



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Novas tecnoloxías no tratamento da  
Diabetes Mellitus tipo 1: revisión.**

**Nuevas tecnologías en el tratamiento de la  
Diabetes Mellitus tipo 1: revisión.**

**New technologies in the treatment of type 1  
Diabetes Mellitus: a review.**

**Autor/a/es/as:** Sara Martínez García.

**Titor/a:** Ricardo Nicolás Miguel.

**Cotitor/a:** Belén Dalama Gómez.

**Departamento:** Endocrinoloxía e  
Nutrición, Complexo Hospitalario  
Universitario de A Coruña (CHUAC).

Junio, curso académico 2020-2021.

*En agradecimiento a todos aquellos  
que me tendieron una mano en el camino.*

## Índice de contenidos

1. Resumen .....	7
2. Introducción .....	8
3. Objetivos .....	9
4. Material y métodos.....	10
4.1 Fuente de información.....	10
4.2 Palabras clave y estrategia de búsqueda.....	10
4.3 Criterios de inclusión .....	11
4.4 Criterios de exclusión.....	11
4.5 Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	12
5. Resultados .....	14
5.1 Métodos de medición de la glucosa .....	14
5.1.1 Medición capilar de glucosa.....	14
5.1.2 Medición con sensores .....	15
5.1.2.1 Parámetros de los monitores continuos de glucosa .....	17
5.1.2.2 Sensores continuos de glucosa (CGM) .....	19
5.1.2.2.1 Dexcom™ .....	19
5.1.2.2.2 Medtronic™ .....	20
5.1.2.2.3 Senseonics™ .....	20
5.1.2.3 Sensores <i>flash</i> de glucosa (FGM).....	21
5.1.2.4 Beneficios respecto al sistema SMBG .....	22
5.2 Métodos de administración de insulina .....	23
5.2.1 Múltiples inyecciones de insulina (MDI): Plumas inteligentes.....	23
5.2.2 Sistema de infusión continua de insulina subcutánea (CSII): Bomba de insulina .....	24
5.2.2.1 Comparación de CSII respecto a MDI .....	25
5.2.3 Insulina inhalada .....	26
5.3 Sistemas integrados de administración de insulina (SAP) .....	27
5.3.1 Suspensión de insulina por hipoglucemia .....	27
5.3.2 Suspensión de insulina por predicción de hipoglucemia.....	28
5.3.3 5.3.3 Sistema híbrido de asa cerrada .....	28
5.3.4 Cerrar el lazo (closed-loop): Páncreas artificial .....	30
5.3.4.1 Páncreas artificial monohormonal (insulina).....	30
5.3.4.2 Páncreas artificial bihormonal (insulina y glucagón).....	31
5.3.4.3 Páncreas artificial bihormonal (insulina y amilina).....	31
5.3.4.4 Sistemas <i>do-it-yourself</i> .....	31
5.4 Tecnologías de la diabetes en poblaciones especiales.....	32

5.4.1	Embarazo.....	32
5.4.2	Ingreso hospitalario.....	33
5.4.3	Ejercicio.....	33
5.5	Gestión de datos.....	34
5.5.1	Aplicaciones móviles.....	34
5.5.2	Descarga de datos.....	35
5.5.3	Monitorización remota.....	35
6.	Conclusión.....	36
7.	Bibliografía.....	37

## Índice de tablas

Tabla 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.....	12
Tabla 2. Artículos seleccionados.....	13
Tabla 3. Recomendaciones en la monitorización continua de glucosa para pacientes con DM1 con el objetivo de alcanzar una HbA1c del 7%. Tabla extraída y modificada de Sherwood et al. (2020).....	17
Tabla 4. Diagrama del funcionamiento del closed-loop system. Diagrama extraído y modificado de Fabris et al. (2020).....	30
Tabla 5. Objetivos para seguimiento y control del uso de CGM en pacientes embarazadas. Tabla extraída y modificada de Dovc et al. (2019) .....	32

## Índice de ilustraciones

Ilustración 1. Dinámica de los sensores de glucosa explicada a través del modelo FreeStyle Libre™. Modificado de Eshen Ang et al. (2019).....	15
Ilustración 2. Evolución de la MARD a través de los diferentes modelos. Extraído y modificado de Martin et al. (2019).....	16
Ilustración 3. Perfil ambulatorio de glucosa del sistema de medición continua de glucosa de Dexcom™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019).....	18
Ilustración 4. Modelo Dexcom G6™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019) .....	19
Ilustración 5. Modelo Medtronic Guardian G3™. Ilustración extraída y modificada de Wunna et al. (2020).....	20
Ilustración 6. Modelo Senseonics Eversence™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019).....	21
Ilustración 7. Modelo FreeStyle Libre Flash™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019).....	22
Ilustración 8. Modelo InPen™. Ilustración extraída y modificada de Heinemann et al. (2021) .....	24
Ilustración 9. Modelo OmniPod DASH System™. Ilustración extraída y modificada de Zimmerman et al. (2019).....	25
Ilustración 10. Modelo Afrezza™ de insulina inhalada. Imagen extraída y modificada de Nuffer et al. (2014).....	26
Ilustración 11. Modelo Tandem t:slim X2™. Ilustración extraída y modificada de Zimmerman et al. (2019).....	28
Ilustración 12. Modelo MiniMed 670G™. Ilustración extraída y modificada de Lal et al. (2019) .....	29
Ilustración 13. Requerimiento de insulina según el tipo e intensidad de la actividad realizada. Ilustración extraída y modificada de Riddell et al. (2020) .....	34
Ilustración 14. Interconexión de la tecnología de la diabetes, modelo de cuidado centrado en el paciente. Ilustración extraída y modificada de Prahald et al. (2018).....	35

## Índice de abreviaturas

AID: Automated insulin delivery.

APP: Artificial Pancreas Project.

CGM: Continuous Glucose Monitoring.

CLS: Closed loop system.

CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion.

CV: Coeficiente de Variación.

DCCT: Diabetes Control and Complication Trial.

DIYAPS: Do-it-yourself artificial pancreas system.

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1.

FGM: Flash Glucose Monitoring.

FSI: Factor de sensibilidade a la insulina.

GOx: Glucose oxidase.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

LGS: Low-glucose suspend.

MARD: Mean absolute relative difference.

MDI: Multiple Daily Injections.

PLGS: Predictive low-glucose suspend.

RCT: Randomized Controlled Trial.

SAP: Sensor-augmented pump.

SMBG: Self-monitoring of blood glucose.

TAR: Time above range.

TBR: Time below range.

TIR: Time in range.

## 1. Resumen

**RESUMEN:** Las nuevas tecnologías de la diabetes han supuesto una revolución en el control de esta patología, logrando una mejora en el manejo de esta y un incremento de la calidad de vida de los pacientes. Los medidores continuos de glucosa (CGM) permiten a sus usuarios conocer sus tendencias glucémicas y adecuar su tratamiento a estas. Las bombas de insulina han sido mejoradas desde su lanzamiento inicial, limitando las inyecciones y mejorando los resultados glucémicos. Con los sistemas híbridos de lazo cerrado se ha logrado interconectar bombas y sensores, limitando la cantidad de datos que se debe introducir de forma manual. El objetivo final de este desarrollo es la consecución de un páncreas artificial o lazo cerrado que permita automatizar totalmente el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Estos nuevos dispositivos se convertirán en un futuro próximo en la norma del tratamiento, esperándose aún mayores avances que permitan superar las limitaciones y complicaciones de esta enfermedad.

**RESUMO:** As novas tecnoloxías da diabetes supuxeron unha revolución no control desta patoloxía, acadando unha mellora no manexo desta e un incremento da calidade de vida dos doentes. Os contadores continuos de glucosa (CGM) permiten ós usuarios coñecer as súas tendencias glicémicas e adecuar o tratamento a estas. As bombas de insulina foron melloradas dende o seu lanzamento inicial, limitando as inxeccións e mellorando os resultados glicémicos. Cos sistemas híbridos de lazo pechado acadouse a conexión de bombas e sensores, limitando a cantidade de datos que deben ser introducidos de xeito manual. O obxectivo final deste desenvolvemento é a consecución dun páncreas artificial ou lazo pechado que permita automatizar totalmente o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Estes novos dispositivos converteranse nun futuro próximo na norma do tratamento, esperándose aínda maiores avances que permitan superar as limitacións e complicacións desta enfermidade.

**ABSTRACT:** The new diabetes technologies have led to a revolution in the control of this disease, achieving an improvement in the management of it and an increase in the quality of life of the patients. Continuous glucose monitoring (CGM) allows users to acknowledge their glycemic trends and adapt their treatment to them. Insulin pumps have been improved since their first release, limiting injections and improving glycemic outcomes. With hybrid closed-loop systems, it has been possible to interconnect pumps and sensors, limiting the amount of data that must be entered manually. The final objective of this development is the achievement of an artificial pancreas or closed-loop that allows the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) to be fully automated. These new devices will become the standard of treatment soon, and even greater advances are expected to overcome the limitations and complications of this disease in the near future.

## 2. Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) supone entre un 5 y un 10% de los casos de diabetes notificados a nivel mundial (1) con una tendencia al alza en los últimos años. Se trata de una enfermedad inmunoinflamatoria crónica en la que existe una destrucción selectiva de las células  $\beta$  del páncreas mediada por linfocitos T activados. En ella, y tras un período preclínico de duración variable, en el que el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica generada por la insulinopenia y la hiperglucemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una irrefrenable tendencia a la cetosis si no se instaura tratamiento con insulina exógena.

El manejo de la DM1 ha evolucionado de forma importante en las últimas tres décadas, teniendo como punto de referencia la publicación en 1993 del *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT). En este gran ensayo que incluyó a más de 1400 participantes se concluyó que el tratamiento intensivo y precoz con múltiples inyecciones de insulina de intentando aproximarse a la secreción fisiológica endógena reducía y retrasaba las complicaciones microvasculares de la enfermedad (2).

La hemoglobina glicada o glicohemoglobina (HbA1c) se considera el *gold standard* para el seguimiento de esta afección. El valor objetivo se suele establecer en una cifra menor al 6.5% o al 7% aunque este puede variar según las características de cada paciente. La HbA1c estima la tendencia glucémica de los últimos 3 meses valorando de forma indirecta el grado de control metabólico. Cabe destacar que existen situaciones en las que pierde fiabilidad como son la anemia, las hemoglobinopatías o enfermedad renal crónica (3).

