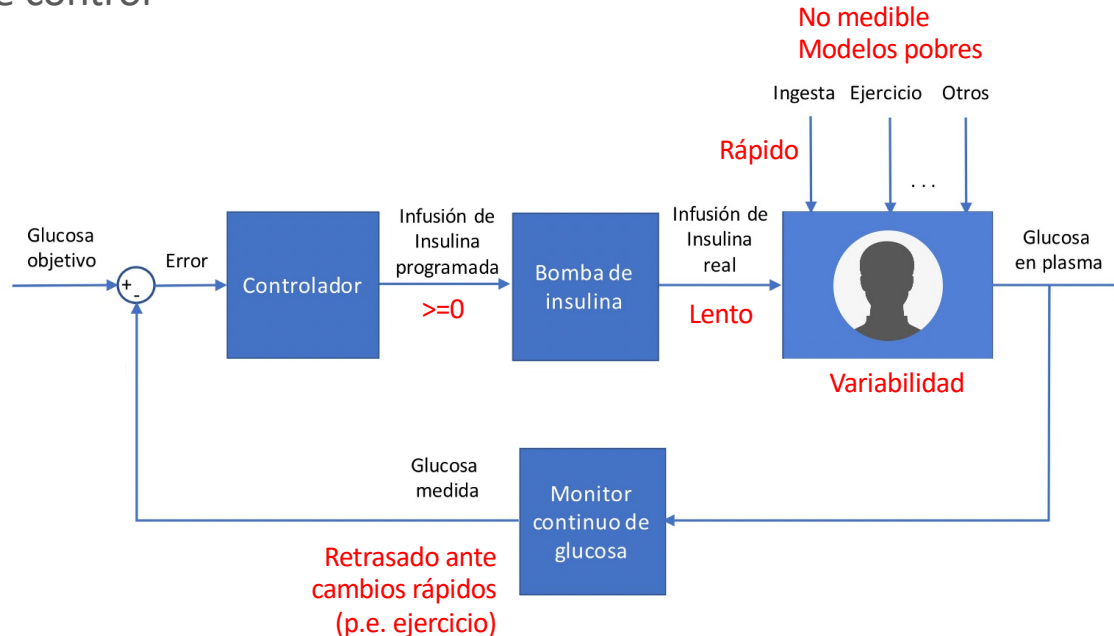
**Páncreas artificial**

Sistemas de ayuda a la decisión

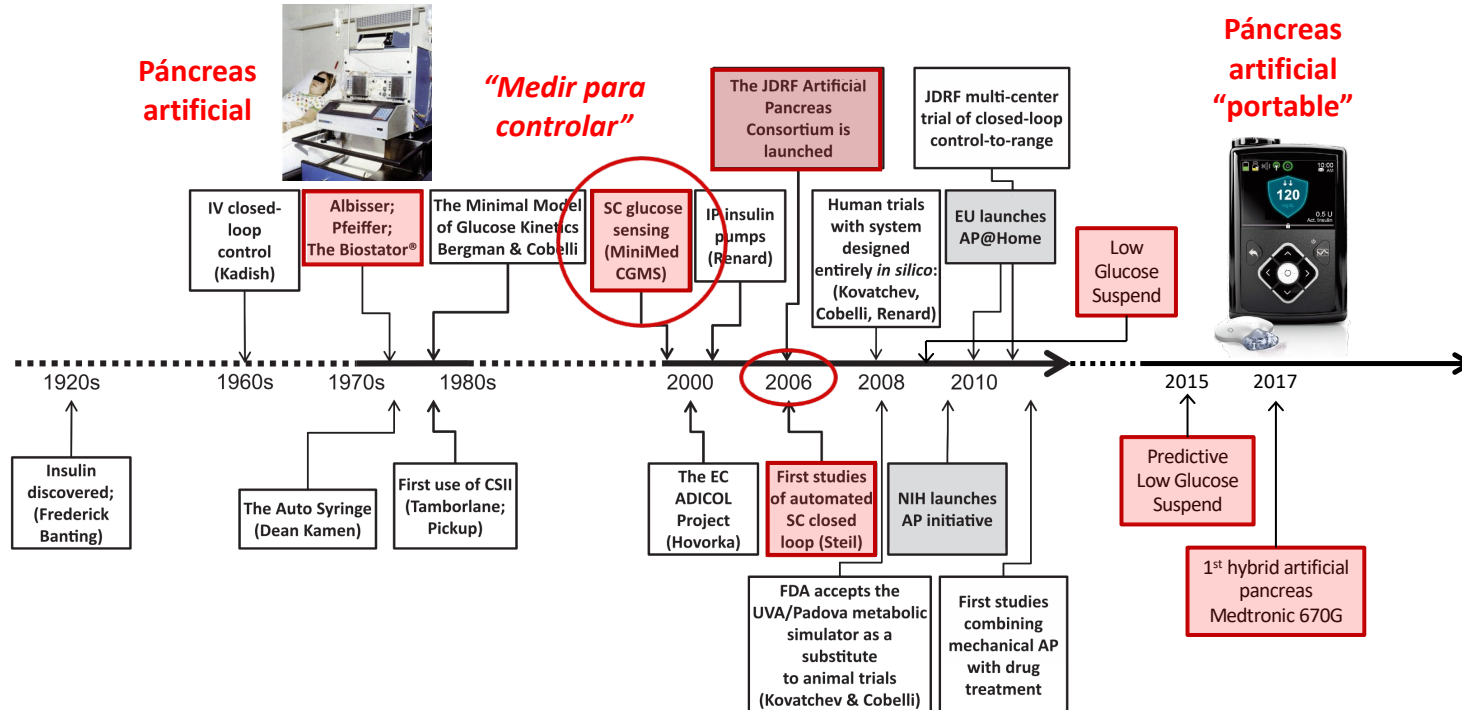


# Hacia el control automático

## El problema de control



# Hacia el control automático



# Páncreas artificial híbrido



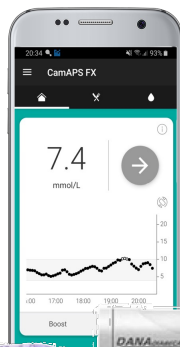
Tandem t:slim X2  
Control-IQ



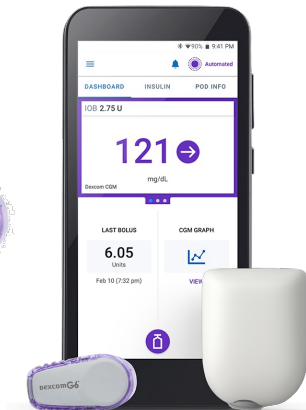
Diabeloop DBLG1



Medtronic 670G & 780G



CamAPS/FX



Omnipod 5



# Páncreas artificial híbrido



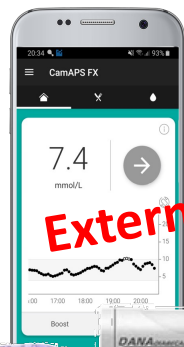
*Tandem t:slim X2  
Control-IQ*



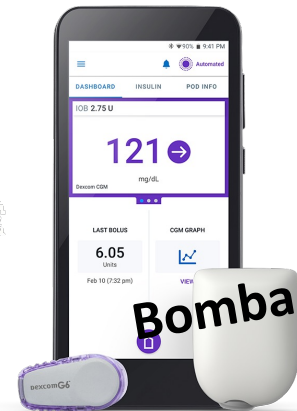
*Diabeloop DBLG1*



*Medtronic 670G & 780G*



*CamAPS/FX*



*Omnipod 5*

# Páncreas artificial híbrido



Tandem t:slim X2  
Control-IQ

Corrige

Controlador

Diabeloop DBLG1

**“Piensan” diferente**

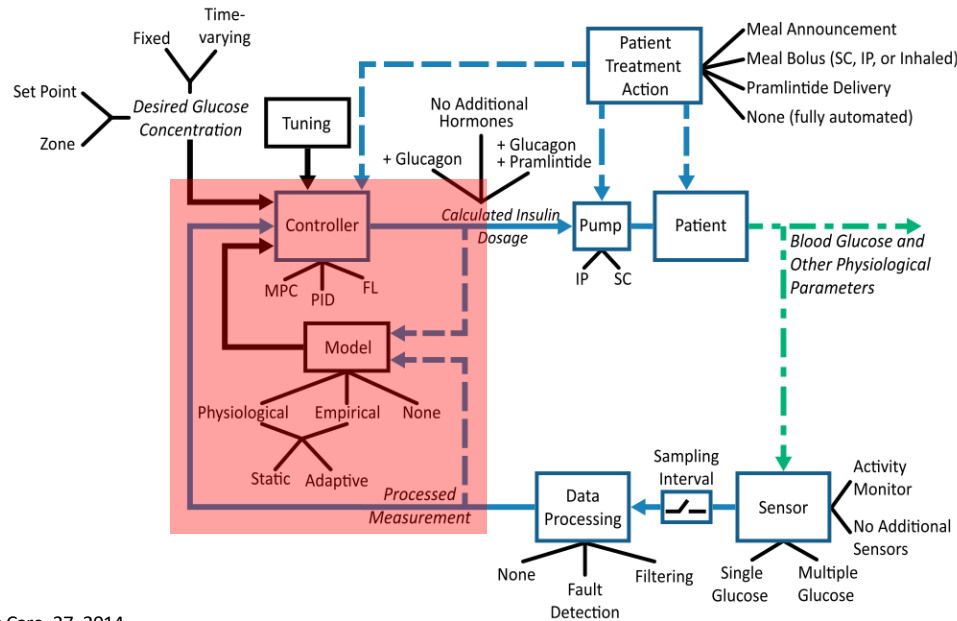
Medtronic 670G & 780G

CamAPS/FX

Omnipod 5

# Páncreas artificial híbrido

- Componentes y soluciones alternativas en un páncreas artificial:

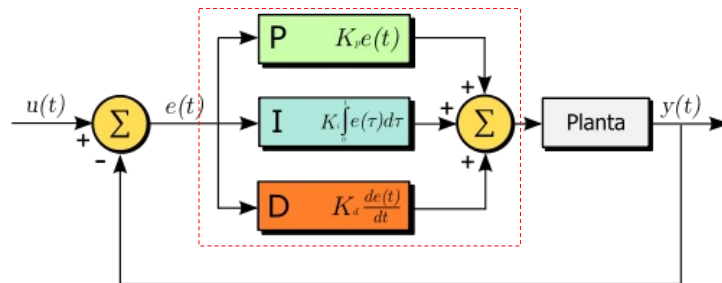


# Páncreas artificial híbrido

- ▣ Controlador reactivo vs. predictivo
  - ▣ Corrige basado en la medida vs. la glucosa **predicha** (con un modelo matemático glucosa-insulina)

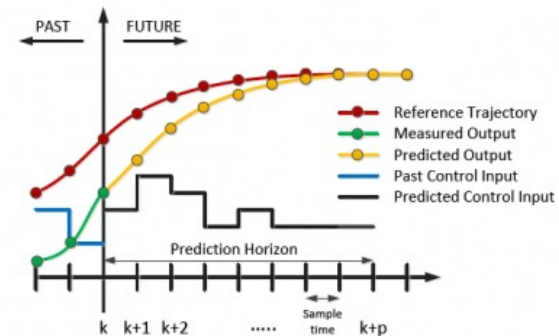
## PID (Reactivo)

Cada 5 minutos, corrige basado en el **error (P)**, el **error acumulado (I)** y la **tendencia del error (D)**



## MPC (Predictivo)

Cada 5 minutos, **computa la secuencia de infusiones de insulina para conseguir el “mejor comportamiento predicho”** en un horizonte temporal dado (problema de optimización)

