

인공췌장

이상열, 한승우, 우정택

경희대학교 의과대학 내분비대사내과

Artificial Pancreas: A Concise Review

Sang Youl Rhee, Seoung Woo Han, Jeong-Taek Woo

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Artificial pancreas is a technique developed to automatically control blood glucose in people with diabetes by providing an endocrine function instead of a healthy pancreas. The technique was developed for the replacement of insulin secretion deficiencies among various exocrine and endocrine functions of the pancreas and is mainly used for people with type 1 diabetes or those who need intensive insulin treatment. This review briefly summarizes the working principles, components, recent clinical research, and future perspectives of artificial pancreas.

Keywords: Artificial, Diabetes mellitus, Extracellular fluid, Glucose, Insulin, Pancreas

서론

1형 당뇨병 환자에서 체내 인슐린 분비의 결핍과 절대적 부족 현상을 극복하기 위해 그동안 다양한 치료적 방법이 모색되어 왔다. 특히 췌장 또는 췌도 이식은 인슐린의 절대적 부족을 극복하기 위한 가장 이상적인 조절 방법으로 일컬어지며 여러 연구를 통해 그 임상적 유용성이 입증되었다

[1-3]. 하지만 이식 관련 기술이 계속 향상되었음에도 아직 충분한 공여자를 확보하기 어렵고, 이식 후 면역 반응을 효과적으로 통제하기 어려운 문제가 있다[4]. 이에 이식 외 방법으로 손상된 췌장의 내분비 기능을 대체하기 위한 다양한 노력이 시도되고 있다.

인공췌장은 당뇨병 환자에게 건강한 췌장을 대신하는 내분비 기능을 제공하여 혈당을 자동적으로 조절하기 위해 개

Corresponding author: Jeong-Taek Woo

Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea,
E-mail: jtwoomd@khmc.or.kr

Received: Jun. 27, 2017; Accepted: Jun. 28, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

발된 기술이다[5,6]. 췌장의 여러 외분비 및 내분비 기능 중 특히 인슐린 분비 부족의 대체를 위해 개발되었으며, 주로 1형 당뇨병 환자 혹은 집중 인슐린 치료가 필요한 사람을 대상으로 사용된다[6]. 일부 바이오 엔지니어링 또는 유전자 치료 등 사람의 인위적 노력에 의해 정상 췌장기능을 대신하기 위한 치료 기법을 광의의 ‘인공췌장’으로 간주하기도 한다[7,8]. 하지만 일반적으로 혈당 측정 센서, 주입 장비, 그리고 이를 통제하는 컴퓨터 알고리즘으로 구성된 의료기기를 ‘인공췌장’으로 일컫는다.

본론

1. 인공췌장의 구성요소

인공췌장의 기본 구조는 센서, 인슐린 주입 장비, 그리고 이를 제어하는 컴퓨터 알고리즘으로 구성되며, 이러한 구조는 관련 연구의 초기인 1970년대부터 정립되었다(Fig. 1) [5]. 이러한 구성 요소들이 어떤 방식으로 작동하는가에 따라 수동 또는 반 자동 방식의 개루프(open loop) 또는 완전 자동 방식의 폐루프(closed loop) 시스템으로 구분할 수 있

는데, 인공췌장은 궁극적으로 폐루프 시스템으로의 작동을 목표로 한다[9].

센서는 환자의 혈당 농도를 측정하는 장비로 최근에는 피하 간질액의 포도당 농도를 매 5~10분 간격으로 측정할 수 있는 연속혈당 측정(continuous glucose monitoring, CGM) 시스템으로 발전하였다[10,11]. 측정된 혈당 정보는 사용자와 의료진에 전달될 뿐 아니라, 인슐린 주입 장치를 제어하는 기본 자료로 활용된다. 주사부는 인슐린을 피하에 주입하는 장비로 통상 인슐린이 사용되지만, 글루카곤 등 포도당 대사에 관여하는 다른 종류의 호르몬을 함께 공급하는 다중 호르몬 주입 시스템(multi-hormonal injection system) 형태로 제작되기도 한다[12,13]. 알고리즘은 센서에서 측정된 값을 이용하여 인슐린 주입 장치를 제어하는 컴퓨터 시스템을 지칭하며, 기술의 발전에 의해 점차 고도화되어 최근에는 생리적 인슐린 분비 반응을 상당히 정확하게 모사하는 수준으로 발전하였다[14].

