

Mesterséges hasnyálmirigy közösségi fejlesztése – kitekintés a „csináld magad” mozgalomra

Kovács Levente dr.,^{1,2} Eigner György dr.,^{1,2} Tóth Rebeka,^{1,2} Siket Máté,^{1,2}
Novák Kamilla,^{1,2} Kocsis Győző dr.,³ Barkai László dr.^{1,4,5}

¹ Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

² Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Biomatika és Alkalmazott Mesterséges Intelligencia Intézet, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁴ Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

⁵ Kassai Šafárik Egyetem Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Kassa, Szlovákia

Kulcsszavak

- diabetes mellitus
- do-it-yourself
- mesterséges hasnyálmirigy

Összefoglalás

Az 1-es típusú diabéteszes páciensek egyre nagyobb számban próbálják ki az ún. do-it-yourself (csináld magad) artificial pancreas (mesterséges hasnyálmirigy), röviden DIY AP rendszereket, illetve maguk is bekapcsolódnak a fejlesztésbe. Összefoglaló tanulmány keretében mutatjuk be a világszinten trendszerűen növekvő „csináld magad” AP mozgalmat, összefoglaljuk az elérhető rendszereket és a hozzájuk kapcsolódó nemzetközi eredményeket. A mozgalom keretében a felhasználók szabad kezet kaphatnak a betegségük kezelésére a használt rendszer kialakításában, ami egyrészt járhat előnyökkel, másrészt azonban minőségi garanciák, etikai megfontolások és egészségügyi kockázatok terén számos bizonytalan tényező is felmerül. Célunk rálátást biztosítani az említett rendszerek tulajdonságaira, előnyeire és hátrányaira, esetleges kockázataira. A bemutatott tanulmányokból kiderül, hogy a DIY AP rendszerek biztonságosságot és hatékonyságot tekintve is összemérhetők a teljeskörűen, hatóság által tesztelt és jóváhagyott AP-készülékekkel, a szenzorral kiegészített pumpás terápiához képest jelentősen nagyobb time in range (3,9–10 mmol/l céltartományban eltöltött idő) érhető el.

Key words

- artificial pancreas
- diabetes mellitus
- do-it-yourself

Open-source artificial pancreas – An overview of the do-it-yourself movement

An increasing number of patients with type 1 diabetes are trying the so-called do-it-yourself artificial pancreas (DIY AP) systems or are getting involved in the development process. In this summary study, we present the globally trending do-it-yourself AP movement and summarise the available systems and related international results. The movement allows users to design the system they use to treat their diabetes, which can be beneficial on one hand, but also raises concerns in terms of quality guarantees, ethical considerations and health risks. Our aim is to provide insight into the features, advantages, disadvantages of these systems, as well as the potential risks. The studies presented reveal that in terms of safety and effectiveness, DIY AP systems are comparable to commercial AP devices tested by the authorities. With these systems a significantly greater time in range (time spent in the target range of 3.9–10 mmol/l) can be achieved compared to sensor-augmented pump therapy.

A cikk megírását motiválja az az ellentmondás, hogy míg manapság világszerte jelentősen terjednek a DIY AP (do-it-yourself [csináld magad] artificial pancreas [mesterséges hasnyálmirigy]) rendszerek, az orvosi irányelvek hiányoznak és az ilyen rendszerek nincsenek hatósági engedélyezés alatt.¹

Napjainkban a DIY AP rendszert használók számát 10 000 fő körülre becsülik,² például a három fő DIY AP rendszert tekintve (Android APS, OpenAPS és Loop) az Android APS Facebook-csoport 8900 fővel rendelkezik, az Open APS fejlesztői több mint 2720 aktív felhasználóról tudnak.³

DIY-rendszert használva a cukorbeteg pácienseknek a forgalomba került, egységes rendszerek használata helyett lehetőségük van adott korlátok között megválasztani a használni kívánt eszközöket és szoftvereket. A szoftverek kódbázisa nyílt, szabadon másolható, módosítható, melyeket a felhasználók szabadon használhatnak, fejleszthetnek, illetve kiegészíthetnek, fejlesztésük mögött jellemzően a témában személyesen is érintett, elkötelezett közösség áll. Jellemző limitációt jelent, hogy az egyes folyamatos glükózmanitorok (CGM) és inzulinpumpák használatát az határozza meg, hogy ezek integrálásra kerültek-e a DIY AP rendszerbe. Előnyük, hogy különböző gyártók által készített komponensekből lehet

az egyén számára kedvező AP-rendszert összeállítani, melyet a DIY AP szoftver kapcsol egységbe. Ezáltal a betegek számára jóval nagyobb szabadság nyílik kialakítani a saját magukra optimalizált terápiát és eszközrendszert, mint egy adott gyártó által kínált kommersziális AP-rendszer használatával. A közösségi fejlesztés előnye, hogy az adott közösségben a tapasztalataik alapján javaslatokat tehetnek, illetve segítséget kérhetnek a nyílt forráskódú szoftverek működésével kapcsolatban. A DIY-rendszerek mindegyikére jellemző, hogy ezen fejlesztéseket diabéteszben közvetlenül érintett páciensek online közössége alkotta meg. Az első DIY-események az ún. „D-Dads”, „diabétesz-apák” kezdeményezései voltak.⁴ Közösségüket olyan apák/szülők alkotják, akik 1-es típusú diabéteszben szenvedő gyermekükön tapasztalták meg a betegség kiszámíthatatlanságait és kényelmetlenségeit, erre a nehéz helyzetre kezdtek hatékonyabb megoldásokat keresni. Dr. Edward R. Damiano, a Bostoni Egyetem egészségügyi mérnök professzora állt elő elsőként a bio-nikus hasnyálmirigy ötletével, amikor csecsemő fiát 1-es típusú cukorbetegséggel diagnosztizálták. A Bigfoot Biomedical szintén fontos név az AP-rendszereket tekintve. Tagjai mind „D-Dads”-ek voltak, akik létrehozták az ott-honi fejlesztésű, zárt hurkú Bigfoot Smartloop™ rendszert. A Nightscout Project tagja, John Costik fejlesztett