La DM1 supone un reto diario para los pacientes quienes deben contabilizar la ingesta de hidratos realizada en cada comida para administrarse las unidades de insulina correspondientes. También deben tener en cuenta la duración e intensidad del ejercicio realizado, la cantidad y duración de las dosis anteriormente inyectadas y/o otras posibles circunstancias que puedan afectar a la glucemia: estrés, enfermedad intercurrente etc. La dificultad para manejar los múltiples factores que intervienen en el control glucémico y la carga psíquica que supone la enfermedad lleva a que un elevado porcentaje de los pacientes no logren alcanzar los objetivos marcados a pesar de los avances terapéuticos.

El desarrollo de la tecnología relacionada con la diabetes a partir de los años 90 ha supuesto un antes y un después en el manejo de esta. Su uso ha logrado la optimización del control glucémico y la mejora de la calidad de vida de los usuarios, familiares y/o cuidadores. Las barreras para la optimización de los niveles de glucosa como el miedo a la hipoglucemia, desconocimiento de las tendencias a lo largo de la jornada o hipoglucemias no percibidas se minimizan gracias al desarrollo tecnológico. En esta revisión se discutirán los recursos disponibles en la actualidad: dispositivos de administración de insulina, medidores de glucosa y sistemas integrados; así como el manejo e interpretación de los datos generados.

### 3. Objetivos

El **objetivo principal** de este trabajo es resumir y actualizar la tecnología existente para el control y tratamiento de la DM1, conocer la evolución de su desarrollo, los beneficios que aportan al manejo de la enfermedad, las múltiples opciones disponibles y aquellas que están en investigación, con sus características y limitaciones.

Entre los **objetivos secundarios** se halla conocer qué es la diabetes, cuáles son sus complicaciones más frecuentes, las dificultades que afrontan los pacientes para la consecución de un buen control metabólico.

## 4. Material y métodos

### 4.1 Fuente de información

Para elaborar este trabajo se ha realizado una búsqueda en el motor PubMed, correspondiente a la base de datos Medline, donde se encuentran los documentos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos.

### 4.2 Palabras clave y estrategia de búsqueda

Los términos clave (*keywords*) utilizados fueron:

- Diabetes tipo 1 (*Type 1 Diabetes*)
- Tecnologías de la diabetes (*Diabetes technologies*)
- Monitorización de glucosa sanguínea (*Blood glucose monitoring*)
- Monitorización continua de glucosa (*Continuous glucose monitoring*)
- Monitorización intermitente de glucosa (*Flash glucose monitoring*)
- Bomba de insulina (*Insulin pump*)
- Infusión subcutánea continua de insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*)
- Administración automática de insulina (*Automated insulin delivery*)
- Múltiples inyecciones de insulina (*Multiple daily injection*)
- Páncreas artificial (*Artificial pancreas*)
- Páncreas biónico (*Bionic pancreas*)
- Control en lazo cerrado (*Closed-loop*)

Para concretar la búsqueda se utilizaron operadores booleanos construyendo la siguiente estrategia:

(Type 1 Diabetes) AND (Diabetes technologies) AND (Blood glucose monitoring OR Continuous glucose monitoring OR Flash glucose monitoring OR Insulin pump OR Automated insulin delivery OR Multiple daily injections OR Artificial pancreas OR Bionic pancreas OR Closed-loop OR Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) NOT (Type 2 Diabetes)

### 4.3 Criterios de inclusión

Como criterios para la inclusión de la información en la revisión, se establecieron los siguientes:

- Solo artículos publicados en el intervalo temporal 2017-2021 (ambos valores extremos inclusive).
- Solo revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Solo documentación escrita en inglés.
- Solo estudios que incluyan población adulta.

### 4.4 Criterios de exclusión

Para la exclusión de información y perfeccionamiento de la búsqueda se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- No se incluyeron aquellos estudios cuyo título no encajara en la búsqueda.
- No se incluyeron aquellos artículos cuyo resumen no encajara en la búsqueda.
- No se incluyeron aquellos artículos que después de lectura completa no encajaran en la búsqueda.
- No se incluyeron estudios realizados exclusivamente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

## 4.5 Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tabla 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.

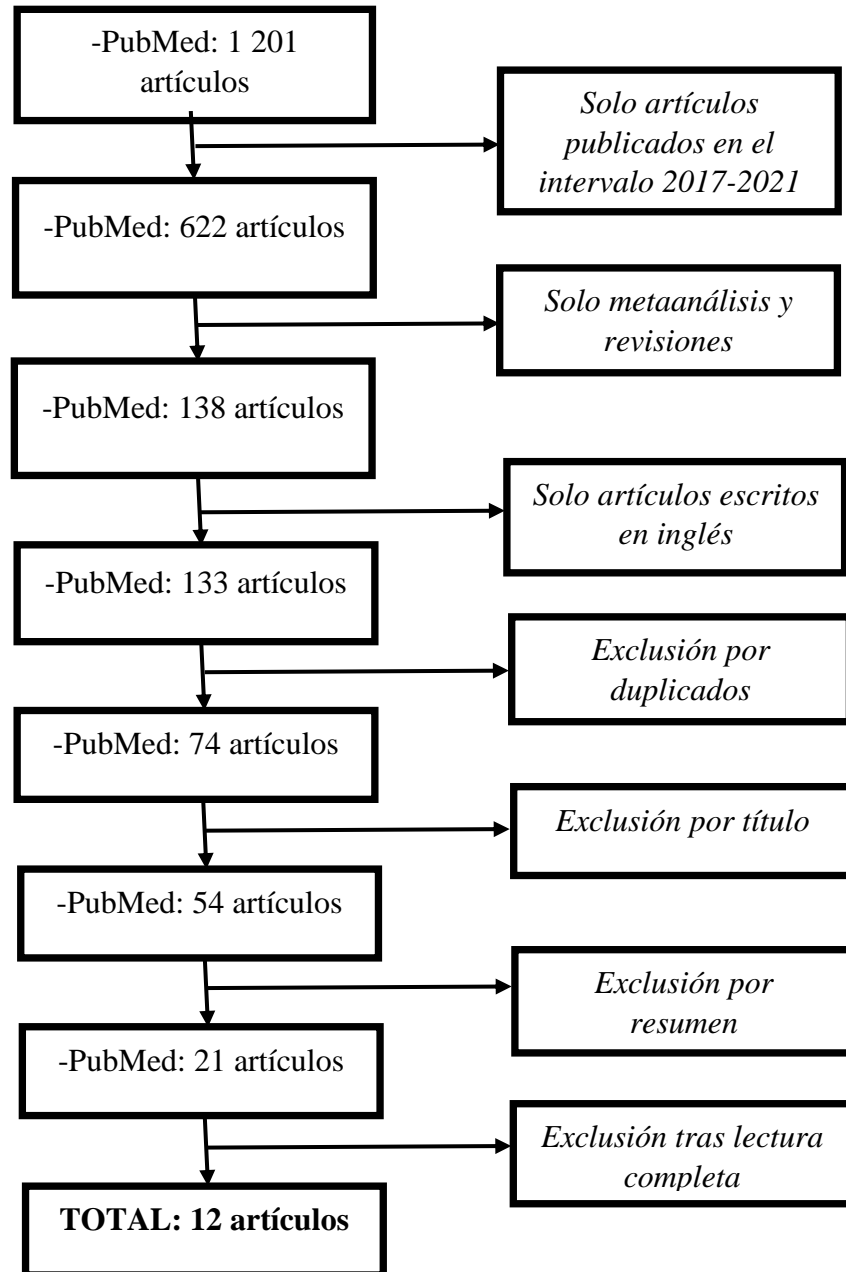


Tabla 2. Artículos seleccionados.

AUTORES	TÍTULO
Akturk et al. (2019)	Technological advances shaping diabetes care.
Allen et al. (2019)	Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas.
Beck et al. (2019)	Advances in technology for management of type 1 diabetes.
Condren et al. (2019)	Technology for Augmenting Type 1 Diabetes Mellitus Management.
Dovc et al. (2019)	Evolution of Diabetes Technology.
Majeed et al. (2018)	Closed loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects.
Martin et al. (2019)	Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First: Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump?
Prahalad et al. (2018)	Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes.
Sherwood et al. (2020)	New and Emerging Technologies in Type 1 Diabetes.
Tauschmann et al. (2018)	Technology in the management of type 1 diabetes mellitus: current status and future prospects.
Wunna et al. (2020)	Advances in the management of diabetes: new devices for type 1 diabetes.
Zimmerman et al. (2019)	Advances in Type 1 Diabetes Technology Over the Last Decade.

## 5. Resultados

La DM1 es una enfermedad crónica que requiere un estricto control para su manejo. A continuación, se exponen las herramientas que hoy en día -y en un futuro- facilitan la realidad de los pacientes, mejorando así sus perspectivas y calidad de vida.

### 5.1 Métodos de medición de la glucosa

La primera herramienta que se desarrolló para la monitorización domiciliaria fue la prueba clásica de Benedict (test de orina), a mediados del siglo XX. Esta solo detectaba la glucosa cuando sus valores superaban el umbral de filtración glomerular para esta sustancia.

El desarrollo tecnológico desde esos inicios ha sido exponencial, lanzando al mercado los glucómetros capilares en el año 1971 y posteriormente los primeros medidores continuos de glucosa en 1999. Estos avances han construido el camino a la realidad actual, con la posibilidad de una medición de valores en tiempo real y la reducción de las complicaciones de la enfermedad a corto y largo plazo.

#### 5.1.1 Medición capilar de glucosa

El uso de la monitorización con sangre capilar (SMBG) ha constituido el *gold standard* desde la publicación del DCCT en 1993. Este sistema se compone del uso de una lanceta para conseguir una muestra sanguínea dactilar; una tira enzimática (glucosa oxidada o glucosa deshidrogenasa, usualmente) que produce una reacción electroquímica y un glucómetro donde se traduce el resultado a una lectura de nivel glucémico (4). Los estudios realizados confirmaron que las mediciones realizadas múltiples veces al día (de 6 a 10 veces de manera estándar) suponen una reducción de los valores de la HbA1c. Algunas barreras existentes para conseguir un número adecuado de mediciones son: la incomodidad de los múltiples pinchazos, una técnica inadecuada para adquirir la muestra y el estigma social que supone la medición en público (4).