2. 개루프 시스템과 폐루프 시스템

개루프 시스템은 환자의 인슐린 사용량을 센서로 측정된

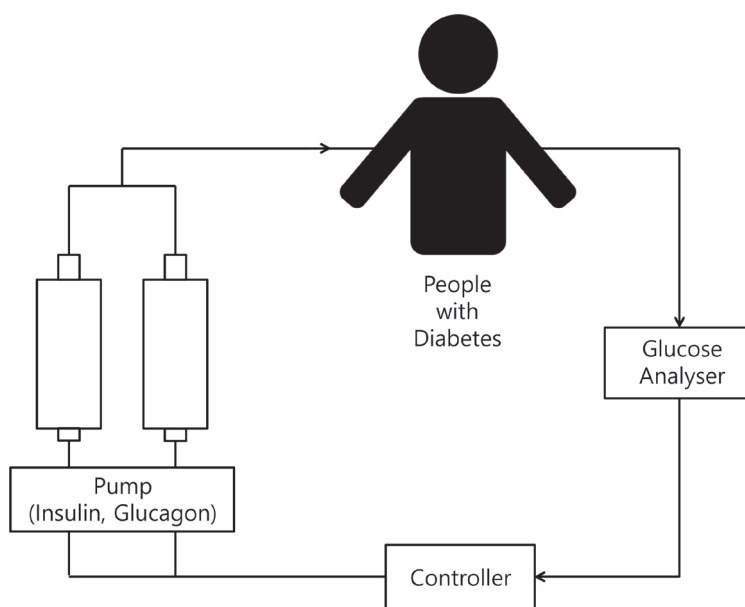


Fig. 1. General concept of the artificial pancreas technique.

혈당 측정값과 연계하지 않고 임의 기준에 따라 통제하는 방식이다[9]. 비교적 단순한 시스템으로 구성이 가능하므로 제어가 안정적이며, 장비 가격이 상대적으로 낮은 장점이 있다. 하지만 급격한 혈당 변화에 대한 신속한 대처가 어렵고, 목표 값과 실제 값에 많은 오차가 발생할 수 있는 단점이 있다.

모든 개루프 시스템 장치는 그 특성상 일정 수준의 환자 또는 의료진의 개입을 전제로 한다. 그리고 인슐린 용량은 혈당, 식사량, 활동량 등 다양한 상황에 대한 경험적 추정을 바탕으로 임의 계산된다. 따라서 환자는 일상생활에서 발생할 수 있는 여러 오차로 인한 문제를 줄이기 위해 가능한 규칙적이고 예측 가능한 습관에 따라 생활하도록 요구받는다. 이 시스템은 센서 측정값에 대한 직접 피드백이 이뤄지지 않으므로 완전한 '인공' 체장으로 기능하지 못한다.

폐루프 시스템은 센서에서 측정된 혈당 수치가 인슐린 펌프의 제어 동작에 직접 영향을 주는 방식을 의미한다[9,15,16]. 이론상 이 시스템은 상황에 관계없이 실시간으로 인슐린 요구량을 결정하고 이에 따라 적절한 인슐린 투여량을 실시간으로 조절할 수 있어야 한다. 외부 조건의 변화에 따라 시스템이 능동적으로 대처할 수 있으므로, 목표에 상당히 정확하게 도달할 수 있는 장점을 가진다. 다만, 개루프 시스템에 비해 장비가 복잡하고, 그 값이 비싸다는 단점을 가진다. 가장 이상적인 폐루프 시스템은 신체 내부에 위치하여 외부 장비 착용의 필요마저 배제되어야 한다.

