Еволюція штучної підшлункової залози: компоненти та інтеграція — безперервний моніторинг глюкози, інсулін та системи AP*

Річард М. Бергенстал, Адам Геллер, Марк Д. Бретон, Роберт Вігерський, Сьюзан А. Браун, Грегорі П. Форленза, Дженніфер Л. Шерр, Роман Говорка, Стівен Дж. Рассел, Едвард Р. Даміано, Мелісса С. Путман, Рой В. Бек, Ерік Ренард, Райхан Лал, Клаудіо Кобеллі, Еял Дассау, Халіс К. Актурк, Майкл А. Вайс, Джей С. Скайлер

https://doi.org/10.1089/dia.2025.18801.rmb

Резюме

Знакове дослідження «Контроль діабету та його ускладнень» (DCCT) показав, що контроль глюкози має вирішальне значення для зниження ризику ускладнень, пов'язаних з діабетом. В цієї статті описано низку інновацій та досліджень, що були проведені після DCCT з метою мінімізації ризику гіпоглікемії та подальшого поліпшення контролю глюкози. У розділі наведено приклади інновацій у технології дротових ферментів, які сприяли переходу від капілярного моніторингу глюкози до безперервного моніторингу глюкози (CGM) і, зрештою, до першої заводської каліброваної системи CGM. Наступною інновацією в управлінні глікемією стало підключення даних CGM до інсулінової помпи, що містить алгоритм, здатний регулювати подачу інсуліну на основі змін рівня глюкози. Представлено основні особливості систем автоматизованої подачі інсуліну (AID), які на даний момент затверджені в США. У зведеній таблиці AID наведено тип помпи, тип і функцію алгоритму подачі інсуліну, систему управління даними та показання до застосування. У наступному розділі розглядається інновація альтернативних шляхів подачі інсуліну для досягнення мети створення повністю автоматизованої системи подачі інсуліну. Підсумовуються основні випробування з розробки та впровадження імплантованої внутрішньочеревної програмованої системи. В останньому розділі розглядається питання, чи може інформація, що надходить від датчиків, крім рівня глюкози, така як безперервне вимірювання рівня кетонів, лактату або інсуліну, надати цінну інформацію, яка наблизить нас до повністю автономної системи AID. Більша частина цієї інноваційної та дослідницької роботи в галузі діабету протягом останніх 75 років підтримувалася Національним інститутом діабету, захворювань травної системи та нирок.

Ключові слова: *безперервний моніторинг глюкози, автоматичне введення інсуліну, штучна підшлункова залоза, внутрішньочеревне введення інсуліну, склад інсуліну, метаболічні сенсори.*

Richard M. Bergenstal, MD
Міжнародний центр діабету, Інститут HealthPartners, Міннеаполіс, штат Міннесота, США
https://orcid.org/0000-0002-9050-5584

Marc D. Breton, PhD
Університет Вірджинії, Шарлоттсвілл, Вірджинія, США
https://orcid.org/0000-0001-7645-2693

Adam Heller, PhD
Незалежний дослідник, Остін, Техас, США; TheraSense, Аламеда, Каліфорнія, США
https://orcid.org/0000-0003-0181-1246

Robert Vigersky, MD
Medtronic Diabetes, Нортрідж, Каліфорнія, США
https://orcid.org/0000-0002-3546-3385

* Ця стаття публікується за взаємною згодою в журналах «Journal of Diabetes Science and Technology» та «Diabetes Technology & Therapeutics».

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

Вступ

Ця стаття є частиною збірки публікацій, присвячених 75-річчю Національного інституту діабету, захворювань травної системи та нирок (NIDDK).

У цьому розділі основна увага приділяється розробці систем безперервного моніторингу глюкози (CGM), еволюції інсулінів та інтеграції CGM, алгоритмів і систем введення інсуліну в штучні системи підшлункової залози, а також потенціалу імплантованих систем.

Ще до появи CGM моніторинг глюкози в сечі перетворився на моніторинг глюкози в крові, про що було повідомлено на симпозіумі в журналі Diabetes Care у 1980 році [1]. Щоб зрозуміти еволюцію CGM, потрібно повернутися до розробки електрода Кларка для моніторингу напруги кисню в 1956 році [2] та його еволюції до ферментного електрода для вимірювання глюкози, створеного Апдайком і Хіксом у 1967 році [3]. Ця галузь була розглянута на симпозіумі, спонсорованому NIDDK (тоді NIAMDD), результати якого були представлені в Diabetes Care в 1982 році [4], де, серед інших, були представлені роботи Кларка та Апдайка. Огляд раннього розвитку CGM був опублікований в Diabetes Technology and Therapeutics в 2009 році [5], а дорожня карта ефективного використання безперервного моніторингу глюкози була опублікована в Diabetes Spectrum в 2023 році [6].

Тим часом розроблялися інсулінові помпи, про що була публікація в журналі Diabetes Care у 1980 році [7]. Системи AP еволюціонували, про що йшлося в статті в журналі Diabetes у 2011 році [8], з розробкою алгоритмів для інтеграції подачі інсуліну, про що йшлося в огляді 2014 року [1], та потенціалом штучної підшлункової залози з подвійним гормоном, про що йшлося в огляді 2021 року [10].

Як обговорюється в цьому розділі, CGM тепер включає використання дротового електрода, і було запущено кілька гібридних систем із замкнутим контуром. У розділі також висвітлюються майбутні потенційні розробки імплантованих систем та нових інсулінів.

Дослідження CGM-Targeting в Університеті Техасу

Прилади для безперервного моніторингу глюкози є необхідною умовою для замкнутого циклу подачі інсуліну і стали стандартом лікування людей з цукровим діабетом 1-го типу. Короткий огляд деяких ключових досліджень, проведених в Техаському університеті в Остіні, частково фінансуваних NIDDK, дає уявлення про еволюцію кількох ключових відкриттів, пов'язаних між собою для створення найбільш широко впровадженої системи CGM у світі.

Хоча дослідження на тваринах, проведені в період з 1993 по 1998 рік в Техаському університеті в Остіні, підтвердили доцільність використання CGM, у 1996 році основна увага була перенесена на безболісний моніторинг рівня глюкози в крові (BGM) з надією на подальший розвиток CGM. Було подолано низку

Susan A. Brown, MD
Університет Вірджинії, Шарлоттсвілл, Вірджинія, США

Gregory P. Forlenza, MD
Центр діабету імені Барбари Девіс, Медичний кампус Аншутц Університету Колорадо, Аврора, Колорадо, США
https://orcid.org/0000-0003-3607-9788

Jennifer L. Sherr, MD, PhD
Відділення дитячої ендокринології, кафедра педіатрії, Медичний факультет Єльського університету, Нью-Хейвен, Коннектикут, США
https://orcid.org/0000-0001-9301-30437

Edward R.Damiano, PhD
Кафедра біомедичної інженерії, Бостонський університет, Бостон, Массачусетс, США

Roman Hovorka, PhD
Інститут метаболічних наук, Кембриджський університет, Кембридж, Велика Британія
https://orcid.org/0000-0003-2901-461X

Steven J. Russell, MD, PhD
Клінічний центр діабету та Beta Bionics, Массачусетська загальна лікарня, Гарвардська медична школа, Бостон, Массачусетс, США
https://orcid.org/0000-0001-8423-58919

перешкод, зокрема усунуто необхідність у кисні в електроді для моніторингу концентрації глюкози діаметром 0,25 мм. Потім вплив електроокислюваних інтерферентів було достатньо зменшено, щоб забезпечити калібрування за допомогою одного незалежного аналізу глюкози. Після цих розробок підшкірна імплантація щурам і шимпанзе, хворим на цукровий діабет 1-го типу, залежним від інсуліну, показала, що система CGM потребує подальшого розвитку.