Este tipo de medidores han sido mejorados con el paso de los años, reduciendo su tamaño y añadiendo tecnología bluetooth que permite compartir los datos recogidos con otros dispositivos. Algunos de estos también incorporan otras funcionalidades, como una calculadora de bolo de insulina o la posibilidad de transferir los datos a los profesionales clínicos (2). La elección del tipo de glucómetro a usar (sencillo o avanzado) ha de adaptarse a las características y necesidades del usuario. Aunque estos aparatos deben cumplir unos requisitos mínimos de precisión regulados, se calcula que dependiendo del dispositivo se puede encontrar una diferencia absoluta relativa media (MARD) del 5% al 10% al comparar con mediciones de referencia (5).

A pesar de que el uso de la SMBG supuso una herramienta fundamental para facilitar el control de su tratamiento, presenta el inconveniente de que solo permite conocer valores glucémicos puntuales en el tiempo. No da información sobre la tendencia de los valores de

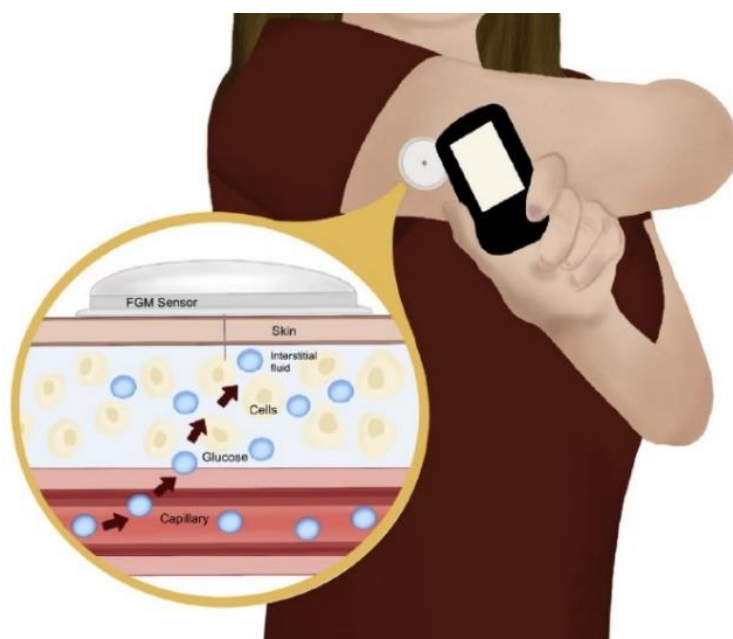
glucosa o la dirección de cambio de estos, dando lugar a que los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia puedan pasar desapercibidos y sin corrección (1)(2)(6).

### 5.1.2 Medición con sensores

El primer sensor de glucosa en tiempo real fue GlucoWatch™, comercializado en 1999 y aprobado para diabéticos tipo 1 con un uso de 12h (3). Posteriormente se publicó un ensayo clínico aleatorizado (RCT) pionero en 2006, convirtiendo esta tecnología en una posibilidad de reemplazo de la tradicional SMBG. Hasta 2017, los CGM solo podían ser utilizados en coadyuvancia con la medición capilar, teniendo que utilizar esta última para cualquier tipo de decisión respecto al tratamiento. En ese año fue publicado el estudio REPLACE-BG, que demostró que el uso de los medidores continuos era seguro y fiable para la toma de decisiones respecto a las unidades de insulina a inyectar con las ingestas (5). Desde ese momento se han desarrollado múltiples y mejorados modelos, destacando las casas Medtronic™, Abbot™ y Dexcom™ como las más prolíferas en este ámbito.

La mayor parte de los medidores continuos de glucosa (CGM) actuales están formados por los componentes explicados en la *Ilustración 1* (7): un sensor elaborado con un filamento que se inserta en el tejido subcutáneo (donde se encuentra el líquido intersticial); un transmisor adherido al mismo y un receptor. El sensor más utilizado hoy en día es el electroquímico -en concreto la enzima glucosa oxidasa (GOx)- ya que es el que ha demostrado más sensibilidad y precisión (8). La GOx actúa junto con un cofactor facilitando la transferencia de electrones y la producción de peróxido de hidrógeno, siendo este último producto lo que detecta y cuantifica el sensor. Las mediciones suelen hacerse en intervalos de 1-5min, y estas son enviadas por el transmisor y/o almacenadas cada 5-15min (2).

*Ilustración 1. Dinámica de los sensores de glucosa explicada a través del modelo FreeStyle Libre™. Modificado de Eshen Ang et al. (2019)*

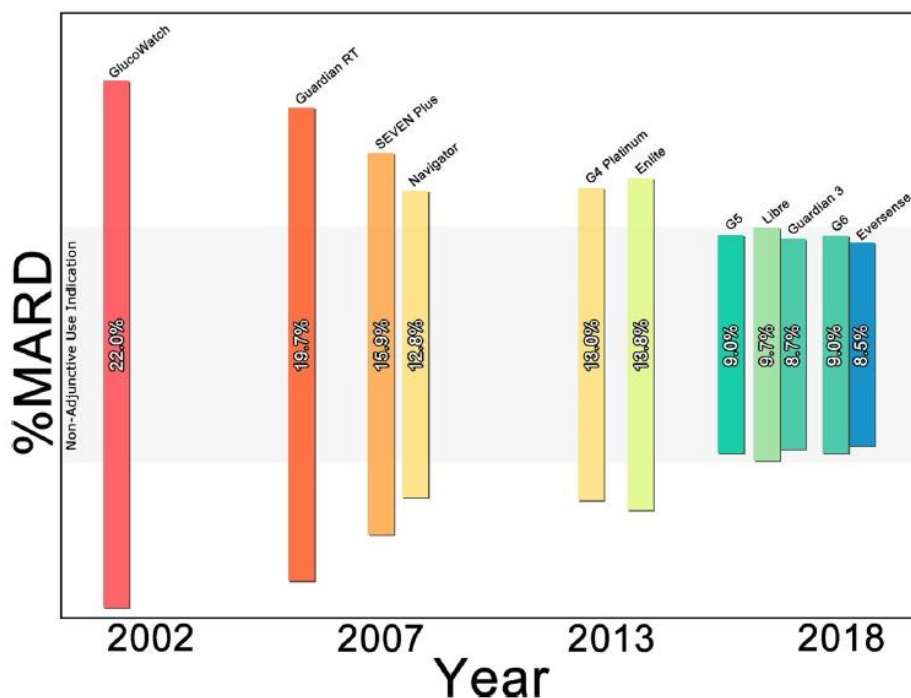


Cabe destacar que estos sistemas miden los niveles de glucosa en el compartimento intersticial, los cuales difieren ligeramente de los valores de la glucosa capilar. Esto se debe a un “tiempo de retraso” que existe entre las variaciones de la glucosa en sangre respecto al líquido intersticial. Este lapso suele ser una de una media de 6.8min, llegando a los 10min en algunos casos (8). Dicho valor puede aumentar considerablemente cuando los niveles glucémicos varían rápidamente, como puede ser durante el ejercicio o tras la ingesta de un hidrato de carbono de rápida absorción. Ante duda de los resultados dados por el receptor o sintomatología hipoglucémica, se recomienda a los pacientes hacer una comprobación mediante SMBG (9).

Estos sensores emitirán alarmas cuando la tendencia glucémica se desvíe del rango óptimo (70-180 mg/dl), bien sean de índole hiperglucémica o hipoglucémica. Los valores límite de estos avisos pueden ser dispuestos por los usuarios, permitiendo actuar ante estas incursiones y corregirlas en la medida de lo posible. Esta tecnología permite compartir la información recogida con los profesionales clínicos, mejorando así la asistencia sanitaria a los pacientes.

La precisión de los CGM se mide a través de la diferencia relativa de la media absoluta (MARD). Esta calcula la diferencia entre los datos aportados por el sensor en cuestión y los del método de referencia, expresando el resultado en forma de porcentaje. El primer sensor lanzado al mercado en 1999 por Medtronic tenía una MARD de 19.7%, indicando así importantes diferencias entre el CGM y las mediciones más exactas del momento (10). Estas variaciones han ido disminuyendo con el desarrollo tecnológico, presentando algunos de los CGM de última generación un MARD menor del 10%, cifra que se consensuó como objetivo para considerar segura la toma de decisiones terapéuticas respecto a la dosificación de insulina sin el uso de otro tipo de mediciones (por ej. SMBG) (11).

Ilustración 2. Evolución de la MARD a través de los diferentes modelos. Extraído y modificado de Martin et al. (2019)



### 5.1.2.1 Parámetros de los monitores continuos de glucosa

Con el progresivo incremento del uso de estas nuevas tecnologías, surgió la necesidad de crear un acuerdo común sobre los valores glucémicos objetivo en el seguimiento con CMG. Los grupos de consenso concluyeron una serie de parámetros básicos para la elaboración de los informes (5):

- Número de días de uso del CGM sobre los que se realiza el informe.
- Proporción del tiempo en la que es usada el CGM durante el tiempo cubierto por el informe.
- Concentración media de glucosa.
- Coeficiente de variación y desviación típica.
- Tiempo en el que la concentración sanguínea de glucosa se encuentra en los siguientes rangos:
  - o <54 mg/dl (<3.0 mmol/L)
  - o 54-69 mg/dl (3.0-3.8 mmol/L)
  - o 70-180 mg/dl (3.9-10 mmol/L)
  - o 181-250 mg/dl (10.1-13.9 mmol/L)
  - o >250 mg/dl (>13.9 mmol/L)
- Indicador de manejo de glucosa: Este se calcula a partir de la concentración media de glucosa como una estimación de la hemoglobina glicosilada que se espera para esa determinada media. Las dos fórmulas posibles para su cálculo son:
  - o Indicador de manejo de glucosa (%) =  $3.31 + 0.02392 \times$  (glucosa media en mg/dl)
  - o Indicador de manejo de glucosa (mmol/mol) =  $12.71 + 4.70578 \times$  glucosa media en mmol/L)

