Endokrynologia Polska
DOI: 10.5603/EP2017.0061
Tom/Volume 68; Numer/Number 5/2017
ISSN 0423–104X

Gastric Contractility Modulation — a novel method for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity

Jarosław Kozakowski[1], Harold E. Lebovitz[2], Wojciech Zgliczyński[1], Wiesław Tarnowski[3]

[1]*Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Bielański Hospital, Warsaw, Poland*
[2]*Department of Medicine State University of New York Health Science Center at Brooklyn, USA*
[3]*Department of General, Oncological and Gastrointestinal Surgery, Medical Center of Postgraduate Education, Orłowski Hospital, Warsaw, Poland*

Abstract

Because the majority of antidiabetic medications are of limited efficacy and patient compliance with treatment is usually poor, new therapies are still being searched for. In the review a newly developed system for treatment of subjects with type 2 diabetes and concomitant overweight/obesity is described.

The system consists of an implantable pulse generator that delivers electrical stimuli through leads implanted in the sero-muscular layer of the stomach. The device recognises and automatically modulates natural electrical activity of the stomach during meals, strengthening gastric contractility. This increase in the force of contractions enhances vagal afferent activity. Modulated signals are transmitted to the regulatory centres in the brain in order to provoke an early response of the gut typical of a full meal. Clinical trials performed to date show that the system improves glycaemic control with minimal patient compliance needed and with added benefits of body weight loss, a decrease in blood pressure, and favourable changes in the lipid profile. The system is safe, well-tolerated, with a low risk of hypoglycaemia, and will probably become an alternative to the use of incretins or to bariatric surgery in obese patients who are unwilling to undergo a major and anatomically irreversible operation. **(Endokrynol Pol 2017; 68 (5): 579–584)**

Key words: *interventional diabetology; gastric electrical stimulation; type 2 diabetes; obesity; appetite regulation*

Introduction

Lifestyle changes over the last decades have given rise to an epidemic of obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and cardiovascular diseases, with their subsequent considerable social and economic impact. It is assumed that more than a billion people worldwide are overweight or obese [1]. Obesity occurs in 10–25% of men and in 10–30% of women in Europe and in 36% of adults in the United States [2, 3]. Type 2 diabetes mellitus affects nearly 346 million people worldwide. The number of patients in America is estimated to be 26 million, and in Europe (with Russia) 52.6 million, i.e. 8.1% of the adult population [4, 5]. As diabetes is strongly associated with an increase in microvascular and macrovascular abnormalities, the mortality related to cardiovascular diseases and stroke in diabetics is 2–4-times greater in comparison with healthy subjects [6]. On the other hand, it was previously demonstrated in the United Kingdom Prevention Diabetes Study (UKPDS) that strict glucose control causes a reduction in microvascular disease, an 18% reduction in myocardial infarction, and a 17% reduction in all causes of mortality [7, 8].

The therapy of type 2 diabetes concerns primarily life style, i.e. change of diet, physical activity, and weight loss. When these methods fail to obtain appropriate sugar control, oral drugs are usually prescribed. Some patients require the addition of insulin or another injectable medication. Despite progress in treatment of diabetes, the available methods are still of limited efficacy. Moreover, patient compliance with a prescribed therapy is one of the main limiting factors of effective blood glucose control. As a result, at present only 37% of patients with type 2 diabetes meet the recommended criteria of sugar control [9]. For these reasons new therapies are still being searched for. This review concerns a novel method of treatment, based on the gastric contractility modulation (GCM) technique.

Gastric contractility modulation

The control of food intake is a crucial component of energy homeostasis regulation. The brain receives continuous information about energy stores and fluxes in critical organs, about the food that is being eaten and absorbed, and about basal and actual energy needs by tissues [10, 11]. During food ingestion some of the neurons in the stomach are activated by stretch receptors,

Jarosław Kozakowski, Department of Endocrinology, Medical Center of Postgraduate Education, Bielański Hospital, 80 Cegłowska Str, 01–809 Warsaw, Poland, tel: +48 (22) 834–31–31, fax: +48 (22) 834–31–31, e-mail: jkozakowski@cmkp.edu.pl

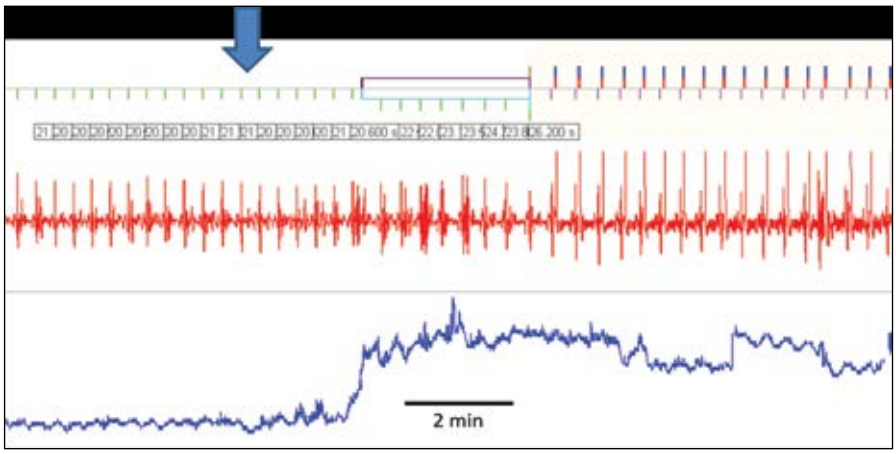


Figure 1. *GCM: gastric contractility modulation (with permission from MetaCure Ltd.). The figure shows pyloric contractions in response of a provocative stimulation (red line) and the record from the fundus enhanced after the start of the meal (blue line)*