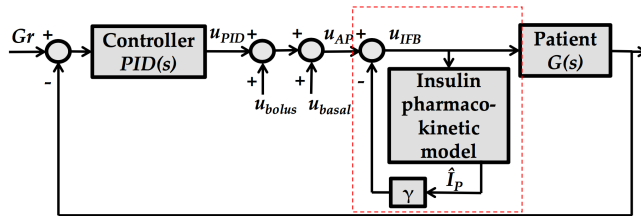


# Páncreas artificial híbrido

- ... más un mecanismo de **limitación de la infusión de insulina**, a partir de **estimaciones de insulina a bordo o insulina en plasma**

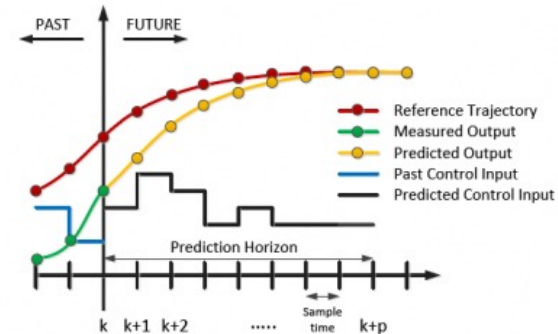
## PID (Reactivo)

Por ejemplo, **realimentación de una estimación de la insulina en plasma (IFB)**. A más insulina estimada más inhibición de la infusión



## MPC (Predictivo)

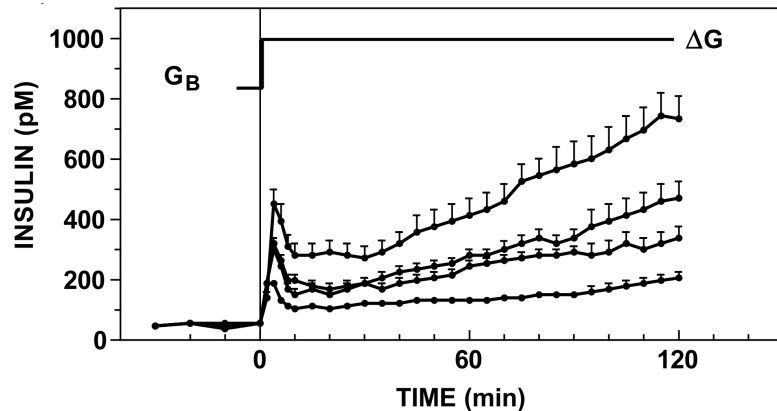
**Restricciones en el problema de optimización:** infusión de insulina limitada por un estimación de la insulina a bordo (IOB)



# Páncreas artificial híbrido

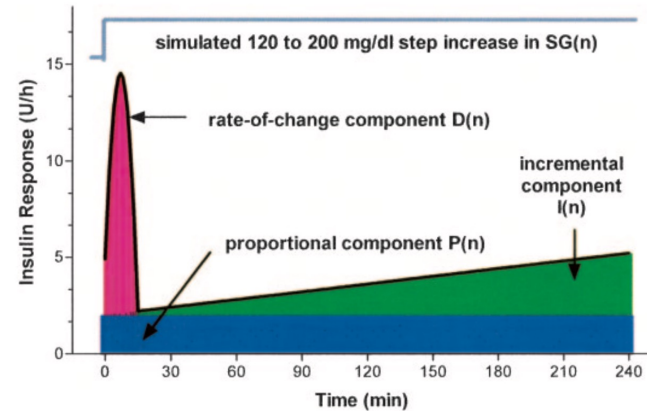
- Las células beta son PIDs

Clamp hiperglucémico



Steil et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 56, 125–144, 2004

Respuesta ante escalón de un PID

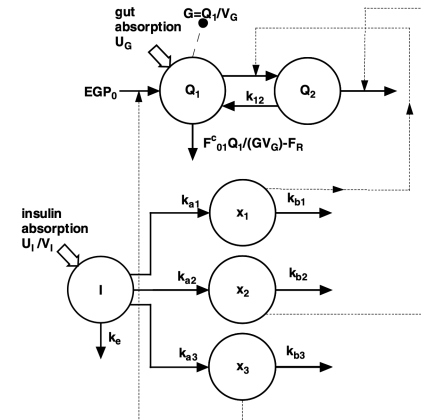


Steil et al., Diabetes, 55, 3344–3350, 2006

# Páncreas artificial híbrido

- ▣ MPC: poder predictivo (si buenos modelos) y mejor tratamiento de restricciones
- ▣ Diferentes enfoques en función de:
  - ▣ Función de coste
    - ▣ Estándar / Asimétrica
  - ▣ Modelo de predicción
    - ▣ Modelo fisiológico / Entrada-salida
    - ▣ Linealizado / no lineal

$$\arg \min_{0 \leq u(t+1) \dots u(t+N) \leq 4} \left\{ \sum_{i=1}^N [\hat{y}(t+i|t) - y(t+i)]^2 + \frac{1}{k_{agr}} \sum_{i=1}^N [u(t+i) - u(t+i-1)]^2 \right\}$$



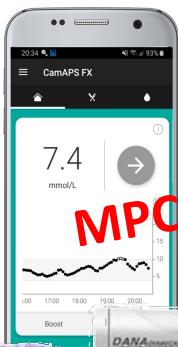
# Páncreas artificial híbrido



Tandem t:slim X2  
Control-IQ



Diabeloop DBLG1



CamAPS/FX



Omnipod 5



Medtronic 670G & 780G



# Páncreas artificial híbrido



Tandem t:slim X2  
Control-IQ

Diabeloop DBLG1

**Sistemas "híbridos"  
(semiautomáticos)**

Voy a ...

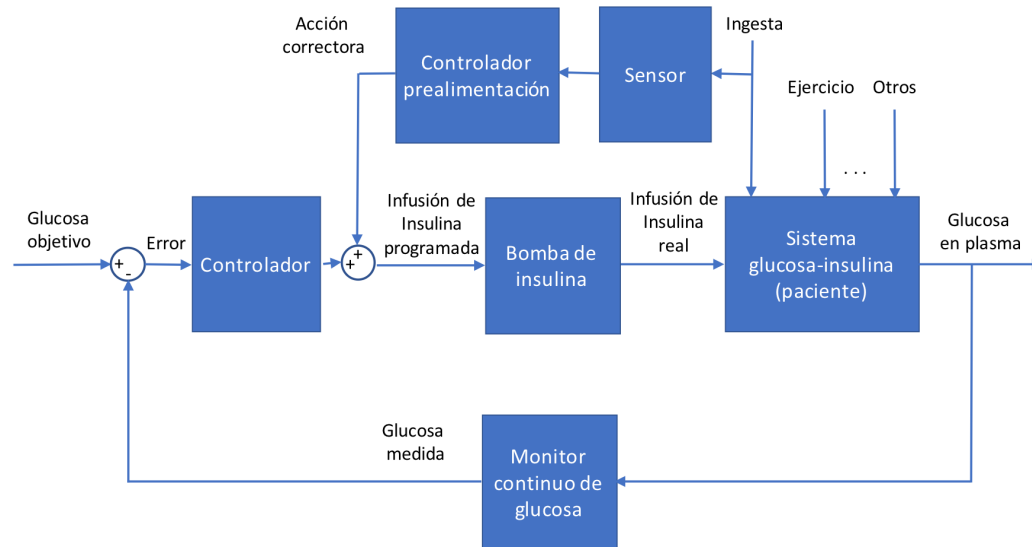
Medtronic 670G & 780G

CamAPS/FX

Omnipod 5

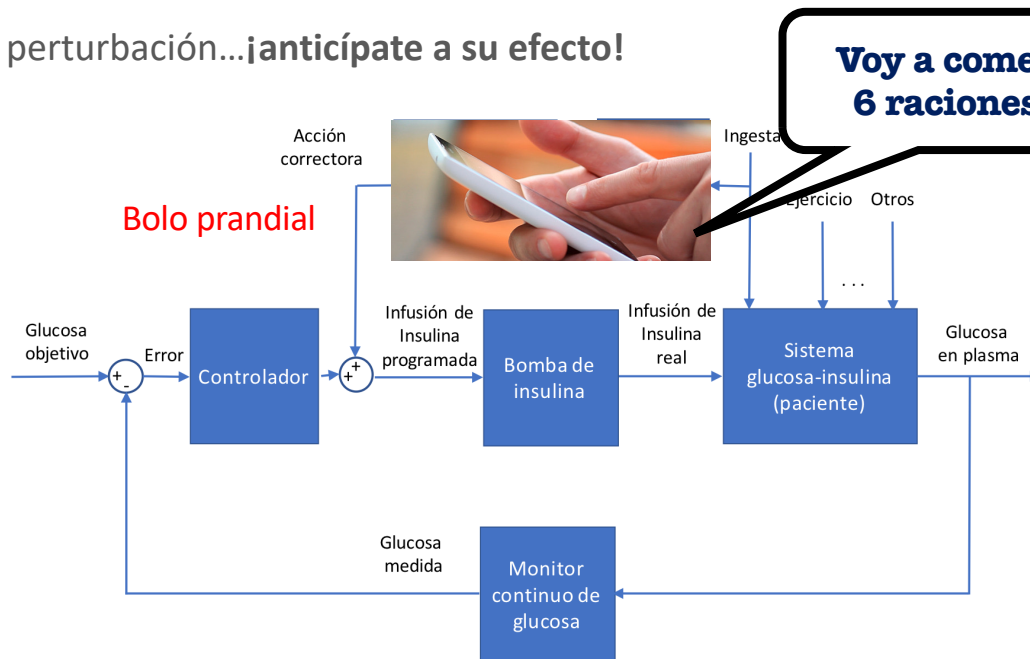
# Páncreas artificial híbrido

- Para compensar bien una perturbación... ¡anticípate a su efecto!



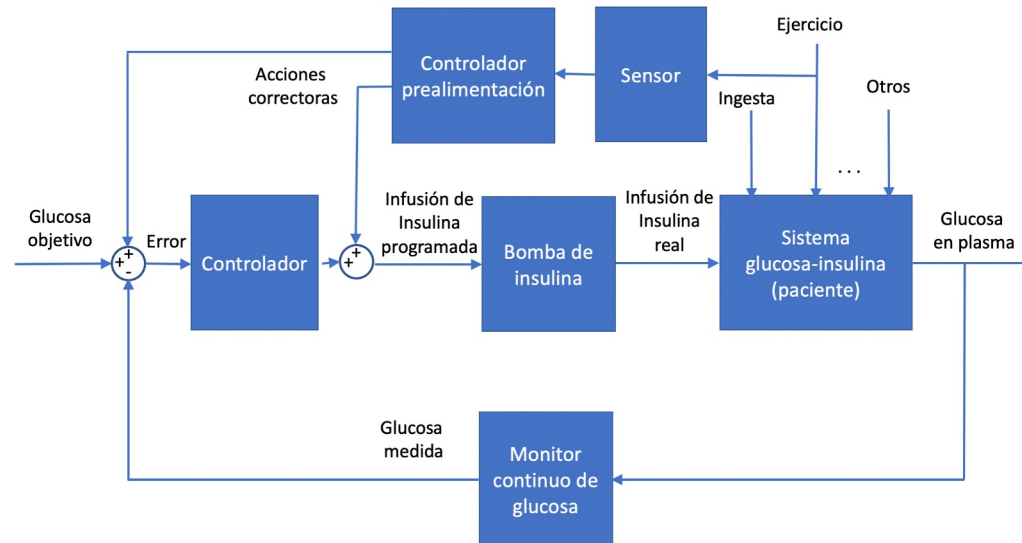
# Páncreas artificial híbrido

- Para compensar bien una perturbación... ¡anticípate a su efecto!



