

Mesterséges hasnyálmirigy: automatizált cukorbeteg-kezelés mérnöki módszerekkel

Kovács Levente dr., Eigner György dr., Siket Máté dr., Barkai László dr.

A klinikai gyakorlatban már jó ideje rendelkezésre áll a hordozható inzulinpumpa (CSII) és a valós idejű folyamatos vércukormérő (rtCGM).

Az elmúlt néhány évben két funkció is kifejlesztésre került a hipoglikémia elkerülése érdekében ezen rendszerek esetében: az inzulinbevitel felfüggesztése alacsony glükózszint esetén (LGS) és az inzulinbevitel prediktív felfüggesztése alacsony glükózszint esetén (PLGS). Mindezek ellenére a tartós normoglikémia biztosítása a betegek többségénél nem valósítható meg, ugyanis a „closing-the loop”, azaz a teljes körű automatikus szabályozás elérése érdekében az élettani karakterisztikák jelentős részét egyedileg nem lehet rendszerszinten kódolni. A legfontosabb gát ugyanakkor a hipoglikémiától való félelem, és ennek elkerülése céljából látszik fontos irányvonalnak a mesterséges pancreas (AP: artificial pancreas, vagy más néven closed-loop system [CLS]) fejlesztése.

A mesterséges pancreas egy olyan rendszer, amely képes az inzulin adagolását a glükózszinthez igazítani.

Három fő komponensből tevődik össze:

- inzulinpumpa, amely tárolja és injektálja az inzulint;
- valós idejű folyamatos glükózmonitor a pontos szenzorglükózszint meghatározásához;
- megfelelő szoftveres támogatás, amely magában foglalja a szabályozó algoritmust, a felhasználói felületet, valamint a szükséges driverek (illesztőprogramok) implementációját.

Az első, kizárólag kórházi körülmények között alkalmazható prototípusokat („biostator”) a 70-es években fejlesztették ki, azonban az elmúlt évtizedben már

a hordozható rendszerek is megjelentek, és a közelmúltban az USA-ban FDA-jóváhagyást is kaptak.^{1,2,3}

A mai mesterséges pancreas egy szubkután intersticiális glükózszenzorral kommunikáló hordozható inzulinpumpából és az eredményeket elemző algoritmusból áll, amely az inzulin bevitelét szabályozza, valamint olyan fejlett algoritmusokból, amelyek a szabályozási algoritmus finomhangolását végzik el adott becsléseket, körülményeket figyelembe véve (pl. a korábban beadott inzulin mennyisége alapján a vérben lévő potenciálisan aktív inzulin szintje, glükózszint különböző módú becslése stb.). A pumpák két fő típusa alkalmazható: a hagyományos, szereléssel ellátott pumpa és a közvetlenül a bőrre rögzíthető, belső szerelékkel tartalmazó pumpa („patch pump”). A folyamatos glükózmonitor (CGM) az intersticiális glükózszintről folyamatos információt küld az algoritmus részére, amely ezek alapján ad utasítást a pumpa számára a szükséges inzulinbevitelhez. A legfejlettebb szenzorok enzimátikus módszert használnak, és az adatátvitel kábelkapcsolat nélkül történik („wireless data transmission”). A legújabb CGM-modellek pontossága már igen nagy, ami 10% alatti ún. MARD (átlagos abszolút relatív differencia) értékkel jellemezhető, és amely egy elfogadott szabványkritériumnak tekinthető, gyakorlatilag a laboratóriumi mérések eredményét közelíti. Egyes modellek mobiltelefon segítségével hipoglikémia és hiperglikémia esetén figyelmeztető funkcióval is el vannak látva. A vércukorszint szabályozását végző algoritmus központi eleme a rendszernek, amely szintén intenzív és folyamatos kutatásfejlesztés alatt áll.

Az egyes kutatócsoportok különböző algoritmustípusokat fejlesztenek, tesztelnek, amelyek közül a jelenlegi főbb irányokat a következők jelentik:

- modell prediktív kontroll (MPC),
- proporcionális-integráló-deriváló kontroll (PID),
- lágy számítási módszerek és
- robusztus szabályozások.