egy algoritmust, amellyel a fia CGM-ének adatait tudta módosítani és a glükózértékeket mobiltelefon segítségével a felhőbe küldeni. Szintén említésre méltó *Pete Schwamb* eszköze, a RileyLink, mellyel összeköttetést tudott biztosítani inzulinpumpa és iPhone okostelefonok között. Az eszköz egyszerű és folyamatos hozzáférést biztosított a fia inzulinpumpaadataihoz. Az említett rendszerek fejlesztése során fontos szempont volt a megfizethetőség és az, hogy bárki számára egyenlően elérhető legyenek.^{2,4}

A DIY-felhasználók leggyakrabban azok köréből kerülnek ki, akik számára a kommersziális rendszerek nem biztosítanak megfelelő glikémiát valamilyen okból, illetve, nem elhanyagolható tényező ezen rendszerek magas költségvonzata sem. A mesterséges pancreas finanszírozásának támogatása az Egyesült Királyságban például azokra korlátozódik, akik adott, az inzulinpumpára (NICE TA151) és a CGM-re (NG17) vonatkozó kritériumokat teljesíteni tudják.⁵ Csak kevesen engedhetik meg maguknak, hogy a rendszert önerőből finanszírozzák. A DIY-rendszerek segítségével a felhasználók számára hatékonyabbá válhat a betegségük kezelése, számos tudományos és hétköznapi pozitív tapasztalat lelhető fel a megfelelő glikémiás tartomány elérésével kapcsolatban (lásd a „DIY-kutatások a nagyvilágból” című fejezetben); ugyanakkor a rendszer komponenseinek összekapcsolása bonyolult, műszaki affinitást igénylő folyamat. A közösséget leginkább mozgó témák nem meglepően azok, melyek a területen dolgozó kutatókat is foglalkoztatják:^{2,6}

- az inzulinérzékenység rövid és hosszú távú változásának adaptív követése;
- a digitális iker profilparamétereinek automatikus módosítása (a páciens jellemző matematikai modell paramétereinek változtatása automatizált módon);
- adaptív, öntanuló, mesterséges intelligencián alapuló rendszerek;
- AP-rendszer (automata rendszer, automata naplózás, nincs felhasználói interakció, a rendszer automatikusan üzemel);
- a fizikai aktivitás rövid és hosszú távú hatásainak követése;
- a kereskedelmi forgalomban kapható rendszerek magas ára.

I A DIY AP RENDSZER ÁTTEKINTÉSE

Az AP-rendszer – amely „zárja a hurkot” a glükóz érzékelése és az inzulin injektálása között – jelentős segítség az 1-es típusú cukorbetegeknek.² A közelmúltban az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) az USA-ban jóváhagyást adott néhány új generációs (hibrid) mesterséges pancreas rendszerre: Medtronic MiniMed 670G (2016),⁷ Tandem Control-IQ (2019),⁸ Medtronic MiniMed (2020)⁹ és Omnipod 5 (2022).¹⁰ Ezek a már kereskedelmi forgalomban is kapható készülékek a hibrid closed-loop csoportba sorolhatók. Az ilyen eszközök automatikusan képesek a bazális inzulinszintet állítani, azonban bólusajánlásokat továbbra is csak a táplálékbevitel idejéről és paramétereiről a felhasználó által szolgáltatott információk alapján képes adni. A felsorolt készülékekkel végzett klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az automatikus adagolással jobb TIR-értékek (TIR: time in range, a vér-glükózkoncentráció 3,9–10 mmol/l tartományában töltött idő százalékos aránya a teljes vizsgált időtartamhoz képest) érhetőek el, mint a hagyományos inzulinpumpás kezeléssel. A teljesen automata mesterséges pancreas, ami a táplálékbevitel rögzítése nélkül is képes működni, egyelőre kísérleti/fejlesztési stádiumban van. Azonban a kereskedelmi forgalomba szánt készülékek kifejlesztése, engedélyeztetése és forgalomba hozatala hosszú időt vesz igénybe.

A DIY mesterséges pancreas a glükózmonitor és az inzulinpumpa mellett a szabályozó algoritmust futtató okostelefon vagy apró Raspberry Pi számítógép alkotja. Jelenleg három DIY-rendszer érhető el, a legismertebb és legnagyobb közösségi támogatással bíró Loop, valamint az OpenAPS és az AndroidAPS.^{2,11}

I A KÖZÖSSÉGI FEJLESZTÉS ALAPELVE

A közösségi fejlesztés célja egy olyan rendszer kialakítása, amely nyílt forráskódú protokollokat tartalmaz a diabétesz hatékonyabb kezelése érdekében. (Nyílt forráskódú protokollok alkalmazása nagyobb modularitást jelent a gyártók egyes termékei között, így a páciens szabadon választhatná meg azokat az eszközöket, amelyekkel a számára megfelelő rendszert szeretné felépíteni. Hátránya,

hogy az engedélyeztetést megnehezíti, hiszen az eszköz biztonságosságát és hatásosságát több különböző eszközzel bizonyítani kellene.) A közösségi fejlesztésben részt vevők változatos szakmai háttérrel rendelkezhetnek, egészségügyi szakemberek, szoftverfejlesztők és tapasztalt felhasználók egyaránt folyamatosan fejlesztik és frissítik a szoftvereket a visszajelzések, javaslatok alapján. Emellett a felhasználók megoszthatják egymással a tapasztalataikat, illetve segítséget kérhetnek a közösség tagjaitól a betegségük kezelésével kapcsolatban. A fejlesztés gyorsabb ütemű lehet, mivel nem korlátozza őket az akár hónapokig is eltartó hivatalos hatósági vizsgálat. Ebből következően a rendszerek nincsenek szabályozó szervek által jóváhagyva, tehát az algoritmusok használata kizárólag saját felelősségre történik.^{2,12}

