

Páncreas artificial

Artificial pancreas

Jorge Bondía

Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid. Instituto Universitario de Automática e Informática Industrial, Universitat Politècnica de València. Valencia

Introducción

Según la Federación Internacional de Diabetes ⁽¹⁾, la diabetes es una pandemia que afectó en 2019 en todo el mundo a 463 millones de personas de entre 20 y 79 años. Con un aumento proyectado del 51%, se espera que 700 millones de personas padezcan diabetes en 2045 (10,9% de la población). Aunque la diabetes tipo 1 puede desarrollarse a cualquier edad, ocurre con mayor frecuencia en niños y adolescentes: 1,1 millones de niños y adolescentes se ven afectados por la diabetes tipo 1 en el mundo (296.500 en Europa) con 128.000 casos nuevos cada año (31.100 en Europa).

La normoglucemia se ha establecido como objetivo de control en pacientes con diabetes tipo 1. Con este fin, la falta de secreción endógena de insulina se reemplaza por la administración exógena de análogos de insulina, bien mediante plumas o bombas de infusión continua, con el autocontrol del paciente. Una persona con diabetes tipo 1 necesita tomar más de 30 decisiones al día (>10,000 decisiones al año), lo cual es causa de ansiedad y frustración, especialmente para los pacientes jóvenes, sus padres y cuidadores. Hasta la fecha, el control glucémico aún no es satisfactorio. Según el registro *T1D Exchange* en los EE. UU., menos del 20% de los niños y adultos jóvenes y menos del 40% de los adultos alcanzan el objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ⁽²⁾.

Automatizando la toma de decisiones

En los últimos 25 años, el control de la diabetes tipo 1 ha cambiado sustancialmente debido a la adopción de la terapia intensiva de insulina como estándar de atención, impulsada por avances tecnológicos progresivos en la administración de insulina, medición de glucosa y herramientas de ayuda a la toma de decisiones ⁽³⁾. La evolución de los monitores con-

tinuos de glucosa (CGM) ha jugado un papel clave en este progreso tecnológico, permitiendo el camino hacia la toma de decisiones automatizada mediante la integración con la terapia de infusión subcutánea continua de insulina (CSII) a través de una bomba de insulina y, más recientemente, la terapia de inyecciones múltiples de insulina (MDI), a través de plumas de insulina inteligentes. Un CGM proporciona una estimación de la glucosa plasmática en tiempo real, a partir de mediciones de glucosa subcutánea, lo que permite a los pacientes realizar acciones específicas cuando sea necesario. La combinación de CSII con CGM en sistemas de bomba con sensor aumentado (SAP) allanó el camino hacia las primeras funciones de automatización en bombas de insulina comerciales, como la suspensión automática de infusión de insulina cuando la glucosa está por debajo de un umbral (LGS), o cuando se predice estar por debajo de un umbral (PLGM). La inclusión de predictores de glucosa en el disparo automático de acciones para la prevención de hipoglucemia es un gran paso hacia la automatización.

En un siguiente paso, la integración de algoritmos de control de glucosa en lazo cerrado (o asa cerrada) en SAP dio lugar a los llamados sistemas de "páncreas artificial" (AP), que están revolucionando el control de la diabetes tipo 1 ⁽⁴⁾. Impulsada desde 2006 por la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF), los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. y la Unión Europea, entre otras entidades financiadoras, la investigación intensiva en el campo del páncreas artificial llevó a la aparición del primer sistema comercial en junio de 2017: el sistema Medtronic MiniMed™ 670G. Sin embargo, este sistema todavía requiere el conteo de carbohidratos y el anuncio de las comidas por parte del paciente (es un sistema "híbrido") como se hace en la terapia actual. Un segundo sistema comercial híbrido apareció a principios de 2020, el Tandem t:slim X2™ Control-IQ. Otros sistemas están en

desarrollo por otras empresas, como Diabeloop (con un producto con marcado CE), Insulet, Bigfoot Bio-medical, Beta Bionics y Lilly, entre otras.

¿Qué es un páncreas artificial?