and they generate electrical impulses with subsequent detectable changes in muscle function. These small electromechanical changes, occurring mainly during the initiation of food intake, are responsible for gastric contractility. This increase in the force of gastric contractions relating to the stomach distension increases vagal afferent activity. Impulses are sent to the regulatory centres in the brain (Nucleus Tractus Solitarius and Area Postrema) and thus contribute to generating the sensation of satiety [12, 13]. In the first studies in animals the implantation of gastric leads enabled the detection of the signals generated in the stomach at the beginning of foot intake and to enhance antral contractions and vagal afferent signalling with synchronised electrical stimulation [14, 15]. These results led to the development of the DIAMOND™ system (former name Tantalus) — a novel method for therapy of type 2 diabetes mellitus associated with obesity. Generated stimulation is non-excitatory, and maintains a basic rhythm by synchronising delivery to the sensed endogenous slow wave activity. These signals do not change the rate of the stomach action, but potentialise the magnitude of the response (Fig. 1). Naturally occurring electrical activity of the stomach is recognised and non-pacing electrical stimulation treatment is applied automatically only while eating. Such an algorithm of stimulation helps to avoid the development of tolerance that might be expected with a continuous signal delivery. The enhancing of gastric mechanical activity in the early stages of meals provokes an early response of the gut typical of a full meal. Preclinical studies in rats and in dogs confirmed that in response to enhanced gastric contractions the vagal afferent signalling really increases [14, 15]. More recent trials showed that the enhancement of stomach contractility activates other mechanisms regulated by hypothalamic vagal fibre efferent discharges such as

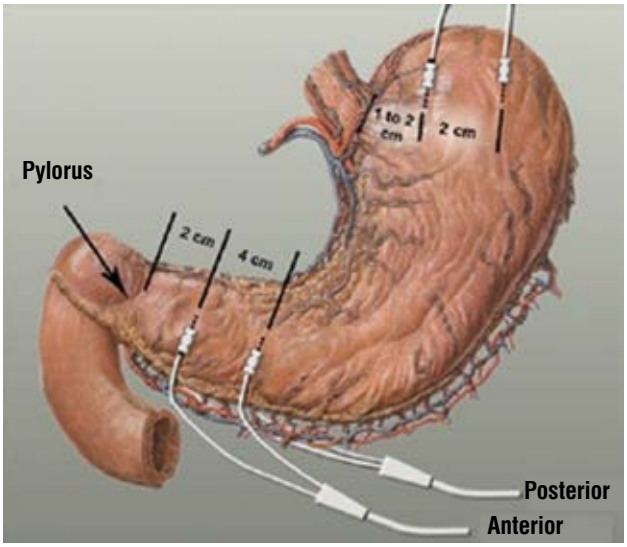


Figure 2. *Placement of the leads implanted in the wall of the stomach (with permission from MetaCure Ltd.)*

hepatic gluconeogenesis and inflammation [16, 17]. The treatment is concomitant with brain-to-gut and entero-enteric neuroendocrine feedback. In brief, the system monitors the patient's food intake and automatically adapts a treatment schedule based on eating habits.

The system consists of a rechargeable pulse generator (RPG), which delivers electrical stimuli to the smooth muscles through the leads implanted in the sero-muscular layer of the stomach, a portable charger and a monitoring device for the physician. Three bipolar electrodes are implanted: one in the fundus, one in the anterior and one in the posterior pre-antral area (Fig. 2). These electrodes are connected to the RPG implanted subcutaneously, usually in the left subcostal region. Laparoscopic implantation of the system requires general anaesthesia. However, contrary to bariatric procedures,

Table I. *Results of the first clinical studies on modulating gastric contractility*

Study ID (Study location)	Subjects characteristics, (N)	Methods	Results
Bohdjalian A et al. [19]	Non-diabetic, morbidly obese subjects (BMI 35–50 kg/m^2), (12)	A prospective, non-randomised, open-label, single-centre trial. 12 subjects (age 36.1 ± 2.8 years, BMI 43.2 ± 2.7 kg/m^2, mean ± SEM) underwent laparoscopic implantation with the Diamond system. The system was activated at week 6. All subjects were followed for 20 weeks and 9 of them for 52 weeks	Following system activation, a reduction ($p < 0.05$) in hunger and an increase in cognitive control ($p < 0.05$) assessed by the Three-Factor Eating Questionnaire could be observed. Body weight (BW) decreased ($p < 0.05$) from 128.8 ± 5.2 to 119.9 ± 5.9 kg (17.6 ± 4.3% excessive weight loss (EWL), N = 12) after 20 weeks (14 weeks of treatment). In the 9 subjects continuing for 52 weeks (46 weeks of treatment), BW further decreased to 112.4 ± 3.8 kg (26.6 ± 8.5% EWL, N = 9). Blood pressure decreased ($p < 0.05$) from 142 ± 6.1/91 ± 3.2 to 125.5 ± 4.0/83 ± 2.6 mmHg by week 20 and 128.8 ± 3.8/86.3 ± 3.6 mmHg after 1 year. The frequency and severity of device and/or procedure-related adverse events indicated that the method was safe and well--tolerated
Sanmiguel CP et al. [20]	Morbidly obese subjects (BMI 41.6 ± 3.4 kg/m^2), age 39.1 ± 8.9 years, (12)	Gastric emptying test of solids was performed twice, on separate days, a few weeks after implantation of pulse generator, before and after initiation of stimulation. Blood samples for ghrelin and insulin were taken at baseline and at 15, 30, 60, and 120 minutes after the test meal	Gastric electrical stimulation significantly accelerated gastric emptying compared to the control: retention at 2 hours was 18.7 ± 12.2% vs. 31.9 ± 16.4%, respectively ($p < 0.01$). Overall, there was no significant change in the ghrelin or insulin profile after food intake. Ghrelin levels fell significantly at 60 minutes compared to the baseline during stimulation ($p = 0.014$) and the control ($p = 0.046$)
Policker S et al. [21]	Obese patients with type 2 diabetes mellitus, (12)	An automatic eating detection (AED) algorithm was embedded in the device and was used to initiate periods of electrical stimulation during food intake. AED performance was assessed using patients' food diaries. The treatment outcome at 37 weeks post-implant was correlated with the rates of stimulation during large meals vs. stimulation during periods of no caloric intake	The algorithm was able to detect 73% of meals consumed while sensing. The rate of false stimulations was 28%. The stimulation during meals was significantly correlated ($R^2 = 0.45$, $p < 0.05$) with HbA_{1c} change (an average drop in HbA_{1c} was –1.0 ± –0.4%) but not with changes in body weight (an average drop –4.7 ± –2.8 kg). The stimulation during periods with no caloric intake was negatively correlated with HbA_{1c} reduction ($R^2 = 0.27$, $p < 0.05$).
Sanmiguel CP et al. [22]	Obese patients with type 2 diabetes on oral drugs (BMI 39.0 ± 1.0 kg/m^2), HbA_{1c} 8.5 ± 0.2%, (14)	Gastric electrical stimulation was initiated four weeks after the implantation of a pulse generator. Weight, HbA_{1c}, fasting blood glucose, blood pressure, and lipid levels were assessed during the study period	11 subjects reached the 6-month treatment period endpoint. Gastric electrical stimulation was well tolerated by all subjects. In those patients completing 6 months of therapy, HbA_{1c} was reduced significantly from 8.5 ± 0.7% to 7.6 ± 1.0%, $p < 0.01$. Their weight was also significantly reduced from 107.7 ± 21.1 to 102.4 ± 20.5 kg, $p < 0.01$. The improvement in glucose control did not correlate with weight loss ($R^2 = 0.05$, $p = 0.44$). A significant improvement was noted in blood pressure, triglycerides, and low-density lipoprotein.
Bohdjalian A et al [23]	Obese patients with type 2 diabetes previously treated with oral drugs and/or insulin, BMI 33.3–49.7 kg/m^2, (24)	Implantation of pulse generator, 1 year follow-up	There were 18 adverse events related to the implant procedure or the device reported in 12 subjects. All were short lived and resolved with no sequelae. In the 21 subjects that reached the 1-year visit, weight was reduced by 4.5 ± 2.7 kg ($p < 0.05$) and HbA_{1c} by 0.5 ± 0.3% ($p < 0.05$). In a subgroup (n = 11) on stable or reduced oral medication, weight was reduced by 6.3 ± 3.4 kg ($p < 0.05$) and HbA_{1c} by 0.9 ± 0.4% ($p < 0.05$). The group on insulin (n = 6) had no significant changes in weight and HbA_{1c}
Bohdalian A et al. [24]	Obese subjects (6 male, 7 female), BMI 37.2 ± 1.0 kg/m^2, with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs but with poor glycaemic control ($HbA_{1c} \geq 7\%$), (13)	Implantation of pulse generator, 3 month follow-up	13 subjects that had completed 3 months of treatment showed a significant reduction in HbA_{1c} from 8.0 ± 0.2% to 6.9 ± 0.1% ($p < 0.05$), whereas fasting blood glucose decreased from 175±6 mg/dL to 127 ± 8 mg/dL ($p < 0.05$). The glycaemic improvement was accompanied by reduction in weight from 104.4 ± 4.4 kg to 99.7 ± 4.8 kg, and in waist circumference from 122.3 ± 3.2 cm to 117.0 ± 3.0 cm