# Páncreas artificial híbrido

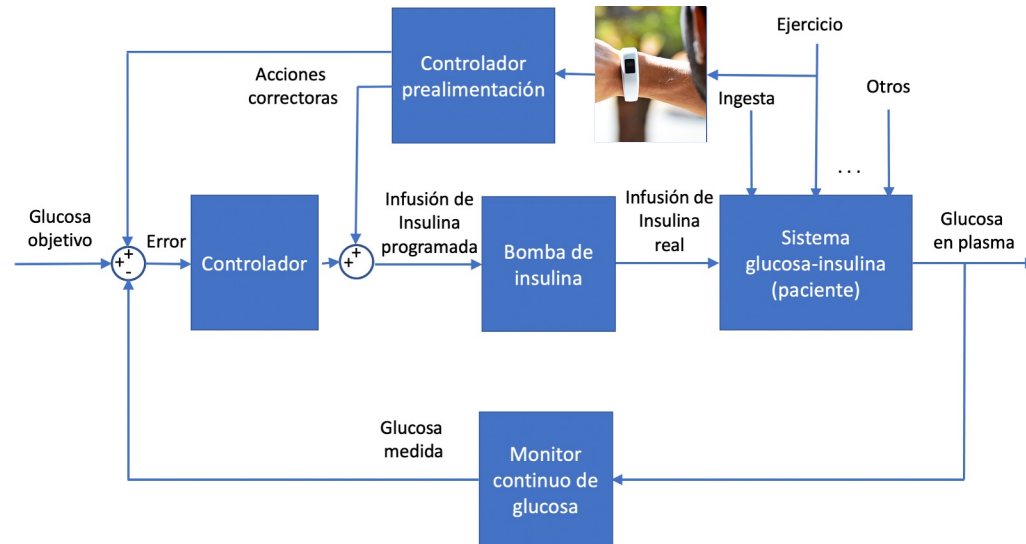
- Para compensar bien una perturbación... ¡anticípate a su efecto!



# Páncreas artificial híbrido

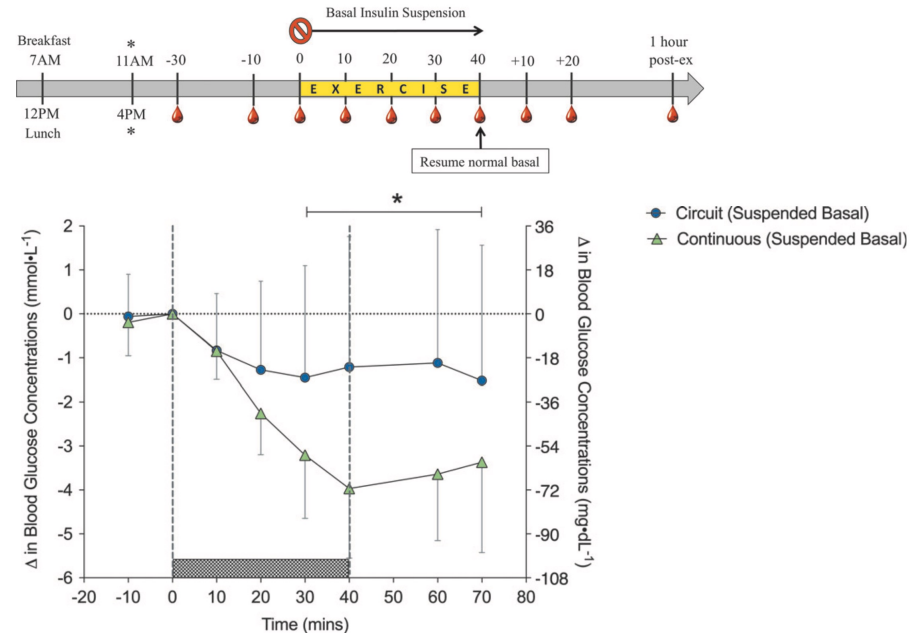
- Para compensar bien una perturbación... ¡anticípate a su efecto!

¿qué medir?  
¿es útil?



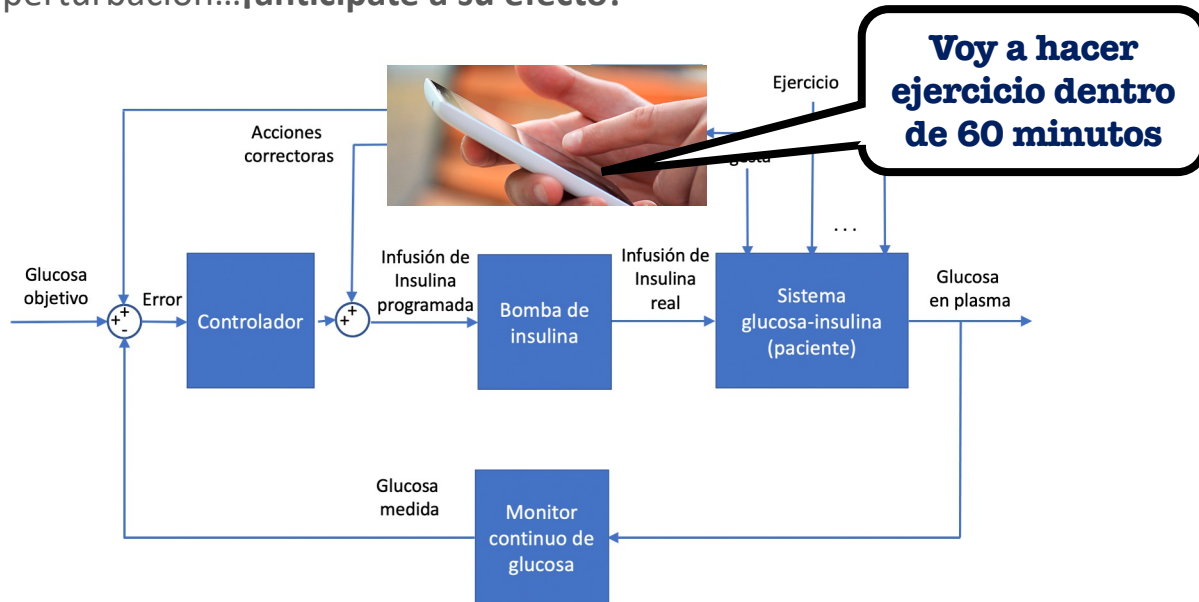
# Páncreas artificial híbrido

- Acción más agresiva posible:
  - Suspendir infusión en el inicio del ejercicio (detección perfecta mediante el wearable)
  
- ¿Útil? Depende
  - Tipo de ejercicio
  - Glucemia de inicio
  - Insulina a bordo
  
- Muchas limitaciones con sistemas unihormonales
  
- Acciones anticipativas (manuales)



# Páncreas artificial híbrido

- Para compensar bien una perturbación... ¡anticípate a su efecto!



# Páncreas artificial híbrido

## Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials

*Alanna Weisman, Johnny-Wei Bai, Marina Cardinez, Caroline K Kramer, Bruce A Perkins*

[www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Published online May 19, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30167-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30167-5)<sup>®</sup>

- ▣ 27 estudios
- ▣ 585 participantes (adultos & pediátricos)



# Páncreas artificial híbrido

	Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (%; 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡		Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (%; 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡
<b>Time in target range (%)</b>					<b>Time in hypoglycaemia (&lt;3.9 mmol/L; %)</b>				
All comparisons	27	12.59% (9.02 to 16.16)	<0.0001	58.21%	All comparisons	21	-2.45% (-3.79 to -1.11)	0.0003	4.88%
Target range (mmol/L)					Timing of intervention				
3-9-8	6	12.50% (7.23 to 17.77)	<0.0001	46.63%	Overnight	10	-3.38% (-5.81 to -0.96)	0.006	5.37%
3-9-10	21	12.90% (8.51 to 17.29)	<0.0001	61.11%	24 h	11	-1.70% (-3.18 to -0.21)	0.03	4.58%
Timing of intervention					Age				
Overnight	15	14.28% (10.05 to 17.51)	<0.0001	55.56%	Paediatric	8	-1.58% (-3.66 to 0.50)	0.14	4.40%
24 h	12	10.58% (4.28 to 16.87)	0.001	60.95%	Adult	8	-1.23% (-1.99 to -0.47)	0.002	3.37%
Age					Hormone*				
Paediatric	11	12.30% (5.99 to 18.60)	0.0001	58.48%	Single	16	-1.88% (-3.40 to -0.36)	0.02	4.42%
Adult	10	12.67% (9.13 to 16.21)	<0.0001	59.98%	Dual	7	-3.78% (-5.58 to -1.97)	<0.0001	6.10%
Hormone*									
Single	22	11.06% (6.94 to 15.18)	<0.0001	57.22%					
Dual	7	19.52% (15.12 to 23.91)	<0.0001	62.10%					

# Páncreas artificial híbrido

	Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (%; 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡		Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (%; 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡
<b>Time in target range (%)</b>					<b>Time in hypoglycaemia (&lt;3.9 mmol/L; %)</b>				
All comparisons	27	12.59% (9.02 to 16.16)	<0.0001	58.21%	All comparisons	21	-2.45% (-3.79 to -1.11)	0.0003	4.88%
Target range (mmol/L)					Timing of intervention				
3-9-8	6	12.50% (7.23 to 17.77)	<0.0001	46.63%	Overnight	10	-3.38% (-5.81 to -0.96)	0.006	5.37%
3-9-10	21	12.90% (8.51 to 17.29)	<0.0001	61.11%	24 h	11	-1.70% (-3.18 to -0.21)	0.03	4.58%
Timing of intervention					Age				
Overnight	15	14.28% (10.05 to 17.51)	<0.0001	55.56%	Paediatric	8	-1.58% (-3.66 to 0.50)	0.14	4.40%
24 h	12	10.58% (4.28 to 16.87)	0.001	60.95%	Adult	8	-1.23% (-1.99 to -0.47)	0.002	3.37%
Age					Hormone*				
Paediatric	11	12.30% (5.99 to 18.60)	0.0001	58.48%	Single	16	-1.88% (-3.40 to -0.36)	0.02	4.42%
Adult	10	12.67% (9.13 to 16.21)	<0.0001	59.98%	Dual	7	-3.78% (-5.58 to -1.97)	<0.0001	6.10%
Hormone*									
Single	22	11.06% (6.94 to 15.18)	<0.0001	57.22%					
Dual	7	19.52% (15.12 to 23.91)	<0.0001	62.10%					

Mayor tiempo en rango y menor hipoglucemia comparado con lazo abierto

# Páncreas artificial híbrido

	Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (% , 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡		Number of comparisons	Mean difference between artificial pancreas and conventional pump therapy (% , 95% CI)	p value for overall effect	Weighted mean for conventional pump therapy (% for time in target and time in hypoglycemia)‡
<b>Time in target range (%)</b>					<b>Time in hypoglycaemia (&lt;3.9 mmol/L; %)</b>				
All comparisons	27	12.59% (9.02 to 16.16)	<0.0001	58.21%	All comparisons	21	-2.45% (-3.79 to -1.11)	0.0003	4.88%
Target range (mmol/L)					Timing of intervention				
3-9-8	6	12.50% (7.23 to 17.77)	<0.0001	46.63%	Overnight	10	-3.38% (-5.81 to -0.96)	0.006	5.37%
3-9-10	21	12.90% (8.51 to 17.29)	<0.0001	61.11%	24 h	11	-1.70% (-3.18 to -0.21)	0.03	4.58%
Timing of intervention					Age				
Overnight	15	14.28% (10.05 to 17.51)	<0.0001	55.56%	Paediatric	8	-1.58% (-3.66 to 0.50)	0.14	4.40%
24 h	12	10.58% (4.28 to 16.87)	0.001	60.95%	Adult	8	-1.23% (-1.99 to -0.47)	0.002	3.37%
Age					Hormone*				
Paediatric	11	12.30% (5.99 to 18.60)	0.0001	58.48%	Single	16	-1.88% (-3.40 to -0.36)	0.02	4.42%
Adult	10	12.67% (9.13 to 16.21)	<0.0001	59.98%	Dual	7	-3.78% (-5.58 to -1.97)	<0.0001	6.10%
Hormone*									
Single	22	11.06% (6.94 to 15.18)	<0.0001	57.22%					
Dual	7	19.52% (15.12 to 23.91)	<0.0001	62.10%					