3. 연속혈당 측정기술

CGM 기술은 지난 1990년 후반 환자들의 혈당 변화에 대한 후향적 검토 수단으로 처음 소개되었으며, 이후 혈당 변화를 실시간으로 확인하기 위한 장비로 발전되었다[6,11]. 하지만 초기 장비는 심한 고혈당 또는 저혈당 범위에서 그 성능이 제한적이었다. 이후 기술 개발을 통해 관련 기술이 지속적으로 향상되어 그 오차가 상당히 줄어들었다.

인공체장 시스템에서 측정된 혈당값은 환자와 의료진에 혈당 측정값을 표시, 안내하는 역할에 그치지 않고, 폐루프

제어 알고리즘에 입력되어 인슐린 주사량을 결정하는 중요한 근거로 사용된다. 하지만 CGM 기술을 이용하여 측정된 혈당 수치는 정맥혈로 측정된 혈당과 다음의 이유로 근본적 차이가 있어 그 해석에 주의가 필요하다. 먼저, 대부분의 CGM 장비는 혈중 포도당과 상이한 피하 간질액의 포도당 농도를 반영한다. 특히 혈중 포도당과 간질액 포도당 농도는 식사 후, 혹은 저혈당 같이 혈당이 급격하게 변화하는 조건에서 상당한 차이를 보일 수 있다[14,17]. 따라서 이 기술로 측정된 혈당의 정확성을 위해 하루 수차례 통상적인 자가혈당 측정으로 그 수치가 보정되어야 한다[17]. 두 번째로, 간질액 포도당 농도를 측정하기 위해 센서 내부의 처리 과정으로 인해 불가피한 '시간 지연(time lag)'이 존재한다[6,11]. 이러한 시간 지연은 센서의 성능에 따라 CGM의 정확성에 상당한 편차를 초래할 수 있다. 세 번째, 센서의 측정부와 수신부 사이에 송수신 오류가 발생할 수 있으며, 이러한 오류는 인슐린 펌프 작동에 중요한 영향을 미쳐 환자 경과에 중요한 영향을 미칠 수 있다[6,11].

그 한계에도 불구하고, CGM 장비는 매일 수백 회(5분 간격 측정 시 288회/일) 이상의 풍부한 혈당 측정 결과를 제공하기 때문에 인슐린 펌프 주입량을 상당히 정밀하고 정확하게 제어할 수 있다[16]. 또한 혈당의 추세 변화 확인이 가능하여 가까운 미래 시점에 예상되는 저혈당 또는 고혈당에 대한 경고, 그리고 이에 대한 선제적 대처가 가능하다[16]. 최근에는 관련 기술 발전으로 CGM 장비의 보정 횟수가 현저히 줄어들어, 대부분의 상용 제품이 일 1~2회 보정으로도 상당한 정확도를 유지할 수 있으며, 최근에는 보정이 필요 없도록 고안된 제품도 출시되었다[18,19].

4. 인슐린 전달 기술

정맥 도관을 이용한 인슐린 주입 기법은 그 작용기전 상이점 때문에 인슐린 펌프의 도입 초기부터 널리 연구되었다[20]. 그러나 좋은 효과에도 불구하고 혈액 응고로 인한 도관 폐색 등의 문제가 있어 현재 거의 사용하지 않는다. 생리

적 인슐린 분비와 유사한 또 한 가지 인슐린 전달 수단으로 문맥 정맥 시스템을 통한 복강 내 인슐린 주사 기법이 고려되었다[21]. 복강 내 인슐린 주입은 생리적 인슐린 분비와 가장 유사한 기전으로 작동하기 때문에 페루프 혈당 조절의 관점에서 많은 주목을 받았다. 하지만 여러 연구를 통해 그 임상적 유용성이 확인되었음에도, 인슐린의 응결, 항체 생성, 고비용, 침습적 사용 환경 등의 문제로 널리 활용되지 않는 상황이다[6].

