

제1형 당뇨병에서의 New Technology

양여리, 조재형

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내분비내과

New Technology for Type 1 Diabetes

Yeoree Yang, Jae Hyoung Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Abstract

Type 1 diabetes is an autoimmune disease with insulin deficiency which causes microvascular complications such as retinopathy, nephropathy and neuropathy. There have been some trials to simulate the pancreatic endocrine function of insulin and glucagon for homeostatic equilibration of blood glucose, developing artificial pancreas. There are three major functional components of the modern artificial pancreas, a continuous glucose-monitoring system, an insulin-infusion pump and a control algorithm. There are commercially available continuous glucose monitoring systems with subcutaneous glucose measuring, however, there have been many attempts to develop more efficient glucose monitoring systems, including noninvasive systems. Thanks to technological advances and the miniaturization of electronics, recent advances in the accuracy and performance of these systems have placed research on the threshold of prototype commercial devices and large-scale outpatient feasibility studies. In addition, smartphone technology has created the opportunity for caregivers to receive push notification alerts and makes it possible to provide patients with advisory or decision-support systems. Even though there are still some remaining challenges to develop a successful artificial pancreas, glucose control in type 1 diabetes will be more efficient with its advent.

Keywords: Artificial pancreas, Continuous glucose-monitoring system, New technology, Non-invasive, Type 1 diabetes

Corresponding author: Jae Hyoung Cho

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St. Mary's Hospital, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea, E-mail: drhopper@ikoob.com

Received: May. 4, 2015; Accepted: May. 20, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

서론

당뇨병이 없는 정상인은 혈당의 변화를 인지하고 베타세포로부터 인슐린을 분비하거나 알파세포로부터 글루카곤을 분비하여 혈당을 정상적으로 유지시킨다. 그러나 제1형 당뇨병 환자는 베타세포 기능의 심한 장애가 발생하여 혈당의 항상성을 유지하는 것이 어렵게 된다. 장기적인 고혈당이 지속되게 되면 망막증, 신증 그리고 신경병증 등 다양한 미세혈관합병증이 발생하게 되는데 미국과 유럽 및 한국에서 당뇨병은 실명과 신질환 및 발 절단의 주요 원인이 되고 있다.

제1형 당뇨병 환자는 혈당 조절을 위하여 혈당측정기를 이용해 혈당을 측정하고 하루 수회 인슐린을 주사하거나 연속 피하 인슐린 주사(인슐린 펌프)를 통해 인슐린을 공급하게 되는데, 체내의 폐 루프(closed-loop) 또는 되먹임 조절(feedback regulation) 시스템이 없이 외부에서 인슐린을 주입하여 조절하는 경우 저혈당의 위험이 높아지게 된다. 알려진 바와 같이 저혈당은 단순한 불편한 증상을 넘어 의식 저하, 간질 및 사망에 이르기까지 다양한 위험을 내포하고 있어 제1형 당뇨병 환자의 치료에서 가장 염두에 두어야 하는 점이기도 하다[1]. 지난 50년간 많은 의사, 과학자와 공학자들은 건강한 사람과 같은 췌장의 혈당조절능력을 가질 수 있는 복잡한 의료기기를 개발하기 위하여 노력해왔다. 1974년 Albisser 등[2]은 처음으로 인공내분비췌장(artificial endocrine pancreas)을 기술하였는데 이는 컴퓨터화 제어시스템으로 췌장의 내분비기능을 근접하여 시뮬레이션할 수 있도록 하는 것이었다. 그러나 이는 당과 인슐린 또 그 외 요소들을 매우 복잡한 방법을 통해 혈관 내로 주입하는 것으로 입원해 있는 환자에게서만 매우 주의 깊게 사용될 수 있는 것이었다. 그러나 제1형 당뇨병 환자의 일상생활에서 이용 가능하고 장기간 혈당 조절이 가능하도록 하기 위해서는 입원상태가 아닌 외래 진료에서도 사용 가능해야 하기 때문에 이를 위한 많은 노력이 있어왔다. 또한 제1형 당뇨병을 조기에 진단하고 치료가 가능하도록 하기 위한 진단적인 방법 또한 많은 발전이 이루어져 왔다. 인슐린 펌