OpenAPS

Az OpenAPS (1. ábra) tekinthető az első DIY mesterséges hasnyálmirigynek. A kezdeti fejlesztéseket még egészen más cél motiválta: hangosabb értesítés vagy távolból, valószínűleg követendő vércukorszintértékek. A rendszer évről évre bővült egyre több funkcióval. Az automatikus inzulinadagolás lehetőségét egy régebbi Medtronic pumpa értékeinek felülírása és az ún. orefo algoritmus kifejlesztése tette lehetővé. A teljes zárt hurkú szabályozás implementálásához egy hordozható, kis méretű számítógépet is használ (Raspberry Pi vagy Intel Edison). Az algoritmus többlépcsős biztonsági feltételekkel dolgozik, és jellemzően az inzulin mennyiségét empirikus képletek alapján számolja. Először még szükség volt a táplálékbevitelről értesíteni a rendszert, azonban 2017 óta, az orefo algoritmus bevezetésével már teljesen automatikus adagolás is elérhető.^{4,14}

Az orefo az OpenAPS eredeti szabályozó algoritmus, az OpenAPS Reference Design Zero rövidítése.¹⁵ Fejlesztésekor első szempont a biztonság volt. Mivel az algoritmus

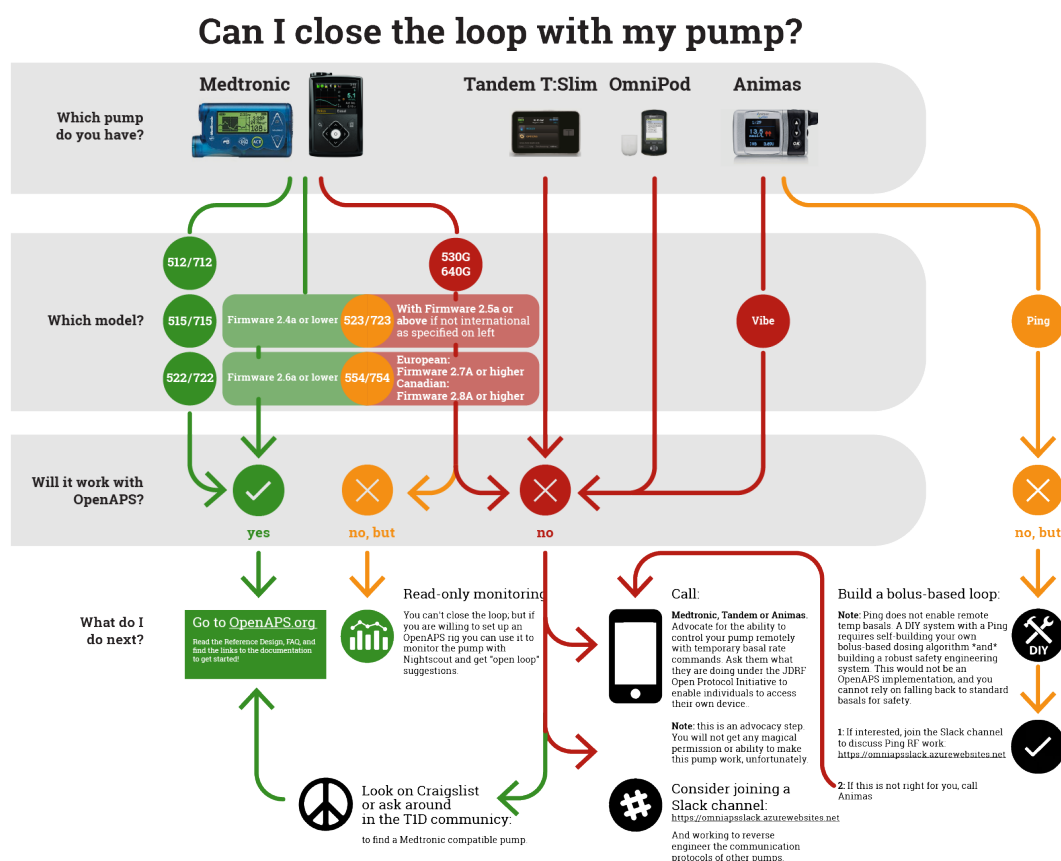
KONKRÉT DIY-RENDSZEREK ISMERTETÉSE

A leggyakoribb DIY-rendszerek jellemző tulajdonságait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. DIY mesterséges pancreas rendszerek összefoglalója²