최근에는 인슐린 펌프를 이용한 연속 피하 인슐린 주사 (continuous subcutaneous insulin infusion) 기법이 인공췌장을 위한 주요 인슐린 전달 수단으로 활용되고 있다 [22]. 인슐린 펌프는 인슐린 주입량을 미세 조정할 수 있어 안전하고, 인체 삽입부 소재가 개선되어 사용자의 통증이 경감되었다. 또한 지속적인 기술 개발로 그 크기가 소형화 되어 사용자 부담이 적으며, 최근 개발된 인슐린 유사체를 사용할 수 있어 안정적, 효과적인 혈당 조절이 가능해졌다. 인슐린 펌프를 이용한 피하 인슐린 도입과 관련된 주요 문제는 피하 주사된 인슐린의 흡수 후 실제 생리 작용이 일어나는 데까지 발생하는 시간 지연에 대한 것이다[14]. 식전

불루스 인슐린 주입 후 약 120분까지 실제 생리반응보다 지연된 인슐린 농도의 상승이 발생한다(Fig. 2). 이러한 작용 기전 상 한계로 페루프 인공췌장을 이용한 임상 시험 결과 상대적 식후 혈당 상승 현상이 관찰된다[6]. 그리고 이렇게 지연된 인슐린 작용 때문에 식사 수 시간 후 비정상적인 혈당의 하강이 일어날 수 있다.

5. 인공췌장을 이용한 최근 임상연구 결과

최근 페루프 인공췌장 시스템에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다(Table 1) [23-36]. 대부분 개루프 시스템과 페루프 시스템을 비교하는 개방형, 무작위배정(open label, randomized) 연구 설계로 1형 당뇨병 성인을 대상으로 수행되었으나 소아, 청소년, 그리고 임산부를 대상으로도 연구가 시행되었다. 연구대상자의 기저 당화혈색소는 6.8%에서 8.9%까지 다양하였으나, 중재 기간이 대부분 4주 이내로 짧아 당화혈색소의 변화가 주요 평가변수로 활용되지 않았다. 대신 미리 설정된 혈중 포도당 농도 범위의 도달 및 유지율이 일차 평가변수(primary endpoint)로 설정되었다.

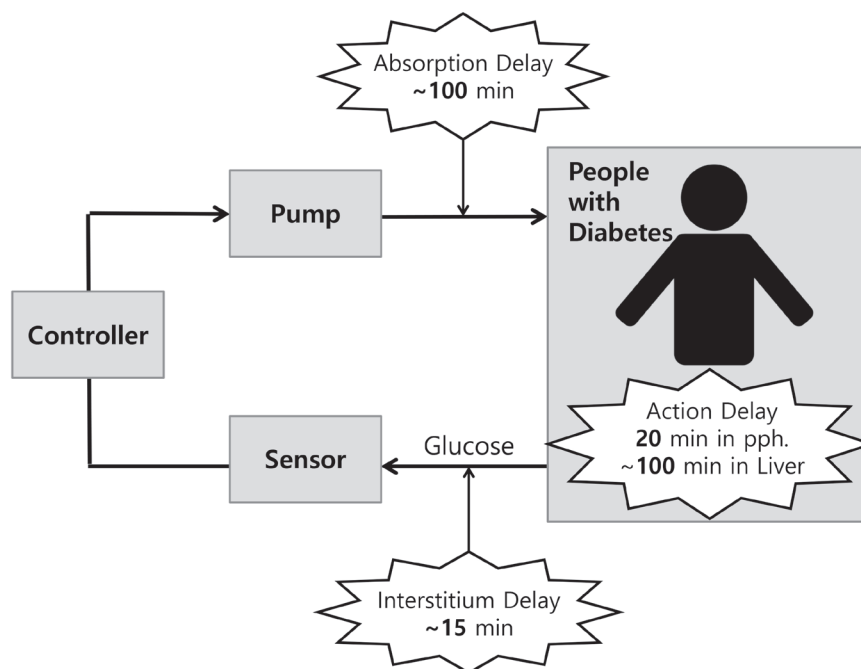


Fig. 2. The main components of the closed loop artificial pancreas system, and the three key technical limitations that need to be overcome.