프의 사용과 더불어 연속혈당측정기의 개발과 상용화는 인공췌장의 발전에 획기적인 계기가 되었고 어느덧 인공 췌장의 상용화는 성큼 우리 앞에 다가서고 있다. 본 글에서는 제1형 당뇨병의 진단과 연속 혈당의 측정 및 인슐린치료에 있어서 발전된 기술들을 바탕으로 제1형 당뇨병의 관리를 위한 새로운 방안을 모색하여 보고자 한다.

췌도 특이 자가항체의 측정

제1형 당뇨병은 자가면역 질환으로 인슐린 저항성과 베타세포의 기능장애를 주요 병인으로 하는 제2형 당뇨병과는 차이가 있다. 그러나 최근 비만 유병률의 증가와 저연령층에서의 제2형 당뇨병의 발병 증가로 인하여 당뇨병형의 구분이 쉽지 않으며 상당히 중첩되는 부분도 있다. 최근의 연구들에서 면역 조절(immune modulation)과 항원특이치료(antigen-specific therapy)로 제1형 당뇨병의 자연경과를 호전시킨 결과들이 있어[3,4] 제1형 당뇨병의 빠른 진단이 중요할 것으로 보인다. 또한 제1형 당뇨병의 빠른 진단과 치료는 생명을 위협할 수 있는 급성 합병증 위험을 감소시키고[5] 내인성 인슐린 분비 기간을 연장시킬 수 있다[6].

현재 췌도 특이 자가항체를 검사하는 방법은 느리고 가격이 비싸며 의료가 발달하지 않은 지역에서는 검사하기 힘들다는 단점이 있다. 최근에는 이러한 단점을 보완하기 위해 간단하게 자가항체를 검사할 수 있는 방법이 연구되고 있다. 근적외선 형광을 이용한 플라즈모닉 금 칩(plasmonic gold chip for near-infrared fluorescence-enhanced, NIR-FE)은 나노 구조의 칩표면에 췌도 특이 항원을 코팅한 것으로 이곳에 환자의 췌도 특이 자가항체가 결합하면 형광 시그널이 작용하여 즉각적으로 양성 여부를 보여준다. 소량의 혈액만 있어도 검사가 가능하며 빠르고 쉬운 방법으로 민감도, 특이도도 높은 것으로 알려져 있어 앞으로의 개발에 많은 관심이 모이고 있다[7].

혈당의 측정과 모니터링

인슐린 치료는 인슐린 분비능이 결핍된 제1형 당뇨병의 치료에서 절대적이다. 자가혈당의 빈번한 측정은 혈당 조절에 필수적으로 인슐린 용량을 조정하면서 효과적으로 혈당 조절 목표에 도달할 수 있게 해주며 저혈당을 사전에 예측하고 예방할 수 있도록 도와준다.

약 27,000명의 제1형 당뇨병 소아청소년들에 관한 연구에서 하루 자가혈당을 측정하는 횟수의 증가는 당화혈색소의 현저한 감소와 급성합병증을 감소시켜주는 결과를 보여주었다[8].

그러나 종래의 혈당 측정 방법(fingertip prick method)은 손가락 채혈을 위해 32게이지의 lancet을 이용하는 침습적인 방법으로 채혈부위의 통증, 감염의 우려가 있고 매 측정 시 단 회의 결과만 보여주는 일회성의 단점이 있다. 또한 자주 혈당을 측정한다고 해도 혈당 변동폭이 큰 경우 전반적인 혈당 조절 상태를 반영하기는 힘들다. 따라서 이에 대한 대책으로 비침습적이고 연속적인 혈당 측정 방법들이 개발되고 있다. 최근의 일련의 연구들에서 연속 혈당 측정(continuous glucose monitoring, CGMS)은 고전적인 방법에 비해 당화혈색소 강하효과를 보여주었다[9-11].