У 1990-х роках NIH/NIDDK підтримав дослідження імплантованих амперометричних датчиків для безперервного моніторингу глюкози (CGM) для лікування діабету. Ці електроди для моніторингу глюкози використовували глюкозооксидазу [11], фермент, що каталізує окислення глюкози розчиненим киснем, в результаті чого утворюються глюконолактон і перекис водню. Електроди зазвичай контролювали концентрацію утвореного перекису водню, хоча деякі з них відстежували вичерпання кисню. Більшість електродів імплантували підшкірно; деякі, однак, були внутрішньосудинними, наприклад, розміщувалися у порожнистій вені, оскільки вважалося, що моніторинг глікемії в підшкірній інтерстиціальній рідині є невідповідним для лікування діабету, оскільки концентрація глюкози в підшкірній рідині відрізнялася від концентрації глюкози в крові під час періодів швидких змін. Хоча дослідження, що фінансувалися NIH/NIDDK, загалом відповідали цим рамкам, наше дослідження, що фінансувалося NIH/NIDDK у період з 1992 по 1998 рік, не відповідало цим рамкам.

Наші дослідження відрізнялися від інших у декількох аспектах, зокрема в наступних:

- *Електричне з'єднання ферментів за допомогою редокс-гідрогелів, перших і єдиних водних фаз, що проводять електрони, не містило вимивних редокс-медіаторів і розчиненої глюкози. Гелі, що проводять електрони, усунули необхідність у кисні в CGM* [12–14]. Розширення наших попередніх досліджень з'єднання ферментів за допомогою редокс-гідрогелів, що проводять електрони і не містять вимивних редокс-медіаторів, підвищило ефективність перетворення концентрацій глюкози в електричні струми. При гідратації їх відновлені та окислені рухомі сегменти стикаються і обмінюються електронами, що лежить в основі електропровідності. Рухомі окислені редокс-центри збирали електрони з відновлених FADH2-центрів глюкозооксидази, а редокс-центри гідрогелю передавали їх до електрода. Це електричне з'єднання відновлених FADH2 центрів глюкози з електродами усунуло необхідність в кисні, природному косубстраті глюкозооксидази, зробивши золотий або вуглецевий електрод, що збирає електрони, косубстратом. Швидкість обміну ферменту була перетворена в електронний струм, і було створено новий інтерфейс між біологією та електронікою.
- *Запобігання фазовому розділенню в системі електропровідного гідрогелю/глюкозооксидази* [15]. Різні макромолекули не змішуються, оскільки збільшення ентропії при їх змішуванні є незначним. У системі окисно-відновного гідрогелю/глюкозооксидази

Melissa S. Putman, MD
Центр досліджень діабету, Массачусетська загальна лікарня, Бостон, Массачусетс, США
https://orcid.org/0000-0002-7655-8954

Roy W. Beck, PhD, MD
Центр Jaeb, Тампа, Флорида, США
https://orcid.org/0000-0002-5194-8446

Eric Renard, MD PhD
Університетська лікарня Монпельє, Інститут функціональної геноміки, CNRS, INSERM, Університет Монпельє, Монпельє, Франція
https://orcid.org/0000-0002-3407-7263

Rayhan Lal, MD
Відділення ендокринології, кафедра педіатрії, Стенфордський університет, Стенфорд, Каліфорнія, США
https://orcid.org/0000-0002-8055-944X

Halis K. Akturk, MD
Центр діабету імені Барбари Девіс, Медичний кампус Аншуц, Університет Колорадо, Аврора, Колорадо, США
https://orcid.org/0000-0003-4518-5179

Claudio Cobelli, PhD
Падуанський університет, Падуя, Італія
https://orcid.org/0000-0002-0169-6682

фазове розділення було запобігано шляхом утворення електростатичних аддуктів між полікатіонними сегментами полімеру гелю та глюкозооксидазою, поліаніоном при фізіологічному pH.

- *Глюкозооксидаза, що з'єднує осмієвий комплекс, що складається з гідрогелів з окисно-відновними потенціалами, близькими до потенційних центрів ферменту FAD/FADH2* [16]. Близькість спеціально підібраного потенціалу забезпечила кращу селективність до глюкози. Оскільки практично жоден інший компонент підшкірної рідини не піддавався електроокисленню, струм за відсутності глюкози став настільки малим, що його джерело можна було вважати дійсним калібрувальним пунктом, що в поєднанні з іншими вдосконаленнями забезпечило одноточкове калібрування, тобто калібрування на основі одного незалежного аналізу глюкози.

Дослідження на щурах показали можливість використання CGM з підшкірно імплантованими електродами діаметром 0,25 мм [17–23]. Наше уявлення про корисність цього методу в лікуванні цукрового діабету 1-го типу було підкріплено підшкірною імплантацією електрода з глюкозооксидазою діаметром 0,25 мм з електричним підключенням у шимпанзе з природним інсулінозалежним діабетом 1-го типу. Концентрація глюкози, виміряна за допомогою електрода, відповідала рівню глікемії, виміряному за допомогою тест-смужки (рис. 1) [24].

Співпраця з TheraSense над цією дротовою ферментною технологією привела до створення першої комерційної версії глюкометра FreeStyle (представленого в 2000 році), який був точним, вимагав дуже невеликої проби крові, а технологія взяття крові була практично безболісною. Abbott придбала TheraSense в 2004 році і почала роботу над системою CGM. Ключові елементи розробок Техаського університету, програми TheraSense FreeStyle та команди Abbott сприяли розробці FreeStyle Navigator CGM (2008), а потім першого каліброваного за факторами FreeStyle Libre Flash CGM (2010), що завершилося запуском Abbott FreeStyle Libre CGM у 2014 році.

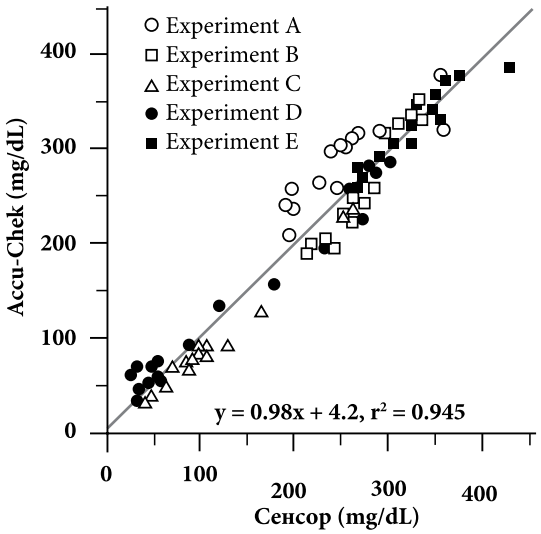

Рис. 1. *Кореляція концентрації глюкози, виміряної підшкірно імплантованим електричним датчиком, з концентрацією глюкози в крові, виміряною за допомогою тест-смужки, у шимпанзе з природним інсулінозалежним діабетом 1-го типу [24]*

Автоматизовані системи доставки

Автоматизована доставка інсуліну (AID) зараз визнана найкращим методом лікування цукрового діабету 1-го типу і швидко набуває популярності серед людей з цукровим діабетом 2-го типу, які використовують інсулін для контролю рівня глюкози. В США зараз затверджено кілька комерційних систем AID, зокрема Medtronic MiniMed 670G, 770G і 780G25; t:slim X2 і Mobi з технологією Control IQ від Tandem Diabetes Care [30–34], система OmniPod 5 від Insulet Corporation [35–37], алгоритм управління Tidepool Loop, який зараз вбудований в систему twiist AID від Sequel [38, 39], і система iLet Bionic Pancreas від Beta

Eyal Dassau, PhD

Гарвардський університет, Бостон, Массачусетс, США.
https://orcid.org/0000-0001-5333-6892

Michael A. Weiss, MD, PhD

Кафедра біохімії та молекулярної біології, Медичний факультет, Університет Індіани, Індіанаполіс, штат Індіана, США

Jay S. Skyler, MD

Інститут досліджень діабету, Медична школа Міллера Університету Маямі, Маямі, Флорида, США
https://orcid.org/0000-0003-1136-8110

Bionics [40]. Додаток для смартфонів CamAPS FX (CamDiab Ltd., Кембридж, Великобританія) схвалена FDA як сумісний автоматичний контролер глюкози (iAGC), але очікує на дозвіл FDA на використання mylife YpsoPump як сумісної помпи для створення інтегрованої системи AID [44]. В Європі, Великобританії та Канаді також доступні інші системи AID, наприклад Diabeloop DBLG1 (Diabeloop, Франція) [49, 50], Inreda AP (Inreda Diabetic B.V., Нідерланди) [51]. OpenAPS є альтернативою комерційним системам, що надає досвідченим користувачам можливість зібрати власну систему AID [52]. Усі сучасні системи AID демонструють значно кращі результати, ніж багаторазові щоденні ін'єкції або терапія інсуліновою помпою з сенсором. Реальне використання AID тисячами людей протягом тривалого часу розширило результати клінічних випробувань і продемонструвало застосування цієї технології в клінічній практиці [53–59].