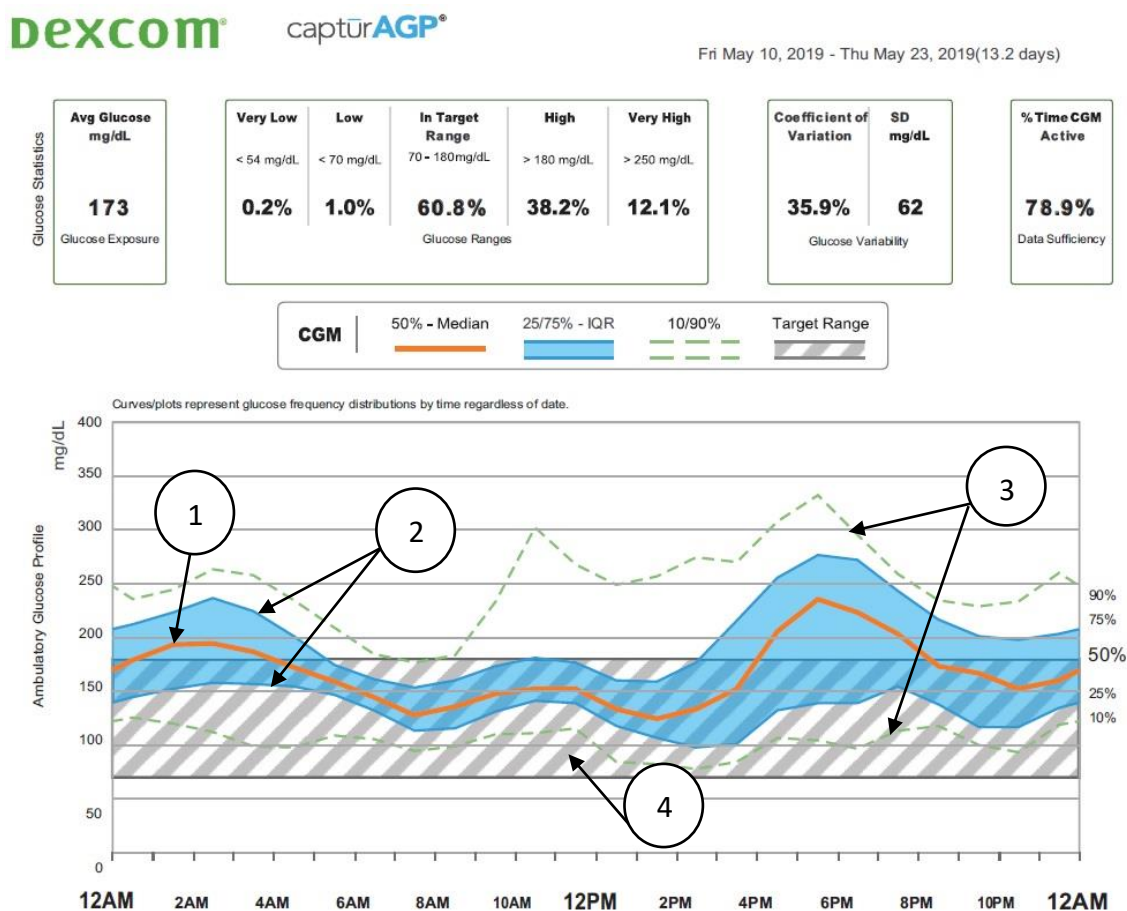
Los tiempos explicados en el penúltimo punto cobran gran importancia en el control de la enfermedad, estableciéndose unos porcentajes de tiempo objetivo para cada uno, como podemos ver expuesto en la *Tabla 3* (12):

*Tabla 3. Recomendaciones en la monitorización continua de glucosa para pacientes con DM1 con el objetivo de alcanzar una HbA1c del 7%. Tabla extraída y modificada de Sherwood et al. (2020)*

	Objetivo glucémico (mg/dl)	% de las lecturas del CGM
Tiempo por debajo del rango (TBR)	<54	<1%
	<70	<5%
Tiempo en rango (TIR)	70-180	>70%
Tiempo por encima del rango (TAR)	>180	<25%
	>250	<5%

Toda esta información puede ser visualizada por los usuarios de estos dispositivos en la pantalla del receptor en formatos similares al representado en la *Ilustración 2* (13). Mediante esta interfaz, pueden ver su tendencia glucémica a lo largo del día, así como todos los parámetros anteriormente mencionados.

*Ilustración 3. Perfil ambulatorio de glucosa del sistema de medición continua de glucosa de Dexcom™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019)*



En la parte inferior de la anterior imagen se encuentra el perfil ambulatorio de glucosa. Este se presenta a través de una gráfica donde el eje de abscisas son las horas del día y el eje de ordenadas son los valores glucémicos, señalando los siguientes indicadores;

1. Mediana de la glucemia o percentil 50: esta línea representa la tendencia glucémica a lo largo del día.
2. Rango intercuartílico: se trata de la franja existente entre el percentil 25 y el percentil 75, abarcando así el 50% de los valores de glucosa.
3. Percentiles 10 y 90: estas curvas exteriores señalizan las excursiones glucémicas.
4. Rango objetivo: intervalo de valores glucémicos óptimo para el control de la patología, cuyos límites son de 70 mg/dl el inferior y 180 mg/dl el superior.

### 5.1.2.2 Sensores continuos de glucosa (CGM)

Los CGM son aquellos que aportan los niveles de glucosa en tiempo real de forma continua (aproximadamente cada 5 min). El uso de esta tecnología ha aumentado significativamente en los países occidentales, especialmente en los pacientes con DM1 (3), dando lugar al desarrollo de múltiples modelos, de los cuales se exponen a continuación los más relevantes de la actualidad.

#### 5.1.2.2.1 *Dexcom™*

La compañía Dexcom™ está centrada en la producción y comercialización de tecnología CGM para pacientes diabéticos desde 2006. En 2012 se lanza al mercado el Dexcom G4™, sensor implantable en el tejido celular subcutáneo a través de un filamento con un transmisor unido al mismo que funciona mediante radiofrecuencia, además de un receptor para la lectura de los datos (8).

Posteriormente en el año 2015 sale al mercado el **Dexcom G5™**, el cual ya incluye tecnología bluetooth, siendo el primer modelo de la marca que permite transmitir valores glucémicos a un *smartphone* (8). Este último sensor tiene la capacidad de almacenar datos durante 3 horas, debe ser calibrado 2 veces al día mediante SMBG, dispone de una duración de 7 días y un gap para el inicio de transmisión de datos de 2h (14).

El modelo más avanzado es el **Dexcom G6™**, que ve la luz en marzo de 2018. Está permitido su uso para pacientes con una edad mayor o igual a 2 años (15). Destacan como novedades que es calibrado en fábrica y tiene un aumento en su tiempo de uso, llegando a 10 días. Este es uno de los sensores aprobados para uso en la toma de decisiones clínicas sin la coadyuvancia de otros métodos, con un MARD del 9% (15). Dispone de alarmas de hipo e hiperglucemia y permite compartir los datos con más de un *smartphone* (3). El Dexcom G6™ es resistente al agua hasta una profundidad de 8 metros durante un máximo de 24 horas y su uso es compatible con la toma de paracetamol, el cual interferiría con la lectura de los modelos anteriores (14).

Ilustración 4. Modelo Dexcom G6™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019)



#### 5.1.2.2.2 *Medtronic™*

El sistema más reciente de esta casa es el **Medtronic Guardian Sensor 3™** (2017). Este requiere calibraciones con SBGM al menos dos veces al día, aunque se recomiendan entre tres y cuatro para una mayor precisión; dispone de una MARD de 9.1% y está aprobado para una duración de 7 días (10). El sensor envía los datos registrados vía *bluetooth* a la aplicación de teléfono móvil Medtronic Connect™ y/o a la bomba de insulina de Medtronic si el usuario está usando un sistema combinado. Dispone de alarmas de alerta ante eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos con una antelación de hasta 60 min y sus mediciones deben ser combinadas con el uso de SMBG a la hora de calcular las dosis de insulina necesarias en cada momento.(15)

Este sensor se utiliza en conjunción con las bomba de insulina Mectronic 630G™ (suspensión por glucosa baja) y con la Medtronic 670G™ (sistema híbrido de lazo cerrado) (8), siendo esto explicado posteriormente.

*Ilustración 5. Modelo Medtronic Guardian G3™. Ilustración extraída y modificada de Wunna et al. (2020)*



#### 5.1.2.2.3 *Senseonics™*

El modelo **Senseonics Eversense™** está disponible desde 2018 y es el único CGM implantable aprobado en la actualidad (14). Este sistema está compuesto por un sensor implantable en la región superior del brazo, un transmisor recargable y retirable situado externamente en el mismo lugar que el primero y una aplicación para *smartphone*. El transmisor activa al sensor, en el que parpadea una fuente de luz LED que excita el recubrimiento de polímero fluorescente en el exterior del sensor. La glucosa en el líquido intersticial se une reversiblemente al recubrimiento y altera la cantidad de luz emitida por el recubrimiento de polímero. La cantidad de luz emitida es proporcional a la concentración de glucosa intersticial y se mide mediante fotodetectores dentro del sensor (8).

Entre las principales características del Eversense™ destaca su capacidad para emitir alarmas a través de su transmisor en forma de vibración cuando se detectan hipoglucemias o hiperglucemias (15). El sensor es implantado y retirado por profesionales sanitarios de forma ambulatoria, y su uso está aprobado para una duración de 3 meses en Estados Unidos y de 6 meses en la Unión Europea (5). Este sistema tiene un periodo de adaptación de 24 horas y durante las siguientes 12 horas se precisan múltiples calibraciones con mediciones de glucemia en sangre capilar. Una vez pasado este intervalo, se necesitan mínimo dos calibraciones diarias.

El transmisor debe cargarse durante aproximadamente 15 min al día y es sumergible a partir del quinto día de uso hasta 1 metro de profundidad. (8)

El estudio PRECISE realizado en pacientes de varios países europeos reveló una MARD de 11.1% para su uso durante 180 días, mientras que el PRECISE II, realizado en EEUU dio como un resultado un MARD de 8.8% para una duración de 60 días (3). Su uso para toma de decisiones clínicas sin uso coadyuvante de otros métodos está aprobado en Estados Unidos, no así en la Unión Europea (15).