	OpenAPS	AndroidAPS	Loop
Elindulás	2015	2017	2016
Szükséges hardver	Raspberry Pi vagy Intel Edison Explorer Boarddal	Medtronic pumpákhoz és Omnipodhoz: RileyLink	RileyLink, EmaLink, OrangeLink vagy hasonló
Kompatibilis CGM-eszközök	<ul style="list-style-type: none"> Dexcom G4, G5, G6 Medtronic Real-Time Revel, Enlite további CGM-rendszerek, CGM-szerű eszközök (pl. FreeStyle Libre MiaoMiao vagy BluCon) Nightscouton keresztül 	<ul style="list-style-type: none"> Dexcom G4, G5, G6 FreeStyle Libre (MiaoMiao, BluCon vagy Bubble rendszeren keresztül), Libre 2 Eversense Medtronic Guardian 2 (600-as szériájú pumpával) Medtrum A6 PocTech Glucos24 	<ul style="list-style-type: none"> Dexcom G4, G5, G6 Medtronic Enlite FreeStyle Libre (Spike-on keresztül)
Kompatibilis inzulinpumpák*	<ul style="list-style-type: none"> Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, [523/723], [554/754] 	<ul style="list-style-type: none"> AccuChek Spirit Combo, Insight Dana R, RS; Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, [523/723], [554/754] Omnipod Eros 	<ul style="list-style-type: none"> Omnipod Eros; Medtronic 515/715, 522/722, [523/723], [554/754]

* A szögletes zárójelben megadott típusok csak bizonyos firmware-verzió alatt támogatottak

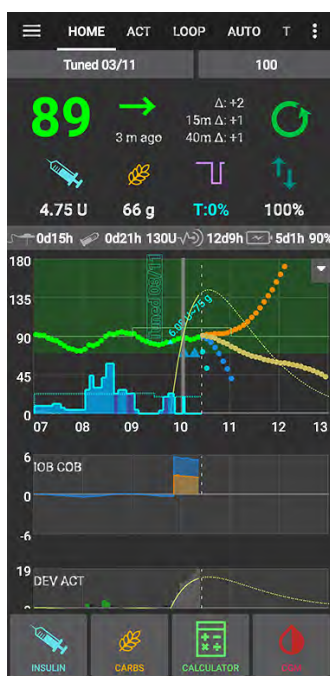


1. ábra. DIY-rendszerek felépítése, kompatibilitás az OpenAPS rendszer és a használni kívánt eszközök között¹³

nem egy inzulinpumpába építve fut, hanem külső hardveren, ezért a legbiztonságosabb megoldás az, hogy csak egy ideiglenes bazális rátát képes beállítani. Meghatározott idő után visszatér a „normális” bazális szinthez, ami a legnagyobb valószínűséggel tudja a felhasználó és az OpenAPS beavatkozása nélkül is biztosítani a megfelelő vércukorszintet. Ha egy új CGM-mérés azt mutatja, hogy a vércukorszint bármelyik irányba elmozdul a céltartományból, az OpenAPS azonnal leállítja az ideiglenes bazális inzulint, vagy más módon állítja az inzulinadagolást. Az ore0 sok biztonsági kényszer tartalmaz, hogy a folyamatos fejlesztés alatt álló algoritmus garantálni tudja a biztonságot hibás pumpabeállítások, illetve hibás vagy megszakadt kommunikáció esetén is. Egy ilyen kényszer, hogy nem adagolhat bólusinzulint, mert bár a bólus mérete limitált egy inzulinpumpában, a gyakorisága nem. Ha egy hiba miatt újra és újra ugyanakkora bólust adagolna, az végzetes lehetne

a beteg számára. Ha a bazális inzulinra vonatkozóan ad ki ismétlődően parancsot, annak jóval kisebb a kockázata a betegre nézve. Korlátozva van a bazális ráta is: nem tud gyorsabban inzulint adagolni annál, mint amit még ellen-súlyozni lehet gyors felszívódású szénhidráttal.

Az OpenAPS újabb generációs szabályozó algoritmu-sa az ore0. Legjelentősebb különbség az elődjéhez képest a hozzáadott Super microboluses (SMB) funkció, ami-nek köszönhetően a rendszer hatékonyabban képes rea-gálni az étkezések okozta vércukorcsúcsokra. Az ore0 apró bólusokat adagol étkezésakor, hogy gyorsabban (de még biztonságosan) juttasson be inzulint a vércukorszint emelkedése esetén. Az ideiglenes bazális inzulint nullá-ra állítja, hogy a vércukorszint visszajusson a megfelelő tartományba beavatkozás nélkül abban az esetben is, ha a szénhidrát-felszívódás lelassul vagy megáll valamilyen okból, pl. fizikai aktivitás étkezés után.



2. ábra. AndroidAPS mobiltelefonos applikáció felhasználói felülete
(forrás: <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/Getting-Started/Screenshots.html>)



3. ábra. Loop rendszer felépítése: mobiltelefonos applikáció csatlakoztatható okosórával
(forrás: <https://loopkit.github.io/loopdocs>)

AndroidAPS

Az AndroidAPS (2. ábra) az OpenAPS Android telefont használó megfelelőjének tekinthető, ami egy köztes hordozható számítógép helyett a számításokat a telefonon végzi, és az eszközökkel Bluetooth-kapcsolaton keresztül kommunikál (amennyiben lehetséges). Medtronic pumpákhoz és Omnipodhoz szükség van egy ún. Riley-Link hordozható eszközre. A RileyLink a Raspberry Pihez hasonló befoglalómérettel rendelkező doboz, amelynek folyamatosan a pumpa rádióhulláma és a telefon Bluetooth-hatótávján belül kell lennie. Az algoritmust tekintve az OpenAPS oref0 és oref1 megoldását használja.⁴

Loop

A Loop (3. ábra) központi eleme egy iOS-alapú okostelefon, amelyen az OpenAPS-sel és AndroidAPS-sel ellentétben nem tapasztalati és heurisztikus algoritmusokat futtat, hanem egy modellalapú prediktív eljárást. Az alkalmazás megfelelő használatához továbbá szükséges a telefon és az inzulinpumpa közti kommunikációt végző RileyLink.⁴

Szabályozó algoritmus az ún. modellalapú prediktív kontroll családba tartozik.¹⁶ A modellalapú prediktív szabályozó tartalmaz egy glükóz- és inzulinfelszívódást leíró matematikai modellt, aminek segítségével adott szénhidrát- és inzulinbevitel hatására képes előre jelezni a vércukorszint alakulását egy véges hosszúságú időablakban. A szabályozó különböző inzulinadagolásokkal végez szimulációt, majd azt választja ki közülük, amihez a legkedvezőbb vércukorszint-predikció tartozik.