Table 1. Clinical trials of the latest ‘closed loop’ artificial pancreas performed since 2010. Most studies were performed with an open label, randomized design, and the control group was a conventional insulin pump treatment group

Study	Subjects	Baseline HbA1c (%)	Period	Intervention	Target glucose	Outcome
Bally et al. 2017 [23]	29 (T1DM)	6.9	4 wk	Close loop system (FlorenceD2A)	3.9~10.0 mmol/L	10.5% higher (95% CI, 7.6~13.4; $P < 0.0001$)
Stewart et al. 2016 [24]	16 (T1DM, pregnant)	6.8	4 wk	Close loop system (FlorenceD2W)	63~140 mg/dL	15.2% higher (95% CI, 6.1~24.2; $P = 0.002$)
Tauschmann et al. 2016 [25]	12 (T1DM, adolescents)	8.3	7 d	Close loop system (FlorenceD2A)	3.9~10.0 mmol/L	19.0% higher ($P < 0.001$)
Reddy et al. 2015 [26]	12 (T1DM)	7.4	24 h	BiAP system	3.9~10.0 mmol/L	No difference between closed-loop and open-loop (71% vs. 66.9%, $P = 0.9$)
Cherňavský et al. 2016 [27]	16 (T1DM, adolescents)	8.2	8 h	Close loop system (DiAs)	70~180 mg/dL	24.0% higher ($P < 0.001$)
Thabit et al. 2015 [28]	33 (T1DM)	8.5	12 wk	Close loop system (FlorenceD2A)	70~180 mg/dL	11.0% higher (95% CI, 8.1~13.8; $P < 0.001$)
Kropff et al. 2015 [29]	32 (T1DM)	8.2	8 wk	Close loop system (DiAs)	3.9~10.0 mmol/L	8.6% higher (95% CI, 5.8~11.4; $P < 0.0001$)
Dassau et al. 2015 [30]	32 (T1DM)	7.5	27 h	-	70~180 mg/dL	No difference between closed-loop and open-loop (39.7% vs. 44.2%)
Ly et al. 2015 [31]	20 (T1DM)	8.6	6 d	Close loop system (Medtronic MiniMed)	70~180 mg/dL	No difference between closed-loop and open-loop (73.1% vs. 69.9%, $P = 0.580$)
Brown et al. 2015 [32]	10 (T1DM)	7.0	5 nights	Close loop system (DiAs)	80~140 mg/dL, overnight (23:00~07:00 h)	22.3% higher (54.5% vs. 32.2%; $P < 0.001$)
Thabit et al. 2015 [33]	40 (T1DM)	8.0	4 wk	Close loop system (FlorenceD2A)	3.9~8.0 mmol/L	18.5% higher ($P < 0.001$), overnight
Nimri et al. 2014 [34]	24 (T1DM)	7.5	6 wk	MD-Logic system	Below 70 mg/dL (3.9 mmol/L), overnight	Significantly reduced time spent in hypoglycemia ($P = 0.02$)
Leelarathna et al. 2014 [35]	17 (T1DM)	7.6	7 d	Close loop system (Florence)	3.9~10.0 mmol/L	13.0% higher (75.0% vs. 62.0%, $P = 0.005$)
Thabit et al. 2014 [36]	24 (T1DM)	8.1	4 wk	Close loop system (Florence)	3.9~8.0 mmol/L between 0000 h and 0700 h	13.5% higher (95% CI, 7.3~19.7; $P = 0.0002$)

HbA1c, hemoglobin A1c; T1DM, type 1 diabetes mellitus; CI, confidence interval; BiAP, bio-inspired artificial pancreas; DiAs, diabetes assistant

대부분의 연구 결과에서 폐루프 인공췌장 시스템이 개루프 시스템에 비해 우수한 성능을 보였으며, 저혈당의 발현율이 낮았다.

6. 전망

인공췌장 기술은 평생 인슐린에 의존해야 하는 환자들에게 기존 치료 방법의 한계를 극복할 수 있는 유용한 대체 수단으로 주목받고 있다. 관련 분야 연구 역사가 일천하고, 아직 완전한 ‘인공췌장’으로 기능하기 위해 발전의 여지가 있지만, 지난 수십여 년간 관련 기술이 계속 고도화되어 이제 큰 무리 없이 임상에 적용 가능한 수준으로 발전하였다. 최근에는 FDA (Food and Drug Administration) 승인을 받은 폐루프 인공췌장기가 시판되었으며, 곧 우리나라에서도 이 장비를 사용할 수 있을 것으로 예상된다[37,38]. 향후 이러한 기술적 진보는 가속화되어 더욱 편리하면서도 임상적으로 차별화된 효과를 가진 인공췌장 기술이 계속 소개될 것으로 전망된다.