*Ilustración 6. Modelo Senseonics Eversence™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019)*



### 5.1.2.3 Sensores *flash* de glucosa (FGM)

Una variante de este sistema es la medición *flash* de glucosa (FGM), en la que los datos son almacenados por el dispositivo pero solo son mostrados en el receptor a demanda, acercando este al sensor.

El modelo predominante en este ámbito es el **FreeStyle Libre Flash™** (*Ilustración 4*), de la casa Abbott™, que salió a la venta por primera vez en 2014 (8). Este FGM presenta como principales ventajas el venir calibrado de fábrica (sin necesidad de hacer comprobaciones con mediciones de sangre capilar) y lo económico de su precio, contrastando con otros CGM de más difícil acceso para algunos grupos con menores recursos económicos (12). Se recomienda la comprobación con una medición SMBG ante síntomas de hipoglucemia no coincidentes con los valores del sensor o ante valores <70 mg/dl (14). Presenta un MARD de aproximadamente un 11% y está aprobado su uso para la toma de decisiones de tratamiento sin el uso coadyuvante de otras mediciones. El FreeStyle™ tiene un tiempo de desfase temporal entre glicemia capilar e intersticial de 10-15 min (14) y puede ser sumergido en el agua durante un tiempo máximo de 30min.

El sensor se inserta a través de su filamento en la parte súpero-posterior del brazo y tiene capacidad para almacenar datos durante 8 horas, pudiendo perderse estos si no se realiza ninguna lectura en ese periodo (8). Una vez se acerca el receptor a 1-4 cm al sensor, en la pantalla de este primero se muestra el valor de la glucosa y una flecha que indica la tendencia glucémica, así como los valores de las últimas 8 horas (8). El receptor puede recopilar

información durante 90 días. Su uso está aprobado para una duración de 14 días y un intervalo de 1 hora para el inicio de la transmisión de lecturas desde el momento de su inserción (3). En el año 2016 Abbott™ estrena una aplicación móvil, LibreLinkUp™, que permite usar un smartphone como receptor utilizando tecnología NFC y paliar así la necesidad de transportar el lector convencional (14). Así mismo, esta permite compartir las mediciones con familiares y/o cuidadores. Posteriormente, en 2017 se lanza la plataforma de gestión LibreView™, a través de la cual los profesionales sanitarios pueden acceder a los datos del paciente, así como a múltiples informes que son generados a partir de los mismos (15).

A finales del año 2019 se presenta en Europa el **FreeStyle Libre 2™**, un modelo mejorado que revoluciona el mercado al incluir alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia dispensadas a través de tecnología Bluetooth en tiempo real, así como por la reducción de su tamaño (15). Su MARD se reduce aproximadamente al 9.7% y el tiempo de desfase a 5.2 minutos (10).

*Ilustración 7. Modelo FreeStyle Libre Flash™. Ilustración extraída y modificada de Mian et al. (2019)*



#### 5.1.2.4 Beneficios respecto al sistema SMBG

Estudios recientes que comparan el uso de la CGM con la SMBG han demostrado una asociación entre el uso de la medición continua de glucosa y la mejora de la variabilidad glucémica medida con el coeficiente de variación (CV) y con la reducción del tiempo pasado en glucemias <70 mg/dl respecto al sistema alternativo (16). No en todos los casos se relaciona con una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c, lo cual puede ser explicado por una HbA1c basal baja al inicio del estudio; la reducción de las hipoglucemias y la reducción de la variabilidad glucémica no reflejadas en la hemoglobina glicosilada media (11).

El estudio GOLD incluye 161 participantes con DM1 en terapia sustitutiva con insulina de MDI (múltiples inyecciones al día de insulina) y una Hb1Ac basal de 8.6% en un ensayo aleatorizado cruzado usando de inicio CGM o SMBG indistintamente (10). Los periodos de tratamiento son de 26 semanas cada uno con periodos de lavado de 17 semanas entre cada asignación. El uso de CGM es asociado con una reducción significativa de HbA1c de -0.4% ( $P<0.001$ ), así como del tiempo en valores glucémicos de <70 mg/dl durante el día de un -3% en comparación con el SMBG ( $P<0.001$ ) (11).

Otro estudio relevante es el DIAMOND, en el que se demuestra una asociación del uso de CGM con la mejora de la calidad de vida de los pacientes paliando las cargas física y emocional que supone la patología, concluyendo así mismo que una adecuada educación en el uso de esta tecnología en conjunto con el planteamiento de unos objetivos realistas es fundamental para la optimización de estos beneficios. (17)

La población en la que supone especialmente efectiva la implementación de estos dispositivos es en aquellos individuos con hipoglucemias inadvertidas (18)(19). Estudios como el IN CONTROL donde se incluyen pacientes de estas características que usan CGM muestran una reducción del tiempo pasado con valores de glucosa <70mg/dl del (40%) respecto al control tradicional con SMBG (46.3%), siendo la diferencia de un -6.7%. (20)

## **5.2 Métodos de administración de insulina**

El tratamiento sustitutivo con insulina es el pilar fundamental del control de la DM1 desde su descubrimiento en 1921, usándose en la actualidad insulinas sintéticas. Desde las jeringuillas reutilizables, pasando por las plumas recargable y las plumas inteligentes hasta las bombas y sistemas de infusión de insulina, el método de administración de esta hormona se ha transformado radicalmente desde sus inicios hasta la actualidad.

### **5.2.1 Múltiples inyecciones de insulina (MDI): Plumas inteligentes**

La administración de insulina con múltiples inyecciones al día (MDI) constituye la modalidad más común de tratamiento. El régimen recomendado en el manejo actual de la DM1 es una combinación de insulina basal (larga acción, en una o dos aplicaciones diarias) e insulina ultra rápida (rápida acción, administración con las comidas principales del día y cuando es necesaria la corrección de una hiperglucemia) inyectadas en el tejido celular subcutáneo (4). Desde 1981 esto se acostumbra a realizar con plumas de insulina, las cuales contienen cartuchos de insulina e incorporan agujas finas recambiables, disponiendo de un botón de inyección para facilitar el procedimiento (1).

Las denominadas plumas inteligentes o *smart pens* ofrecen la posibilidad de conectarse vía bluetooth a aplicaciones de *smartphone* y posteriormente estas a la nube para almacenar datos sobre las dosis de insulina y sus tiempos de aplicación, así como una calculadora de bolos y la posibilidad de compartir los datos registrados (5). La primera de este tipo en salir al mercado es InPen™ (Companion Medical™) en Estados Unidos en 2017, siendo similares a esta NovoPen 6™ y NovoPen Echo Plus™ (Novo Nordisk™) aprobados en la Unión Europea. Cabe destacar también el modelo español Insulclock™ (Insulcloud™), que es acoplable a siete modelos diferentes de plumas convencionales (2). Esta tecnología es especialmente importante en poblaciones con dificultad para recordar las dosificaciones de insulina (ancianos, niños, deterioro cognitivo etc.) así como en aquellos con una limitada capacidad para gestionar la información y tomar decisiones terapéuticas (21)(22).

*Ilustración 8. Modelo InPen™. Ilustración extraída y modificada de Heinemann et al. (2021)*



### 5.2.2 Sistema de infusión continua de insulina subcutánea (CSII): Bomba de insulina

La primera bomba de insulina data de finales de la década de los 60 del siglo pasado, diseñada por el Dr. Arnold Kadish, siendo del tamaño de una mochila y muy compleja para su uso diario (8). A pesar de esto el primer modelo comercial no ve la luz hasta mediados de 1980, producida por la casa Medtronic, tardando otros 20 años en estar ampliamente disponibles en gran parte del mundo (15) y presentando constantes avances en las últimas décadas. En la actualidad se calcula que un 40-60% de los pacientes con DM1 de países occidentales utilizan esta tecnología para la administración del tratamiento sustitutivo con insulina (1).

Las bombas de insulina (también llamadas CSII, infusión continua de insulina subcutánea) son sistemas compactos que administran de forma continua pequeños bolos de insulina intentando replicar la acción de las células  $\beta$  pancreáticas, así como bolos extras con cada comida o cuando se necesita una corrección de los niveles glucémicos (8). Estos aparatos se componen de una cánula insertada en el tejido celular subcutáneo a través de una aguja de pequeñas dimensiones y adherida a la piel, así como de una bomba recargable donde se encuentra el reservorio de insulina con una capacidad de 175 a 300 unidades, pudiendo ser programada por el usuario (23).

En la actualidad existen tres tipos de bombas de insulina según su formato: aquellas que están conectadas a través de un tubo con el punto de infusión (por ej.: MiniMed 670G™ o Tandem t:Slim X2™); las bombas parche (por ej.; Omnipod™) en las que esta está directamente adherida a la piel y las bombas implantables (MiniMed Implantable Intra-peritoneal Pump™), las cuales se ubican en el interior del cuerpo y liberan insulina en la cavidad peritoneal. Mientras que los dos primeros tipos están consolidados en el mercado, el tercero solo se utiliza en un número limitado de centros especializados en Europa (10).

*Ilustración 9. Modelo OmniPod DASH System™. Ilustración extraída y modificada de Zimmerman et al. (2019).*



Estos sistemas permiten múltiples ajustes en la administración de insulina según el momento del día y el perfil; la programación de la ratio de carbohidratos/insulina y del factor de sensibilidad a la insulina (FSI) o factor de corrección y la disposición de un nivel de glucosa objetivo (8). Adicionalmente se puede incluir en algunos modelos el tiempo de acción de la insulina, permitiendo que la bomba calcule la actividad de la insulina en el organismo en un momento puntual y el ajuste de dosis posteriores según esta información.

La mayor parte de las CSII se pueden usar de manera tradicional con la introducción manual por parte del paciente de las unidades a administrar, pero los aparatos más modernos pueden integrar estos con los registros de glucosa y facilitar así los ajustes de tratamiento, dando lugar a una tecnología en expansión que busca como objetivo la automatización del tratamiento (5).