El páncreas artificial es un sistema de control de glucosa en lazo cerrado que gobierna, en su arquitectura más básica, una bomba de insulina a partir de la estimación de glucosa plasmática proporcionada por un monitor continuo de glucosa (Figura 1). A diferencia de los sistemas de suspensión automática de infusión de insulina anteriormente citados, donde las acciones automáticas se disparan de forma esporádica cuando se dan ciertas condiciones (medición o predicción de valores de glucosa por debajo de un umbral), un sistema de lazo cerrado toma decisiones automáticas en cada medición del CGM, es decir, cada 5 minutos se decide una infusión de insulina. La información de la medida se realimenta para dar lugar a una acción de control. Este concepto es lo que significa “lazo cerrado” o “asa cerrada”, y es la esencia de un páncreas artificial. Se dispone por tanto de la capacidad de corregir automáticamente desviaciones del objetivo glucémico de forma periódica con cada nueva medida de glucosa (Figura 2). Será el algoritmo de control, o controlador, quien establezca la lógica de decisión, siendo por tanto la pieza clave del páncreas artificial. Dicho algoritmo de control deberá ser eficiente, alcanzado los objetivos glucémicos; robusto, haciendo frente a la variabilidad; y a su vez seguro.

Páncreas artificial híbrido

En el ámbito del control de procesos, existen dos tipos de problemas principales de control: el “seguimiento de referencia” y el “rechazo de perturbaciones”.

Trasladado al ámbito del páncreas artificial, el seguimiento de referencia consiste en transitar de un objetivo glucémico a otro según ciertas especificaciones (rapidez, oscilaciones, etc.); en el rechazo de perturbaciones, se pretende compensar el efecto glucémico de ingestas, ejercicio, cambios de sensibilidad insulínica, etc., para mantenernos en el objetivo glucémico. Así, pues, el problema del control de glucosa es principalmente un problema de rechazo de perturbaciones, siendo las ingestas y el ejercicio las más significativas. Compensar bien una perturbación requiere anticiparse a su efecto, o sea, que la situación ideal es medir la ocurrencia de dicha perturbación. En ausencia de “sensores de ingesta”, en un páncreas artificial híbrido (o semiautomático), es el propio paciente quien debe informar al sistema sobre la ingesta, lo que implica mantener el conteo de carbohidratos. De forma similar, el ejercicio requerirá acciones anticipatorias manuales por parte del paciente.

Algoritmos de control principales

En una revisión reciente ⁽⁵⁾, se identificaron 18 sistemas de páncreas artificial (incluido el desarrollado por nuestro equipo de investigación) en diferentes fases de estudio, en una gran mayoría de sistemas híbridos. Se deben agregar algunos más hasta la fecha. Los sistemas basados en controladores PID, MPC y lógica difusa son los más validados ⁽⁶⁾.

De forma resumida, el control PID (Proporcional-Integral-Derivativo) decide la infusión de insulina en base a la desviación actual del objetivo (acción P); la desviación acumulada (acción I), y la tendencia de dicha