→

Policker S et al. [25]	Obese patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with oral drugs, $HbA_{1c} \geq 7.0\%$, BMI 30.4–44.0 kg/m^2, (50)	Implantation of pulse generator, 24-week follow-up	Data after 24 weeks demonstrated a reduction in HbA_{1c} in 80% of the patients with average drop in HbA_{1c} of 1.1 ± 0.1%. The average weight loss was 5.5 ± 0.7 kg
Wong SK et al. [26]	Obese patients with type 2 diabetes mellitus (BMI 27.5–40.0 kg/m^2, HbA_{1c} > 7.5%) on maximal doses of two or more oral antidiabetic drugs, (16)	Subjects were offered either an insulin therapy (n = 8) or laparoscopic implantation of a pulse generator (n = 8). Changes in body weight (BW), waist circumference (WC), and HbA_{1c} level 1 year after surgery were compared	Both groups had similar baseline BW and HbA_{1c}. At 12 months, BW (–3.2 ± 5.2 kg, p = 0.043) and WC (–3.8 ± 4.5 cm, p = 0.021) fell in the group with gastric stimulation but not in the insulin group (p < 0.05 for between-group difference). At 6 and 12 months, the HbA_{1c} level fell by 1.6 ± 1.1% and 0.9 ± 1.6% (p = 0.011), compared with 0.6 ± 0.3% and 0.6 ± 0.3% (p = 0.08) for the insulin group (p = 0.15 for between-group difference). The mean 24-hour systolic blood pressure (BP) fell by 4.5 ± 1.0 mmHg in the group with gastric stimulation (p = 0.017) but not in the insulin group. The group implanted with a pulse stimulator required fewer antidiabetic medications (p < 0.05) and BP-lowering drugs (p < 0.05) than the insulin group. A subgroup analysis showed that the patients with a triglyceride level < 1.7 mmol/L had a tendency toward a lower HbA_{1c} level (p = 0.09) compared with the controls
Lebovitz HE et al. [27]	Overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus (age 52.8 ± 6.0 y, HbA_{1c} 7.9–10.5%, (51)	48-week randomised, blinded, cross-over trial in university centres comparing glycaemic improvement of DIAMOND-implanted patients (n = 51) with type 2 diabetic with no activation of the electrical stimulation (placebo) vs. meal-mediated activation of the electrical signal. The endpoint was improvement in glycaemic control (HbA_{1c}) from baseline to 24 and 48 weeks	In period 1 (0–24 weeks), equal improvement in HbA_{1c} occurred independent of whether the meal-mediated electrical stimulation was turned on or left off (HbA_{1c} 0.80% and 0.85% [8.8 and 9.0 mmol/mol]). The device placebo improvement proved to be transient as it was lost in period 2 (25–48 weeks). With electrical stimulation turned off, HbA_{1c} returned toward baseline values (8.06 compared to 8.32%; 64.2 to 67.4 mmol/mol, p = 0.465). In contrast, turning the electrical stimulation on in period 2 sustained the decrease in HbA_{1c} from baseline (0.93%, 10.1 mmol/mol, p = 0.001) observed in period 1. The results indicate that implantation of the DIAMOND device causes a transient improvement in HbA_{1c}, which is not sustained beyond 24 weeks. Meal-mediated electrical stimulation accounts for the significant improvement in HbA_{1c} beyond 24 weeks

the system does not change the gastrointestinal anatomy and has no impact on nutrient absorption.

The above described method was initially tested in dogs and showed 86% detection sensitivity to meals. The correlation between the signal used for detection and the size of meal was statistically significant (R^2 = 0.9, p < 0.05) [18]. The results of the first clinical trials that used gastric electrical stimulation in humans are presented in Table I.