#### 5.2.2.1 Comparación de CSII respecto a MDI

La efectividad de la terapia con bomba de insulina en comparación con la MDI ha estado en debate durante años, ya que gran parte de los estudios realizados al respecto se encuentran sesgados (duración breve, uso de tecnología obsoleta...)(5). La principal ventaja que ofrece la CSII es la habilidad para imitar de forma más certera la producción fisiológica de insulina que otros sistemas existentes (4). La mayor evidencia al respecto de este tópico se encuentra en una metaregresión del valor medio de diferencia de HbA1c y de tiempo pasado en hipoglucemia en ambas opciones terapéuticas, donde se concluye que el uso de CSII se relaciona con la disminución de la HbA1c (0.3-0.6%) especialmente en aquellos que ya partían con un valor elevado de este parámetro (24)(25)(5)(26). En este estudio también se observa una disminución en el número de episodios de hipoglucemia severa particularmente en usuarios con historia de múltiples y severos fenómenos de este tipo (5)(24). Estudios observacionales del uso de bombas de insulina durante largos periodos de tiempo han demostrado que los efectos anteriormente relatados se continúan acentuando por lo menos hasta años después de iniciar este tipo de terapia (5)(1). Además de lo explicado, la mejora de la satisfacción y de la calidad de vida gracias a la reducción de inyecciones diarias referida por los pacientes tratados con CSII en contraposición con aquellos que usan MDI (5).

Se ha hecho notable una disminución de la incidencia de cetoacidosis diabética (8)(2)(24) y de neuropatía y retinopatía diabética (4), así como una bajada de todas las causas de mortalidad debidas a eventos cardiovasculares en comparación con MDI (2).

A pesar del crucial avance que supone la aplicación de las bombas de insulina en el manejo de la DM1, estas no están exentas de limitaciones como el coste económico más elevado que el de la terapia MDI; reacciones cutáneas en el lugar de inserción del catéter; posibles fallos del dispositivo y el requerimiento de monitorización intensiva de la glucosa en sangre (4).

### 5.2.3 Insulina inhalada

Afrezza™ (casa comercial Technosphere™) es una insulina inhalada ultra rápida que está aprobada para el uso en adultos por la FDA desde 2014, siendo actualmente la única de este tipo en el mercado. A través de la inhalación, estas partículas son disueltas en el alveolo y pasan a la circulación sistémica (15). Afrezza™ alcanza su punto máximo de acción a los 53 minutos, tiene una duración menor que la fórmula subcutánea y ha demostrado menos episodios de hiperglucemia e hipoglucemia postprandial. Este producto está disponible en dosis fijas de 4, 8 o 12 unidades, pudiendo dar lugar a conflicto en algunos usuarios por la imposibilidad de un mayor ajuste. Este formato solo puede ser usado para bolos con las principales comidas, por lo que se sigue necesitando la inyección de insulina basal subcutánea (27).

Afrezza™ está contraindicada en pacientes asmáticos o con una enfermedad pulmonar crónica, ya que se relaciona con broncoespasmo, necesitando por esto una monitorización periódica de función pulmonar en aquellos pacientes que la utilicen. Otra limitación reseñable es la falta de una equivalencia de las dosis con la insulina inyectable. Por todas estas razones, su uso en la Unión Europea es muy limitado. (15)(27)

*Ilustración 10. Modelo Afrezza™ de insulina inhalada. Imagen extraída y modificada de Nuffer et al. (2014)*



### 5.3 Sistemas integrados de administración de insulina (SAP)

El primer modelo de suspensión automática de insulina según glucemia sanguínea aparece a finales de la década de los años 70 del siglo XX, dando paso al primer sistema SAP (sistema integrado de administración de insulina) comercial, Biostator™ (Miles Laboratories™). Este sistema fue poco utilizado dado el tamaño del aparato, la simplicidad del algoritmo, la necesidad de un acceso intravenoso y el mayor desperdicio de sangre (2).

El concepto del *closed loop* o lazo cerrado resurgió aproximadamente hace 15 años impulsado por clínicos especializados en esta patología. La finalidad de este proyecto era conseguir la interconexión de la CGM y la CSII, logrando así la automatización del tratamiento. En 2006 se lanza el JDRF Artificial Pancreas Project (APP) con el objetivo de acelerar el proceso en pos del páncreas artificial, naciendo así el Artificial Pancreas Consortium, una guía de 6 pasos de modernización para conseguir cerrar el lazo (2):

1. Suspensión por hipoglucemia.
2. Suspensión por predicción de hipoglucemia.
3. Sistema híbrido de lazo cerrado.
4. Sistema de lazo cerrado totalmente automatizado.
5. Sistema de lazo cerrado multihormonal totalmente automatizado.

#### 5.3.1 Suspensión de insulina por hipoglucemia

La primera aproximación a la tecnología de la administración automática de insulina son los LGS (low-glucose suspend), dispositivos que suspenden la infusión de insulina cuando la glucemia alcanza un valor preseleccionado, reduciendo así el tiempo en hipoglucemia (5).

El modelo pionero con estas características fue Medtronic Paradigm Veo™, lanzado al mercado en 2009 por la compañía Medtronic™. Se comercializó en Estados Unidos como **MiniMed 530G™**, siendo rápidamente sustituido por el sistema mejorado **MiniMed 630G™**. Este dispositivo es capaz de suspender la administración de insulina durante un periodo de hasta 2 horas cuando los valores del sensor de glucosa alcanzan un límite predeterminado (2)(4)(1).

Múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos han demostrado que LGS es efectiva y segura para disminuir la duración y la frecuencia de los eventos hipoglucémicos incluso en aquellos pacientes con hipoglucemias desapercibidas (28)(29) sin aumentar la HbA1c (3). Así mismo, se ha visto que la LGS minimiza también el riesgo de severa y moderada hipoglucemia en aquellos con mayor riesgo (1).

### 5.3.2 Suspensión de insulina por predicción de hipoglucemia

Las bombas con suspensión por predicción de glucemia baja (PLGS) se desarrollaron en un intento de prevenir las excursiones hipoglucémicas, cesando la administración de insulina cuando se predice que el valor del sensor de glucosa llegue o rebase el valor predeterminado de glucemia baja y retomando automáticamente la infusión de insulina basal una vez recuperado el evento (2)(5).

**MiniMed 640G™** (Medtronic™) salió a la venta en 2015 en Europa y Australia, presentando por primera vez los avances descritos. Otro modelo similar es **Tandem t:slim X2 Insulin Pump™** con tecnología Basal-IQ (Tandem Diabetes Care™, 2018), que se usa en conjunción con el Dexcom G6™. Este último pasó a ser la primera bomba con prestación de pantalla táctil, además de presentarse en el tamaño más reducido existente en el momento (14).

El uso de PLGS ha demostrado reducir la exposición a hipoglucemia y especialmente la duración y frecuencia de hipoglucemia nocturna (5). Además de esto, PLGS disminuye el riesgo de hipoglucemia severa en los usuarios con mayor predisposición a estas (4)(30). A pesar de estos logros, supuso en contraposición un ligero incremento de los niveles de glucosa y del tiempo transcurrido en hiperglucemia, sin aumentar el riesgo de hiperglucemia severa o cetoacidosis diabética (4)(2).

*Ilustración 11. Modelo Tandem t:slim X2™. Ilustración extraída y modificada de Zimmerman et al. (2019)*



### 5.3.3 Sistema híbrido de asa cerrada

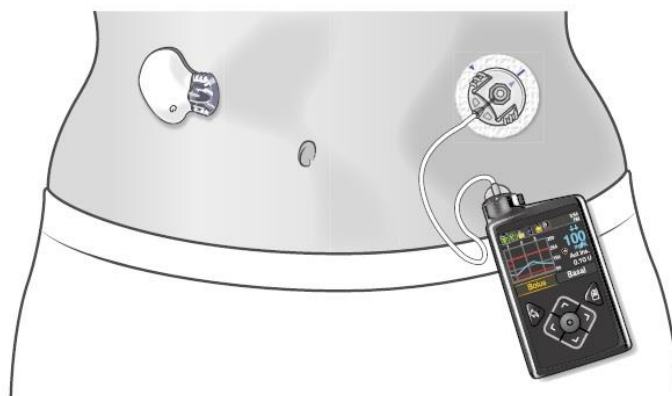
El sistema de administración automática de insulina (AID) se caracteriza por administrar esta hormona en respuesta a la medición de un CGM utilizando modelos algorítmicos instalados en un soporte informático (2). El paso previo a la total automatización del tratamiento es el llamado sistema híbrido de asa cerrada, en el cual se requiere que los usuarios programen de forma manual bolos preprandiales de insulina ultra rápida para las ingestas diarias (5)(12). Actualmente se utilizan cuatro tipos de algoritmos de control para el desarrollo de esta tecnología (8)(1):

1. Modelo de control predictivo: sistema que busca predecir valores glucémicos del futuro próximo y ajustar la administración de insulina en base a esto. Es el más utilizado.
2. Modelo derivado integral proporcional: responde a mediciones de glucosa en tiempo real.
3. Modelo de lógica difusa: determina la dosificación de la insulina en base a la información del CGM de manera semejante a la de un clínico experto.
4. Modelo bio-inspirado: utiliza un modelo matemático para determinar las dosis de insulina en base a como las células  $\beta$  pancreáticas actuarían en respuesta a la glucosa en el organismo.

**MiniMed 670G™** (casa Medtronic™, tecnología SmartGuard) fue el primer sistema híbrido, comercializado en EE. UU en 2016 (*Ilustración 12*, Lal et al. (31)) (3)(2). Este dispositivo se comunica con el CGM Enlite™ (Medtronic™), ofreciendo tres sistemas operativos diferentes: sistema manual; suspensión por hipoglucemia o sistema automático. Inicialmente la bomba debe ser utilizada de forma manual durante al menos 1 semana antes de poder pasar al modo automático. Este último permite al sistema cambiar automáticamente cada 5 minutos la insulina basal según los datos transmitidos por el CGM para alcanzar el objetivo de glucemia marcado en 120 mg/dl, pudiendo variarse este valor diana a 150 mg/dl durante un periodo de hasta 12 horas (recomendado 1 hora antes, durante y después del ejercicio)(3). Se recomienda calibrar el sistema 3-4 veces al día, siendo necesario como mínimo cada 12 horas. Se aconseja así mismo confirmar con SMBG las decisiones sobre la dosificación de la insulina para la ingesta de carbohidratos. La ratio de insulina/carbohidrato necesita ser ajustado durante los primeros 3 meses para más precisión y seguridad (3). En situaciones especiales como la toma de paracetamol el sistema debe ser pasado a modo manual ya que las lecturas del sensor no son fiables. Otros modelos disponibles posteriormente desarrollados son **Tandem X2 Insulin Pump con tecnología Control-IQ™**; Diabeloop™; Omnipod Horizon™ etc.