Основні характеристики найбільш використовуваних комерційно доступних систем AID підсумовані в таблиці 1, адаптованій та оновленій на основі Консенсусних рекомендацій щодо використання автоматизованих технологій введення інсуліну в клінічній практиці 2023 року [60]. Як правило, системи AID використовують різні датчики безперервного моніторингу глюкози (CGM) від Medtronic, Dexcom та Abbott, а також використовують різноманітні алгоритми контролю, серед яких найпоширенішими є PID (пропорційно-інтегрально-диференціальний) та MPC (модельно-прогнозний контроль). Control-IQ була першою системою AID, призначеною FDA як iAGC (не прив'язана до унікальної комбінації насоса/сенсора), за нею слідували Omnipod 5, Tidepool Loop, iLet, а потім CamAPS. Більшість алгоритмів MPC є адаптивними, пристосовуючи свою дію до змін у фізіології користувача. Системи відрізняються своїми інсуліновими насосами, очікуваними взаємодіями з користувачем та можливістю регулювання цільових значень глюкози та інших параметрів.

Імплантовані системи доставки інсуліну з використанням внутрішньочеревного шляху

Підшкірне (SC) введення інсуліну має ряд недоліків, включаючи уповільнене всмоктування та дію інсуліну, а також периферичну гіперінсулінемію [61, 62].

Таблиця 1. *Системи AID, затверджені в Сполучених Штатах*

	MiniMed 670G/770G	MiniMed 780G	Control IQ	Omnipod 5	CamAPS FX	iLet	Twiist
Виробник	Medtronic, Northridge, CA	Medtronic, Northridge, CA	Tandem Diabetes Care, San Diego, California	Insulet Corporation, Acton, Massachusetts	CamDiab Ltd., Cambridge, UK	Beta Bionics, Inc., Irvine, CA	Sequel Med Tech, LLC, Manchester, New Hampshire
Сумісний датчик	Guardian Sensor(3)	Guardian Sensor(4)	Dexcom G6 and G7, FreeStyle Libre 2+	Dexcom G6 and G7, FreeStyle Libre 2+	Dexcom G6 and G7, FreeStyle Libre 2+ & 3	Dexcom G6 and G7, FreeStyle Libre 3+	Dexcom G6 and G7
Сумісна інсулінова помпа	670G/770G (tube)	780G (tube)	Cleared by FDA as iAGC; Tandem t: slim X2 (tube) Mobi (tube/ patch hybrid)	Cleared by FDA as iAGC. Omnipod 5 (patch)	Android app cleared as iAGC; no US approved pump. In the EU: mylife YpsoPump (tube), DANA Diabecare RS (tube) DANA-i (tube)	Integrated in the iLet insulin pump	Tidepool Loop algorithm cleared by FDA as iAGC. Twiist insulin pump (tube/ patch hybrid)

Таблиця 1. *Системи AID, затверджені в Сполучених Штатах (продовження)*

	MiniMed 670G/770G	**MiniMed 780G**	**Control IQ**	**Omnipod 5**	**CamAPS FX**	**iLet**	**Twiist**
Тип алгоритму та розташування PID = пропорційно-інтегрально-диференціальний; MPC = модельно-прогнозне регулювання	PID алгоритм з інсуліновим зворотним зв'язком з адаптивними межами інсуліну, що модулює інсулін кожні п'ять хвилин. Розташований на помпі.	PID алгоритм з інсуліновим зворотним зв'язком з адаптивними інсуліновими обмеженнями, корекціями на основі моделі, модуляцією інсуліну кожні п'ять хвилин. Розташований на помпі.	Лікування за допомогою адаптивного алгоритму прогнозування на основі моделі, що модулює інсулін кожні п'ять хвилин. Розташований на помпі з можливістю управління за допомогою смартфона.	Адаптивний алгоритм MPC, що модулює інсулін кожні п'ять хвилин. Розташований на помпі-капсулі зі смартфонним контролером або контролером Omnipod 5.	Адаптивний алгоритм MPC, що модулює інсулін кожні 12 хвилин. розташований на смартфоні.	Адаптивний алгоритм MPC для корекції інсуліну та адаптивний алгоритм PID для базального інсуліну, обидва модулюють інсулін кожні п'ять хвилин. Автоматизовані дози інсуліну під час прийому їжі після повідомлення про прийом їжі. Розташований на помпі.	Адаптивний алгоритм MPC, що модулює інсулін кожні п'ять хвилин. Базується на алгоритмі управління з відкритим кодом Tidepool Loop. Розташований на смартфоні.
Модальність алгоритму	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.	Гібридний замкнутий цикл з категоріями їжі.	Гібридна замкнута петля з підрахунком вуглеводів.
Глікемічні цілі	Фіксована ціль: 120 мг/дл. Додаткова ціль активності 150 мг/дл.	Цільовий показник: 100 мг/дл (за замовчуванням), 110 мг/дл або 120 мг/дл. Додатковий цільовий показник активності 150 мг/дл.	Система діапазону, в якій цільове значення визначається базовою швидкістю, встановленою користувачем (див. нижче). Діапазони дії: Номінальний: 112,5–160 мг/дл. Режим сну (запускається автоматично): 110–120 мг/дл. Режим активності (запускається вручну): 140–160 мг/дл.	Цільовий показник: можна налаштувати залежно від часу доби в діапазоні від 110 мг/дл до 150 мг/дл з кроком 10 мг/дл. Додатковий цільовий показник активності 150 мг/дл.	Цільове значення: 104 мг/дл (за замовчуванням); можна налаштувати в діапазоні від 80 мг/дл до 200 мг/дл. Додатковий режим активності.	Цільове значення: 120 мг/дл (за замовчуванням); можна налаштувати залежно від часу доби на ±10 мг/дл.	Цільове значення є середнім значенням діапазону корекції, вибраного користувачем. Цільове значення є середнім значенням діапазону корекції, вибраного користувачем.
Автоматизовані корегувальні болюси	Немає.	Автоматична корекція болюсів з цільовим рівнем 120 мг/дл після досягнення максимального рівня автоматичної базисної дози.	Автоматичні корекційні болюси (60 % від розрахованої корекційної дози щогодини), якщо прогнозується перевищення рівня глюкози 180 мг/дл, з цільовим рівнем глюкози 110 мг/дл.	Немає. Корекції здійснено за допомогою більш агресивних коригувань базової швидкості.	Немає. Корекції здійснюються за допомогою більш агресивних коригувань базової швидкості.	Автоматичне, адаптивне коригування доз з урахуванням заданих цільових значень глюкози.	Вибраний користувачем режим «Автоматичний болюс» автоматично подаватиме 40 % корекції кожні п'ять хвилин.