Mejores prestaciones durante la noche

# El reto: la automatización total

## Escenario actual de los sistemas híbridos:

**Sólo “un brazo” para controlar**  
**Falta de acción contrarreguladora**

Excesos de insulina difíciles de  
compensar, sin ingesta de hidratos


Como mucho, apago bomba

 *Riesgo de hipoglucemia  
postprandial y ante ejercicio*

**Insulina**

### **Acción lenta**

Desbalance con el efecto rápido de  
una ingesta

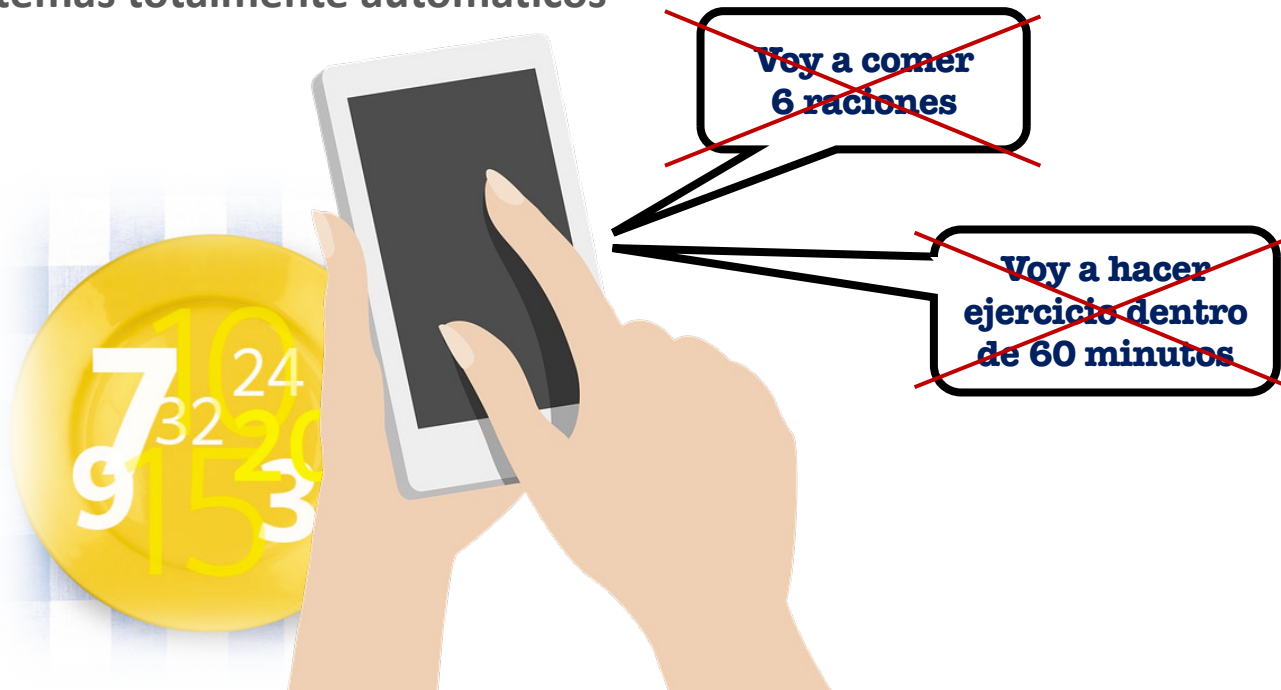
 *Hiperoglucemia postprandial*  
*Hipoglucemia tardía*

**Intervención del paciente**



# El reto: la automatización total

- ▣ ... hacia los sistemas totalmente automáticos



# Eliminando el anunciamento

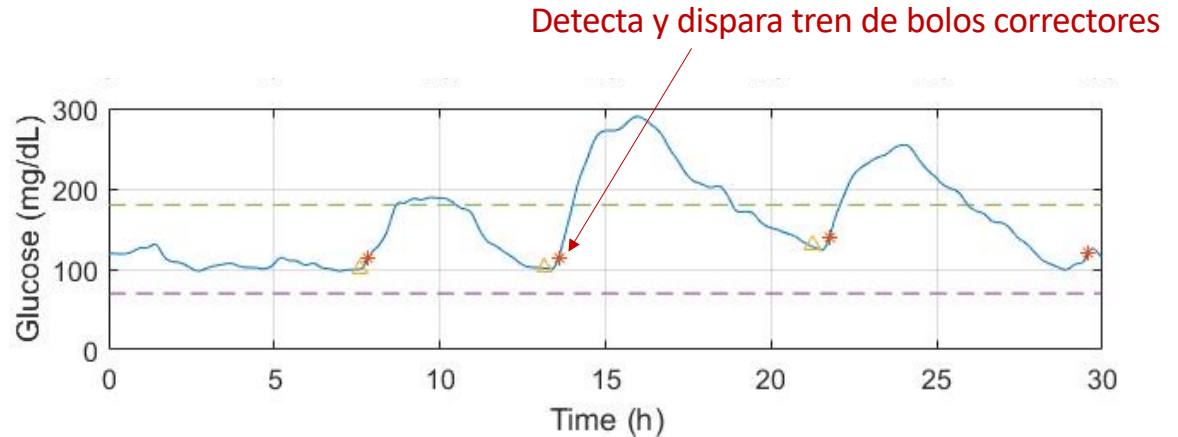
- Eliminación progresiva:



# Detección automática de ingestas



- ▣ Si no puedes medir un evento de ingestas, estímalo :
  - ▣ Algoritmos de detección automática de ingestas
    - ▣ Por ejemplo: observadores, machine learning



# Detección automática de ingestas



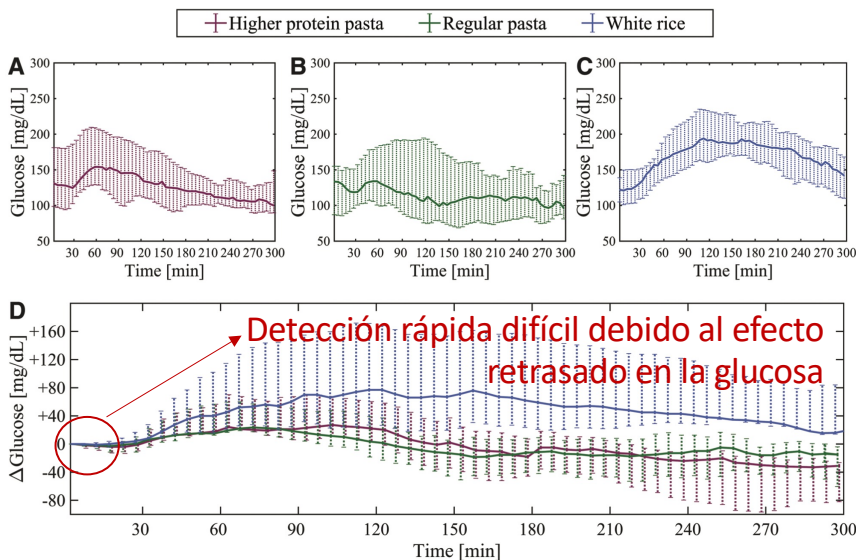
- Hace falta:
  - Detectar suficientemente **rápido**, para que tenga sentido actuar,
  - ... con **pocos falsos positivos**,
  - ... y si los hay, con poco riesgo de hipoglucemia al tomar acciones correctoras
  
- Mayor seguridad implica detección más tardía
  
- Hay que encontrar el balance

Author	SE	FP/day	$T_{det}$	Dataset
Weimer et al. [46]	86.9	2.01	NA	Real data (N=61)
Lee et al. [32]	82	0.36	31	T1DM simulator v2009 [55]
Samadi et al. [34]	91 ± 4	0.47	NA	T1DM simulator v2014 [49]
Mahmoudi et al. [35]	99.5	NA	58.4±18.7	MVP simulator [56]
Mahmoudi et al. [36]	80	0	40 [35 50]	MVP simulator [56]
Turksoy et al. [37]	97±6	0.1±0.3	NA	Real data (N=9)
Ramkissoon et al. [38]	82± 4	0.2±0.5	38±14	T1DM simulator v2014 [49]
Kolle et al. [39]	100	NA	19.5±3.69	T1DM simulator v2014 [49]
El Fathi et al. [40]	93.2	0.08	40±10	Wilinska model [57]
Sala-Mira et al. [41]	92.4	0.1	28.5±6.2	T1DM simulator v2014 [49]
$A_{meal}$ (MMA escenario)	86.8	0.15	56.0	T1DM simulator v2018 [50]

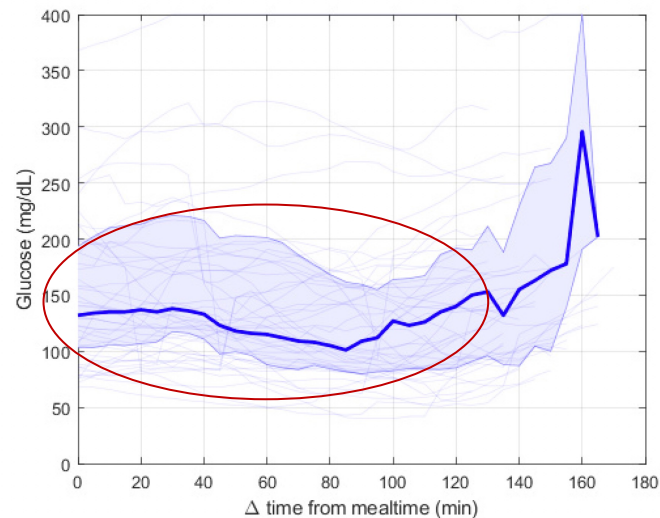


# Detección automática de ingestas

▣ Sobre el tiempo de detección...



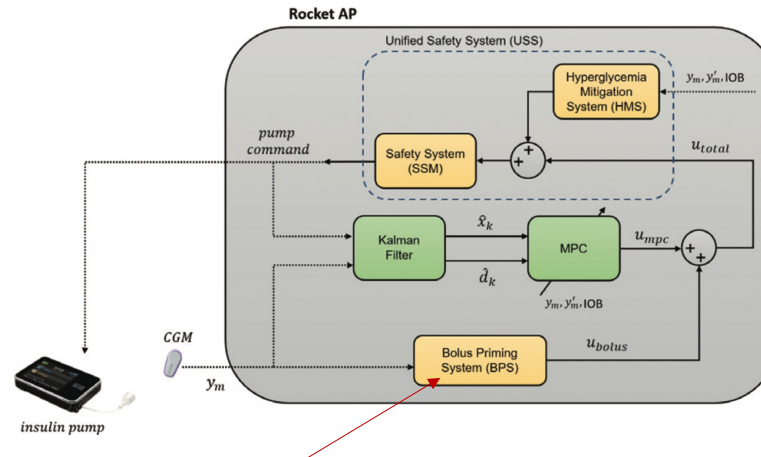
Retraso muy largo en algunos tipos de comida



# Detección automática de ingestas



- ▣ No basta con detectar, hay que definir cómo corregir
- ▣ Por ejemplo, sistema RocketAP (Universidad de Virginia):

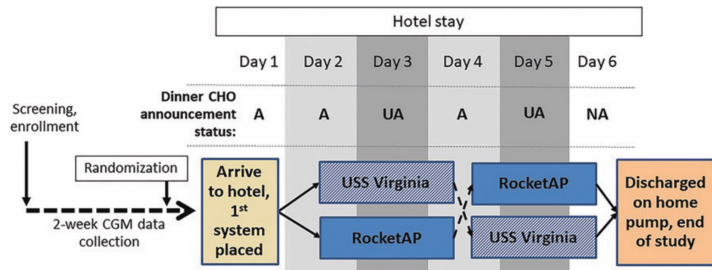


Genera bolos entre el 3% y 7% de la dosis diaria total (TDI) en función de la “probabilidad de que el CGM durante los últimos 30 minutos corresponda a una comida”