MINŐSÉGI GARANCIÁK

Hivatalos hatósági vizsgálat hiányában nagyobb eséllyel áll fenn annak a veszélye, hogy DIY AP használata során a szoftver esetleges hibája miatt a felhasználó egészségi állapota veszélybe kerül. Jellemzően azonban a DIY-rendszerek nem írják felül a pumpák beépített biztonsági mechanizmusait, így a pumparendszerek a fiziológiailag irreális parancsokat továbbra sem hajtják végre, azokat letiltják.

A DIY AP klinikai alkalmazásával összefüggésben csak kevés tudományos adat áll rendelkezésre, viszont világszerte jelenleg is folynak kutatások a témával kapcsolatban. A jövőben várhatóan egyre több nagyobb betegszámot felölelő vizsgálat és összefoglaló tanulmány születésében bízhatunk, melyek rávilágíthatnak a DIY-rendszerek megbízhatóságára. Jelenleg az egyéni felhasználói visszajelzések alapján úgy tűnik, hogy a glükózsztint-szabályozás minősége kiváló. Ettől függetlenül tény, hogy ezek az egyéni beszámolók nem minősülnek tudományosan megalapozott bizonyítéknak. Továbbá a DIY-rendszereknél a vércukorszint stabilitását az inzulinadagolás folyamatos változtatásával tudták elérni, ám ez sok diabéteszes beteg számára a szokásos terápiájuk mellett kivitelezhetetlen, mivel nem módosíthatják jelentősen az inzulin korábban meghatározott, adagolandó mennyiségét.^{6,17,18,19}

A SZAKIRODALOMBÓL ISMERT DIY-KUTATÁSI EREDMÉNYEK

Az első randomizált, kontrollált vizsgálatból származó eredmények a közelmúltban jelentek meg.^{18,19} A DIY mesterséges pancreas több felmérésben is hatásosnak és biztonságosnak bizonyult (2. táblázat) és a hatósági engedéllyel rendelkező készülékekhez hasonlóan használatkor a páciensek életminőségében is javulást lehetett kimutatni.^{20,21,22,23} Az eredmények megítélését azonban árnyalja, hogy a DIY-rendszert használók általában a technológiában jártasabb, tudatosabb, jobban edukált és magasabb szocioökonómiai státusszal rendelkező páciensek közül kerülnek ki.²

A nyílt forráskódú AP-rendszerekkel kapcsolatos tudományos irodalom nagyrészt való életből származó bizonyítékokon alapul. A felhasználói adatok azt mutatják, hogy az ilyen típusú rendszerek pozitív hatással lehetnek az életminőségre, az alvás minőségére, illetve a mindennapi élet egyéb aspektusaira is. Képesek csökkenteni a hipoglikémiától való félelmet és a cukorbetegség okozta általános szorongást. Bár mindezek miatt a felhasználók legtöbbször pozitívan viszonyulnak az ilyen rendszerekhez, az egészségügyi szakembereknek joggal lehetnek kétségeik az ajánlásukkal kapcsolatban. Ennek fényében a következőkben felvázolunk néhány vizsgálatot és

2. táblázat. DIY AP alkalmazásával kapcsolatos jelentősebb publikált klinikai vizsgálatok

Populáció			Eredmények			
Betegek DIY AP-vel	Referencia	Eredmény vizsgálata		Referencia	DIY AP	p
Amuedo S, Antequera M, Azriel S: 800-P: Real-world use of do-it-yourself artificial pancreas systems in adults with type 1 diabetes. Diabetes 2022; 71(Supplement_1): 800-P. doi:10.2337/db22-800-P						
23 beteg átlagéletkor: 38,4 év nők aránya: 56,5% DM időtartama: 20,8±10,6 év	18 esetben szenzorral kiegészített inzulinpumpa-terápia (SAPT), 5 esetben napi többszöri injekciózás (MDI)	12 hónap DIY AP használat után (22 AndroidAPS és 1 Loop felhasználó)	TIR	69,9±11,5%	87,5±7,8%	<0,001
			TBR	5,0±3,6%	2,5±2,1%	=0,006
			TAR	23,5±11,5%	9,6±7,5%	<0,001
Braune K, O'Donnell S, Cleal B, et al.: Real-world use of do-it-yourself artificial pancreas systems in children and adolescents with type 1 Diabetes: Online survey and analysis of self-reported clinical outcomes. JMIR Mhealth Uhealth 2019; 7(7): e14087. doi:10.2196/14087						
209 gyermek- és serdülőkorú beteg átlagéletkor: 10 év lányok aránya: 47,4% DM időtartama: 4,3±3,9 év	nincs információ	7,5±10,0 hónap DIY AP használat után (48% AndroidAPS, 28,4% OpenAPS, 28,4% Loop, 3,4% egyéb és 7,5% több különböző rendszert felhasználó)	TIR	64,2±15,94%	80,6±9,26%	<0,001
			TBR	–	–	–
			TAR	–	–	–
Wu Z, Luo S, Zheng X, et al.: Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. Ther Adv Endocrinol Metab 2020; 11: 2042018820950146. doi:10.1177/2042018820950146						
15 beteg átlagéletkor: 32,2 év nők aránya: 66,6% DM átlagos időtartama: 9,7 év	szenzorral kiegészített inzulinpumpa-terápia	3 hónap AndroidAPS használat után	TIR	75,01±10,13%	84,28±6,92%	<0,001
			TBR	2,83±1,97%	1,72±0,98%	=0,011
			TAR	22,16±9,60%	14,00±6,74%	<0,001
Lewis DM, Swain RS, Donner TW: Improvements in A1C and time-in-range in DIY closed-loop (OpenAPS) users. Diabetes 2018; 67(Supplement_1): 352-OR. doi:10.2337/db18-352-OR						
20 beteg életkor: 30,2±15,5 év DM időtartama: 18,4±12,8 év	nincs információ	4–6 hét OpenAPS használat után	TIR	75,8±14,9%	82,2±11,1%	=0,0042
			TBR	6,0±4,3%	4,5±3,9%	=0,1248
			TAR	13,3±11,1%	18,3±13,9%	=0,0092
Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, et al.: Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. Diabetic Medicine 2022, 39(5): e14793. doi:10.1111/dme.14793						
35 beteg	149 szenzorral kiegészített inzulinpumpa- terápiában részesülő beteg	0,8–2,1 év után	TIR	53±17%	73±21%	<0,001
			TBR	5,7±5,9%	2,4±2,1%	=0,020
			TAR	–	–	–