Múltiples estudios han demostrado beneficios una disminución de la HbA1c de 0.5% a 0.75% después de un uso durante 3 meses, además de incrementar el tiempo transcurrido en el rango objetivo de glucemia (5)(14).

*Ilustración 12. Modelo MiniMed 670G™. Ilustración extraída y modificada de Lal et al. (2019)*



### 5.3.4 Cerrar el lazo (closed-loop): Páncreas artificial

El objetivo final de este desarrollo tecnológico sería el lazo cerrado, closed-loop (CLS) o páncreas artificial, siendo este igual al sistema híbrido pero sin precisar ninguna intervención por parte del paciente para su funcionamiento (*Tabla 4*, Fabris et al. (32)) (33). La implementación exitosa de estos sistemas se ve limitada por la cinética actual de las insulinas subcutáneas y la variabilidad de los perfiles de absorción de los análogos de insulina ultra rápida disponibles en el mercado (4).

El uso de estos dispositivos en los ensayos realizados ha demostrado un incremento en el TIR y una disminución de los TBR y TAR en comparación con las modalidades clásicas de los grupos de control (34)(35), además de ser seguro para el tratamiento de la DM1 (36). Este tipo de CLS supondría la superación de múltiples limitaciones en el control de esta patología, tales como la dificultad para el conteo de carbohidratos y la mejora de la calidad de vida de los pacientes (33).

*Tabla 4. Diagrama del funcionamiento del closed-loop system. Diagrama extraído y modificado de Fabris et al. (2020)*



#### 5.3.4.1 Páncreas artificial monohormonal (insulina)

En gran parte de los primeros CLS desarrollados se planteó el modelo monohormonal utilizando únicamente insulina (4). Múltiples estudios han evaluado la eficacia y seguridad de estos dispositivos tanto en entornos controlados como en contextos similares a la vida real, mostrando una mejora significativa del tiempo pasado en rango objetivo, de la glucosa media y reducción de los tiempos fuera de rango en comparación con los grupos de control (37).

#### 5.3.4.2 Páncreas artificial bihormonal (insulina y glucagón)

El páncreas artificial bihormonal surge como un intento de imitar la fisiología pancreática de forma más precisa, mitigando así las hipoglucemias y mejorado los resultados postpandriales. El glucagón es la hormona más utilizada en estos sistemas dado que es producida por el páncreas como contra regulación previniendo las hipoglucemias al convertir el glucógeno hepático en glucosa (glucógenolisis).

Ensayos clínicos donde se comparó el uso de CLS bihormonal con alternativas más extendidas como SAP o CSII demostraron que esta nueva tecnología reduce de forma significativa la glucemia media y el tiempo pasado en hipoglucemia (38). Comparativas con CLS monohormonal y SAP concluyeron una mayor eficacia en los sistemas de lazo cerrado respecto a la alternativa (4).

A pesar de lo explicado, el uso del glucagón sigue estando limitado por sus efectos secundarios más frecuentes: náuseas, vómitos y cefalea. Su seguridad a largo plazo es desconocida, preocupando especialmente su impacto en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y en el sistema nervioso central (39). Las formulaciones existentes en la actualidad de esta hormona son inestables y se degradan rápidamente en solución acuosa, requiriendo un recambio diario para mantener su viabilidad, suponiendo un elevado coste y una limitación para su uso clínico (15).

#### 5.3.4.3 Páncreas artificial bihormonal (insulina y amilina)

La amilina es una hormona cosecretada por las células  $\beta$  pancreáticas junto con la insulina, siendo deficitaria en los pacientes con DM1. Esto produce un retraso en el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucosa (40). Los efectos de la pramlintida (análogo sintético de la amilina) han sido estudiados en pequeños ensayos clínicos, mostrando que su coadministración con la insulina reduce las excursiones de la glucemia postpandrial en comparación con el CLS monohormonal (4).

Los efectos secundarios conocidos de la amilina son los vómitos y las náuseas (41). Aún así, se necesitan ensayos clínicos de mayor índole para establecer una eficacia y tolerancia más fiable (40).

#### 5.3.4.4 Sistemas *do-it-yourself*

A pesar de la innovación tecnológica y el prometedor futuro de esta, factores como el lento desarrollo y comercialización de los dispositivos y el elevado precio de la mayoría de los mismos – entre otros – ha llevado a que una parte de la comunidad de pacientes diabéticos haya decidido impulsar el movimiento *#WeAreNotWaiting*. A través de este han diseñado sus propios sistemas de páncreas artificial *do-it-yourself* (DIYAPS) que integran un CGM, una bomba de insulina y tecnología smartphone para utilizar algoritmos compartidos de forma gratuita y lograr así un adecuado control glucémico y una mejora de la calidad de vida (2).

Algunos de los sistemas más conocidos son Open APS™ y Loop™ (3)(35), usados cada vez por un mayor número de personas en todo el mundo (2)(4). Estos han demostrado en estudios observacionales una mejora importante del TIR, TBR, niveles de HbA1c y calidad de vida (42). A pesar de esto, al ser el DIYAPS una alternativa no regulada, faltan estudios de calidad que permitan definir su eficacia y seguridad (15).

## 5.4 Tecnologías de la diabetes en poblaciones especiales

### 5.4.1 Embarazo

El embarazo en mujeres con DM1 está asociado con un incremento del riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales en comparación con la población general. Entre estas se encuentran la macrosomía fetal; las anomalías congénitas; el exitus fetal perinatal; parto pretérmino y preeclampsia (4). El control glucémico intensivo antes de la concepción y durante la gestación ha demostrado disminuir estos riesgos, siendo difícil lograrlo debido al cambio de los requerimientos de insulina en los diferentes trimestres y el riesgo de hipoglucemia (4).

El estudio CONCEPTT (Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial) demostró que el uso de CGM durante el embarazo se asocia a una mejora del control glucémico y de los resultados perinatales, lo cual está probablemente relacionado con la disminución de la exposición a la hiperglucemia materna (5)(10) (43). El seguimiento de los parámetros de control varía respecto al de la población general, encontrándose especificados en la *Tabla 5*. Otros dispositivos como bombas de insulina y sistemas SAPT han mostrado también ser beneficiosos en esta población, aunque se requiere más investigación al respecto (43).

*Tabla 5. Objetivos para seguimiento y control del uso de CGM en pacientes embarazadas. Tabla extraída y modificada de Dovic et al. (2019)*

	Objetivo glucémico (mg/dl)	% de las lecturas del CGM
Tiempo por debajo del rango (TBR)	<54	<1%
	<63	<4%
Tiempo en rango (TIR)	63-140	>70%
Tiempo por encima del rango (TAR)	>140	<25%

### 5.4.2 Ingreso hospitalario

La hiperglucemia mantenida durante el ingreso hospitalario está asociada con la prolongación de la estancia hospitalaria; aumento de la morbimortalidad e incremento de los costes sanitarios. En este entorno el control de la patología acostumbra a llevarse a cabo con MDI o una ratio variable de infusión de insulina intravenosa. Estudios relacionados con este fenómeno concluyen que el tratamiento de la hiperglucemia hospitalaria es subóptimo, poniendo a esta población en peligro, siendo necesario implementar nuevas tecnologías que ayuden a superar esta barrera. (4)

La American Diabetes Association advoca por permitir continuar con el uso de la bomba de insulina a aquellos pacientes ingresados que se mantengan física y mentalmente capaces, siendo necesario que los centros sanitarios creen protocolos y políticas claras a este respecto para permitir al usuario continuar con su tratamiento con CSII (44). Se requiere la realización de más ensayos clínicos para comprobar la eficacia y seguridad de la CGM y las bombas de insulina en este contexto, habiendo demostrado algunos estudios preliminares resultados beneficiosos (5).

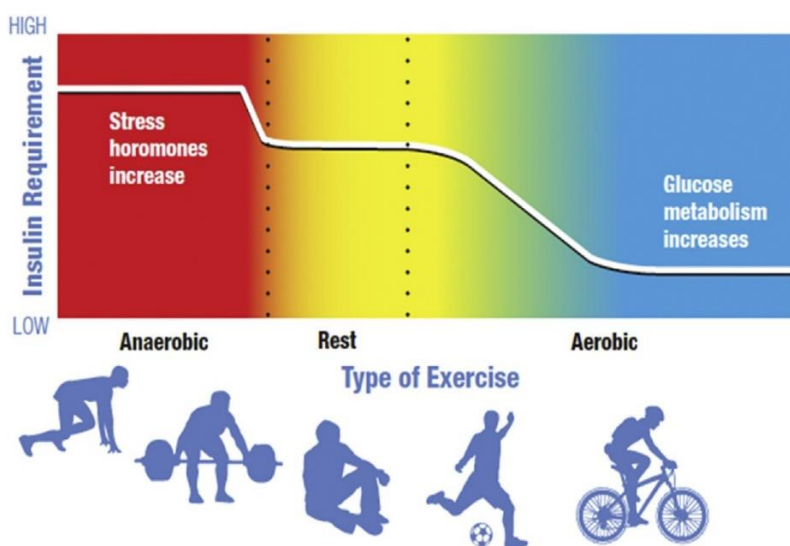
### 5.4.3 Ejercicio

La realización de ejercicio de forma regular es uno de los objetivos dentro del manejo de los pacientes con DM1 (45). A pesar de existir guías clínicas al respecto, el manejo de la glucemia durante la realización de actividad física es complejo debido a la interacción del uso de insulina exógena con la respuesta contrarreguladora y los cambios en la sensibilidad del organismo a la insulina (4). El ejercicio aeróbico se asocia con una reducción de la glucemia, mientras que la actividad anaeróbica puede producir un aumento transitorio de la concentración de glucosa (46). Ambas formas de ejercicio pueden causar hipoglucemia de aparición tardía durante la fase de recuperación. El manejo de la actividad aeróbica puede realizarse mediante la disminución de la administración de insulina antes de la actividad y/o el aumento de la ingesta de carbohidratos a 60 gramos/hora o más, disminuyendo así el riesgo de hipoglucemia (46). En el ejercicio anaeróbico puede necesitarse una pequeña dosis de insulina de corrección, aunque esto aumenta en algunos casos el riesgo de hipoglucemia nocturna, especialmente si la actividad es realizada en las últimas horas del día (46).