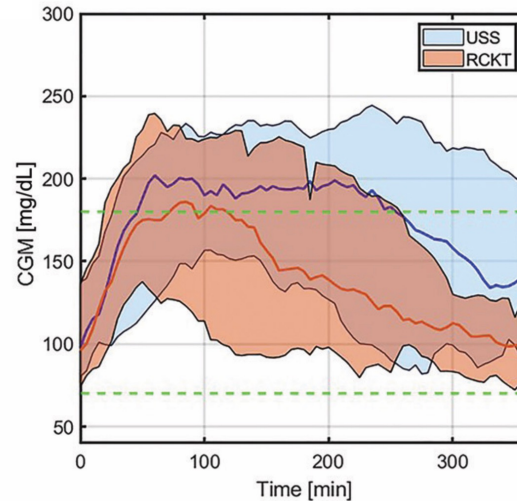
# Detección automática de ingestas



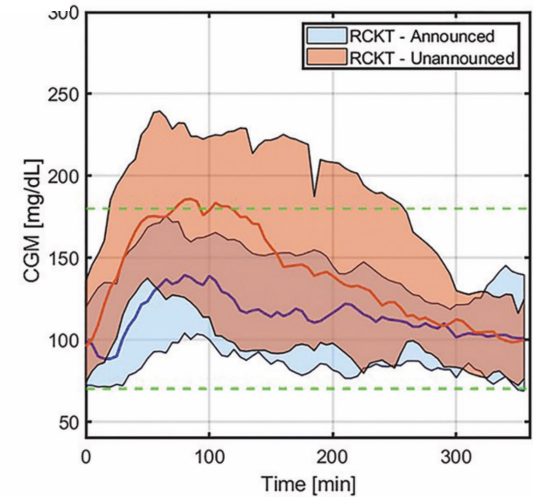
- ▣ Validación clínica en entorno controlado (cena; USS vs RCKT)
- ▣ TIR (6-h): 83% vs 53%; TTR (6-h): 49% vs. 27%



Unannounced dinner: RCKT vs. USS



RCKT: Announced vs. unannounced dinner



# Detección automática de ingestas




- ¿Detección vía hardware?:
  - Detección de patrones de acelerometría en los gestos de comer mediante wearable
  - Por ejemplo, **Klue** (Medtronic)
    - app Apple Watch que incluye recordatorios de bolos cuando detecta una comida
    - Diseñado para gestión de hábitos (no dispositivo médico)
    - Detección más temprana
    - En combinación con detección vía CGM, puede permitir aumento de agresividad



# Detección automática de ingestas

*Diabetes Obes Metab.* 2022;24:1667–1670.

## Smartwatch gesture-based meal reminders improve glycaemic control

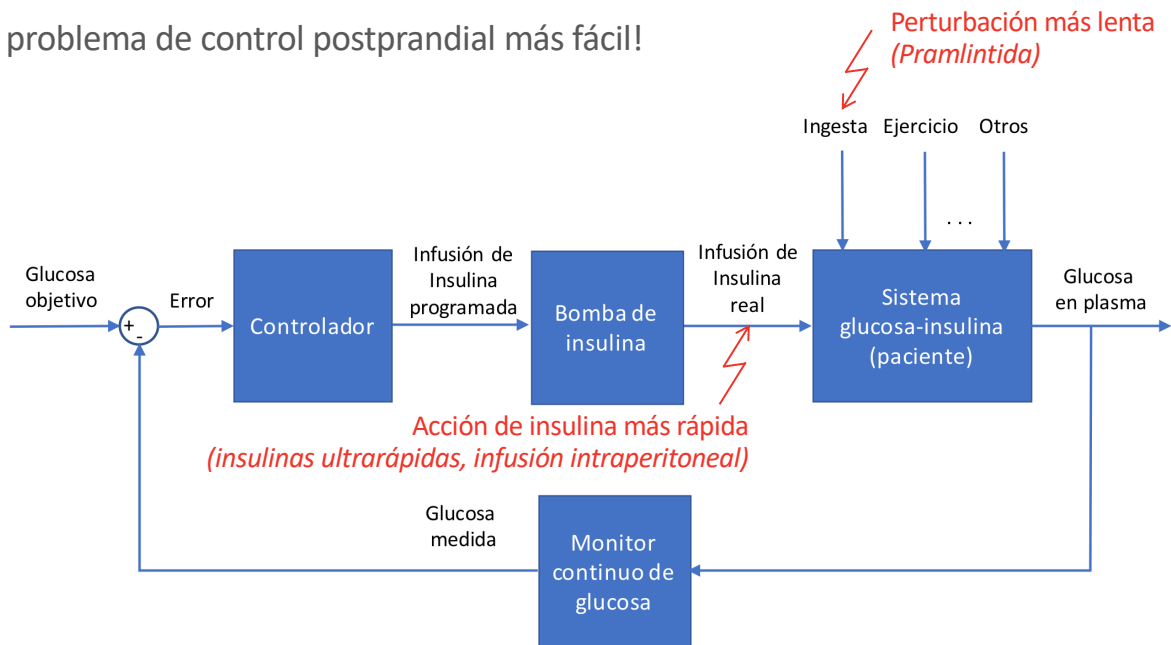
John P. Corbett PhD<sup>1</sup> | Liana Hsu BS<sup>2</sup> | Sue A. Brown MD<sup>1,3</sup> | Laura Kollar RN<sup>1</sup> |  
Katelijin Vleugels PhD<sup>4</sup> | Bruce Buckingham MD<sup>2,5</sup> | Marc D. Breton PhD<sup>1</sup> |  
Rayhan A. Lal MD<sup>2,5,6</sup> 

- ▣ 34 pacientes, 12 semanas, 2987 eventos de comida
  - ▣ 72% de detecciones asociadas a bolo y/o subida de glucosa (>2 mg/dl/min durante al menos 20 minutos) en la ventana [-30 min, +2 horas], de las cuales:
    - ▣ 32% asociadas a administración de bolo y subida de glucosa
    - ▣ 20% asociadas a sólo administración de bolo
    - ▣ 48% asociadas a sólo subida de glucosa (ingesta?)
  - ▣ Detección  $37.8 \pm 32.7$  minutos antes de la subida de glucosa (cuando existía)



# Soluciones farmacológicas

- En busca de un mejor “entendimiento” entre insulina y comida
- ¡Haz el problema de control postprandial más fácil!



# Insulinas más rápidas

## ■ FiASP vs Aspart (bolo de 0.15 U/Kg administrado por bomba)

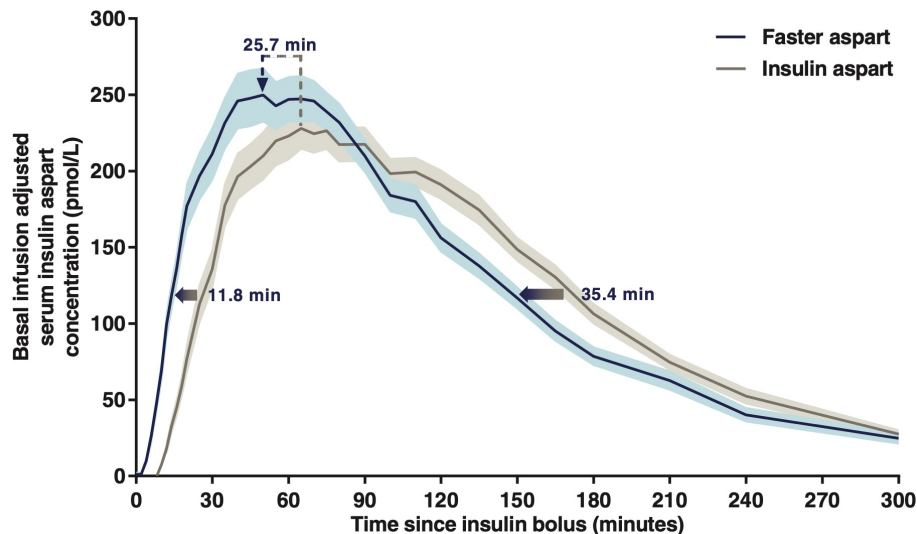
### ■ Farmacocinética:

- Onset: 11.8 minutos antes
- Offset: 35.4 minutos antes
- Pico: 26.7 min antes

### ■ Farmacodinámica:

- Onset de la acción: 11.1 minutos antes
- Offset de la acción: 24.0 minutos antes

- ... aunque AUC total similar en ambas



# Insulinas más rápidas

## ▣ ¿Impacto en un sistema de páncreas artificial?

Diabetes Technology & Therapeutics, Vol. 23, No. 1 | Original Articles

### Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed™ 670G System

Liana Hsu, Bruce Buckingham, Marina Basina, Laya Ekhlaspour, Rie von Eyben, Justin Wang, and Rayhan A. Lal

Published Online: 31 Dec 2020 | <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0083>

- ▣ 19 adultos
- ▣ Datos de una semana
- ▣ Sin diferencias
- ▣ ... pero la 670G no sintonizada para FiASP

Dependent Variable	Novolog®*	Fiasp®*	Difference (CI)	p
% Time in Range (70-180 mg/dL)	75.3 ± 9.5	78.4 ± 9.3	-3.1 (-6.3 to 0.02)	0.051
% Time <70 mg/dL	3.1 ± 2.1	2.3 ± 2.0	0.8 (-0.4 to 2.1)	0.17
% Time >180 mg/dL	21.6 ± 9.0	19.3 ± 8.9	2.2 (-1.1 to 5.6)	0.18
Glucose (mg/dL)	147 ± 12	146 ± 12	0.9 (-4.5 to 6.3)	0.74
% Glucose Coefficient of Variation	28.6 ± 4.5	26.8 ± 4.4	1.8 (-0.1 to 3.7)	0.07
% Time in Auto Mode	86.4 ± 9.2	84.4 ± 9.2	2.0 (-4.3 to 8.3)	0.52

\* Least Squares Mean ± SD



# Insulinas más rápidas

## ¿Impacto en un sistema de páncreas artificial?

Randomized Controlled Trial > [Diabetes Care](#). 2020 Jan;43(1):29-36.

doi: 10.2337/dc19-0895. Epub 2019 Oct 1.

### Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial

Klemen Dovc<sup>1</sup>, Claudia Piona<sup>2</sup>, Gül Yeşiltepe Mutlu<sup>3</sup>, Natasa Bratina<sup>1</sup>, Barbara Jenko Bizjan<sup>1</sup>, Dusanka Lepej<sup>4</sup>, Revital Nimri<sup>5</sup>, Eran Atlas<sup>6</sup>, Ido Muller<sup>6</sup>, Olga Kordonouri<sup>7</sup>, Torben Biester<sup>7</sup>, Thomas Danne<sup>7</sup>, Moshe Phillip<sup>5,8</sup>, Tadej Battelino<sup>9,10</sup>

□ Sin diferencias

□ ... pero GlucoSitter no sintonizado para FiASP

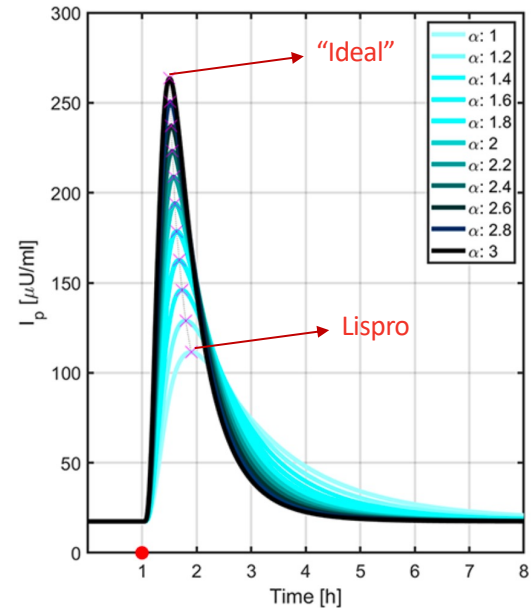
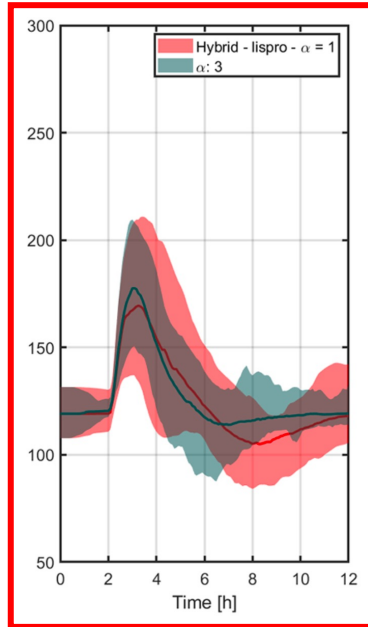
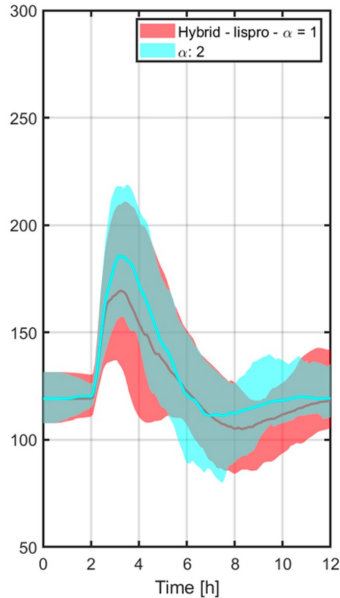
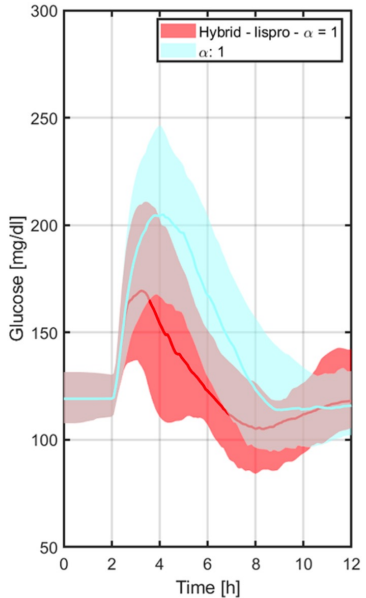
**Table 1—Glycemic measures**

	Faster-CL (N = 20)	Standard-CL (N = 20)	P value
<b>Whole observational period (1500–1800 h on the following day)</b>			
Time in target 70–180 mg/dL (%)	53.8 (50.3, 60.4)	58.6 (51.9, 62.3)	0.167
Time in hypoglycemia <60 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.1)	0.779
Time in hypoglycemia <70 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.2)	0.721
Time in hyperglycemia >250 mg/dL (%)	6.8 (1.0, 13.8)	8.7 (2.4, 17.5)	0.948
Mean glucose (mg/dL)	172.9 (162.6, 190.0)	174.0 (161.4, 182.5)	0.218
SD of mean glucose (mg/dL)	50.2 (43.8, 56.9)	53.1 (44.9, 65.5)	0.179
TDD (units/day)	37.9 (31.9, 45.1)	36.6 (28.3, 44.3)	0.204
Sensor availability (%)	96.0 (93.9, 97.3)	95.1 (91.4, 96.5)	0.472
<b>Overnight period (2300–0700 h)</b>			
Time in target 70–180 mg/dL (%)	83.9 (74.0, 91.7)	88.0 (81.0, 100)	0.227
Time in hypoglycemia <60 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.674
Time in hypoglycemia <70 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.600
Time in hyperglycemia >250 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.465
Mean glucose (mg/dL)	137.9 (127.0, 155.7)	133.3 (124.0, 143.6)	0.117
SD of mean glucose (mg/dL)	30.1 (22.1, 35.5)	33.5 (24.8, 35.9)	0.737
TDD (units)	8.4 (7.2, 9.8)	7.8 (6.3, 9.0)	0.079
<b>Exercise period (Start–2 h after exercise)</b>			
Time in target 70–180 mg/dL (%)	79.2 (62.5, 100)	83.3 (52.1, 100)	0.485
Time in hypoglycemia <60 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.180
Time in hypoglycemia <70 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.273
Time in hyperglycemia >250 mg/dL (%)	0.0 (0.0, 0.0)	0.0 (0.0, 5.2)	0.012
Mean glucose (mg/dL)	137.7 (122.0, 163.6)	148.3 (129.0, 161.2)	0.167
SD of mean glucose (mg/dL)	27.9 (25.8, 34.9)	33.6 (18.3, 61.0)	0.179

Data are median (IQR). TDD, total daily dose.

# Insulinas más rápidas

Estudio de simulación: ¿qué perfil de insulina permitiría igualar al híbrido?



# Insulina + pramlintida

▣ Co-formulació insulina+pramlintida (infusió a ratio fixo)

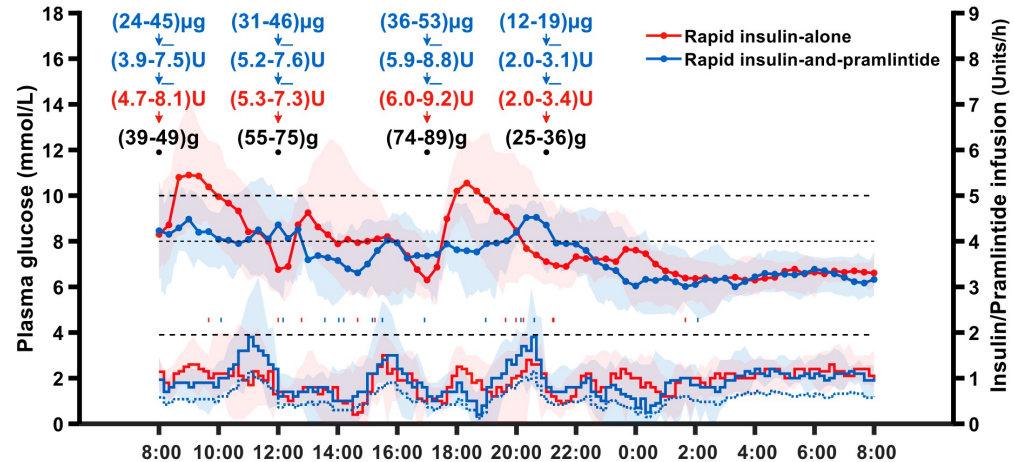
## A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial

Ahmad Haidar, Michael A. Tsoukas, Sarah Bernier-Twardy, Jean-Francois Yale, Joanna Rutkowski, Anne Bossy, Evelyne Pytka, Anas El Fathi, Natalia Strauss, Laurent Legault

Diabetes Care 2020 Jan; dc191922.  
<https://doi.org/10.2337/dc19-1922>



- ▣ Sistema híbrido
- ▣ 8μg:1U
- ▣ TIR: 74% -> 84%



# Insulina + pramlintida

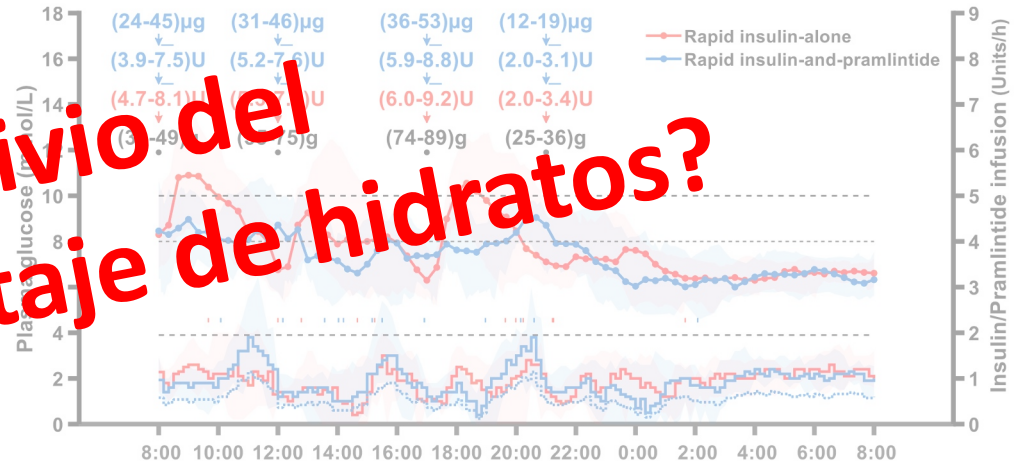
- Co-formulació insulina+pramlintida (infusió a ratio fixo)

## A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial

Ahmad Haidar, Michael A. Tsoukas, Sarah Bernier-Twardy, Jean-Francois Yale, Joanna Rutkowski, Anne Bossy, Evelyne Pytka, Anas El Fathi, Natalia Strauss, Laurent Legault  
Diabetes Care 2020 Jan; dc191922.  
<https://doi.org/10.2337/dc19-1922>

- Sistema de insulina i pramlintida
- 8µg:1U
- TIR: 74% -> 84%

**¿Permite el alivio del contaje de hidratos?**



# Insulina + pramlintida

▣ FiASP+pramlintida (10µg:1U) con **anunciamiento sencillo (comida fija de 45g CHO)** vs FiASP híbrido

Estudio 12 días

(B) Pilot study glycaemic outcomes			
	FiASP-and-placebo with FCC (n = 4)	FiASP-and-pramlintide with SMA (n = 4)	FiASP-and-placebo with SMA (n = 4)
Time spent at glucose levels (%) (mmol/L):			
3.9-10.0	70 ± 11	70 ± 13	60 ± 13
<3.9	1.0 [0.5-1.7]	1.4 [0.7-2.5]	0.5 [0.4-0.6]
>10.0	28 ± 10	28 ± 12	39 ± 12
Mean sensor glucose (mmol/L)	8.7 ± 0.6	8.8 ± 0.9	9.8 ± 1.2
SD of sensor glucose (mmol/L)	3.0 ± 0.5	3.2 ± 1.0	3.7 ± 0.8
CV of sensor glucose (%)	33.9 ± 4.2	35.5 ± 7.4	37.4 ± 4.0
Total insulin (U)	49.3 ± 17.6	46.0 ± 17.3	52.7 ± 24.2
Basal insulin (U)	30.9 ± 10.7	33.0 ± 11.6	36.1 ± 16.6
Bolus insulin (U)	18.4 ± 9.6	13.0 ± 5.9	16.6 ± 7.7
Time spent in closed-loop (%)	88.2 ± 7.8	91.2 ± 6.2	89.6 ± 5.7