Az orvostechikai ipar és az egyetemi kutatócsoportok mellett napjainkban az AP-fejlesztések területén megjelent egy harmadik csoport is, az ún. do-it-yourself (DIY) mesterséges pancreas használók csoportja. A DIY mesterséges pancreas sajátossága, hogy alulról szerveződő módon épülő közösségek – amelyekben szakmailag magasan képzett fejlesztőktől a pácienseken keresztül minden szereplő képviselteti magát – fejlesztik. A nyílt forráskóddal rendelkező rendszerek fejlesztését elsősorban a szakmailag képzett páciensek végzik, amelyeket bárki használhat és továbbfejleszthet, azonban a termékek hatásági engedéllyel nem rendelkeznek. Felhasználók száma folyamatosan növekszik, jelenleg már több mint 10 000 főre becsülik a DIY-rendszert használó páciensek számát világszerte.⁴ Az ilyen rendszerek közül a legismertebb és a legnagyobb közösségi támogatással bíró a Loop, valamint az OpenAPS és AndroidAPS, azonban ezen rendszerekre vonatkozóan randomizált, kontrollált vizsgálatból származó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Mindezek ellenére a DIY mesterséges pancreas több különböző nemzetközi felmérésben is hatásosnak és biztonságosnak bizonyult és az életminőségben is javulást lehetett kimutatni. Mindazonáltal az ilyen rendszert használók általában a technológiában jártasabb, tudatosabb, jobban edukált és magasabb szocioökonómiai státusszal rendelkező páciensek közül kerülnek ki, ami a kedvező eredmények megítélését erőteljesen árnyalja.⁴

A mesterséges pancreasnak az alkalmazott hormon alapján két fő típusa különböztethető meg:

- a csak inzulinadagolású (single-hormone AP) és
- az inzulin és más hormon (elsősorban glukagon) adagolására alkalmas bionikus rendszer (bihormonal AP).

Egyes pumpák a beteg által megjelölt étel alapján adagolnak étkezési inzulint (hibrid pumpa), mások már a beteg közreműködése nélkül is képesek étkezési inzulin adagolására (teljesen automata pumpa).

A mesterséges pancreas fejlesztése során több nehézség is felmerül:

- Az egyik a latencia a vércukor és az intersticiális glükózszintek között, ami miatt az inzulinadagolás adaptációja késik.
- A másik az étkezési inzulin késői hatáskezdeté és a még mindig túl hosszú hatástartam, ami miatt a posztprandiális vércukor-emelkedés jelentős, illetve a késői hipoglikémia kockázata az étkezés után fokozott.
- Egy további nehézség a nem tervezett fizikai aktivitás anyagcserehatásainak követése és kivédése.
- A bionikus AP esetében nehézséget jelent a glukagonkészítmények instabilitása is, ami miatt a hormon pótlása naponta szükséges.

Az első, már kereskedelmi forgalomban is kapható mesterséges pancreas rendszereket az ún. hybrid closed-loop csoportba sorolják. Az ilyen eszközök automatikus módon képesek a bazális inzulinbevittet állítani, azonban a táplálékbevitel idejéről és paramétereiről továbbra is informálni kell a rendszert, amely ezek alapján képes bolusajánlásokat adni. Ilyen rendszerek közül több is FDA-jóváhagyást kapott az utóbbi években: Medtronic MiniMed 670G (2016),¹ Tandem Control-IQ (2019),² Medtronic MiniMed 770G (2020).³ Az egyik legújabb nagy mintás randomizált, kontrollált vizsgálat a Tandem t:slim X2 pumpa Control-IQ technológiáját vizsgálta. Több mint 9000 felhasználó 1 évnnyi adatai alapján az automatikus adagolást használó páciensek körében a medián time in range (70–180 mg/dl) 10%-kal magasabb volt a kontrollcsoportéhoz képest (hagyományos inzulinpumpás kezelés), a hipoglikémia (<70 mg/dl) aránya hasonlóan 1% körül alakult.⁵ A MiniMed 670G-t vizsgáló klinikai vizsgálatok is hasonló következtetésekre jutottak: hagyományos inzulinpumpás kezeléshez képest magasabb, 70–80% közötti time in range automatikus adagolással.^{6,7}

A teljesen automatikus (táplálékbevitel rögzítése nélküli) mesterséges pancreas egyelőre kísérleti/fejlesztési stádiumban van. Az FDA által preklinikai tesztekre jóváhagyott digitális iker (UVA/Padova T1DM) szimulátorban⁸ végzett kísérlet alapján képesek voltak medián 80%-os time in range értéket elérni a táplálékbevitel rögzítése nélkül.⁹ Egy másik, a szimulátorban végzett vizsgálat 60