새로운 의료 기술이 실제 임상에 도입되기까지 여러 인허가 절차로 인한 지연이 불가피하므로 현 시점의 최신 기술이 실제 환자에게 사용되기까지 상당한 시간차가 발생한다. 또한 새로운 기술이 반영된 신제품은 대부분 기존 제품에 비해 고가이므로 최신 기술의 혜택이 모든 환자에게 고르게 돌아가지 못하는 문제가 발생할 수 있다. 이를 극복하기 위해 환자와 그 가족으로 구성된 ‘Open APS (Open Source Artificial Pancreas Systems)’ 같은 비영리조직에서는 현재 시판 중인 의료기기를 자체 기술로 개조한 인공췌장기를 제작하고, 그 기술을 무료로 공개하여 환자 스스로 현재 상황을 능동적으로 변화시키려는 움직임을 보이기도 한다 [39]. 향후 환자 스스로가 변화를 주도하려는 노력이 가속화될 것이며, 이러한 움직임은 인공췌장과 같은 최신 기술의 응용 분야에서 가장 빠르게 일어날 것으로 전망된다.

감사의 글

본 논문은 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HC15C3364).

REFERENCES

1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
2. Sutherland DE, Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World J Surg* 2001;25:487-96.
3. Humar A, Kandaswamy R, Granger D, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg* 2000;231:269-75.
4. Shapiro AM. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev Diabet Stud* 2012;9:385-406.
5. Huh KB. Artificial pancreas. *Korean J Int Med* 1978;21:1071-6.
6. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-82.
7. Kobayashi N. Bioartificial pancreas for the treatment of diabetes. *Cell Transplant* 2008;17:11-7.
8. Ricordi C, Edlund H. Toward a renewable source of pancreatic beta-cells. *Nat Biotechnol* 2008;26:397-8.
9. Farmer TG Jr, Edgar TF, Peppas NA. The future of open- and closed-loop insulin delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2008;60:1-13.
10. Bode BW. Clinical utility of the continuous glucose

- monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 Suppl 1:S35-41.
11. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2006;23:1-12.
12. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:17-26.
13. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313-25.
14. Cobelli C, Man CD, Sparacino G, Magni L, De Nicolao G, Kovatchev BP. Diabetes: models, signals, and control. *IEEE Rev Biomed Eng* 2009;2:54-96.
15. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:3344-50.
16. Hovorka R. The future of continuous glucose monitoring: closed loop. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:269-79.
17. Rhee SY, Chon S, Koh G, Paeng JR, Oh S, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS. Clinical experience of an iontophoresis based glucose measuring system. *J Korean Med Sci* 2007;22:70-3.
18. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:787-94.
19. Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, Dahlqvist S, Pivodic A, Skrtic S, Theodorsson E, Lind M. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor freestyle libre in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:164-72.
20. Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIS). *Horm Metab Res* 1977;Suppl 7:23-33.
21. LeBlanc H, Chauvet D, Lombrail P, Robert JJ. Glycemic control with closed-loop intraperitoneal insulin in type I diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:124-8.
22. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978;1:204-7.
23. Bally L, Thabit H, Kojzar H, Mader JK, Qerimi-Hyseni J, Hartnell S, Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Pieber TR, Evans ML, Hovorka R. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:261-70.
24. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, Simmons D, Law GR, Scott EM, Hovorka R, Murphy HR. Closed-Loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:644-54.
25. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, Thabit H, Stewart Z, Cheng P, Kollman C, Acerini CL, Dunger DB, Hovorka R. Day-and-night hybrid closed-loop insulin delivery in adolescents with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1168-74.
26. Reddy M, Herrero P, Sharkawy ME, Pesl P, Jugnee N, Pavitt D, Godsland IF, Alberti G, Toumazou C, Johnston DG, Georgiou P, Oliver NS. Metabolic control with the Bio-inspired artificial pancreas in adults with type 1 diabetes: a 24-hour randomized controlled crossover study. *J Diabetes Sci Technol* 2015;10:405-13.