*Sin diferencias*

*¡Anunciamiento sólo del instante de ingesta!*

# Insulina + pramlintida

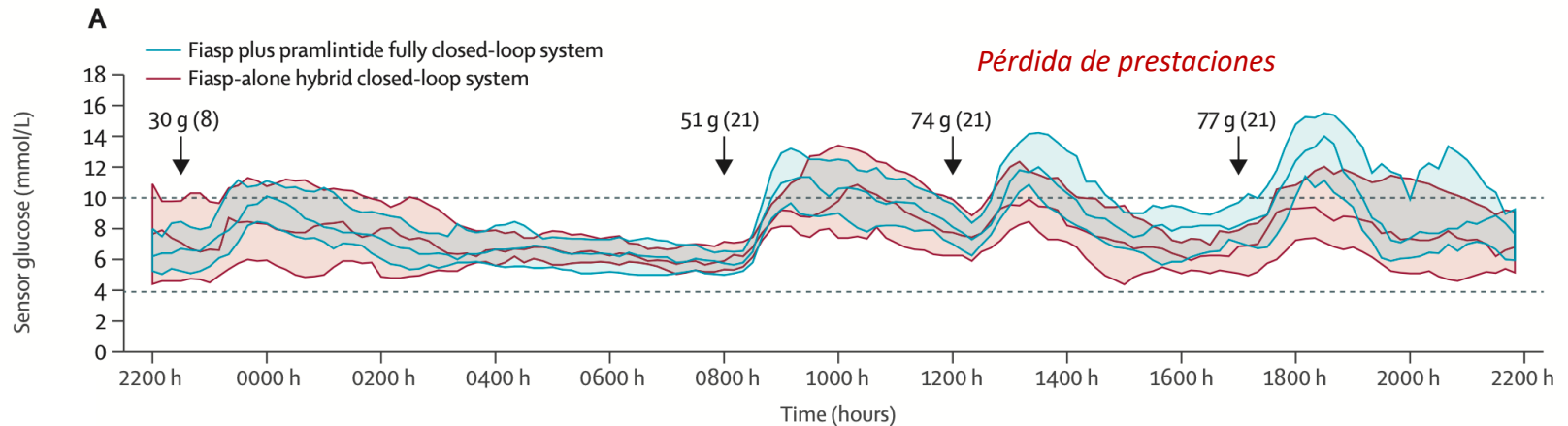
- ▣ FiASP+pramlintida (10µg:1U) con **anunciamiento sencillo (comida fija de 45g CHO)** vs FiASP híbrido
  - ▣ Efectos secundarios:

## (A) Gastrointestinal side effects

Number of meals <sup>a</sup> followed by:	FiASP-alone with FCC				FiASP-and-pramlintide with SMA			
	Mild	Moderate	Moderate to severe	Severe	Mild	Moderate	Moderate to severe	Severe
Any gastrointestinal symptom	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0 (0%)
Nausea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6.5%)	0 (0%)	1 (3.2%)	0 (0%)
Vomiting	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bloating	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Heartburn	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0 (0%)

# Insulina + pramlintida

- FiASP+pramlintida (10 $\mu$ g:1U) sin anunciamiento vs FiASP híbrido
- Estudio 27 horas, n=24



# Insulina + pramlintida

## FiASP+pramlintida (10 $\mu$ g:1U) sin anunciamento vs FiASP híbrido

	Fully closed-loop system (n=24)	Hybrid closed-loop system (n=24)	Paired comparisons;* superiority p value
<b>Day outcomes (0800–2200 h)</b>			
Time spent at glucose levels, %			
3.9–10.0 mmol/L	66.1% (45.8 to 75.3)	78.6% (57.7 to 83.9)	10.1 (2.4 to 20.2); 0.016
3.9–7.8 mmol/L	31.7% (18.5)	47.3% (22.4)	15.4 (5.1 to 25.6); 0.0051
<2.8 mmol/L	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0 (0.0 to 0.0); 0.75
<3.3 mmol/L	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0 (0.0 to 0.0); 0.25
<3.9 mmol/L	0.0% (0.0 to 1.5)	0.0% (0.0 to 2.4)	0.0 (0.0 to 1.8); 0.27
>7.8 mmol/L	68.0% (19.3)	51.1% (24.4)	-16.3 (-26.9 to -5.8); 0.0040
>10.0 mmol/L	32.7% (18.5 to 54.2)	20.8% (6.3 to 41.4)	-11.9 (-22.6 to -4.2); 0.0093
>13.9 mmol/L	4.2% (0.0 to 15.5)	0.0% (0.0 to 12.8)	-3.0 (-10.1 to 1.2); 0.30
>16.7 mmol/L	0.0% (0.0 to 0.3)	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0 (-2.4 to 0.0); 0.72
Mean glucose, mmol/L	8.9 (8.5 to 10.3)	8.4 (6.9 to 9.8)	-1.2 (-1.9 to -0.3); 0.018
SD of glucose, mmol/L	2.8 (2.1 to 3.1)	2.3 (1.8 to 3.1)	-0.1 (-0.6 to 0.3); 0.46
Coefficient of variance of glucose, %	27.8% (6.9)	30.2% (9.3)	2.3 (-2.3 to 6.9); 0.31
Total basal insulin, U	20.2 (11.0)	21.6 (10.9)	1.8 (-2.3 to 6.0); 0.38
Total bolus insulin, U	15.4 (11.4 to 18.7)	24.1 (16.7 to 28.9)	6.7 (3.6 to 11.3); 0.0011
Total pramlintide, $\mu$ g	345.2 (273.7 to 435.3)	..	..



# Terapias adyuntivas: iSGLT2

- Empagliflozin (25 mg/día)
  - Híbrido
  - Anunciamiento simple (SMA)
  - Sin anunciamiento (FCL)
- Estudio 9h - 14h (depende centro)

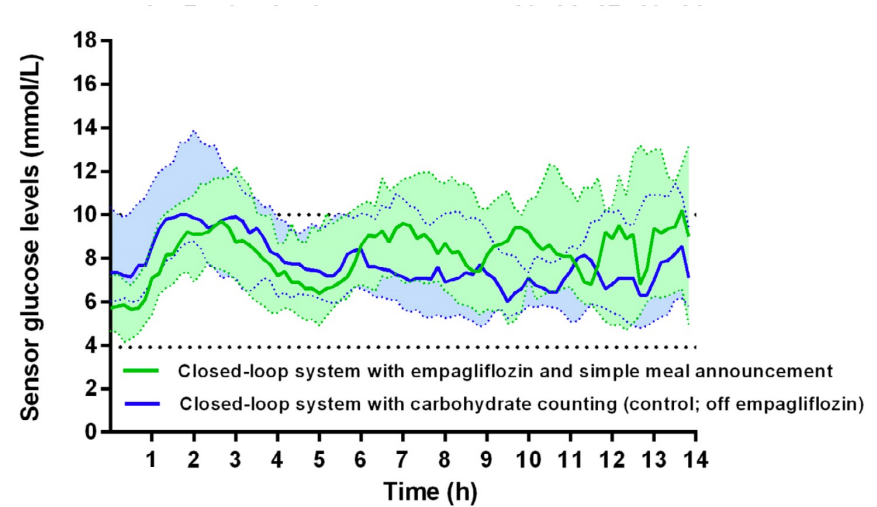
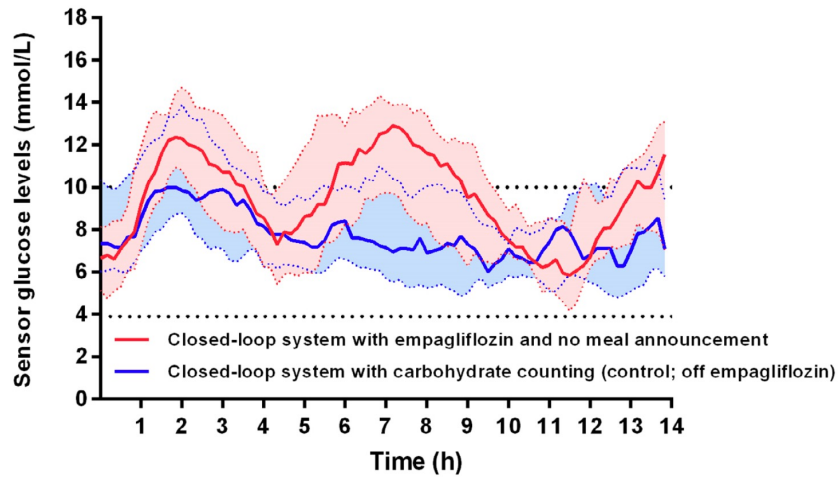
*Sistema híbrido sin EMPA, equivalente a EMPA+SMA*

*Híbrido con EMPA superior*

*Incremento de cetonas con EMPA*

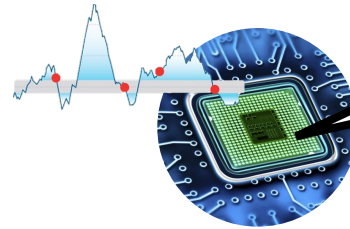
Outcome	EMPA carb counting n = 28	EMPA simple meal announcement n = 29	EMPA no meal announcement n = 29	No EMPA carb counting n = 30	No EMPA simple meal announcement n = 29
Mean glucose (mmol/L)	7.4 ± 1.3	8.5 ± 1.35	10.0 ± 1.6	8.5 ± 1.5	10.3 ± 1.9
SD glucose (mmol/L)	2.0 ± 0.7	2.6 ± 0.70	3.2 ± 0.7	2.6 ± 1.1	3.1 ± 1.1
CV (%)	26.3 ± 6.5	31.0 ± 6.9	32.0 ± 7.1	30.4 ± 9.4	30.7 ± 12.0
Time in range (%)					
Target 3.9-10.0	84 ± 11	68 ± 16	49 ± 19	70 ± 23	48 ± 24
Target 3.9-7.8	57 ± 20	46 ± 15	30 ± 16	45 ± 20	28 ± 21
Below 3.9	0 [0, 6.7]	0 [0, 3.6]	0 [0, 2.6]	0 [0, 3.6]	1.7 ± 4.3
Below 3.3	0 [0, 1.9]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0.4 ± 1.3
Below 3.0	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0 [0, 0]
Above 7.8	38 ± 23	52 ± 17	68 ± 17	52 ± 19	70 ± 22
Above 10.0	12 ± 13	30 ± 18	49 ± 19	28 ± 23	51 ± 25
Above 13.9	0 [0, 0]	0 [0, 9.0]	8.8 [0, 20.6]	0 [0, 13.0]	14 [0, 27.3]
Insulin basal (units)	9.9 ± 7.1	11.0 ± 7.0	16.4 ± 11.9	11.3 ± 7.6	16.0 ± 10.9
Insulin bolus (units)	13.8 ± 8.0	7.1 ± 4.4	2.4 ± 2.5	14.8 ± 11.7	7.0 ± 4.0
Total insulin (units)	23.7 ± 13.1	18.5 ± 9.2	18.9 ± 12.1	26.2 ± 15.5	23.1 ± 13.1
Ketone level at start of day (mmol/L)	0.20 ± 0.16	0.21 ± 0.15	0.24 ± 0.22	0.11 ± 0.08	0.14 ± 0.12
Hypoglycaemia events requiring self-management by participants	18	10	11	18	9

# Terapias adyuntivas: iSGLT2



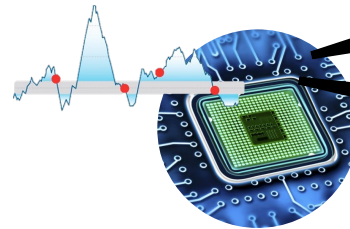
# ¿Y el ejercicio?