TIR (time in range): 3,9–10 mmol/l; TBR (time below range): <3,9 mmol/l; TAR (time above range): >10 mmol/l

eredményt, ami mélyebb betekintést nyújt a DIY-rendszerekbe a megbízhatóság szempontjából.

A DIY-rendszerek által használt algoritmusok tesztelését *in silico* is végezték az UVA/Padova nevű 1-es típusú diabétesz szimulátorral,²⁴ mely az egyetlen FDA által jóváhagyott szimulációs rendszer. A teszteléssel kapott eredményekből következtetni lehet a biztonságosságra és a vércukorszint hatékony szabályozására. Több különböző rendszert egymáshoz képest is teszteltek sertéseken, amikor is a rendszert nem informálták az elfogyasztott táplálékról. Eredményül az AndroidAPS tekintetében például nagyobb TIR és hasonló hipoglikémiás értékeket kaptak, mint a Loop algoritmus esetén. Emellett általánosságban elmondható, hogy a DIY-rendszerek TIR-értéke legalább ugyanakkora, mint a forgalomba került rendszereké. Bár a forgalmazott eszközök átestek közvetlen randomizált klinikai tesztelésen (RCT – randomised controlled trials),²⁵ a DIY-rendszerekkel eddig csak kevés RCT-teszten alapuló összehasonlító tanulmány született.¹⁸ Jelenleg önmagukban a DIY-rendszereket illetően is kevés a biztonságot és hatékonyságot igazoló RCT-adat áll rendelkezésre, ugyanakkor született néhány egy központú klinikai vizsgálat az algoritmusok tesztelésére. Lengyelországban sikerült kimutatni a megbízhatóságot az AndroidAPS algoritmust illetően, a vizsgálathoz Dana Diabcare RS inzulinpumpát használtak. További klinikai vizsgálatok születtek a DIY-rendszerek tesztelésére is, melyeket mára a kereskedelembe bekerült termékekben is elfogadtak azaz a szándékkal, hogy segítségükkel jóváhagyható legyen az adott szabályozási módszer.²

A DIY-rendszerek széles körben elterjedtek a világ legkülönbözőbb pontjain, így számos, a felhasználók által bejelentett eredményeken, eszközadatokon és az egészségügyi szakemberektől származó adatokon alapuló tanulmány született a témával kapcsolatban. Az eredmények fejlődést mutattak a TIR- és a HbA_{1c}-értékek terén minden korosztályban. Ugyanakkor ezen tanulmányokból hiányzik a kontrollcsoport, illetve torzulást okozhat az eredményekben, hogy az alanyok magukon végezték a megfigyeléseket, illetve általában a DIY-rendszerek használata szempontjából optimális alanyok szolgáltatták az adatokat (magasabb végzettségű, hozzáértő alanyok, akik körültekintőbbek is a diabéteszrel kapcsolatban). Figyelembe véve az említett faktorokat egy visszatekintő,

megfigyelésen alapuló vizsgálatban kimutatták, hogy a DIY-felhasználók között több volt a fiatal, képzettebb és alacsonyabb HbA_{1c}-szintű alany, mint a kereskedelembe megjelent rendszerek felhasználóinak körében.²

Amennyiben jól fogalmazzák meg a kutatás kérdését, az alanyokat megfelelően választják meg és a folyamat reprodukálható a való életben létező beállításokkal is, az RCT-vizsgálatok szolgálhatnak az egyik legerősebb bizonyítékkal a DIY-rendszerek megbízhatóságát illetően. Az RCT-protokollok használatához azonban sok országban nemzeti hatósági jóváhagyás szükséges minden eszközön és szoftveren, illetve a kivitelezésük sok esetben költséges és időigényes.²

Tehát mind az RCT-vizsgálatoknak, mind a való életből származó adatoknak van előnye és hátránya is a témakör kutatásában. Mivel azonban az RCT-vizsgálatok körülményeik miatt nem feltétlenül utánozhatók le a valódi klinikai használatban,¹ a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a való életből származó bizonyítékokra is érdemes lehet alapozni a különböző technológiák hatékonyságával és biztonságával kapcsolatos hatósági döntések és értékelések során.