Таблиця 1. *Системи AID, затверджені в Сполучених Штатах (продовження)*

	MiniMed 670G/770G	**MiniMed 780G**	**Control IQ**	**Omnipod 5**	**CamAPS FX**	**iLet**	**Twiist**
Автоматизовані корегувальні болюси	Ручне коригування болюсів з цільовим рівнем 150 мг/дл на основі параметрів алгоритму контролю, що не є запрограмованими коефіцієнтами чутливості.	Ручна корекція за допомогою калькулятора болюсів.	Ручні корекційні болюси є опціональними. Ручна корекція за допомогою калькулятора болюсів.	Ручна корекція за допомогою калькулятора болюсу.	Режим «Boost» дозволяє користувачеві тимчасово збільшити подачу інсуліну. Ручна корекція за допомогою калькулятора болюсу.	Відсутність необхідності ручного введення інсуліну.	Ручна корекція за допомогою калькулятора болюсу.
Тимчасові режими.	Тимчасовий цільовий рівень глюкози.	Тимчасовий цільовий рівень глюкози.	Режим сну: встановіть верхній діапазон на 120 мг/дл, можна автоматизувати за розкладом або вручну. Режим активності: встановіть нижній діапазон на 140 мг/дл.	Режим активності.	Підсилення або послаблення — більш або менш агресивний алгоритм.	Тимчасові режими відсутні. Різні цільові рівні глюкози можна автоматизувати за розкладом.	Тимчасова базова швидкість, що діє до 12 годин, зупиняє роботу замкнутого контуру на цей час.
Налаштування, які може змінювати користувач/медичний працівник. ISF: коефіцієнт чутливості до інсуліну. CR: співвідношення інсуліну до вуглеводів.	Профіль CR. Час дії інсуліну. Тимчасовий цільовий рівень глюкози. Базові швидкості та ISF для профілю з відкритим контуром.	Профіль CR. Час дії інсуліну. Цільовий рівень глюкози для алгоритму. Базові швидкості та ISF для профілю з відкритим контуром.	Профіль CR. Базові швидкості інсуліну. Профіль ISF. Розклад режиму сну.	Профіль CR. Профіль ISF. Час дії інсуліну. Цільовий рівень глюкози. Цільовий рівень глюкози під час активності. Базальна швидкість для профілю з відкритим контуром.	Профіль CR. ISF. Цільовий рівень глюкози в системі.	Маса тіла. Цільові рівні глюкози.	Профіль CR. Базальні рівні інсуліну. Профіль ISF. Час дії інсуліну. Діапазон корекції глюкози. Безпечний рівень глюкози. Діапазон перед прийомом їжі. Обмеження введення.
Навчання алгоритму.	На основі TDD та оцінки рівня глюкози натщесерце і концентрації інсуліну в плазмі крові на момент голодування.	На основі TDD та оцінки рівня глюкози натщесерце та концентрації інсуліну в плазмі крові на момент голодування.	На основі TDD.	На основі TDD, оновлюється з кожною зміною Pod (кожні три дні).	Адаптується до щоденних, післяїдальних та добових ритмів; незалежний від запрограмованих базових налаштувань та налаштувань чутливості до інсуліну насоса.	Адаптується на основі середнього рівня глюкози за даними CGM до добових патернів для корекції та базового інсуліну; адаптується до прийомів їжі на основі трьох категорій прийомів їжі.	Коригує дозу інсуліну на основі останніх 60 хвилин.

Таблиця 1. *Системи AID, затверджені в Сполучених Штатах (продовження)*

	MiniMed 670G/770G	**MiniMed 780G**	**Control IQ**	**Omnipod 5**	**CamAPS FX**	**iLet**	**Twiist**
Система управління даними.	Carelink; для моде-лі 670G необ-хідне ручне завантаження даних з насоса, для моделі 770G — автоматичне завантаження даних у хмару.	Carelink; автоматичне завантаження в хмару.	t:Connect mobile; автоматичне завантаження в хмару.	Omnipod Connect; автоматичне завантаження в хмару.	Diasend; автоматичне завантаження в хмару.	Bionic Report; автоматичне завантаження в хмару.	Nightscout; автоматичне завантаження в хмару.
Затверджені показання до застосування.	Маркування FDA та CE. Від семи років для 670G при ЦД 1-го типу та від двох років для 770G при ЦД 1-го типу (лише FDA).	FDA та знак CE. Від 7 до 80 років при ЦД 1-го типу.	FDA та знак CE. Від 2 років при ЦД 1-го типу.	FDA та знак CE. Від 2 років при ЦД 1-го типута від 18 років при ЦД 2-го типу.	FDA та знак CE. Від 1 року; Дозвіл на використання під час вагітності.	FDA дозволила від 6 років при ЦД 1-го типу.	FDA дозволила від 6 років при ЦД 1-го типу.

Окрім незручності носіння зовнішніх пристроїв для використання підшкірного інсуліну в автоматизованій системі введення інсуліну, уповільнення дії інсуліну та вимірювання рівня глюкози при підшкірному введенні є необхідність в повідомленнях про прийом їжі та фізичні навантаження, що призводить до так званої «гібридної» AID [8, 63]. Мета повністю автоматизованого введення інсуліну вимагає альтернативних шляхів введення інсуліну.

З 1990-х років імплантовані внутрішньочеревні програмовані системи (IIPS), вбудовані підшкірно в кишеню черевної стінки, які вводять інсулін через черевну порожнину, клінічно використовуються кількома сотнями людей в Європі [64, 65]. Незважаючи на те, що вони не підключені до систем безперервного моніторингу глюкози, ці системи продемонстрували поліпшення контролю глюкози в порівнянні з підшкірними інсуліновими помпами, включаючи стійке зниження рівнів HbA1c та зменшення випадків тяжкої гіпоглікемії [66–68]. Додаткові переваги, про які повідомлялося, включають поліпшення якості життя, пов'язаної з діабетом [69], поліпшення рівня ліпідів, [70], рівнів IGF-1 [71] та відновлення секреції глюкагону під час гіпоглікемії [72] та фізичних навантажень [73]. Обмеження були пов'язані з агрегацією інсуліну в помпах [74], закупоркою катетера через реакції на чужорідні тіла [75, 76], випадковими інфекціями кишені помпи [77] та виробленням антитіл до інсуліну з низькою афінністю [78].

Були проведені пілотні клінічні випробування для оцінки AID з використанням цих IIPS, підключених до внутрішньовенних (IV) або підшкірних (SC) глюкозних датчиків [79–81]. Підшкірні датчики, бездротово підключені до IIPS через зовнішню платформу, що управляє алгоритмом контролю (або в режимі пропорційно-інтегрально-диференціального [PID] [82] або MPC [83]) дозволили досягти кращого контролю глюкози, ніж IIPS з ручним керуванням [82] або підшкірна інфузія, підключена до CGM [83] (Див. рисунок 2).

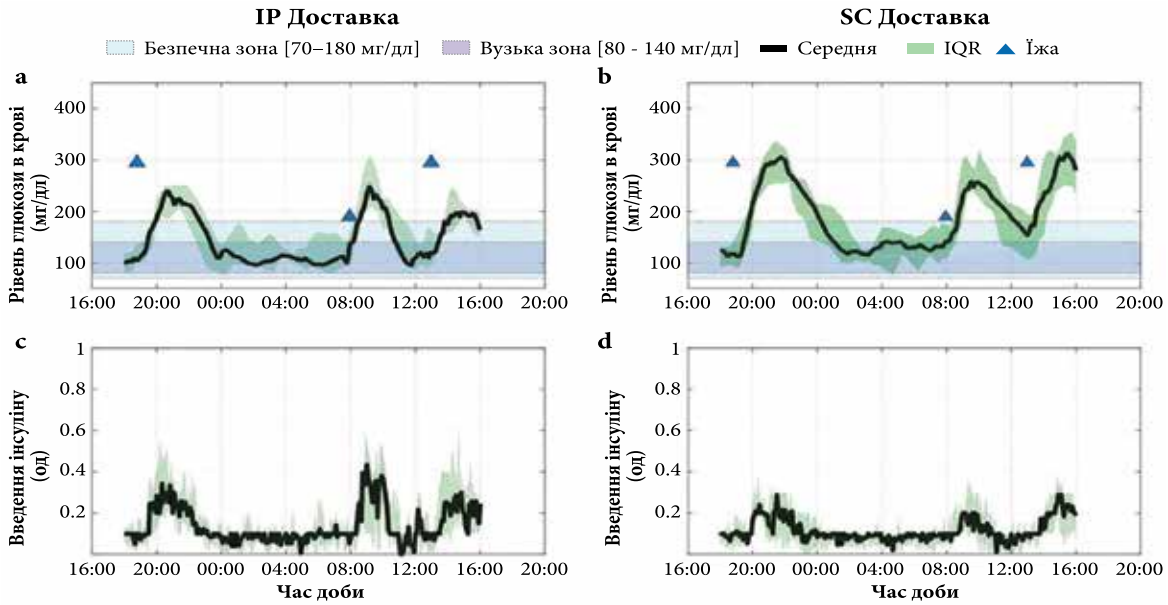

Рис. 2. *Внутрішньочеревне введення інсуліну забезпечує кращу регуляцію глікемії, ніж підшкірне введення інсуліну, у повністю автоматизованій штучній підшлунковій залозі на основі модельного прогнозного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу: пілотне дослідження.*

Примітки: Результати вимірювання рівня глюкози в крові підсумовані в (a) та (b) як медіанні значення, виміряні за допомогою YSI (суцільна товста лінія), інтерквартильний розмах (зафарбована область) для випробувань із замкнутим контуром із внутрішньочеревною (IP) та підшкірною (SC) подачею інсуліну відповідно. Тривалість замкнутого контуру становить 22 години, починаючи з 18:00. Цільовий показник контролю (80–140 мг/дл) показаний синьою прямокутною смугою, а зона безпеки (70–180 мг/дл) — блакитною прямокутною смугою. Медіана дози інсуліну, що вводиться інсуліновою помпою для всіх випробувань, показана в (c) і (d) для внутрішньочеревного (IP) та підшкірного (SC) введення відповідно, разом з міжквартильним розмахом [82].