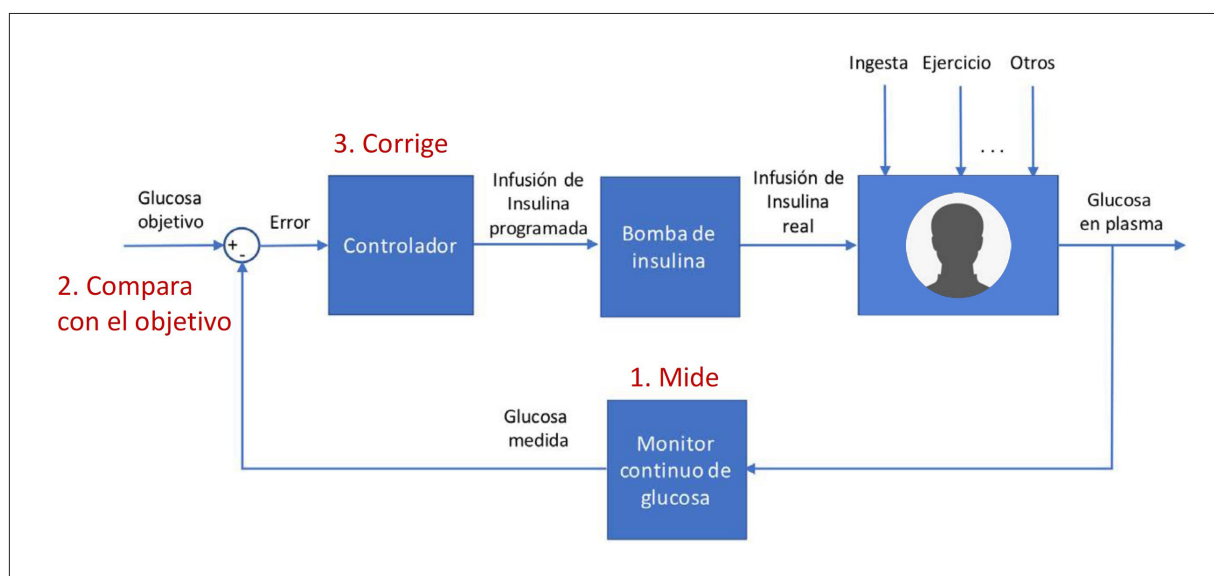


Figura 1. El páncreas artificial es un sistema de control de glucosa en lazo cerrado. La información del monitor continuo de glucosa se realimenta para, con cada medida, decidir la infusión de insulina (acción de control).

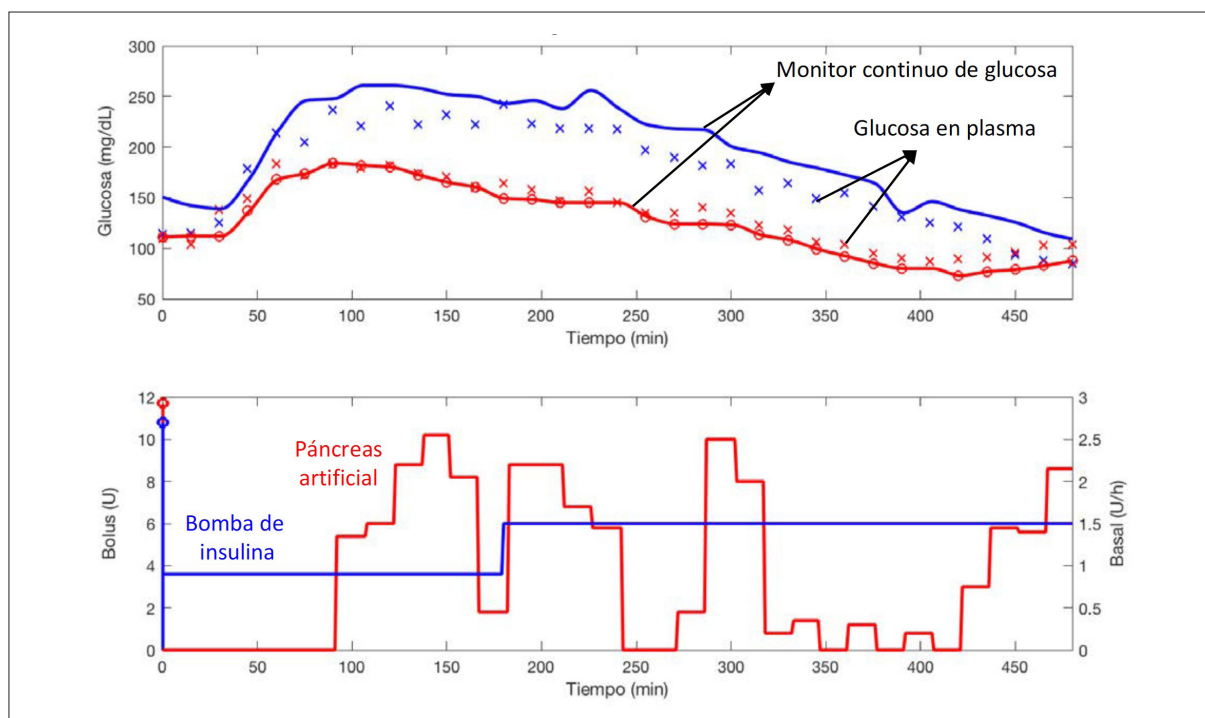


Figura 2. ISCI versus páncreas artificial. Datos estudio CL4M, Consorcio Español de Páncreas Artificial y Tecnologías para la Diabetes.

desviación (acción D). El control tipo PID es la base del sistema Medtronic Minimed™ 670G.