POTENCIÁLIS KORLÁTOK

A DIY-rendszerekkel kapcsolatban még sok tisztázatlan kérdés van, kezdve a jogi és etikai kihívásokkal. Jelentős eltérés van a különböző országok között az engedélyezési eljárásokban és abban, hogy milyen jogi következményekkel járhat, ha egy egészségügyi szakember az engedéllyel nem rendelkező készülékek használatát támogatja. Nem tisztázott, hogy bizonyos nemkívánatos események bekövetkezése esetén kié a felelősség. A kereskedelembe megtalálható és a nyílt forráskóddal rendelkező AP-rendszerek limitációi hasonlóak, vannak azonban eltérő kihívások is. A DIY-rendszerek a kereskedelembe elérhető készülékekkel ellentétben nincsenek a szabályozó hatóság által jóváhagyva, nem rendelkeznek oktatóprogrammal, garanciával és ügyfélszolgálattal. A rendszerfrissítéseket a felhasználónak kell manuálisan elvégeznie. A hibákat online lehet riportálni és a közösség segítségével megoldani. Lehetőség van a készülék testreszabására különböző paraméterek hangolásával, azonban ez

jelentős idő- és energiabefektetést, illetve az átlagosnál mélyebb megértést igényel a felhasználótól.

Felhasználói oldalról vizsgálva a kérdéskört, sok DIY AP rendszert használó páciens szerint a diabétesz egy eredendő „DIY-állapot”, hiszen jellemzően a rutinvizsgálatokat hónapok választják el egymástól. A felhasználók szoktak érvelni amellett, hogy egy DIY AP rendszer kockázata nem magasabb a hagyományos terápiánál, amikor az inzulinbólus számításánál léphetnek fel hibák. Egyes felhasználók beszámolnak arról, hogy a kezelőorvosról kialakult nézetüket megváltoztatta az illető szakember DIY AP rendszerhez való hozzáállása. A legtöbb felhasználó azonban nem technikai segítséget várt a kezelő személyzettől (azt tipikusan a DIY AP közösségen belül kéri), hanem egyéni döntéshozataluk alkalmával elsősorban orvosi konzultációra, párbeszédre, tanácsra tartottak igényt.¹

Az orvosszakmai szereplők álláspontja a felmérések során nem volt egységes, egyesek a DIY AP rendszert használó páciensükhöz inkább proaktívan viszonyultak (pl. egyes dokumentumok, honlapok biztosításával), míg mások nagyobb óvatossággal, tartózkodóan jártak el. Számos rendezetlen körülmény (hatósági vizsgálatok és a hatóság bizonyításának hiánya, az alkalmazott eszközök nem rendeltetésszerű használata, a gyártók és a hivatalos intézmények útmutatásának hiánya) miatt azonban jelenleg a szakma nem tudja ajánlani a DIY AP rendszerek használatát, illetve nem tudja aktívan támogatni az eszközöknek az engedélyektől eltérő, nem rendeltetésszerű alkalmazását.¹

HAZAI HELYZET

Az utóbbi években aktív DIY-közösség alakult ki Magyarországon is, így a hazai centrumok szakembereinek is fel kell készülni ezen betegcsoport ellátására. Saját, nem reprezentatív felmérésünk szerint a hazai közösség jellemzően a fiatalabb generáció tagjaiból állnak, a leggyakoribb rendszer körükben az AndroidAPS, melyhez a szükséges eszközöket és akár az inzulinkészítményeket a felhasználók külföldről vásárolják.

Hazánkban mind a forgalomban lévő eszközök, mind pedig a DIY-rendszerek használata szélesebb körben terjed. A gyógyászati finanszírozás lehetővé teszi a betegek

számára a technológiákhoz való hozzáférést. Az inzulinpumpát használók számos pumpaközpontban kaphatnak ellátást, tanácsadást, számuk meghaladja az 1400 főt. A Magyar Diabetes Társaság Inzulinpumpa Munkacsoportja évek óta részt vesz ezen betegek ellátásában, valamint aktív kutatást folytat az engedéllyel rendelkező eszközöket használók körében.

A DIY-közösséget technológiai szempontból kutatásai-val a Magyar Diabetes Társaság Mesterséges Pancreas Munkacsoportja támogatja, amelynek tudományos műhelyében számos fejlett technológiai kutatás zajlik. A kutatói közösség egyik célja biztonságos AP-technológiák előállítása magas szintű kutatás-fejlesztési és innovációs folyamat eredményeként, melyek akár az orvostechikai iparvállalatok, akár a DIY-rendszerek felhasználói számára hasznosíthatók. A műszaki kutatások hátterét jelenleg az Óbudai Egyetem mérnök kutatói, az orvosi szakértelmet pedig a Magyar Diabetes Társaság diabetológus szakemberei képviselik.

ÖSSZEFOGLALÁS

A DIY-rendszerek világszerte megfigyelhető terjedése maga után vonja azt, hogy a szabályozási-jogi háttér előbb-utóbb tisztázza a mozgalommal kapcsolatban felmerülő bizonytalanságokat, kérdéseket. A DIY-közösségek folyamatos bővülésében nem elhanyagolható szempont a költségek kérdése sem. A jelenlegi DIY-rendszerek ugyanis jellemzően a régebbi, olcsóbb technológiákra épülnek, azonban a szoftverek fejlettsége által az eredmények összemérhetők a piacon lévő legújabb és drágább hibrid AP-rendszerekkel, amit szintén figyelembe kell venni. A közösségi fejlesztés eredményeit a saját fejlesztéseik során egyre több gyártó veszi figyelembe, ami a páciensek érdekeit és a szakma egészének fejlődését szolgálhatja. Az eddig kimutatott pozitív terápiás példák a szakemberek számára is meggyőzőek lehetnek, azonban további megfelelő számú és minőségű klinikai vizsgálatra van szükség, melyek alapján a biztonságosság és a hatékonyság megítélhető és dokumentálható. Hazánkban is fel kell készülnie a szakembereknek a DIY-közösség létszámának növekedésére, ellátására, ezért ezen rendszerek megismerése nem kerülhető el és a klinikai gyakorlat számára is fontos.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AP: mesterséges hasnyálmirigy (artificial pancreas); **DIY:** do-it-yourself (csináld magad); **TIR:** 3,9–10 mmol/l céltartományon belül eltöltött idő százalékos aránya (time in range)