На основі цих досліджень концепція розробки AID з використанням фармакокінетичних та фармакодинамічних переваг внутрішньочеревної інфузії інсуліну є привабливою. Очікується, що дослідження та розробки будуть зосереджені на більш фізично стабільних висококонцентрованих препаратах інсуліну, подальшій мініатюризації IIPS з покритими катетерами для запобігання оклюзії [84] та імплантованих датчиках глюкози, які в кінцевому підсумку будуть розташовані в черевній порожнині [85]. Дослідження in silico показали, що алгоритми контролю PID, засновані на двокомпонентній моделі кінетики інсуліну, дозволять повністю автоматизувати подачу інсуліну при використанні перитонеального шляху [86]. Поточні проекти, що фінансуються ЄС і очолюються промисловістю, спрямовані на цей інноваційний підхід до AID, який дозволить як оптимізувати контроль глюкози, так і «забути» про діабет користувачам [86–89].

Нові препарати інсуліну та майбутні мультиплексні метаболічні сенсори (кортизол, лактат тощо)

Нові препарати інсуліну

Протягом шести десятиліть після відкриття інсуліну в 1921 році його корисність поступово підвищувалася завдяки інноваціям у складі препарату. Це дозволило створити окремі фармакокінетично-фармакодинамічні (PK-PD) класи [90] від «звичайних» розчинів цинк-стабілізованих інсулінових гексамерів (швидких) до мікрокристалічних суспензій інсуліну-протаміну (NPH; проміжних) та ультра-ленте цинк-інсулінових кристалів (базальних). Технологія рекомбінантної ДНК у 1970-х роках не тільки дозволила перейти на людський інсулін, але й стимулювала розробку аналогів для оптимізації цих класів PK-PD [91]. Основною мотивацією було (і залишається) приведення підшкірного всмоктування у відповідність до щоденного режиму

№5 (XIV) | ВЕРЕСЕНЬ ЖОВТЕНЬ | 2025

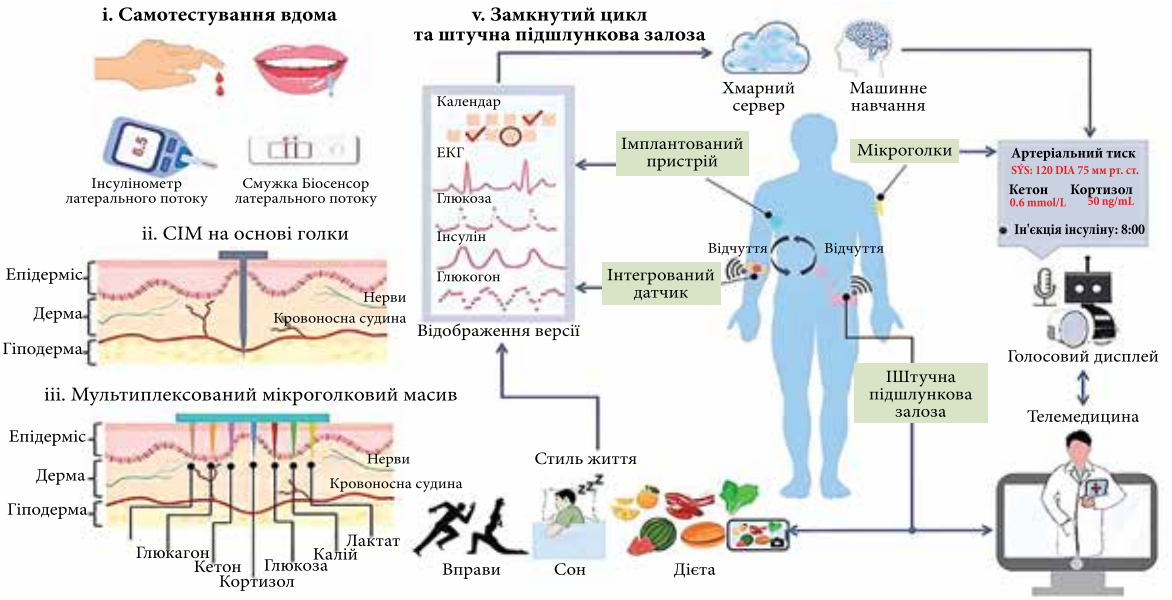

Рис. 3. *Майбутнє бачення управління діабетом та персоналізована автономна система штучної підшлункової залози із замкнутим контуром, що інтегрує мультимодальне зондування з штучним інтелектом*

Адаптовано з Vargas [103].

Примітки: CIM — безперервне вимірювання інсуліну. Результати вимірювання рівня глюкози в крові підсумовані в (а) і (б) як медіанні значення, виміряні за допомогою YSI (суцільна товста лінія), інтерквартильний розмах (зафарбована область) для випробувань із замкнутим контуром із внутрішньочеревною (IP) та підшкірною (SC) інсуліновою терапією відповідно. Тривалість замкнутого контуру становить 22 години, починаючи з 18:00. Цільовий показник контролю (80–140 мг/дл) показано синьою прямокутною смугою, а безпечний діапазон (70–180 мг/дл) — блакитною прямокутною смугою. Середнє значення інсуліну, що вводиться інсуліновою помпою для всіх випробувань, показано в (c) і (d) для внутрішньочеревного та підшкірного введення відповідно, разом з міжквартильним розмахом [82].

нормальної секреції інсуліну підшлунковою залозою. Наприклад, аналоги інсуліну для прийому під час їжі були розроблені для прискорення підшкірного всмоктування, тим самим посилюючи утилізацію глюкози після їжі та обмежуючи пізню гіпоглікемію після їжі. І навпаки, базові аналоги шукали з рівними профілями PK-PD, що тривали 24 години. Протягом останніх двох десятиліть аналоги інсуліну, що вводяться під час прийому їжі, та базальні аналоги (а не нативний людський інсулін) відіграють провідну роль у замісній терапії інсуліном. Примітно, що на початку другого століття існування інсуліну такі молекулярні інновації продовжуються, про що свідчать аналоги, які вводяться раз на тиждень [92, 93].

Крім того, загроза гіпоглікемії спонукає до пошуку способів введення в молекулу інсуліну конформаційних «перемикачів», що реагують на глюкозу [94, 95,], з метою саморегуляції залежно від глікемічного стану. Шукаються додаткові молекулярні інновації для захисту інсуліну від розпаду при підвищених температурах [96, 97]: така підвищена стабільність обіцяє обійти дорогий холодовий ланцюг доставки та зберігання інсуліну. У найближче десятиліття ми передбачаємо, що поєднання таких інновацій може привести до реалізації «пошуку ідеального інсуліну» [91], як у заможних суспільствах, так і в країнах, що розвиваються.

Майбутні мультиплексні метаболічні датчики (кортизол, лактат тощо)

Сучасні автоматизовані системи подачі інсуліну поліпшили контроль глюкози та зменшили гіпоглікемію, але самоконтроль залишається складним завданням для людей з цукровим діабетом. Сучасні системи AID покладаються на єдине джерело датчиків, CGM, для регулювання інсуліну. Датчик з декількома метаболітами може вимірювати рівень глюкози разом з іншими даними, покращуючи контроль рівня

глюкози з обмеженим або нульовим введенням даних користувачем [98, 99]. Наприклад, кетонові тіла сигналізують про недостатній рівень інсуліну, вказуючи на ефективність системи, а рівень лактату підвищується під час фізичної активності, допомагаючи системам штучної підшлункової залози ідентифікувати фізичні навантаження без введення даних користувачем.