El control MPC (*Model Predictive Control* en inglés) predice cómo la glucemia va a evolucionar en cierto horizonte de predicción (por ejemplo, 45-60 minutos) y calcula, a partir de dicha predicción, el perfil óptimo de infusión de insulina. Requiere por tanto de un modelo de predicción. Sistemas que emplean control MPC son el Control-IQ de Tandem, el Florence de la Universidad de Cambridge, el *Horizon Artificial Pancreas* de Insulet y el iLet de Beta Bionics.

Por último, la lógica difusa emula el razonamiento de un experto a partir de una representación matemática de su conocimiento, en forma de reglas SI... ENTONCES... expresadas en lenguaje natural. Está representado por el sistema MD-Logic (Glucositter), desarrollado por DreaMed Diabetes Ltd, licenciado a Medtronic y actualmente integrado en el nuevo sistema Minimed™ 780G con bolos correctores automáticos.

Un aspecto central en el diseño de algoritmos de control es el efecto unidireccional de la insulina: disminuye la concentración de glucosa plasmática. En caso de exceso de insulina, existen serios límites para compensar una caída excesiva de glucosa, induciendo hipoglucemia. Por lo tanto, cualquier sistema de páncreas artificial debe incorporar restricciones sobre la infusión de insulina para limitar la “insulina a bordo”, es decir, la insulina inyectada que tendrá un efecto

más tarde debido al retraso provocado por la absorción subcutánea⁽⁷⁾. Por ejemplo, Medtronic emplea un mecanismo de realimentación de una estimación de la insulina en plasma basada en un modelo farmacocinético, disminuyendo la infusión de insulina cuanto mayor es dicha estimación. En sistemas basado en control MPC, la limitación de la insulina a bordo se formaliza como restricciones en el problema de optimización.

Sistemas unihormonales versus bihormonales

A pesar de la limitación de la insulina a bordo, evitar la hipoglucemia es un desafío, especialmente en situaciones como el ejercicio aeróbico, que exige mecanismos adicionales para mitigar la hipoglucemia⁽⁸⁾. Como ilustración de este desafío, Zaharieva et al.⁽⁹⁾ reportan una caída de 68,4 mg/dL después de 40 min de ejercicio aeróbico continuo y apagado de bomba de insulina al inicio del mismo, que es la acción más agresiva que un páncreas artificial unihormonal (solo insulina) puede aplicar en ausencia de intervención del paciente, asumiendo una detección de ejercicio ideal. Por lo tanto, acciones contrarreguladoras manuales como la ingesta de carbohidratos suplementarios por parte del paciente pueden ser necesarias en los sistemas unihormonales. Varios sistemas han incorporado la recomendación automática de la ingesta de carbohidratos suplementarios aliviando la decisión de los pacientes sobre cuándo y cuántos carbohidratos comer para mitigar la hipoglucemia inminente^(10,11).