IRODALOMJEGYZÉK

- Shepard JA, Breton M, Nimri R, et al.: User and healthcare professional perspectives on do-it-yourself artificial pancreas systems: A need for guidelines. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16(1): 224–227. doi:10.1177/1932296820957728
- Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al.: 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
- OpenAPS Outcomes. OpenAPS.org [Internet] 2022. 07. 05. (megtekintve: 2022. 07. 05.) <https://openaps.org/outcomes>
- Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, et al.: The do-it-yourself artificial pancreas: A comprehensive review. *Diabetes Ther* 2020; 11(6): 1217–1235. doi:10.1007/s13300-020-00823-z
- Crabtree TS, McLay A, Wilmot EG: DIY artificial pancreas systems: here to stay? *Practical Diabetes* 2019; 36(2): 63–68. doi:10.1002/pdi.2216
- Schipp J, Skinner T, Holloway E, et al.: How adults with type 1 diabetes are navigating the challenges of open-source artificial pancreas systems: A qualitative study. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(8): 546–554. doi:10.1089/dia.2020.0652
- Smalley E: Medtronic automated insulin delivery device gets FDA nod. *Nature Biotechnology* 2016; 34(12): 1220–1221. doi:10.1038/nbt1216-1220
- U.S. Food & Drug Administration: FDA authorizes first interoperable, automated insulin dosing controller designed to allow more choices for patients looking to customize their individual diabetes management device system. [Internet] 2019. 12. 13. (megtekintve: 2022. 01. 11.) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-interoperable-automated-insulin-dosing-controller-designed-allow-more-choices>
- U.S. Food & Drug Administration: MiniMed 770G System – P160017/S076. [Internet] 2020. 12. 23. (megtekintve: 2022. 01. 11.) <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/minimed-770g-system-p160017s076>
- Garza M, Gutow H, Mahoney K: Omnipod 5 Cleared by the FDA. *diaTribe Learn* [Internet] 2022. 01. 28. Frissítve: 2022. 08. 22. (megtekintve: 2022. 06. 23.) <https://diatribe.org/omnipod-5-approved-fda>
- 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. doi:10.1089/dia.2020.0535
- Fernández CR: How the DIY diabetes community made the artificial pancreas possible. *Labiootech. eu* [Internet] 2019. 09. 02. (megtekintve: 2022. 02. 15.) <https://www.labiootech.eu/in-depth/diy-diabetes-community-artificial-pancreas>
- The guide to DIY looping. Beyond type 1 [Internet] 2018. 09. 26. Frissítve: 2022. 12. 31. (megtekintve: 2022. 07. 11.) <https://beyondtype1.org/the-guide-to-diy-looping>
- Lewis DM: Do-it-yourself artificial pancreas system and the OpenAPS movement. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49(1): 203–213. doi:10.1016/j.ecl.2019.10.005
- OpenAPS Reference Design. OpenAPS.org [Internet] Frissítve: 2021. 09. 20. (megtekintve: 2022. 07. 08.) <https://openaps.org/reference-design>
- Mayne DQ, Rawlings JB, Rao CV, et al.: Constrained model predictive control: Stability and optimality. *Automatica* 2000; 36(6): 789–814. doi:10.1016/S0005-1098(99)00214-9
- Heinemann L, Lange K: “Do It Yourself” (DIY) – Automated Insulin Delivery (AID) Systems: Current status from a german point of view. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 14(6): 1028–1034. doi:10.1177/1932296819889641
- Burnside MJ, Lewis DM, Crockett H, et al.: 286-OR: The CREATE Trial: Randomized clinical trial comparing open-source automated insulin delivery with sensor augmented pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2022; 71(Supplement_1): 286-OR. doi:10.2337/db22-286-OR
- Melmer A, Züger T, Lewis DM, et al.: Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(10): 2333–2337. doi:10.1111/dom.13810
- Wu Z, Luo S, Zheng X, et al.: Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020; 11: 2042018820950146. doi:10.1177/2042018820950146
- Ahmed SH, Ewins DL, Bridges J, et al.: Do-it-yourself (DIY) artificial pancreas systems for type 1 diabetes: perspectives of two adult users, parent of a user and healthcare professionals. *Adv Ther* 2020; 37(9): 3929–3941. doi:10.1007/s12325-020-01431-w
- Litchman ML, Lewis D, Kelly LA, et al.: Twitter analysis of #OpenAPS DIY artificial pancreas technology use suggests improved A1C and quality of life. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 13(2): 164–170. doi:10.1177/1932296818795705
- Hng T-M, Burren D: Appearance of Do-It-Yourself closed-loop systems to manage type 1 diabetes. *Intern Med J* 2018; 48(11): 1400–1404. doi:10.1111/imj.14105
- Man CD, Micheletto F, Lv D, et al.: The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8(1): 26–34. doi:10.1177/1932296813514502
- Advanced Hybrid closed-loop treatment in adults with type 1 diabetes not meeting glycaemic targets: A randomised controlled trial – The Steno 780G Study. *ClinicalTrials.gov* [Internet] 2021. 06. 07. Frissítve: 2021. 06. 10. (megtekintve: 2022. 07. 07.) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04914910>