Because the method based on modulation of gastric contractility is new there is a lack of studies comparing GCM with conservative medical therapy showing detailed comparative data. However, most recently the system was evaluated in suboptimally controlled obese type 2 diabetes patients in whom oral antidiabetic drugs failed. Subjects were offered either insulin therapy or laparoscopic implantation of a pulse generator. In this difficult-to-treat group of patients GCM reduced HbA_{1c} levels by 1.6% and 0.9% after six and 12 months of treatment, respectively, while in the insulin-treated comparison group the decrease in HbA_{1c} was 0.6% and 0.6%, respectively, at the same time. Additionally, in the GCM group a significant reduction in body weight and waist circumference were observed. Insulin caused an increase in these measurements. Thus, the gastric contractility modulation seems to be a safe alternative to insulin therapy [26]. Moreover, clinical studies performed to date, and including about 250 subjects confirmed a high degree of safety of the method. The majority of adverse events were unrelated to the device or procedure. Most of the procedure-related events were consistent with those commonly encountered in similar laparoscopic procedures [19, 20, 23–27].

Regarding the mechanisms responsible for the improvement in glucose and blood lipids as well as the weight loss with gastric contractility modulation, some options may be taken into consideration. The first hypothesis concerns the enhancement of the vagal

afferent signalling to the central nervous system, which is secondary to the increased gastric contractility, and causes an early feeling of satiety. These central effects may be accompanied by entero-enteric signals related to the accelerated gastric emptying by GCM impulses [20]. Another concept takes into account gastric neurohormonal mechanisms that mediate metabolic changes in an autocrine and paracrine manner. Moreover, there is some evidence that electrical signals generated at one point in the gut may affect mechanical properties to induce secretion of enzymes in other parts of the gut [28]. Thus, possible favourable effects of the propagation of electrical impulses from the site of stimulation into enteric nerves and neuroendocrine cells in the gastrointestinal tract cannot also be excluded.

It was found that the decline in HbA_{1c} levels is at least partly independent of loss of body weight [21, 22]. Hence, it may be speculated that beneficial effects on glucose control are not only associated with the reduced caloric intake because a tendency toward lower ghrelin levels during GCM was found [20], also, as another study demonstrated that this therapy significantly reduced hunger scores in obese (diabetic and nondiabetic) subjects [19], the influence of gastrointestinal hormones on the effects of the implanted system on insulin sensitivity and beta-cell function is possible. However, the primary response of gastric wall cells to mechanical and chemical properties of the ingested food constitutes the basis of all theories. The significant weight loss observed during therapy is an added benefit, all the more so because the majority of other therapeutic methods in type 2 diabetes result in weight gain. It is worth noticing that the impact on glucose control and body weight of GCM is similar to the effects of GLP-1 mimetics.

Strict glucose control during treatment with oral antidiabetic medications or insulin is usually associated with an increased number of hypoglycaemic events — the risk of hypoglycaemia inversely correlates with the fall in HbA_{1c}. Most episodes are mild, but the frequency of severe events was reported in the ACCORD study to be 3% per year [29]. In contrast, the frequency of hypoglycaemia during treatment with GCM-based methods is low.

Other benefits of the modulation of gastric contractility are the decrease in blood pressure as well as a favourable impact on blood lipids, particularly the decrease in LDL-cholesterol and triglyceride levels. These effects were found already after six months of the treatment, and presumably were associated with the loss of body weight.

Good compliance with long-term therapy is a crucial factor in achieving therapeutic goals, especially in the case of chronic diseases, such as type 2 diabetes. The use of a novel system based on GCM allows this problem to be averted because therapy is delivered automatically once the device is programmed.

The analysis of studies on GCM published to date shows that glycaemic response to treatment was strongly dependent on fasting plasma triglyceride levels. In a recently published paper a detailed analysis of this relationship was performed. Data from 40 patients who had had longitudinal studies showed that subjects with normal fasting plasma triglyceride levels demonstrated significantly higher decreases in HbA_{1c} levels in comparison with patients with high triglycerides. Moreover, in patients with normal triglycerides a tendency to lost more weight than in those with high triglycerides was observed. In a discussion of this finding a direct or indirect impact of elevated serum levels of triglycerides (i.e. above 150 ng/mL) on inhibiting the glycaemic effect of gastric stimulation was considered [30]. In animal studies an intestine-brain-liver axis was found, by which the lipids in the upper intestine with the specific mechanisms underlying this effect stimulate neural transmission to the hindbrain; therefore, after transformation, signals are efferently conducted through vagus nerve branches and suppress hepatic glucose production [31, 32]. Further prospective studies should elucidate the mechanism of the relationship between initial triglyceride levels and the hypoglycaemic efficacy of the gastric contractility modulation.

Conclusions

The studies published to date indicate that the system detecting food intake by the patient and stimulating the antrum smooth muscles with gastric contractility modulation is safe and well tolerated. Although many questions about the pathophysiological mechanisms that might be altered to result in enhanced glycaemic control still remain unanswered, it seems that the system provides good glycaemic control with minimal patient compliance. Body weight loss, a decrease of blood pressure, and favourable changes of the lipid profile constitute added benefits, but without GLP-1 mimetic treatment-related adverse effects, such as nausea, vomiting, pancreatitis, or renal deterioration. This novel method of treatment targeted at type 2 diabetes patients with overweight/obesity will probably become an alternative to the use of the incretins or insulin. It may also substitute bariatric surgery in obese patients who are unwilling to undergo a major and anatomically irreversible operation or do not meet all the required criteria justifying these procedures.