Alternativamente, la contrarregulación automática por medio de la infusión de glucagón también está en desarrollo, dando lugar a sistemas de páncreas artificial bihormonales (insulina + glucagón) ⁽¹²⁾. El glucagón es una hormona secretada por las células alfa del páncreas que estimulan la producción de glucosa en el hígado. La viabilidad de un páncreas artificial bihormonal en humanos fue demostrada en 2010 por El-Khatib et al. ⁽¹³⁾. El sistema incorporó un controlador MPC para la infusión de insulina y un controlador PD para la infusión de glucagón, que se activaba solo cuando la glucemia era menor que el umbral objetivo o la velocidad de descenso de la glucosa era mayor que cierto valor. El trabajo adicional en este sistema ha llevado al páncreas artificial iLet, en desarrollo por Beta Bionics, que incorpora una bomba de doble cámara. El Youssef et al. ⁽¹⁴⁾ reportan una reducción de la eficacia de los microbolos de glucagón por un exceso de insulina plasmática, lo cual no apoya el diseño de sistemas con infusión agresiva de insulina considerando la disponibilidad de glucagón para compensar el aumento del riesgo de hipoglucemia. De hecho, fisiológicamente existe una coordinación entre la secreción de insulina y glucagón ⁽¹⁵⁾, lo que ha inspirado el desarrollo de algoritmos de control con infusión coordinada ⁽¹⁶⁾. La aparición reciente de análogos de glucagón estables en solución adecuados para infusión (Xeris, Zealand Pharma) ⁽¹⁷⁾ está allanando el camino hacia esta tecnología. No obstante, se desconoce la seguridad a largo plazo de la administración subcutánea de glucagón.

Resultados clínicos

En la última década, los avances en el área han sido verdaderamente extraordinarios. Tras el éxito de una fase inicial de estudios controlados ⁽¹⁸⁾, en 2012 se implementó el primer estudio de viabilidad ambulatorio, con resultados satisfactorios ^(19,20). Los estudios pivote se iniciaron en 2016 ⁽²¹⁻²³⁾, con el primer sistema comercial en 2017 y el segundo en 2020, como ya se mencionó. Por lo tanto, una primera generación de sistemas de páncreas artificial (híbridos) es hoy una realidad.

El campo ha alcanzado la madurez suficiente para la aparición en 2017 del primer metanálisis de prestaciones en entorno ambulatorio ⁽²⁴⁾. En él, se analizaron estudios controlados aleatorizados que compararon sistemas de páncreas artificial, tanto unihormonales como bihormonales, con terapias de lazo abierto (CSII, SAP) en adultos y niños con diabetes tipo 1. Fueron elegibles 27 estudios comparativos (20 unihormonales, 5 bihormonales y 2 unihormonales + bihormonales), con un total de 585 participantes (219 en estudios de adultos, 265 en estudios pediátricos y 101 en estudios mixtos). Los autores concluyen que el páncreas artificial logra aumentar el tiempo en rango en un 12,59% (IC 95%: 9,02%,16,16%; $p < 0,0001$), en comparación con lazo abierto (con un

58,21% de tiempo en rango en promedio). En cuanto al tiempo en hipoglucemia (<70 mg/dL), la diferencia entre el páncreas artificial y el lazo abierto fue -2,45% (-3,79%, -1,11%; $p=0,0003$), con un 4,88% del tiempo en hipoglucemia en lazo abierto. Esto equivale a 35 minutos menos por día en hipoglucemia y una reducción del 50% en el riesgo relativo. Comparando las poblaciones adulta y pediátrica, se obtuvieron resultados similares en el incremento del tiempo en rango: 12,30% (5,99%,18,60%; $p=0,0001$) en población pediátrica versus 12,67% (9,13%,16,21%; $p < 0,0001$) en adultos, con valores en lazo abierto del 58,48% y 59,98%, respectivamente. Respecto al tiempo en hipoglucemia, no se obtuvo diferencia significativa en población pediátrica, con una diferencia de -1,58% (-3,66%, 0.5%; $p=0,14$) y un valor del 4,40% en lazo abierto. Sin embargo, dicha diferencia sí que fue significativa en adultos: -1,23% (-1,99%, -0,47%; $p=0,092$). Cabe destacar que la mejora en el tiempo en el rango es mayor en los estudios nocturnos que en los estudios de 24 horas. De hecho, se ha demostrado repetidamente la eficacia del páncreas artificial durante el control nocturno. Sin embargo, el control durante el día sigue siendo un desafío debido a las alteraciones inducidas por las comidas y el ejercicio ^(25,26).