Дослідники вивчають способи інтеграції більш комплексних метаболічних даних в системи AID. Включення датчиків кетонових тіл може надати важливу інформацію про метаболічний стан, особливо в періоди дефіциту інсуліну, таких як діабетичний кетоацидоз (ДКА) [99]. Постійний моніторинг рівня лактату надає додаткову інформацію, яка є особливо корисною для виявлення фізичних навантажень, що можуть призвести до несподіваного зниження рівня глюкози в крові [100–103]. Зосередившись на мультиплексних біосенсорах, таких як безперервне вимірювання кетонів (CKM), лактату та безперервне вимірювання інсуліну (CIM), можна отримати майже миттєву інформацію про використання та ефективність інсуліну, що дозволить більш точно підібрати дозування інсуліну, покращити загальний контроль глюкози та зменшити кількість випадків гіпо- або гіперглікемії [102, 104].

Хоча системи AID досягли значних успіхів, поточні дослідження та технологічні інновації в поєднанні з штучним інтелектом, що базується на даних, дають надію на створення повністю автономної системи (рис. 3). Ці досягнення можуть трансформувати лікування діабету, зробивши його менш обтяжливим і більш ефективним, що в кінцевому підсумку покращить самопочуття мільйонів людей у всьому світі.[100]. Багато технологічних досягнень, що сприяють трансформації лікування діабету, протягом останніх 75 років підтримувалися NIDDK.

Скорочення

AID автоматизована подача інсуліну;
BGM моніторинг рівня глюкози в крові;
CGM безперервний моніторинг глюкози;
CIM безперервне вимірювання інсуліну;
CKM безперервне вимірювання кетонів;
DKA діабетичний кетоацидоз;
iAGC сумісний автоматизований контролер глюкози;
IGF-1 інсуліноподібний фактор росту 1;
IIPS імплантовані внутрішньочеревні програмовані системи;
MPC модельно-прогнозне регулювання;
NIAMDD Національний інститут артриту, метаболізму та захворювань органів травлення;
NIDDK Національний інститут діабету, захворювань органів травлення та нирок;
NIH Національні інститути здоров'я;
NPH нейтральний протамін-Хагедорна;
PID пропорційно-інтегрально-диференціальне регулювання;
SC підшкірне.

Вперше опубліковано: *Richard M. Bergenstal, Adam Heller, Marc D. Breton et al. Evolution of the Artificial Pancreas: Components and Integration—CGMs, Insulin, and AP Systems. Diabetes Technology & Therapeutics. 2025. 27:S3, S9-S20.*
https://doi.org/10.1089/dia.2025.18801.rmb

Література

1. Bleicher SJ. Symposium on home blood glucose monitoring. Diabetes Care 1980;3:57–149. Crossref. PubMed.
2. Clark LC. Monitor and control of blood and tissue oxygen. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1956;2:41–48.
3. Updike SJ, Hicks GP. The enzyme electrode. Nature 1967;214:986–988.
4. Symposium on potentially implantable glucose sensors. Diabetes Care 1982;5(3):147–283.
5. Skyler JS. Continuous glucose monitoring: an overview of its development. Diabetes Technol Ther2009;11(Suppl 1):S5–S10.
6. Bergenstal RM. Roadmap to the effective use of continuous glucose monitoring: innovation, investigation, and implementation. Diabetes Spectr 2023;36(4):327–336.
7. Kroc Foundation International Conference. Insulin delivery devices. Diabetes Care 1989;3:253–370.
8. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. Diabetes 2011;60:2672–2682.Crossref. PubMed.
9. Peyser T, Dassau E, Breton M, Skyler JS. The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. Ann N Y Acad Sci 2014;1311:102–123. Crossref. PubMed.
10. Infante M, Baidal DA, Rickels MR, et al. Dual-hormone artificial pancreas for management of type 1 diabetes: recent progress and future directions. Artif Organs 2021;45(9):968–986. Crossref. PubMed.

11. Heller A, Ulstrup J. Detlev Müller's discovery of glucose oxidase in 1925. Anal Chem (Washington, DC, US)2021;93(18):7148–7149; Crossref
12. Aoki A, Rajagopalan R, Heller A. Effect of quaternization on electron diffusion coefficients for redox hydrogels based on poly(4-vinylpyridine). J Phys Chem 1995;99(14):5102; Crossref
13. Aoki A, Heller A. Electron diffusion coefficients in hydrogels formed of cross-linked redox polymers. J Phys Chem 1993;97(42):11014.
14. Rajagopalan R, Aoki A, Heller A. Effect of quaternization of the glucose oxidase "wiring" redox polymer on the maximum current densities of glucose electrodes. J Phys Chem 1996;100(9):3719.
15. Katakis I, Ye L, Heller A. Electrostatic control of the electron-transfer enabling binding of recombinant glucose oxidase and redox polyelectrolytes. J Am Chem Soc 1994;116(8):3617.
16. Ohara TJ, Rajagopalan R, Heller A. Glucose electrodes based on cross-linked bis(2,2'-bipyridine)chloroosmium(+/2+) complexed poly(1-vinylimidazole) films. Anal Chem 1993;65(23):3512.
17. Csoeregi E, Quinn CP, Schmidtke DW, et al. Design, characterization, and one-point in vivo calibration of a subcutaneously implanted glucose electrode. Anal Chem 1994;66(19):3131.
18. Quinn CP, Pishko MV, Schmidtke DW, et al. Kinetics of glucose delivery to subcutaneous tissue in rats measured with 0.3-mm amperometric microsensors. Am J Physiol 1995;269(1, pt 1):E155–E161.
19. Quinn CP, Pathak CP, Heller A, Hubbell JA. Photocrosslinked copolymers of 2-hydroxyethyl methacrylate, poly(ethylene glycol) tetra-acrylate and ethylene dimethacrylate for improving biocompatibility of biosensors. Biomaterials 1995;16(5):389–396.
20. Schmidtke DW, Pishko MV, Quinn CP, et al. Statistics for critical clinical decision making based on readings of pairs of implanted sensors. Anal Chem 1996;68(17):2845–2849.
21. Quinn CAP, Connor RE, Heller A. Biocompatible, glucose-permeable hydrogel for in situ coating of implantable biosensors. Biomaterials 1998;18(24):1665–1670.
22. Schmidtke DW, Freeland AC, Heller A, et al. Measurement and modeling of the transient difference between blood and subcutaneous glucose concentrations in the rat after injection of insulin. Proc Natl Acad Sci U S A1998;95(1):294–299.
23. Schmidtke DW, Heller A. Accuracy of the one-point in vivo calibration of "wired" glucose oxidase electrodes implanted in jugular veins of rats in periods of rapid rise and decline of the glucose concentration. Anal Chem1998;70(10):2149–2155.
24. Wagner JG, Schmidtke DW, Quinn CP, et al. Continuous amperometric monitoring of glucose in a brittle diabetic chimpanzee with a miniature subcutaneous electrode. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(11):6379–6382.
25. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. JAMA 2016;316(13):1407–1408.
26. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2017;19(3):155–163.
27. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al.; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. Lancet 2021;397(10270):208–219.
28. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and glycemic outcomes during the MiniMed™ advanced hybrid closed-loop system pivotal trial in adolescents and adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther2022;24(3):178–189.
29. Pihoker C, Shulman DI, Forlenza GP, et al. Safety and glycemic outcomes during the MiniMedTM advanced hybrid closed-loop system pivotal trial in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther2023;25(11):755–764.
30. Brown S, Raghinaru D, Emory E, Kovatchev B. First look at control-IQ: a new-generation automated insulin delivery system. Diabetes Care 2018;41(12):2634–2636.
31. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al.; for the iDCL Trial Research Group. 6-month randomized multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. N Engl J Med 2019;381:1707–1717. Crossref. PubMed.
32. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al.; for the iDCL Trial Research Group. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. N Engl J Med 2020;383:836–845.
33. Wadwa RP, Reed ZW, Buckingham BA, et al.; for the PEDAP Trial Study Group. Trial of hybrid closed-loop control in young children with type 1 diabetes. N Engl J Med 2023;388(11):991–1001.
34. Levy CJ, Bailey R, Laffel LM, et al.; TL1 Study Group. Multicenter evaluation of ultra-rapid lispro insulin with control-IQ technology in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther2024;26(9):652–660.
35. Cobry EC, Berget C, Messer LH, Forlenza GP. Review of the Omnipod® 5 automated glucose control system powered by Horizon™ for the treatment of type 1 diabetes. Ther Deliv 2020;11(8):507–519.
36. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al.; for the Omnipod 5 Research Group. Multicenter trial of a tubeless, on-body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with type 1 diabetes. Diabetes Care 2021;44(7):1630–1640; Crossref PubMed.
37. Davis GM, Peters AL, Bode BW, et al. Safety and efficacy of the Omnipod 5 automated insulin delivery system in adults with type 2 diabetes: from injections to hybrid closed-loop therapy. Diabetes Care 2023;46(4):742–750.
38. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the Loop open-source automated insulin delivery system. Diabetes Technol Ther 2021;23(5):367–375.
39. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, Lal RA, Naranjo D. Psychosocial effects of the loop open-source automated insulin delivery system. J Diabetes Sci Technol 2023;17(6):1440–1447.
40. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, et al. Performance of the insulin-only iLet bionic pancreas and the bihormonal iLet using dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. Diabetes Care2021;44(6):e118–e120.
41. Bionic Pancreas Research Group; Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, et al. A multicenter, randomized trial of a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med 2022;387(13):1161–1172.
42. Weissberg-Benchell J, Vesco AT, Shapiro J, et al. Psychosocial impact of the insulin-only iLet bionic pancreas for adults, youth, and caregivers of youth with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2023;25(10):705–717.
43. Sherwood JS, Castellanos LE, O'Connor MY, et al. Randomized trial of the insulin-only iLet bionic pancreas for the treatment of cystic fibrosis- related diabetes. Diabetes Care 2024;47(1):101–108.
44. Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al.; KidsAP Consortium. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. N Engl J Med 2022;386(3):209–219.
45. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, et al. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study. Lancet Healthy Longev 2022;3(3):e135–e142; Crossref PubMed.
46. Ware J, Boughton CK, Allen JM, et al. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. Lancet Digit Health 2022;4(4):e245–e255.
47. Lee TTM, Collett C, Bergford S, Hartnell S, et al.; AiDAPT Collaborative Group. Automated insulin delivery in women with pregnancy complicated by type 1 diabetes. N Engl J Med 2023;389(17):1566–1578.
48. Boughton CK, Allen JM, Ware J, et al.; for the CLOuD Consortium. Closed-loop therapy and preservation of c-peptide secretion in type 1 diabetes. N Engl J Med 2022;387(10):882–893.
49. Quemerais MA, Doron M, Dutrech F, et al.; Diabeloop Consortium; Diabeloop Consortium. Preliminary evaluation of a new semi-closed-loop insulin therapy system over the prandial period in adult patients with type 1 diabetes: the WP6.0 Diabeloop study. J Diabetes Sci Technol 2014;8(6):1177–1184.

50. Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al. Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6–12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. Lancet Digit Health 2022;4(3):e158–e168.
51. van Bon AC, Blauw H, Jansen TJP, et al. Bihormonal fully closed-loop system for the treatment of type 1 diabetes: a real-world multicentre, prospective, single-arm trial in the Netherlands. Lancet Digit Health2024;6(4):e272–e280.
52. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Open-source automated insulin delivery in type 1 diabetes. N Engl J Med 2022;387(10):869–881.
53. Da Silva J, Bosi E, Jendle J, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 670G system in Europe. Diabetes Obes Metab 2021;23(8):1942–1949; Crossref PubMed.
54. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et al. Real-world performance of the MiniMed™ 780G system: first report of outcomes from 4120 users. Diabetes Technol Ther 2022;24(2):113–119; Crossref PubMed.
55. Kovatchev BP, Singh H, Mueller L, Gonder-Frederick LA. Biobehavioral changes following transition to automated insulin delivery: a large real-life database analysis. Diabetes Care 2022;45(11):2636–2643; CrossrefPubMed.
56. Forlenza GP, DeSalvo DJ, Aleppo G, et al. Real-world evidence of Omnipod® 5 automated insulin delivery system use in 69,902 people with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2024;26(8):514–525; Crossref PubMed.
57. Lablanche S, Delagenière J, Jalbert M, et al. 12-month real-life efficacy of the MiniMed 780G advanced closed-loop system in patients living with type 1 diabetes: a French observational, retrospective, multicentric study. Diabetes Technol Ther 2024;26(6):426–432; Crossref PubMed.
58. Choudhary P, Arrieta A, van den Heuvel T, Castañeda J, Smaniotto V, Cohen O. Celebrating the data from 100,000 real-world users of the MiniMed™ 780G system in Europe, Middle East, and Africa collected over 3 years: from data to clinical evidence. Diabetes Technol Ther 2024;26(S3):32–37; Crossref PubMed.
59. Graham R, Mueller L, Manning M, et al. Real-world use of control-IQ technology is associated with a lower rate of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis than historical data: results of the Control-IQ observational (CLIO) prospective study. Diabetes Technol Ther 2024;26(1):24–32; Crossref PubMed.
60. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, et al. Consensus recommendations for the use of automated insulindelivery technologies in clinical practice. Endocr Rev 2023;44(2):254–280; Crossref PubMed.
61. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas: subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons. J Diabetes Sci Technol 2008;2:735–738. Crossref. PubMed.
62. Micossi P, Cristallo M, Librenti MC, et al. Free insulin profiles after intraperitoneal, intramuscular, and subcutaneous insulin administration. Diabetes Care 1986;9(6):575–578. Crossref. PubMed.
63. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL, et al. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. Diabetes Care 2008;31:934–939. Crossref. PubMed.
64. Spaan NA, Teplova AE, Renard E, Spaan JA. Implantable insulin pumps: an effective option with restricted dissemination. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(5):358–360. Crossref. PubMed.
65. Renard E, Schaepelynck-Bélicar P; EVADIAC Group. Implantable insulin pumps: a position statement about their clinical use. Diabetes Metab 2007;33(2):158–166. Crossref. PubMed.
66. Broussolle C, Jeandidier N, Hanaire-Broutin H; for The Evadiac Study Group. French multicentre experience with implantable insulin pumps. Lancet 1994;343:514–515. Crossref. PubMed.
67. Schaepelynck P, Renard E, Jeandidier N, et al. A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted pumps during long-term use in poorly-controlled Type 1 diabetes patients. Diabetes Technol Ther 2011;13:657–660. Crossref. PubMed.
68. van Dijk PR, Logtenberg SJJ, Groenier KH, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion in type 1 diabetes: a 6-year post-trial follow-up. BMC Endocr Disord 2014;14:30–37. Crossref. PubMed.
69. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality oflife, treatment satisfaction, and costs associated with intraperitoneal versus subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2010;33(6):1169–1172. Crossref. PubMed.
70. Ruotolo G, Parlavecchia M, Taskinen MR, et al. Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. Diabetes Care 1994;17(1):66–1212. Crossref.
71. Hedman CA, Frystyk J, Lindström T, Oskarsson P, Arnqvist HJ. Intraperitoneal insulin delivery to patients with type 1 diabetes results in higher serum IGF-I bioactivity than continuous subcutaneous insulin infusion. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81(1):58–62. Crossref. PubMed.
72. Oskarsson PR, Lins PE, Backman L, Adamson UC. Continuous intraperitoneal insulin infusion partly restores the glucagon response to hypoglycaemia in type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2000;26(2):118–124.PubMed.
73. Oskarsson PR, Lins PE, Wallberg-Henriksson A, et al. Metabolic and hormonal responses to exercise in type 1 diabetic patients during subcutaneous, as compared to continuous intraperitoneal, insulin infusion. Diabetes Metab 1999;25:491–497. PubMed.
74. Renard E, Bouteleau S, Jacques-Apostol D, et al. Insulin underdelivery from implanted pumps using peritoneal route: determinant role of insulin-pump compatibility. Diabetes Care 1996;19(8):812–877. Crossref. PubMed.
75. Renard E, Baldet P, Picot MC, et al. Catheter complications with implantable systems for peritoneal insulin delivery. An analysis of frequency, predisposing factors and obstructing materials. Diabetes Care 1995;18:300–306. Crossref. PubMed.
76. He J, Renard E, Lord P, et al. Root cause determination of intraperitoneal catheter obstructions: insulin amyloid aggregates vs foreign body reaction. J Control Release 2021;336:1–15. Crossref. PubMed.
77. Renard E, Bringer J, Jacques-Apostol D, et al. Complications of the pump-pocket may represent a significant cause of incidents with implanted systems for intraperitoneal insulin delivery. Diabetes Care 1994;17(9):1064–1066. Crossref. PubMed.
78. Olsen CL, Chan E, Turner DS, et al. Insulin antibody responses after long-term intraperitoneal insulin administration via implantable programmable insulin delivery systems. Diabetes Care 1994;17(3):169–676.Crossref. PubMed.
79. Renard E. Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. Curr Opin Pharmacol 2002;2(6):708–716. Crossref. PubMed.
80. Renard E, Costalat G, Chevassus H, Bringer J. Artificial beta cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. Diabetes Metab 2006;32(5, pt 2):497–502. Crossref. PubMed.
81. Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery. Feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. Diabetes Care 2010;33(1):121–127. Crossref. PubMed.
82. Dassau E, Renard E, Place J, et al. Intraperitoneal insulin delivery provides superior glycemic regulation to subcutaneous insulin delivery in model predictive control-based fully-automated artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: a pilot study. Diabetes Obes Metab 2017;19:1698–1705. Crossref. PubMed.
83. He J, Renard E, Lord P, et al. Strategies for extended lifetime of implantable intraperitoneal insulin catheters. J Control Release 2022;341:487–497. Crossref. PubMed.
84. Burnett DR, Huyett LM, Zisser HC, Doyle FJ 3rd, Mensh BD. Glucose sensing in the peritoneal space offers faster kinetics than sensing in the subcutaneous space. Diabetes 2014;63(7):2498–2505. Crossref. PubMed.
85. Dalla Libera A, Toffanin C, Drecogna M, Galderisi A, Pillonetto G, Cobelli C. In silico design and validation of a