és 80% közötti time in range értéket ért el a táplálék szénhidráttartalmának függvényében.¹⁰ Teljesen automatikus és hibrid mesterséges pancreas vizsgáló klinikai kísérletben az automatikus adagolás megközelítette a hibrid rendszer teljesítményét (74% vs. 78% time in range).¹¹

Fontos kiemelni, hogy a felsorolt in-silico és klinikai vizsgálatokban az inzulinadagolást valamilyen modell prediktív kontroll alapú eljárás végzi. Napjainkban azonban egyre nagyobb teret nyernek a lágy számítási módszerek (soft-computing), így az orvostechikában és a mesterséges pancreas területén is. Ezek az in-silico vizsgálati stádiumban lévő fejlesztések közül többet is teszteltek az UVA/Padova amerikai-olasz kutatók által kifejlesztett szimulátoron. Példa erre egy megerősítéses tanulást használó elemzés, ahol a szimulátoron 90%-os time in range értéket ért el teljesen automatikus adagolást használva.¹²

A táplálékbevitel mint elsődleges zavaró tényező mellett a másik fontos effektus a fizikai aktivitás, amely során az inzulinadagolást korrigálni szükséges. A rendszerek (pl. 670G és Control-IQ) képesek figyelembe venni a fizikai aktivitást, ha a felhasználó jelzi ennek a tényét. Napjainkban egyre több kutatás folyik aziránt is, hogy a fizikai aktivitást automatikus módon detektálja a rendszer.¹³

Magyarországon a Magyar Mesterséges Pancreas munkacsoportot több mint tíz évvel ezelőtt hozták létre mérnöki és orvosi partnerek a hazai AP-kutatások elősegítésére. A munkacsoportot, annak nemzetközi eredményei alapján, 2021-ben a Magyar Diabetes Társaság az MDT munkacsoportjának fogadta be, amivel a társaság deklarálta, hogy magas szinten kívánja ezt a szakágat szakmai tevékenysége során reprezentálni és az ezzel kapcsolatos kutatási és felhasználási lehetőségeket hazánkban képviselni. A csoport célkitűzéseiben és

jövőbeni terveiben többek között szerepel a mesterséges pancreas szabályozási megoldásainak klinikai validációja, a fizikai aktivitás modellezése, felismerése, a HbA_{1c}-modellek klinikai validációja, a vércukorszint előrejelzése és a hatékony döntéstámogatás.

A csoport jelenleg intenzíven vizsgálja a fizikai aktivitásnak a vércukorszint szabályozására kifejtett hatását, valamint ehhez modellezési eszköztárat is fejleszt, amivel az AP nemzetközi problémájának egyik legnagyobb hiányzó szeletét kívánja megoldani. Ehhez elengedhetetlenek a valós, jó minőségű adatok, amelyek az MDT által akkreditált szakellátó helyek közreműködése nélkül nem szerezhetők meg. Ennek érdekében benyújtásra került az országos tudományos etikai bizottsághoz egy, a fizikai aktivitást otthoni körülmények között vizsgáló, 300 fős betegmintát megcélzó, klinikai adatgyűjtési vizsgálat protokollja, amely elbírálás alatt áll. A munkacsoport a közeljövőben számos további, kontrollált study megkezdését is tervezi.

A hazai AP-kutatásokhoz elengedhetetlenek a jó minőségű betegadatok. Ennek érdekében célszerű lenne létrehozni egy új, az AP fejlesztését elősegítő regisztert, amely kibővíti az inzulinpumpa-regisztert több módon is, pl. a páciensnaplók feltöltési lehetőségével. Ezen célok a hazai adatvagyon növelésével is összefüggenek, így hazánk kevésbé lenne kitéve a nemzetközi környezetnek az adathozzáférés, adatbiztonság terén.