Al comparar los sistemas bihormonales con unihormonales, el metanálisis concluyó que el primero presentó un mayor beneficio en el tiempo en el rango (19,52% frente a 11,06%), aunque el comparador (principalmente CSII en bihormonal versus SAP en unihormonal) puede ser fuente de sesgos, así como el número no balanceado de estudios. Una comparación más adecuada la dan los estudios *head-to-head* unihormonal vs. bihormonal. Una revisión reciente de los resultados ⁽²⁷⁾ concluyó que durante el período nocturno los sistemas unihormonales eran suficientes para un buen control de la glucosa, mientras que los sistemas bihormonales demostraron unas prestaciones superiores en la reducción de la hipoglucemia en general y durante el ejercicio. En dicha revisión se analizaron 6 estudios de comparación directa, incluyendo un estudio de control nocturno con 33 niños y adolescentes ⁽²⁸⁾ (9-17 años), donde se reporta una reducción del tiempo en hipoglucemia durante la noche a favor del páncreas artificial bihormonal: 0% (0%, 2,4%) versus 3,1% (0%, 6,9%) para el caso unihormonal ($p=0,032$), y 3,4% (0%, 11%) para terapia CSII ($p=0,0048$).

Puede encontrarse una revisión más extensa de estudios en población pediátrica en Esposito et al. ⁽²⁹⁾, tanto para sistemas unihormonales como bihormonales, donde se reporta una reducción de episodios de hipoglucemia por parte del páncreas artificial. Sin embargo, se concluye la necesidad de más estudios para confirmar los beneficios en la reducción de hiperglucemia e incremento del tiempo en rango, dados los resultados obtenidos en ambas direcciones en los diferentes estudios.

Para finalizar, respecto a los sistemas comerciales actuales, Stone et al. ⁽³⁰⁾ analizan de forma retrospectiva resultados de los primeros 3141 pacientes con 3 meses de uso del sistema Medtronic MiniMed™ 670G, incluyendo 105 pacientes de 7-13 años, y 244 pacientes de 14-21 años, reportando mejora en el tiempo en rango (7-13: 56%→67%; 14-21: 57%→65%) y reducción de hiperglucemia (7-13: 42,2%→31,1%; 14-21: 40,6%→33,1%). Respecto al tiempo en hipoglucemia se demostró reducción de hipoglucemia en población ≥14 años. Sin embargo, la cohorte 7-13 años experimentó un incremento significativo de la hipoglucemia en 24-h (1,4%→1,9%). Dicha cohorte fue estudiada específicamente con posterioridad en Forlenza et al. ⁽³¹⁾, demostrando una reducción del tiempo en hipoglucemia de -1,7% y de hiperglucemia de -7,1%. En Salehi et al. ⁽³²⁾ se reportan resultados con población por debajo de 7 años (n=16), con mejora estadísticamente significativa del tiempo en rango (42,8%→56,2%) y glucosa media (200 mg/dL→176 mg/dL), aunque a costa de mayor tiempo en hipoglucemia (1,3%→2,4%) aunque sin efectos adversos serios. Respecto al sistema más reciente Tandem t:slim X2™ Control-IQ, Forlenza et al. ⁽³³⁾ reportan en un estudio domiciliario de 3 días con 24 niños (6-12 años) una mejora del tiempo en rango (52,8%→71%) y la glucosa media (180,3 mg/dL→153,6 mg/dL) sin incremento de hipoglucemia (0,9%→1,7%; n.s.), comparado con SAP.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed., 2019. Available at <http://www.diabetesatlas.org>.
- Beck RW, et al. T1D Exchange Clinic Network. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4383-4389.
- Beck RW, et al. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019; 394(10205): 1265-1273.
- Haidar A. The Artificial Pancreas: How Closed-Loop Control Is Revolutionizing Diabetes. *IEEE Contr Syst Mag*. 2016; 36(5): 28-47.
- Trevitt S, et al. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *J Diab Sci Technol*. 2015; 10(3): 714-723.
- Bertachi A, et al. The Evolution of Automated Blood Glucose Control in Type 1 Diabetes: A Review of Progress and Challenges. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018; 55(3): 172-181.
- Bondia J, et al. Insulin Estimation and Prediction: A Review of the Estimation and Prediction of Subcutaneous Insulin Pharmacokinetics in Closed-Loop Glucose Control. *IEEE Control Syst*. 2018; 38(1): 47-66.
- Bondia J, Vehí J. Strategies to mitigate hypoglycaemia in the artificial pancreas. In: Sánchez-Peña, R.S., Cherrñavsky, D.R. (Eds), *Artificial Pancreas: current situation and future directions*. Ed. Elsevier, 2019; 195-217.
- Zaharieva D, et al. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diab Technol Ther*. 2017; 19(6): 370-378.
- Turksoy K, et al. Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas. *J Diab Sci Technol*. 2016; 10(6): 1236-1244.
- Beneyto A, et al. A New Blood Glucose Control Scheme for Unannounced Exercise in Type 1 Diabetic Subjects. *IEEE Trans Control Syst Technol*. 2020; 28(2): 593-600.
- Taleb N, et al. Glucagon in artificial pancreas systems: Potential benefits and safety profile of future chronic use. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 19(1): 13-23.
- El-Khatib FH, et al. A Bihormonal Closed-Loop Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes. *Sci Transl Med*. 2010; 2(27):27ra27-27ra27.
- El Youssef J, et al. Quantification of the glycemic response to microdoses of subcutaneous glucagon at varying insulin levels. *Diabetes Care*. 2014; 37(11): 3054-3060.
- Jain R and Lammert E. Cell-cell interactions in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 159-167.
- Moscardó V, et al. Coordinated dual-hormone artificial pancreas with parallel control structure. *Comput Chem Eng*. 2019; 128: 322-328.
- Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Dasiglucagon, a Novel Soluble and Stable Glucagon Analog. *Diabetes Care*. 2018; 41(3): 531-537.
- Doyle III FJ, et al. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1191-1197.