## ▣ Ejercicio



**Come ahora 15 g  
para evitar la hipo**

*Sugerencia automática de  
carbohidratos de rescate*



**Insulina**

**Glucagón**

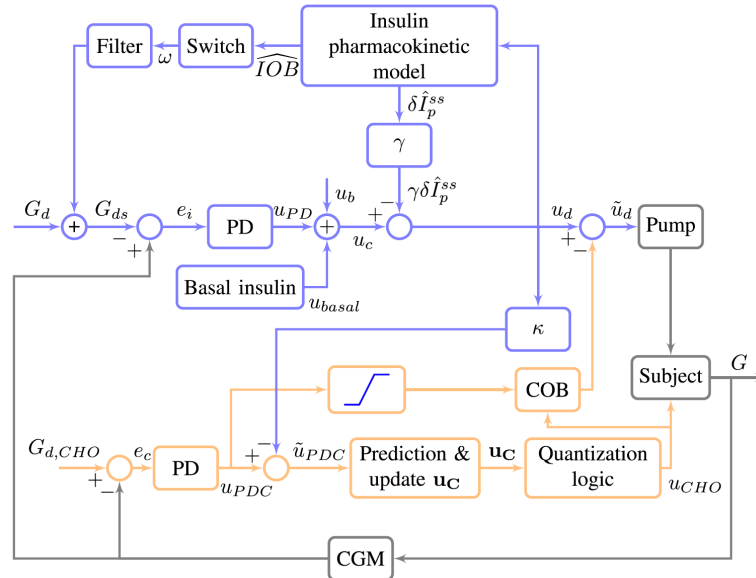
*Sistemas bihormonales*

COMPLEJIDAD

# Recomendando rescates



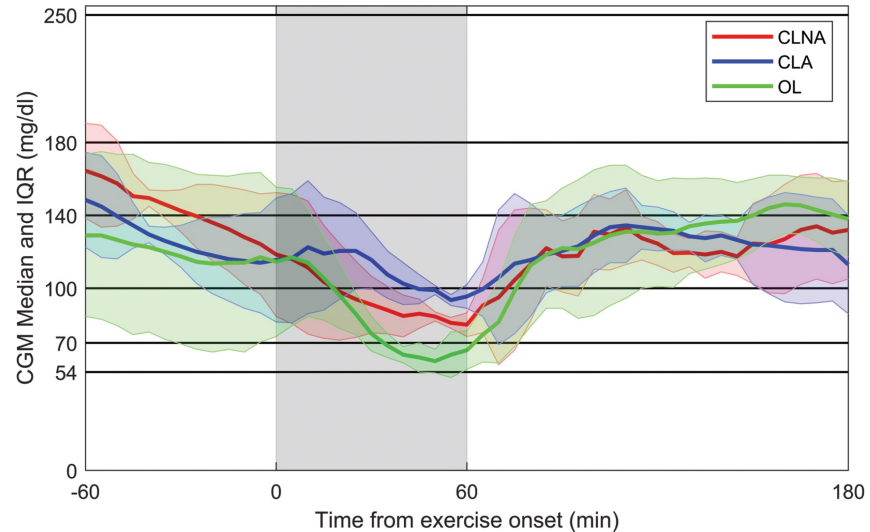
- Recomendación de carbohidratos de rescate como acción de control



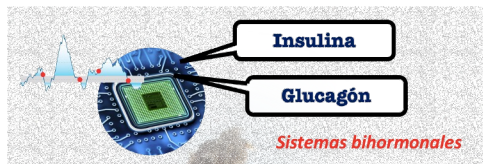
# Recomendando rescates



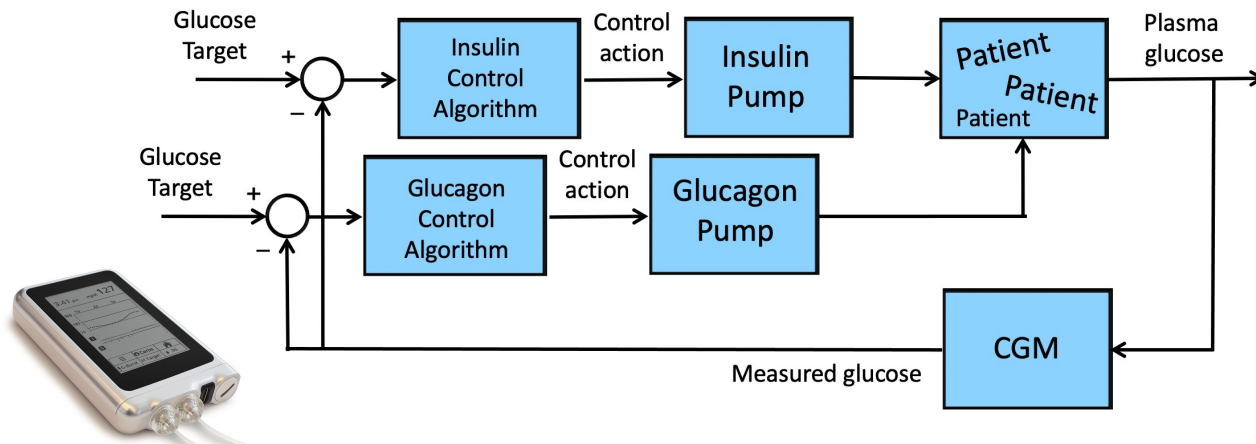
## Recomendación de carbohidratos de rescate como acción de control



# Insulina + glucagón



- ▣ Sistemas bihormonales insulina+glucagón:
  - ▣ Permiten añadir el “segundo brazo” para controlar
  - ▣ ... aunque sujeto a restricciones (<1mg/día) por efectos secundarios



# Insulina + glucagón

DIABETICMedicine

DOI: 10.1111/dme.13581

## Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems

T. M. Peters<sup>1</sup> and A. Haidar<sup>1,2,3</sup> 

- ▣ Los sistemas unihormonales son suficientes durante el control nocturno
- ▣ Menor hipoglucemia con los sistemas bihormonales en general y **durante el ejercicio**
- ▣ Beneficios no conclusivos en:
  - ▣ Reducción de glucosa media
  - ▣ Control postprandial
  - ▣ Prevención de hipo severa

Ref.	Study design	Setting and duration	N	Study arms	Insulin delivery	Glucagon, mg	Percentage of time in hypoglycaemia (<4.0 mmol/l)		Hypoglycaemic events No. per participant	Mean glucose, mmol/l	
							Median (IQR) or Mean (SD)	P		Mean (sd)	P
Castle <i>et al.</i> [10]	Randomized controlled	Inpatient, 9 h or 28 h	13 adults	Dual-hormone	54 U/day	0.622/day	1.0 (0.4)*	0.04	1.10/day	8.1 (0.8)	NS
				Single-hormone	48 U/day	–	2.8 (0.7)*	–	2.30/day	7.5 (0.9)	–
Haidar <i>et al.</i> [20]	Randomized controlled crossover	Outpatient (camp), overnight (3 nights, 8 h each)	33 children	Dual-hormone	0.9 U/hr	0.04/night	0.0 (0–2.4)	0.032	0.0/night	7.7 (1.7)	0.066
				Single-hormone	0.9 U/hr	–	3.1 (0–6.9)	–	0.04/night	8.1 (1.7)	–
Haidar <i>et al.</i> [18]	Randomized controlled crossover	Inpatient, 24 h (3 days)	30 (20 adults, 10 adolescents)	Dual-hormone	43 U/day	0.181/day, 0.052/night	1.5 (0–3.5)	0.018	0.30/day; 0.0/night	8.0 (1.4)	0.14
				Single-hormone	44 U/day	9 U/night	3.1 (0.6–8.7)	–	0.43/day; 0.0/night	7.7 (1.4)	–
Haidar <i>et al.</i> [17]	Randomized controlled crossover	Outpatient, day and night (60 h)	23 adults	Dual-hormone	0.82 U/h	0.582/60 h	3.6 (1.4–4.9)	0.072	0.26/60 h; 0.04/night	7.9 (1.6)	0.98
				Single-hormone	0.82 U/h	–	3.9 (2.2–7.0)	–	0.61/60 h; 0.11/night	7.9 (1.2)	–
Haidar <i>et al.</i> [19]	Randomized controlled crossover	Outpatient, overnight (2 nights, 10 h each)	28 (21 adults, 7 adolescents)	Dual-hormone	0.99 U/h	0.069/night	1.0 (0–8.0)	0.34	0.05/night	6.2 (1.6)	0.32
				Single-hormone	0.99 U/h	–	5.0 (0–13.0)	–	0.11/night	6.2 (1.7)	–
Taleb <i>et al.</i> [16]	Randomized controlled crossover	Inpatient, 90 min <sup>†</sup> (exercise study)	17 adults	Dual-hormone	0.42 U/h	0.110/90 min	0.0 (0–0)	<0.001	0.18/90 min	6.9 (1.9) <sup>‡</sup>	0.22
				Single-hormone	0.30 U/h	–	11.0 (0–46.7)	–	0.59/90 min	6.4 (2.4) <sup>‡</sup>	–

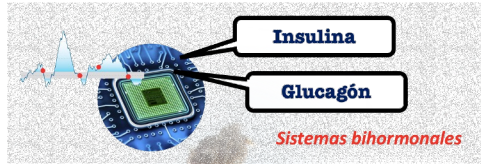
\*Treatment of hypoglycaemia was administered at glu

<sup>†</sup>Total of 90 min, including 60 min exercise and 30 m

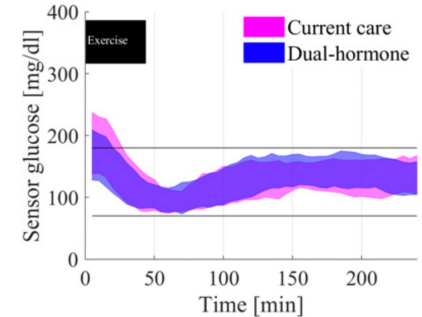
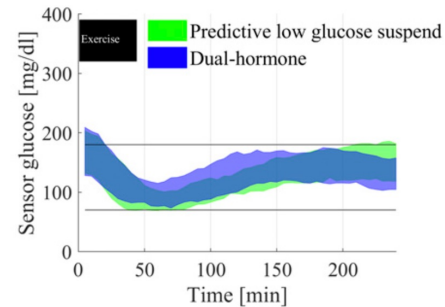
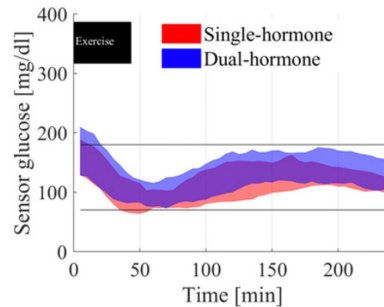
<sup>‡</sup>Mean glucose level at start of exercise.



# Insulina + glucagón



- ▣ Por ejemplo: Castle et al, Diabetes Care, 2018
- ▣ Bihormonal vs Unihormonal vs PLGS vs Current Care
- ▣ Bihormonal superior, igualando “Current care”, pero evitando acciones preventivas
- ▣ Uso de wearable para detección de ejercicio con confirmación del usuario



Castle et al., Diabetes Care, 41, 2018

# Conclusiones

- El páncreas artificial híbrido suponen un alto salto tecnológico en la gestión de la diabetes. El reto actual es la eliminación, o reducción a su mínima expresión, de la intervención del paciente
- La detección de ingestas adolece de retrasos y conservadurismo. La detección vía wearable podría ayudar, en combinación con soluciones basadas en CGM. Difícil igualar a un sistema “híbrido” (con buen contaje de HC)
- No se han demostrado mejoras por el uso de insulinas “ultra-rápidas”
- Los sistemas bihormonales insulina+pramlintida han demostrado (en estudios limitados) mejoras de TIR en el control postprandial (+10%). En combinación con FiASP, viabilidad de eliminar el contaje de hidratos, anunciando únicamente el instante de ingesta
- Terapias adyuntivas con iSGLT2 han mejorado también el control postprandial en pruebas de concepto, pero existe el riesgo del incremento de cetonas. Necesidad de monitorizarlas y cambiar algoritmos de control
- La eliminación de acciones anticipativas para le gestión de ejercicio requiere de acción contrarreguladora. La recomendación automática de rescates se ha mostrado eficiente. El glucagón es relevante para automatizar totalmente el control ante ejercicio
- Los futuros sistemas serán totalmente automáticos, aunque con un aumento de complejidad (algoritmos, dispositivos adicionales, multihormonal)
- **Investigación multidisciplinar con numerosas contribuciones metodológicas de la ingeniería de sistemas y automática: modelado, algoritmos de control, observadores, detección de fallos, aprendizaje, machine learning, etc.**

¡ Muchas  
Gracias !

jbondia@isa.upv.es  
<http://tecnodiabetes.com>  
@jbondiac