1. 비침습적 혈당 모니터링(Non-Invasive Glucose Monitoring)

무채혈 혈당기(pain-free glucose monitoring technology)는 지난 수년간 혈당측정기 개발의 주요 목표로 연구되어 왔다. 비침습적 혈당 측정 방법은 크게 광학적 방법(optical)과 전기적(electric) 방법으로 나눌 수 있으며 그 밖에 초음파나 온도 분광학(thermal spectroscopy) 등을 이용하는 방법이 있다

광학적 방법으로는 적외선 분광법(infrared spectroscopy), 광간섭단층촬영(optical coherence tomography), 라만 분광법(Raman spectroscopy), 분극(polarization), 형광(fluorescence) 등을 이용하는 방법이 있으며 전기적 방법으

로는 임피던스 분광법(impedance spectroscopy), 전자기 감지(electromagnetic sensing), 역이온 삼투요법(reverse iontophoresis) 등을 이용한 방법이 있다[12].

시그너스사(Cygnus, Redwood City, CA, USA)에서 개발한 손목시계의 형태의 Glucowatch G2 Biographer는 역이온 삼투요법을 이용한 최초의 상용화 무채혈 혈당기이다. 시계 뒷면의 두 전극간의 전류를 이용하여 세포 간질액을 피부로 추출하여 당을 측정하는 원리를 이용하였으며 1999년 유럽 Conformité Européenne (CE)승인을 받고 이어서 2001년 미국 Food and Drug Administration (FDA) 승인을 받았다. 그러나 피부 자극 문제와 칼리브레이션(calibration), 발한 시 기체가 멈추는 문제가 대두되었고 고혈당에 비해 저혈당을 잘 인지하지 못하는 문제 등을 해결하지 못하고 2007년 판매 중단되었다[13].

그밖에 여러 나라에서 Pendra, GlucoTrack, OrSense NBM-200G, Symphony, Dispensor 등이 개발되었으나 대다수의 기계들이 여러 문제로 상용화되지 못하거나 판매가 중지된 상태이다.

국내에서는 역이온 삼투요법을 이용하여 KMH사(KMH Co., Ltd., Anyang, Korea)에서 개발한 글루콜(Glu-Call)이 2008년 식품의약품안전청으로부터 의료기기 품목허가를 승인을 받았으나 상용화되지 못하고 중지되었다[14].

최근 구글(Google)과 노바티스(Novartis)사에서 공동으로 구글 콘택트 렌즈를 개발 중이라고 발표하였다. 콘택트 렌즈 센서는 눈물을 이용한 최소한의 침습적인 센서로 하이드로겔 층(hydrogel matrix) 안의 초소형 전자화학 센서가 눈물 속의 당 농도를 측정하여 혈당을 예측하게 된다. 이렇게 읽어 들인 측정값은 무선으로 사용자 모바일 기기를 통해 전송될 수 있다. 눈물 성분의 당 농도뿐만 아니라 젖산, 전해질 등과 안압을 분석하여 패혈증, 전해질 불균형, 녹내장 등의 다양한 질병을 진단할 수 있을 것으로 예상된다. 그러나 아직 상용화까지는 수년이 소요될 것으로 예상되며 상용화 전까지 안구 자극, 재현성, 민감도 등의 풀어야 할 숙제가 남아있는 실정이다[15].

현재까지 다양한 기술 방법으로 다양한 무채혈 혈당기들

이 개발되었지만 혈당 측정의 정확도, 칼리브레이션의 문제, 기구의 내구성, 안전성 및 분석 능력 등에서 기존의 혈당기에 뒤처지지 않아야 한다는 숙제가 남아 있다. 그 밖에 빠른 반응속도를 구현하여 연속적인 혈당 모니터링을 가능하게 해야 할 것이다.