time-varying PID controller for an artificial pancreas with intraperitoneal insulin delivery and glucose sensing. APL Bioeng 2023;7(2):026105. Crossref. PubMed.
86. A bionic invisible pancreas to forget diabetes. Accessed May 3, 2025. https://forgetdiabetes.eu
87. Al-Haddad H, Guarnera D, Tamadon I, et al. Optimized magnetically docked ingestible capsules for non-invasive refilling of implantable devices. Ad Intell Syst 2024;6(1):2470053; Crossref
88. Music 4 Diabetes. Unobtrusive continuous multi-metabolite monitoring for a physiological care of insulin-treated diabetes. Accessed May 3, 2025. https://music4diabetes.eu
89. PhysioLogic Devices Inc. Accessed May 3, 2025. https://physiologicdevices.com/
90. Jarosinski MA, Dhayalan B, Chen YS, Chatterjee D, Varas N, Weiss MA. Structural principles of insulin formulation and analog design: a century of innovation. Mol Metab 2021;52:101325; Crossref PubMed.
91. Zaykov AN, Mayer JP, DiMarchi RD. Pursuit of a perfect insulin. Nat Rev Drug Discov 2016;15(6):425–439; Crossref PubMed.
92. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly Icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. N Engl J Med 2023;389(4):297–308; Crossref PubMed.
93. Wysham C, Bajaj HS, Del Prato S, et al.; QWINT-2 Investigators. Insulin Efsitora versus Degludec in type 2 diabetes without previous insulin treatment. N Engl J Med 2024;391(23):2201–2211; Crossref PubMed.
94. Chen YS, Gleaton J, Yang Y, et al. Insertion of a synthetic switch into insulin provides metabolite-dependent regulation of hormone-receptor activation. Proc Natl Acad Sci U S A 2021;118(30):e2103518118; Crossref
95. Hoeg-Jensen T, Kruse T, Brand CL, et al. Glucose-sensitive insulin with attenuation of hypoglycaemia. Nature. 2024;634(8035):944–951; Crossref PubMed.
96. Glidden MD, Aldabbagh K, Phillips NB, et al. An ultra-stable single-chain insulin analog resists thermal inactivation and exhibits biological signaling duration equivalent to the native protein. J Biol Chem2018;293(1):47–68; Crossref
97. Weil- Ktorza O, Dhayalan B, Chen YS, Weiss MA, Metanis N. Se-Glargine: chemical synthesis of a basal insulin analogue stabilized by an internal Diselenide bridge. Chembiochem 2024;25(5):e202300818; Crossref PubMed.
98. Wolkowicz KL, Aiello EM, Vargas E, et al. A review of biomarkers in the context of type 1 diabetes: biological sensing for enhanced glucose control. Bioeng Transl Med 2020;6(2):e10201; Crossref PubMed.
99. Kong YW, Morrison D, Lu JC, Lee MH, Jenkins AJ, O'Neal DN. Continuous ketone monitoring: exciting implications for clinical practice. Diabetes Obes Metab 2024;26(Suppl 7):47–58. Crossref. PubMed.
100. Aiello EM, Deshpande S, Ozaslan B, et al. Review of automated insulin delivery systems for individuals with type 1 diabetes: tailored solutions for subpopulations. Curr Opin Biomed Eng 2021;19:100312; CrossrefPubMed.
101. Teymourian H, Moonla C, Tehrani F, et al. Microneedle-based detection of ketone bodies along with glucose and lactate: toward real-time continuous interstitial fluid monitoring of diabetic ketosis and ketoacidosis. Anal Chem2020;92(2):2291–2300; Crossref PubMed.
102. Vargas E, Povedano E, Krishnan S, et al. Simultaneous cortisol/insulin microchip detection using dual enzyme tagging. Biosens Bioelectron 2020;167:112512; Crossref PubMed.
103. Vargas E, Nandhakumar P, Ding S, Saha T, Wang J. Insulin detection in diabetes mellitus: challenges and new prospects. Nat Rev Endocrinol 2023;19(8):487–495; Crossref PubMed.
104. Zhou K, James S, Gaca M, et al. Beyond glucose monitoring: multianalyte sensor use in diabetes. Diabetes Technol Ther 2024;26(12):885–896. Crossref. PubMed.

Evolution of the Artificial Pancreas: Components and Integration—CGMs, Insulin, and AP Systems*

Richard M. Bergenstal, Adam Heller, Marc D. Breton, RobertVigersky, Susan A. Brown, Gregory P. Forlenza, Jennifer L. Sherr, Roman Hovorka, Steven J. Russell, Edward R.Damiano, Melissa S. Putman, Roy W. Beck, Eric Renard, Rayhan Lal, Claudio Cobelli, Eyal Dassau, Halis K. Akturk, Michael A. Weiss, Jay S. Skyler

Abstract

The landmark Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) showed that glucose control is critical to reducing the risk of diabetes-related complications. This chapter outlines a series of innovations and investigations that followed the DCCT, aimed at minimizing the risk of hypoglycemia while further improving glucose control. The chapter presents an example of innovations in wired enzyme technology that facilitated the movement from capillary glucose monitoring to continuous glucose monitoring (CGM) and ultimately, the first-factory calibrated CGM system. The next glycemic management innovation was to connect CGM data to an insulin pump containing an algorithm able to adjust insulin delivery based on the changing glucose levels and trends. The key features of automated insulin delivery (AID) systems, currently approved in the United States, are presented. The AID summary table includes type of pump, type and function of the insulin delivery algorithm, the data management system, and the indications for use. The next section explores the innovation of alternative routes of insulin delivery to move toward the goal of a fully automated insulin delivery system. The main trials in developing and implementing an implantable intraperitoneal programmable system are summarized. The last section explores if sensor input in addition to glucose levels such as continuous sensing of ketone, lactate, or insulin levels may provide valuable feedback to move us closer to a fully autonomous AID system. Much of this diabetes innovation and investigation work has been supported by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases over that last 75 years.

Keywords: continuous glucose monitoring, automated insulin delivery, artificial pancreas, intraperitoneal insulin delivery, insulin formulation, metabolic sensors