27. Chernavsky DR, DeBoer MD, Keith-Hynes P, Mize B, McElwee M, Demartini S, Dunsmore SF, Wakeman C, Kovatchev BP, Breton MD. Use of an artificial pancreas among adolescents for a missed snack bolus and an underestimated meal bolus. *Pediatr Diabetes* 2016;17:28-35.
28. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, Acerini CL, Dellweg S, Benesch C, Heinemann L, Mader JK, Holzer M, Kojzar H, Exall J, Yong J, Pichierri J, Barnard KD, Kollman C, Cheng P, Hindmarsh PC, Campbell FM, Arnolds S, Pieber TR, Evans ML, Dunger DB, Hovorka R; APCam Consortium; AP@home Consortium. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2129-40.
29. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, Messori M, Di Palma F, Lanzola G, Farret A, Boscari F, Galasso S, Magni P, Avogaro A, Keith-Hynes P, Kovatchev BP, Bruttomesso D, Cobelli C, DeVries JH, Renard E, Magni L; AP@home consortium. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:939-47.
30. Dassau E, Brown SA, Basu A, Pinsky JE, Kudva YC, Gondhalekar R, Patek S, Lv D, Schiavon M, Lee JB, Dalla Man C, Hinshaw L, Castorino K, Mallad A, Dadlani V, McCrady-Spitzer SK, McElwee-Malloy M, Wakeman CA, Bevier WC, Bradley PK, Kovatchev B, Cobelli C, Zisser HC, Doyle FJ 3rd. Adjustment of open-loop settings to improve closed-loop results in type 1 diabetes: a multicenter randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3878-86.
31. Ly TT, Roy A, Grosman B, Shin J, Campbell A, Monirabbasi S, Liang B, von Eyben R, Shanmugham S, Clinton P, Buckingham BA. Day and night closed-loop control using the integrated medtronic hybrid closed-loop system in type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes Care* 2015;38:1205-11.
32. Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD, Anderson SM, Keith-Hynes P, Patek SD, Jiang B, Ben Brahim N, Vereshchetin P, Bruttomesso D, Avogaro A, Del Favero S, Boscari F, Galasso S, Visentin R, Monaro M, Cobelli C. Multinight "bedside" closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:203-9.
33. Thabit H, Elleri D, Leelarathna L, Allen JM, Lubina-Solomon A, Stadler M, Walkinshaw E, Iqbal A, Choudhary P, Wilinska ME, Barnard KD, Heller SR, Amiel SA, Evans ML, Dunger DB, Hovorka R. Unsupervised home use of an overnight closed-loop system over 3-4 weeks: a pooled analysis of randomized controlled studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:452-8.
34. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, Kordonouri O, Battelino T, Danne T, Phillip M. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014;37:3025-32.
35. Leelarathna L, Dellweg S, Mader JK, Allen JM, Benesch C, Doll W, Ellmerer M, Hartnell S, Heinemann L, Kojzar H, Michalewski L, Nodale M, Thabit H, Wilinska ME, Pieber TR, Arnolds S, Evans ML, Hovorka R; AP@home Consortium. Day and night home closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: three-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 2014;37:1931-7.
36. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, Leelarathna L, Walkinshaw E, Pernet A, Allen JM, Iqbal A, Choudhary P, Kumareswaran K, Nodale M, Nisbet C, Wilinska ME, Barnard KD, Dunger DB, Heller SR, Amiel SA, Evans ML, Hovorka R. Home use of closed-loop insulin delivery for

- overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:701-9.
37. Voelker R. "Artificial pancreas" is approved. *JAMA* 2016;316:1957.
38. DeVries JH. The artificial pancreas-ready for prime time? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:238-9.
39. Lewis D, Leibrand S; #OpenAPS Community. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:1411.