Conflict of interest
H. E. Lebovitz has received travel reimbursements and honoraria from MetaCure Inc. for attending several

conferences and chairing its Senior Medical Advisory Committee. He holds stock options for MetaCure Inc. J. Kozakowski, W. Zgliczyński, and W. Tarnowski participated in MetaCure Inc. sponsored study N° MC CP TAN2007–032

References

1. World Health Organization 2008. Global strategy on diet, physical activity and health. www.who.diet.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en.
2. James WPT. The epidemiology of obesity: the size of the problem. J Intern Med. 2008; 263(4): 336–352, doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x, indexed in Pubmed: 18312311.
3. Ogden CL, Carroll MD, McDowell MA, et al. Obesity among adults in the United States--no statistically significant change since 2003-2004. NCHS Data Brief. 2007(1): 1–8, doi: 10.1037/e403862008-001, indexed in Pubmed: 19389313.
4. World Health Organization 2011 World Health Organization: diabetes facts sheet. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 2012 Diabetes data and trends. Data from the National Health Interview Survey. Statistical analysis by the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. http://www.cdc.gov/diabetes/ststistics/pre/national/figage.html.
6. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. Atherosclerosis. 1998; 137: S65–S73, doi: 10.1016/s0021-9150(97)00314-6.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131): 837–853, doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6, indexed in Pubmed: 9742976.
8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998; 352(9131): 854–865, doi: 10.1016/s0140-6736(98)07037-8, indexed in Pubmed: 9742977.
9. National Center for Health Statistics. Prevelance of overweight among children and adolescents: United States. www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overwght99.htm (1992-2002).
10. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(11 Suppl 1): S37–S50, doi: 10.1210/jc.2008-1630, indexed in Pubmed: 18987269.
11. Moran TH. Gut peptides in the control of food intake. Int J Obes (Lond). 2009; 33 Suppl 1: S7–10, doi: 10.1038/ijo.2009.9, indexed in Pubmed: 19363513.
12. Wang PYT, Caspi L, Lam CKL, et al. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. Nature. 2008; 452(7190): 1012–1016, doi: 10.1038/nature06852, indexed in Pubmed: 18401341.
13. Kentish S, Li H, Philp LK, et al. Diet-induced adaptation of vagal afferent function. J Physiol. 2012; 590(1): 209–221, doi: 10.1113/jphysiol.2011.222158, indexed in Pubmed: 22063628.
14. Peles S, Petersen J, Aviv R, et al. Enhancement of antral contractions and vagal afferent signaling with synchronized electrical stimulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003; 285(3): G577–G585, doi: 10.1152/ajpgi.00109.2003, indexed in Pubmed: 12801883.
15. Sanmiguel CP, Aviv R, Policker S, et al. Association between gastric electromechanical activity and satiation in dogs. Obesity (Silver Spring). 2007; 15(12): 2958–2963, doi: 10.1038/oby.2007.353, indexed in Pubmed: 18198304.
16. Pocai A, Lam TKT, Gutierrez-Juarez R, et al. Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. Nature. 2005; 434(7036): 1026–1031, doi: 10.1038/nature03439, indexed in Pubmed: 15846348.
17. Libert C. Inflammation: A nervous connection. Nature. 2003; 421(6921): 328–329, doi: 10.1038/421328a, indexed in Pubmed: 12540886.
18. Aviv R, Sanmiguel CP, Kliger A, et al. The use of gastric electrical signals for algorithm for automatic eating detection in dogs. Neurogastroenterol Motil. 2008; 20(4): 369–376, doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01044.x, indexed in Pubmed: 18179613.
19. Bohdjalian A, Prager G, Aviv R, et al. One-year experience with Tantalus: a new surgical approach to treat morbid obesity. Obes Surg. 2006; 16(5): 627–634, doi: 10.1381/096089206776945101, indexed in Pubmed: 16687033.
20. Sanmiguel CP, Haddad W, Aviv R, et al. The TANTALUS system for obesity: effect on gastric emptying of solids and ghrelin plasma levels. Obes Surg. 2007; 17(11): 1503–1509, indexed in Pubmed: 18219779.
21. Policker S, Lu H, Haddad W, et al. Electrical stimulation of the gut for the treatment of type 2 diabetes: the role of automatic eating detection. J Diabetes Sci Technol. 2008; 2(5): 906–912, doi: 10.1177/193229680800200524, indexed in Pubmed: 19885277.
22. Sanmiguel CP, Conklin JL, Cunneen SA, et al. Gastric electrical stimulation with the TANTALUS System in obese type 2 diabetes patients: effect on weight and glycemic control. J Diabetes Sci Technol. 2009; 3(4): 964–970, doi: 10.1177/193229680900300445, indexed in Pubmed: 20144347.
23. Bohdjalian A, Prager G, Rosak C, et al. Improvement in glycemic control in morbidly obese type 2 diabetic subjects by gastric stimulation. Obes Surg. 2009; 19(9): 1221–1227, doi: 10.1007/s11695-009-9901-z, indexed in Pubmed: 19575272.
24. Bohdjalian A, Ludvik B, Guerci B, et al. Improvement in glycemic control by gastric electrical stimulation (TANTALUS) in overweight subjects with type 2 diabetes. Surg Endosc. 2009; 23(9): 1955–1960, doi: 10.1007/s00464-008-0222-4, indexed in Pubmed: 19067068.
25. Policker S, Haddad W, Yaniv I. Treatment of type 2 diabetes using meal-triggered gastric electrical stimulation. Isr Med Assoc J. 2009; 11(4): 206–208, indexed in Pubmed: 19603591.
26. Wong SKH, Kong APS, Luk AOY, et al. A pilot study to compare meal-triggered gastric electrical stimulation and insulin treatment in Chinese obese type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2015; 17(4): 283–290, doi: 10.1089/dia.2014.0234, indexed in Pubmed: 25710812.
27. Lebovitz HE, Ludvik B, Kozakowski J, et al. Gastric electrical stimulation treatment of type 2 diabetes: effects of implantation versus meal-mediated stimulation. A randomized blinded cross-over trial. Physiol Rep. 2015; 3(7), doi: 10.14814/phy2.12456, indexed in Pubmed: 26177957.
28. Liu S, Lei Y, Chen JDZ. Inhibitory effects and mechanisms of colonic electric stimulation on gastric and rectal tone in conscious dogs. Dis Colon Rectum. 2006; 49(11): 1749–1754, doi: 10.1007/s10350-006-0586-2, indexed in Pubmed: 16758129.
29. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358(24): 2545–2559, doi: 10.1056/NEJMoa0802743, indexed in Pubmed: 18539917.
30. Lebovitz HE, Ludvik B, Yaniv I, et al. Metacure Investigator Group. Fasting plasma triglycerides predict the glycaemic response to treatment of type 2 diabetes by gastric electrical stimulation. A novel lipotoxicity paradigm. Diabet Med. 2013; 30(6): 687–693, doi: 10.1111/dme.12132, indexed in Pubmed: 23323566.
31. Wang GJ, Tomasi D, Backus W, et al. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. Neuroimage. 2008; 39(4): 1824–1831, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.008, indexed in Pubmed: 18155924.
32. Lam TKT. Neuronal regulation of homeostasis by nutrient sensing. Nat Med. 2009; 10: 99–10.