2. 연속 혈당 모니터링

연속혈당측정기는 메드트로닉사(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)에서 처음 개발되어 1999년 6월 미국 FDA 승인을 받았으며, 혈당 변동폭이 크고, 저혈당이 빈번한 당뇨병 환자들의 치료에 도움을 주고 있다.

연속혈당측정기는 당 센서, 무선 전송기, 수신기의 세 부분으로 구성되어 있다. 센서는 피하지방에 삽입되어 세포 간질액에서 당을 측정하게 된다. 최근 버전의 연속혈당측정기는 실시간으로 혈당 측정값을 보여주며 즉각적으로 적절한 조치를 취할 수 있게 해주고 있다.

연속혈당측정기의 단점으로는 생체불안정성(bioinstability)이 있다. 센서가 염증이나 육아종 형성, 혈전 등으로 인하여 불안정해지는데[16] 이를 보정하기 위해 지속적으로 기존의 혈당기를 이용한 칼리브레이션이 필요하다. 이를 해결하기 위해서 실리콘 옥사이드 나노입자(silicon oxide nanoparticles)를 포함하는 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)과 같은 다양한 소재로 센서를 코팅하는 방법이 개발되고 있으며[17] 기존의 전기화학센서를 새로운 센서로 대체하는 기술이 개발되고 있다. 그 중에 하나로 형광센서를 이용하는 기술은 당이 센서에 부착 시 발형광단(fluorophore)의 밝기가 변하는 원리를 이용하여 반영구적이고 비침습적인 방법으로 각광받고 있다[18]. 현재 연속혈당측정기로 혈당을 측정하면서 발생하는 시간 지연(time lag)은 평균 4~10분 정도인데 이도 해결해야 할 문제 중에 하나이다. 정확하고 신속한 연속적 혈당측정은 폐 루프 인슐린 전달 시스템(closed-loop insulin delivery system) 구축의 필수 전제조건으로 뒤에서 설명할 인공 췌장의 개발과 밀접한 관련이 있다.

인공 췌장

인공 췌장 또는 폐 루프는 연속혈당측정기로부터 데이터를 받아 특정 목표 혈당값을 유지하기 위하여 필요한 적절한 양의 인슐린 주입량 또는 글루카곤 주입량을 계산하는데 이용되는 프로그램을 의미한다. 이는 2012년 11월 미국 FDA의 안내에 나온 인공 췌장 장치에 대한 광범위한 정의이다[19]. 그러나 인공 췌장과 폐 루프 시스템은 종종 그 의미가 다를 수 있는데, 인공 췌장은 식사 시 탄수화물 양에 따른 인슐린의 개 루프 전달(open-loop delivery)도 포함할 수 있기 때문이다.

최근 인슐린, 인슐린 펌프 그리고 CGMS 시스템의 발달과 더불어 이를 조정하는 알고리즘의 발달로 인공 췌장 장치의 드라마틱한 발전이 있어 왔고 외래 환자에서도 사용이 가능한 수준이 되었다. 지난 3년만 해도 인공 췌장 연구에 많은 좋은 보고들이 있어 왔다[20-26]. 가장 최근 개발된 연속혈당측정기의 정확성과 성능을 통해 인공 췌장은 상용화 수준에 이르렀고 대규모의 외래환자 임상연구에 들어갈 수 있었다.

현재 당뇨병 환자에서 사용할 수 있는 폐 루프 제어 시스템으로 크게 2개의 방식이 소개되고 있다. 첫 번째는 단일호르몬(unihormonal) 접근 방식으로 혈당을 감소시키기 위해 인슐린만을 이용하는데 저혈당의 위험을 감소시키기 위한 복잡한 안전-완화 알고리즘(safety-mitigation algorithm)을 장치해 두었다. 다음으로 이중호르몬(bihormonal) 접근 방식은 혈당을 낮추는데 인슐린을 사용함과 더불어 혈당을 증가시키기 위한 글루카곤을 같이 사용하는 것이다. 이 또한 안전을 위해 복잡한 알고리즘을 이용하고 있다.