A csoport számos korábbi tudományos közleményt jelentetett meg, amelyekben vizsgálták többek között a robusztus szabályozási megoldásokat,¹⁴ a megfigyelőket,¹⁵ a páciensvariabilitást és a HbA_{1c}-modellezést.¹⁶ A munkacsoport kutatói a Magyar Diabetes Társaság hivatalos lapjában (Diabetologia Hungarica) foglalták össze a tudomány állását a mesterséges pancreas területén 2019-ben.¹⁷

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CSII: hordozható inzulinpumpa (continuous subcutaneous insulin infusion); **rtCGM:** valós idejű CGM (real-time CGM); **LGS:** inzulinbevitel felfüggesztése alacsony glükózsztén esetén (low glucose suspend); **PLGS:** inzulinbevitel prediktív felfüggesztése alacsony glükózsztén esetén (predictive low glucose suspend); **AP:** mesterséges hasnyálmirigy (artificial pancreas); **CGM:** folyamatos glükózmanitor (continuous glucose monitor); **MARD:** átlagos abszolút relatív differencia (mean absolute relative difference); **DIY:** „csináld magad” (“do-it-yourself”)

IRODALOMJEGYZÉK

1. Smalley E: Medtronic automated insulin delivery device gets FDA nod. *Nat Biotechnol* 2016; 34(12): 1220. doi: 10.1038/nbt1216-1220
2. FDA: FDA authorizes first interoperable, automated insulin dosing controller designed to allow more choices for patients looking to customize their individual diabetes management device system. FDA, Dec. 13, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-interoperable-automated-insulin-dosing-controller-designed-allow-more-choices> (letöltve: 2022.01.11.)
3. FDA: Approved devices. MiniMed 770G System – P160017/S076, FDA, Dec. 23, 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/minimed-770g-system-p160017s076> (letöltve: 2022.01.11.)
4. Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al.; OPEN International Healthcare Professional Network and OPEN Legal Advisory Group: Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(1): 58-74. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00267-9
5. Breton MD, Kovatchev BP: One year real-world use of the control-iq advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(9): 601-608. doi: 10.1089/dia.2021.0097
6. Horowitz ME, Kaye WA, Pepper GM, et al.: An analysis of Medtronic MiniMed 670G insulin pump use in clinical practice and the impact on glycemic control, quality of life, and compliance. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 177: 108876. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108876
7. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, et al.: Improved glycemic outcomes with Medtronic MiniMed advanced hybrid closed-loop delivery: results from a randomized crossover trial comparing automated insulin delivery with predictive low glucose suspend in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44(4): 969-975. doi: 10.2337/dc20-2250
8. Dalla Man C, Micheletto F, Lv D, et al.: The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(1): 26-34. doi: 10.1177/1932296813514502
9. Sanz R, García P, Díez J-L, et al.: artificial pancreas system with unannounced meals based on a disturbance observer and feedforward compensation. *IEEE Trans Control Syst Technol* 2021; 29: 454-460. doi: 10.1109/TCST.2020.2975147
10. Garcia-Tirado J, Lv D, Corbett JP, et al.: Advanced hybrid artificial pancreas system improves on unannounced meal response – In silico comparison to currently available system. *Comput Methods Programs Biomed* 2021; 211:106401. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106401
11. Tsoukas MA, Majdpour D, Yale J-F, et al.: A fully artificial pancreas vs. a hybrid artificial pancreas for type 1 diabetes: a single-centre, open-label, randomised controlled, crossover, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health* 2021; 3(11): e723-e732. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00139-4
12. Lee S, Kim J, Park SW, et al.: Toward a fully automated artificial pancreas system using a bioinspired reinforcement learning design: In silico validation. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021; 25(2): 536-546. doi: 10.1109/JBHI.2020.3002022
13. Dénes-Fazakas L, Szilágyi L, Tasic J, et al.: Detection of physical activity using machine learning methods. 2020 IEEE 20th International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI). 2020; pp. 167-172. doi: 10.1109/CINTI51262.2020.9305845
14. Kovacs L, Eigner G, Siket M, et al.: Control of diabetes mellitus by advanced robust control solution. *IEEE Access* 2019; 7: 125609-125622. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2938267
15. Sala-Mira I, Siket M, Kovács L, et al.: Effect of model, observer and their interaction on state and disturbance estimation in artificial pancreas: An in-silico study. *IEEE Access* 2021; 9: 143549-143563. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3120880
16. Rácz O, Barkai L, Eigner G, et al.: Possible explanation of the hemoglobin glycation index by the biokinetic model of glycation. *Orv Hetil* 2021; 162: 1652-1657. doi: 10.1556/650.2021.32203
17. Kovács L, Eigner G, Czákó B, et al.: Mesterséges hasnyálmirigy – A cukorbetegség automatikus kezelése mérnöki megközelítéssel. *Diabetologia Hungarica* 2019; 27: 249-258. doi: 10.24121/dh.2019.21