Endokrynologia Polska
Tom/Volume 68; Numer/Number 5/2017
ISSN 0423–104X

Modulacja kurczliwości żołądka — nowa metoda leczenia cukrzycy typu 2 u osób z otyłością

Jarosław Kozakowski[1], Harold E. Lebovitz[2], Wojciech Zgliczyński[1], Wiesław Tarnowski[3]

[1]*Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa*
[2]*Department of Medicine State University of New York Health Science Center at Brooklyn*
[3]*Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Przewodu Pokarmowego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital im W. Orłowskiego, Warszawa*

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Kozakowski J., Lebovitz H.E., Zgliczyński W., Tarnowski W. Gastric Contractility Modulation — a novel method for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Endokrynol Pol 2017; 68 (5): 579–584
Należy cytować wersję pierwotną.
Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronie 584.

Streszczenie

Skuteczność większości leków stosowanych w cukrzycy i skłonność do ich długotrwałego przyjmowania przez pacjentów jest ograniczona, dlatego szuka się wciąż nowych metod terapii. W pracy przedstawiono nowatorską metodę leczenia cukrzycy u osób z nadwagą/otyłością. System składa się z implantowanego generatora impulsów elektrycznych przekazywanych poprzez elektrody wszczepione do warstwy surowiczo-mięśniowej ściany żołądka. Urządzenie rozpoznaje i automatycznie moduluje naturalną aktywność elektryczną żołądka powstałą w trakcie jedzenia, tak by kurczliwość tego narządu uległa zwiększeniu. Skutkuje to nasileniem sygnałów przewodzonych aferentnymi włóknami nerwu błędnego. Te modulowane sygnały są transmitowane do ośrodków regulatorowych mózgu, powodując wczesne uczucie sytości, jak po spożyciu pełnego posiłku. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych wskazują, że zastosowanie systemu istotnie poprawia kontrolę glikemii, a ponadto obniża masę ciała, redukuje ciśnienie tętnicze oraz korzystnie wpływa na lipidy krwi, minimalnie angażując pacjenta w proces leczenia. Metoda jest bezpieczna, dobrze tolerowana, niesie niewielkie ryzyko hipoglikemii. Przypuszczalnie będzie mogła stanowić alternatywę dla leków inkretynowych lub — w pewnych przypadkach — dla operacji bariatrycznych. **(Endokrynol Pol 2017; 68 (5): 585–590)**

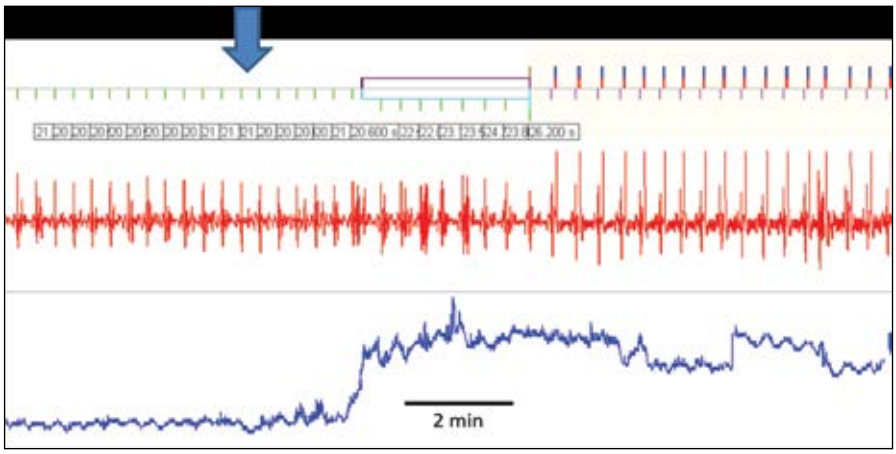
Słowa kluczowe: *diabetologia interwencyjna, stymulacja elektryczna żołądka, cukrzyca typu 2, otyłość, regulacja łaknienia*

Wstęp

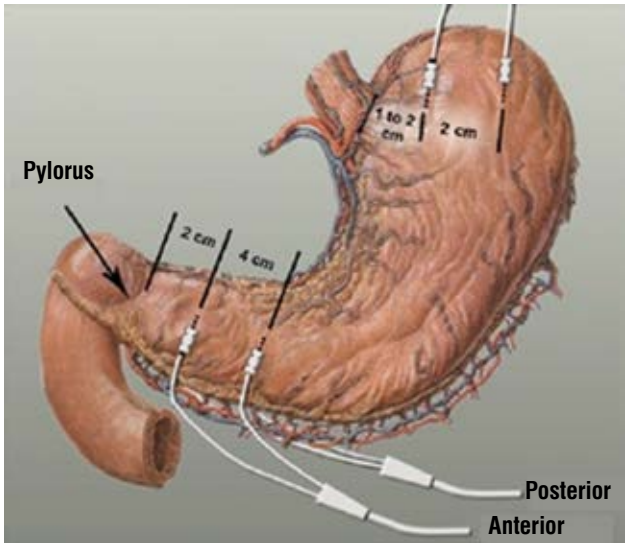
Zmiany, jakie zaszły w stylu życia w ciągu ostatnich dekad, przyniosły ogólnoświatową epidemię otyłości, wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego, stwarzając poważne wyzwania socjoekonomiczne. Szacuje się, że nawaga i otyłość dotyczy obecnie ponad miliarda ludzi na świecie [1]. Otyłość stwierdza się u 10–25% mężczyzn i 10–30% kobiet w Europie oraz u 36% dorosłych w Stanach Zjednoczonych [2, 3]. Na cukrzycę typu 2 choruje na świecie niemal 346 mln ludzi. W Stanach Zjednoczonych liczba chorych sięga 26 mln, a w Europie (wraz z Rosją) wynosi 52,6 mln, co stanowi 8,1% całej populacji dorosłych [4, 5]. Powikłania mikro- i makronaczyniowe rozwijające się w przebiegu cukrzycy są, z jednej strony, powodem 2–4-krotnego wzrostu częstości zgonów z powodu chorób układu krążenia i udarów mózgu w porównaniu z osobami zdrowymi [6]. Z drugiej zaś w badaniach, na przykład *United Kingdom Prevention Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że ścisła kontrola cukrzycy przynosi spadek ryzyka powikłań mikronaczyniowych, zawałów serca o 18%, a liczby zgonów niezależnie od ich przyczyny o 17% [7, 8].