변화하는 혈당에 따라 주입해야 하는 적절한 인슐린 용량을 조절하는 주요 제어 알고리즘들로는 proportional-integral-derivative 제어, 모델 예측 제어(model predictive control), 퍼지 논리(fuzzy logic) 및 안전관리설계(safety supervision design) 등이 있다. 이러한 알고리즘의 발달은 연속혈당측정 모니터링에서 측정한 혈당값과 실제의 혈

당값의 시간차이를 보정할 뿐만 아니라, 섭취한 탄수화물의 양이나 혈당 변화의 속도를 계산하여 적절한 인슐린 용량을 조절함으로써 혈당을 낮추고 동시에 저혈당의 발생을 최소화하는 데 일조하고 있다. 이러한 인공 췌장의 발전은 무엇보다도 혁신적인 컴퓨터의 발전과 전자기기 제품 크기의 축소화에 기인한다. 그리고 또 하나의 커다란 새로운 기술혁신은 바로 스마트폰의 소개이다. 2007년 아이폰이 처음 소개되면서 스마트폰을 이용하여 자체적으로 동작하는 펌프 조절장치에 조절 알고리즘을 접목할 수 있게 되었다. 최근에는 스마트폰의 발달과 더불어 또 하나의 방안이 마련되었는데 인공 췌장의 가장 중요한 핵심 엔지니어링 기술로 스마트폰 기술을 이용하는 것이다. 이는 Diabetes Assistant 플랫폼으로 버지니아대학교에서 이용되었다[27]. 이러한 스마트폰의 발전에 힘입어 현재 크게 두 가지의 새로운 방법이 이용되고 있는데 바로 원격 모니터링(remote monitoring)과 자문 시스템(advisor system)이다. 연속혈당측정시스템과 스마트폰을 연결함으로써 환자의 혈당이 미리 정해진 적절한 범위 이상 또는 이하로 벗어날 때 의료팀이 푸쉬 알람을 받을 수 있도록 하는 것[28]과, 원격 모니터링에 더하여 환자에게 자문이나 의사결정-지원 시스템(decision-support system)을 제공하는 것이 가능하게 되었다[29].

그러나 이러한 눈부신 발전에도 불구하고 성공적인 폐 루프 제어 시스템이 되기 위해서는 아직 해결해야 할 다섯 가지의 문제가 남아있다. 운동, 다른 질환의 영향, 고탄수화물 음식, 부적당한 인슐린의 약동학 그리고 각각 다른 상업적 영역의 연속혈당모니터와 인슐린 펌프, 폐 루프 알고리즘을 잘 연결시켜야 하는 상업적인 이슈 등이다.

결론

제1형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 위해 의사, 과학자, 공학자들의 많은 노력이 있었다. 인슐린 주사의 종류와 효과에도 많은 발전이 이루어졌으나 이것만으로는 충분한 혈당 조절을 하기에 아직 어려운 부분이 많다. 인슐린 펌프의 소

개와 함께 연속혈당측정기의 개발로 인공 췌장의 연구가 매우 활발히 진행되었다. 그리고 여기에 측정된 혈당에 따라 인슐린 주입용량을 조절하는 폐 루프 제어 시스템 기능의 향상으로 저혈당을 최소화하면서 혈당을 조절하는 기술이 확대되고 있다. 이제 외래환자를 대상으로 한 대규모 임상 연구가 진행되고 있으며 상업적으로 이용될 수 있을 수준으로 발달되고 있는 것이다. 더불어 연속혈당측정을 좀더 효과적으로 하기 위한 비침습적 혈당 측정 시스템 또한 다각도로 이루어지고 있어 가까운 미래에 좀더 실시간으로 불편하지 않고 쉽게 혈당을 연속적으로 측정할 수 있는 시스템이 소개될 수 있을 것으로 기대된다. 여기에 스마트폰 기술의 발달과 함께 환자의 혈당 데이터를 실시간으로 모니터링하고 이를 분석하는 프로그램이 함께 접목됨으로써 환자 개개인에 맞는 정보를 제공할 수 있게 된 것도 큰 기술적 발전이라 할 수 있다. 이렇듯 다양한 분야에서 기술이 발전되고 이것이 제1형 당뇨병 환자를 위한 혈당 관리 시스템에 함께 이용됨으로써 제1형 당뇨병 환자의 치료에 밝은 미래가 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Cryer PE. Banting Lecture. Hypoglycemia: the limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1994;43:1378-89.
2. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes* 1974;23:389-96.
3. Greenbaum CJ, Schatz DA, Haller MJ, Sanda S. Through the fog: recent clinical trials to preserve β -cell function in type 1 diabetes. *Diabetes* 2012;61:1323-30.
4. Michels AW, Eisenbarth GS. Immune intervention in type 1 diabetes. *Semin Immunol* 2011;23:214-9.
5. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple

- islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473-9.
6. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, Kjaersgaard P, Brorsson C, Birkebaek NH; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Residual β -Cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care* 2013;36:3454-9.
7. Zhang B, Kumar RB, Dai H, Feldman BJ. A plasmonic chip for biomarker discovery and diagnosis of type 1 diabetes. *Nat Med* 2014;20:948-53.
8. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11-7.
9. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-76.
10. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, Peters AL, Bode BW, Aleppo G, Hirsch IB, Kleis L, Chase HP, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, Adi S; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014;37:2702-9.
11. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47.
12. Tura A. Noninvasive glycaemia monitoring: background, traditional findings, and novelties in the recent clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:607-12.
13. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 2004;27:722-8.
14. Vashist SK. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: a review. *Anal Chim Acta* 2012;750:16-27.
15. Farandos NM, Yetisen AK, Monteiro MJ, Lowe CR, Yun SH. Contact lens sensors in ocular diagnostics. *Adv Healthc Mater* 2015;4:792-810.
16. Klueh U, Liu Z, Feldman B, Henning TP, Cho B, Ouyang T, Kreutzer D. Metabolic biofouling of glucose sensors in vivo: role of tissue microhemorrhages. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:583-95.
17. van den Bosch EE, de Bont NH, Qiu J, Gelling OJ. A promising solution to enhance the sensocompatibility of biosensors in continuous glucose monitoring systems. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:455-64.
18. Peyser T, Zisser H, Khan U, Jovanović L, Bevier W, Romey M, Suri J, Strasma P, Tiaden S, Gamsey S. Use of a novel fluorescent glucose sensor in volunteer subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:687-93.
19. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. Available from: <http://dx.doi.org/10.4093/jkd.2015.16.2.123>

- <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm259305.pdf> (updated 2012 Nov 9).
20. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-82.
 21. Renard E, Cobelli C, Kovatchev BP. Closed loop developments to improve glucose control at home. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:79-85.
 22. Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Med* 2011;9:120.
 23. Thabit H, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:105-17.
 24. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:385-95.
 25. Kumareswaran K, Evans ML, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: towards improved diabetes care. *Discov Med* 2012;13:159-70.
 26. McCall AL, Farhy LS. Treating type 1 diabetes: from strategies for insulin delivery to dual hormonal control. *Minerva Endocrinol* 2013;38:145-63.
 27. Keith-Hynes P, Guerlain S, Mize B, Hughes-Karvetski C, Khan M, McElwee-Malloy M, Kovatchev BP. DiAs user interface: a patient-centric interface for mobile artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1416-26.
 28. Dassau E, Jovanovic L, Doyle FJ 3rd, Zisser HC. Enhanced 911/global position system wizard: a telemedicine application for the prevention of severe hypoglycemia--monitor, alert, and locate. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1501-6.
 29. Rigla M, Hernando ME, Gómez EJ, Brugués E, García-Sáez G, Torralba V, Prados A, Erdozain L, Vilaverde J, de Leiva A. A telemedicine system that includes a personal assistant improves glycemic control in pump-treated patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:505-10.