19. Cobelli C, et al. Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(9): e65-e67.
20. Kovatchev BP, et al. Feasibility of Outpatient Fully Integrated Closed-Loop Control: First studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes care*. 2013; 36(7): 1851-1858.
21. Harvard Gazette. Artificial pancreas system aimed at type 1 diabetes mellitus: Largest-ever long-term clinical trials will begin this year. 2016; <https://news.harvard.edu/gazette/story/2016/01/artificial-pancreas-system-aimed-at-type-1-diabetes-mellitus/>. Accessed 6 Sep 2020.
22. NIH. Four pivotal NIH-funded artificial pancreas research efforts begin. 2017; <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/four-pivotal-nih-funded-artificial-pancreas-research-efforts-begin/>. Accessed 6 Sep 2020.
23. Garg SK, 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): 1-9.
24. Weisman A, et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diab Endocrinol*. 2017; 5(7): 501-512.
25. El Fathi A, et al. The Artificial Pancreas and Meal Control: An Overview of Postprandial Glucose Regulation in Type 1 Diabetes. *IEEE Control Syst*. 2018; 38(1): 67-85.
26. Riddell MC, et al. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diab Sci Technol*. 2015; 9(6): 1217-1226.
27. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. *Diabetic Med*. 2018; 35(4): 450-459.
28. Haidar A, et al. Outpatient overnight glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or conventional insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 595-604.
29. Esposito S, et al. Efficacy and safety of the artificial pancreas in the paediatric population with type 1 diabetes. *J Transl Med*. 2018; 16: 176.
30. Stone MP, et al. Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. *Diabetes Technol Ther*. 2018; 20(10): 689-692.
31. Forlenza G.P, et al. Safety Evaluation of the Mini-Med 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21(1): 11-19.
32. Salehi P, et al. Efficacy and Safety of Real-Life Usage of MiniMed 670G Automode in Children with Type 1 Diabetes Less than 7 Years Old. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21(8): 448-451.
33. Forlenza GP, et al. Successful At-Home Use of the Tandem Control-IQ Artificial Pancreas System in Young Children During a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21(4): 159-169.