Leczenie cukrzycy typu 2 polega przede wszystkim na zmianie stylu życia, to jest utrzymywaniu odpowiedniej diety, zwiększeniu aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. W dalszej kolejności potrzebne bywają leki doustne, a później insulina i inne preparaty podawane parenteralnie. Wiadomo jednak, że mimo stałego postępu w farmakoterapii skuteczność leczenia jest ograniczona, a dodatkowym czynnikiem niesprzyjającym uzyskiwaniu dobrych efektów bywa często słaba współpraca ze strony pacjenta. Wykazano, że obecnie jedynie 37% leczonych osiąga cele terapeutyczne zalecane przez towarzystwa diabetologiczne [9]. Dlatego wciąż szuka się skuteczniejszych sposobów leczenia cukrzycy. Należą do nich między innymi przedstawiana

Jarosław Kozakowski, Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, 01–809 Warszawa, ul. Cegłowska 80, tel.: +48 (22) 834–31–31, faks: +48 (22) 834–31–31, e-mail: jkozakowski@cmkp.edu.pl



Rycina 1. *GCM: modulacja kurczliwości żołądka (za zgodą MetaCure Ltd.). Na rysunku przedstawiono wykres kurczliwości okolicy odźwiernika w odpowiedzi na bodziec prowokacyjny (linia czerwona) oraz zapis z okolicy dna żołądka. Widoczne uniesienie w momencie rozpoczęcia spożywania posiłku (linia niebieska)*



Rycina 2. *Położenie elektrod implantowanych w ścianie żołądka (za zgodą MetaCure Ltd.)*

tu metoda oparta na zjawisku modulacji kurczliwości żołądka (GCM, *gastric contractility modulation*).

Modulacja kurczliwości żołądka

System kontroli spożywania posiłków jest jednym z kluczowych elementów układu regulującego homeostazę energetyczną. Mózg uzyskuje w sposób ciągły informacje o aktualnych zasobach energetycznych ustroju, przepływach energii między narządami ważnymi dla życia, ilości i składzie przyswajanego pokarmu oraz o bieżących potrzebach energetycznych poszczególnych tkanek [10, 11]. Spożyty posiłek aktywuje w ścianie żołądka receptory wrażliwe na rozciągnięcie, co skutkuje powstaniem impulsów elektrycznych z następową zmianą napięcia mięśni gładkich. Te słabe impulsy, pojawiające się głównie w początkowej fazie jedzenia, są odpowiedzialne za kurczliwość żołądka. Jej wzrost, będący następstwem rozciągnięcia tego organu, jest z kolei źródłem impulsów przewodzonych za pośrednictwem włókien aferentnych nerwu błędnego do jądra pasma samotnego (NTS, *nucleus tractus solitarii*), pola najdalszego (AP, *area postrema*) i ośrodków regulatorowych w mózgu celem wytworzenia uczucia sytości [12, 13]. Wyniki pierwszych badań prowadzonych na zwierzętach wykazały, że możliwe jest umieszczenie w ścianie żołądka elektrod pozwalających na odbiór sygnałów elektrycznych powstających w trakcie jedzenia, zwłaszcza na początku posiłku, i ich potencjalizacja z następowym zwiększeniem kurczliwości i amplitudy bodźców przesyłanych za pomocą włókien nerwu błędnego do mózgu [14, 15]. Obserwacje te posłużyły do stworzenia systemu DIAMOND™ (dawna nazwa Tantalus) — nowatorskiego sposobu leczenia cukrzycy typu 2 u osób z otyłością. Generowana stymulacja jest — wskutek jej synchronizacji z endogennym rytmem fal wolnych — zgodna z naturalną podstawową aktywnością elektryczną żołądka. Sygnały nie zmieniają częstości naturalnego rytmu żołądka, a jedynie zwiększają odpowiedź na bodźce (ryc. 1). Naturalnie pojawiająca się aktywność elektryczna podlega automatycznej modulacji tylko w czasie spożywania posiłku. Taki algorytm działania zapobiega powstaniu zjawiska tolerancji, którego można by oczekiwać w warunkach ciągłej pracy systemu. Zwiększenie aktywności mechanicznej żołądka już we wczesnej fazie jedzenia szybko powoduje stan odpowiadający sytuacji po zaspokojeniu łaknienia w końcowej fazie spożywania posiłku. W badaniach przedklinicznych prowadzonych na zwierzętach (gryzonie, psy) potwierdzono wzrost impulsacji w aferentnych włóknach nerwu błędnego w odpowiedzi na zwiększenie kurczliwości żołądka

[14, 15]. Opublikowane niedawno wyniki obserwacji wykazały, że zwiększenie tej kurczliwości wpływa także na przebieg glukoneogenezy wątrobowej i proces zapalny, są one bowiem również regulowane poprzez aktywność eferentnych podwzgórzowych włókien nerwu błędnego [16, 17]. Mówiąc najkrócej: system monitoruje zwyczaje żywieniowe pacjenta i automatycznie wprowadza schemat leczenia na podstawie uzyskanych danych.

System składa się z generatora wytwarzającego impulsy elektryczne (RPG, *rechargeable pulse generator*) przekazywane za pomocą elektrod umieszczonych w błonie surowiczo-mięśniowej ściany żołądka, przenośnej ładowarki (RPG zawiera ładowany akumulator) i urządzenia monitorującego dla lekarza. Implantowane są trzy 2-biegunowe elektrody: w okolicy dna żołądka, w okolicy wpustu i w tylnej okolicy przedwpustowej (ryc. 2). Elektrody łączy się z RPG umieszczonym w kieszeni wytwarzanej zwykle w tkance podskórnej okolicy lewego podżebrza. Instalacja laparoskopowa wymaga znieczulenia ogólnego. Jednak, w odróżnieniu na przykład od procedur bariatrycznych, system nie zmienia anatomii przewodu pokarmowego i nie upośledza przyswajania składników pożywienia.