Para las personas físicamente activas con DM1 la CGM tiene algunas ventajas que no aporta la medición con SMBG como pueden ser la capacidad de realizar un seguimiento de los niveles de glucosa en tiempo real de forma casi continua durante el ejercicio aeróbico prolongado y la posibilidad de iniciar la ingesta de carbohidratos antes de llegar a la hipoglucemia. Sin embargo, cabe destacar que estos dispositivos pierden fiabilidad durante la realización de deporte, principalmente por el retraso de los niveles intersticiales de glucosa respecto a los sanguíneos (aprox. 10-15min). (45)

El uso de dispositivos SAP podría ayudar a sobreponer la desregulación glucémica provocada por el ejercicio. Estudios recientes que evalúan la eficacia y seguridad de los CLS durante ejercicio de intensidad moderada y ejercicio de intensidad moderada con intervalos de alta intensidad demostraron un incremento significativo del TIR con una importante reducción de la necesidad de insulina en comparación con el periodo de control, aunque se ven limitados por la imprecisión de los CGM en situaciones de cambio rápido de la glucemia. (4)

Ilustración 13. Requerimiento de insulina según el tipo e intensidad de la actividad realizada. Ilustración extraída y modificada de Riddell et al. (2020)



## 5.5 Gestión de datos

En paralelo al desarrollo de bombas y sensores han emergido las tecnologías que ofrecen servicios de forma remota, incluyendo aplicaciones para móvil, plataformas sociales, teleasistencia sanitaria etc. Esto permite gestionar los datos generados y aplicar esta información en la práctica clínica y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

### 5.5.1 Aplicaciones móviles

Las aplicaciones relacionadas con la diabetes son cada vez más populares, ya que se ha visto que estas pueden mejorar el autocontrol de la enfermedad y ofrecer una amplia gama de funciones y actividades como almacenar las dosis aplicadas, recordatorios, conteo de carbohidratos, calculadoras de bolos etc. (1). Aplicaciones como Bant102™, Glooko™ o mySugr™, permiten a los usuarios mantener un detallado registro de sus controles y parámetros (47). Sin embargo, aunque los beneficios de estas herramientas han sido estudiados de forma reciente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su utilidad en la DM1 aún requiere de más investigación para poder definir unas guías y recomendaciones claras de uso (1).

### 5.5.2 Descarga de datos

La descarga de información desde sensores y bombas a un ordenador permite al usuario tener un resumen de sus estadísticas y visualizar sus patrones glucémicos, incluido un perfil ambulatorio de glucosa (48). Los datos son utilizados para ayudar a los profesionales de la salud y a los propios pacientes a optimizar los regímenes de terapia, así como para favorecer la autogestión (1). La descarga y revisión de los datos glucémicos está asociada estadísticamente con una reducción significativa del valor de la HbA<sub>1c</sub> (49).

Los programas de descarga pueden ser utilizados profesional de la salud o por el propio paciente. Estos suelen proporcionar tablas resumen, gráficos, tendencias glucémicas y revisiones de los ajustes de la bomba y el CGM. Empresas que se dedican al mercado de la diabetes como Medtronic™, Dexcom™, Abbott™ etc. ofrecen sus propias herramientas patentadas, existiendo también portales independientes de agregación de datos como Glooko™ (1).

### 5.5.3 Monitorización remota

El desarrollo de la monitorización remota fue iniciado y propulsado por un grupo de padres de niños con DM1 en una incentivo llamada Nightscout Project (1). Las plataformas virtuales más utilizadas en la actualidad para el almacenamiento y administración de datos son la aplicación para móvil Dexcom G5™, LibreLink™ y MiniMed Connect™. Si estas están habilitadas para terceros, cuidadores y/o familiares del paciente pueden acceder a las gráficas del usuario y recibir alertas de hipo e hiperglucemia en su propio smartphone (50).

Ilustración 14. Interconexión de la tecnología de la diabetes, modelo de cuidado centrado en el paciente. Ilustración extraída y modificada de Prahalad et al. (2018)



## 6. Conclusión

Las nuevas tecnologías de la diabetes han experimentado un auge exponencial en la última década, estando cada vez más presentes entre la población con DM1. Los CGM han disminuido de tamaño e incrementado su precisión y seguridad, permitiendo a sus usuarios disponer de un control continuado de su glucemia y alarmas de hipo e hiperglucemia. Las bombas de insulina han facilitado los cuidados de la enfermedad permitiendo más flexibilidad en el horario de comidas y evitando múltiples pinchazos diarios, así como mejorando los resultados de los parámetros de control. Los dispositivos híbridos permiten que se comuniquen el CGM y la CSII, precisando aún de la introducción de datos por parte del usuario para el correcto funcionamiento. La automatización total de la administración de insulina o lazo cerrado es la línea actual de desarrollo y el futuro del tratamiento, buscando un sistema que conecte sensor y bomba y permita un control de la patología sin que sea necesaria la intervención del paciente. Estos y futuros dispositivos serán el *gold standard* del tratamiento de la DM1, siendo necesario demostrar su elevado coste-efectividad para hacerlos asequibles a toda la población que se pueda beneficiar. Esta evolución tecnológica y continuo desarrollo tienen como objetivo final reducir las complicaciones de la enfermedad, facilitar su manejo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 7. Bibliografía

1. Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus-current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:464–75.
2. Dovc K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:1–18.
3. Akturk HK, Garg S. Technological advances shaping diabetes care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26:84–9.
4. Majeed W, Thabit H. Closed-loop insulin delivery: current status of diabetes technologies and future prospects. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15:579–90.
5. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394:1265–73.
6. Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018;35:419–29.
7. Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34:107559.
8. Allen N, Gupta A. Current diabetes technology: Striving for the artificial pancreas. *Diagnostics*. 2019;9.
9. Mancini G, Berlioli MG, Santi E, Rogari F, Toni G, Tascini G, et al. Flash glucose monitoring: A review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. *Nutrients*. 2018;10:1–10.
10. Wunna W, Tsoutsouki J, Chowdhury A, Chowdhury TA. Advances in the management of diabetes: New devices for type 1 diabetes. *Postgrad Med J*. 2020;1–7.
11. Martin CT, Criego AB, Carlson AL, Bergenstal RM. Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First—Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? *Curr Diab Rep*. 2019;19.
12. Sherwood JS, Russell SJ, Putman MS. New and Emerging Technologies in Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:667–78.
13. Mian Z, Hermayer KL, Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358:332–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.07.003>
14. Condren M, Sabet S, Chalmers LJ, Saley T, Hopwood J. Technology for augmenting type 1 diabetes mellitus management. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24:99–106.
15. Zimmerman C, Albanese-O’Neill A, Haller MJ. Advances in type 1 diabetes technology over the last decade. *Eur Endocrinol*. 2019;15:70–6.
16. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Acta Diabetol.* 2020.
17. Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Best friend or spy: a qualitative meta-synthesis on the impact of continuous glucose monitoring on life with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35:409–18.
  18. Rickels MR, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C, Naji JR, Ran NA, Nguyen HL, et al. Continuous glucose monitoring for hypoglycemia avoidance and glucose counterregulation in long-standing type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:105–14.
  19. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2254–63.
  20. Ramli R, Reddy M, Oliver N. Artificial Pancreas: Current Progress and Future Outlook in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Drugs.* 2019;79:1089–101.
  21. Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Görgens SW, Görgen C. Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2021.
  22. Sy SL, Munshi MM, Toschi E. Can Smart Pens Help Improve Diabetes Management? *J Diabetes Sci Technol.* 2020.
  23. Wenzel J. Insulin pump therapy. *JEMS.* 2015;40:40–3.
  24. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318:1358–66.
  25. Giessmann LC, Kann PH. Risk and Relevance of Insulin Pump Therapy in the Aetiology of Ketoacidosis in People with Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128:745–51.
  26. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in Type 1 diabetes? *Diabet Med.* 2019;36:269–78.
  27. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere Insulin ( Afrezza ): A New , Inhaled Prandial Insulin. 2015.
  28. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., Solimano, A., and Tim W. *New England Journal NFL.pdf.* *N Engl J Med.* 2003;1695–702.
  29. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;310:1240–7.
  30. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-Glucose management system: A long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:303–10.

31. Lal RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocr Rev.* 2019;40:1521–46.
32. Fabris C, Kovatchev B. The closed-loop artificial pancreas in 2020. *Artif Organs.* 2020;44:671–9.
33. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2020;0:1–14.
34. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: Systematic review and meta-Analysis. *BMJ.* 2018;361.
35. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:836–45.
36. Boughton CK, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? *Diabet Med.* 2019;36:279–86.
37. Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, et al. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:261–70.
38. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet.* 2017;389:369–80.
39. Taleb N, Haidar A, Messier V, Gingras V, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19:13–23.
40. Weinzimer SA, Sherr JL, Cengiz E, Kim G, Ruiz JL, Carria L, et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1994–9.
41. Ziegler C, Liberman A, Nimri R, Muller I, Klemenčič S, Bratina N, et al. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res.* 2015;2015.
42. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna B M, Krishnan G. The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review. *Diabetes Ther.* 2020;11:1217–35.
43. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390:2347–59.
44. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: Use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care.* 2018;41:1579–89.
45. Riddell MC, Pooni R, Fontana FY, Scott SN. Diabetes Technology and Exercise. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49:109–25.

46. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:377–90.
47. Goyal S, Nunn CA, Rotondi M, Couperthwaite AB, Reiser S, Simone A, et al. A mobile app for the self-management of type 1 diabetes among adolescents: A randomized controlled trial. *JMIR mHealth uHealth.* 2017;5.
48. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10:149–59.
49. Wong JC, Neinstein AB, Spindler M, Adi S. A Minority of Patients with Type 1 Diabetes Routinely Downloads and Retrospectively Reviews Device Data. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:555–62.
50. Lee JM, Newman MW, Gebremariam A, Choi P, Lewis D, Nordgren W, et al. Real-World Use and Self-Reported Health Outcomes of a Patient-Designed Do-it-Yourself Mobile Technology System for Diabetes: Lessons for Mobile Health. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19:209–19.