Zastosowanie opisanej metody w badaniach na zwierzętach skutkowało wykrywaniem posiłków z czułością 86%. Stwierdzono znamienną korelację między wielkością sygnału w trakcie detekcji i wielkością posiłku ($R^2 = 0,9$; $p < 0,05$) [18]. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem modulacji kurczliwości żołądka u ludzi przedstawiono w tabeli I.

Technika modulacji kurczliwości żołądka została opracowana niedawno, dlatego wciąż brak szczegółowych badań porównujących jej skuteczność z tradycyjnymi sposobami leczenia cukrzycy. Dopiero niedawno opublikowane zostały wyniki stosowania metody GCM u osób ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 2, przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące. Badanym proponowano do wyboru rozpoczęcie insulinoterapii lub laparoskopową implantację generatora impulsów. W tej trudnej do prowadzenia grupie chorych modulacja kurczliwości żołądka powodowała obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 1,6% i 0,9% odpowiednio po 6 i 12 miesiącach leczenia, podczas gdy osób u otrzymujących insulinę stężenie HbA_{1c} uległo w tym samym czasie redukcji odpowiednio o 0,6% i 0,6%. Dodatkowo, u leczonych metodą GCM obserwowano znamienne obniżenie masy ciała i zmniejszenie obwodu talii. Stosowanie insuliny skutkowało zwiększeniem tych wskaźników. Tak więc wydaje się, że metoda GCM może stanowić alternatywę dla insulinoterapii [26]. Co więcej, wyniki przeprowadzonych dotąd obserwacji klinicznych, obejmujące około 250 badanych, wskazują na duże bezpieczeństwo takiego sposobu leczenia. Większość objawów niepożądanych nie była związana z procedurą lub działaniem urządzenia, a te zależne od procedury należały do typowych dla większości brzusznych zabiegów laparoskopowych [19, 20, 23–27].

Rozważając mechanizmy, w których modulacja kurczliwości żołądka poprawia kontrolę glikemii, profil lipidowy i obniża masę ciała, można brać pod uwagę kilka hipotez. Pierwsza, już wspomniana, dotyczy potencjalizacji wtórnych do zwiększenia kurczliwości żołądka sygnałów przewodzonych aferentnymi włóknami wagalnymi do centralnego układu nerwowego, co skutkuje szybkim wytworzeniem uczucia sytości. Efektom centralnym mogą towarzyszyć obwodowe, w przewodzie pokarmowym, wywołane przyspieszonym opróżnianiem żołądka w następstwie aktywacji GCM [20]. W innej koncepcji wskazuje się na uruchomienie żołądkowych mechanizmów neurohormonalnych wpływających na procesy metaboliczne na drodze auto- i parakrynnej. Dodatkowo należy brać pod uwagę mechanizm, w którym sygnały elektryczne generowane w jednym odcinku przewodu pokarmowego mogą wpływać na aktywność mechaniczną i w efekcie na czynność enzymatyczną w innych jego fragmentach [28]. Dlatego nie można również wykluczyć możliwości korzystnego wpływu propagacji stymulowanych impulsów elektrycznych na włókna nerwowe błony śluzowej i komórki neuroendokrynne przewodu pokarmowego.

W badaniach wykazano, że spadek stężenia HbA_{1c} jest, przynajmniej częściowo, niezależny od redukcji masy ciała [21, 22]. Można zatem przypuszczać, że poprawa kontroli glikemii pod wpływem GCM istotnie zależy nie tylko od ograniczonego spożycia kalorii. Ponieważ stwierdzono tendencję do obniżania się stężenia greliny w trakcie modulacji kurczliwości żołądka [20], a w innym badaniu wykazano zmniejszenie subiektywnego uczucia głodu pod wpływem leczenia u osób z cukrzycą i bez cukrzycy [19], nie należy wykluczać wpływu hormonów jelitowych aktywowanych przez system na insulinowrażliwość i czynność komórek beta trzustki. Podstawą wszystkich teorii jest jednak pierwotna reakcja żołądka na mechaniczne i chemiczne właściwości spożywanego posiłku. Znaczącą redukcję masy ciała, do jakiej dochodzi w trakcie leczenia, należy uznać za dodatkową korzyść, zwłaszcza że większość leków przeciwcukrzycowych prowadzi do jej zwiększenia. Wpływ leczenia metodą GCM na HbA_{1c} i masę ciała jest podobny do efektu działania analogów GLP-1, jednak bez działań niepożądanych wywoływanych przez leki inkretynowe.

Ścisła kontrola stężenia cukru z zastosowaniem leków doustnych lub insuliny zwykle prowadzi do zwiększenia częstości incydentów hipoglikemii — ryzyko niedocukrzenia wykazuje odwrotną korelację ze

Tabela I. *Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem modulacji kurczliwości żołądka u ludzi*

Autor Nr badania	Charakterystyka leczonych, (N)	Metody	Wyniki
Bohdjalian A. i wsp. [19]	Osoby otyłe, bez cukrzycy (BMI 35–50 kg/m^2), (12)	Badanie prospektywne, nierandomizowane, otwarte, jednoośrodkowe U 12 osób (wiek 36,1 ± 2,8 roku, BMI 43,2 ± 2,7 kg/m^2; średnio ± SEM) laparoskopowo implantowano system Diamond. System aktywowano po 6 tyg. Wszyscy byli obserwowani przez 20 tyg., 9 badanych przez 52 tyg.	Po aktywacji systemu obserwowano zmniejszenie ($p < 0,05$) uczucia głodu i poprawę kontroli poznawczej ($p < 0,05$) ocenianych za pomocą testu *Three-Factor Eating Questionnaire*. Masa ciała (BW) spadła ($p < 0,05$) ze 128,8 ± 5,2 kg do 119,9 ± 5,9 kg (17,6 ± 4,3% nadmiernej masy ciała (EWL), N = 12) po 20 tyg. (14 tyg. leczenia). U 9 osób obserwowanych przez 52 tyg. (46 tyg. leczenia), BW obniżała się dalej, do 112,4 ± 3,8 kg (26,6 ± 8,5% EWL, N = 9). Redukcji uległo ciśnienie tętnicze ($p < 0,05$) ze 142,0 ± 6,1/91 ± 3,2 mm Hg do 125,5 ± 4,0/83 ± 2,6 mm Hg po 20 tyg. i 128,8 ± 3,8/86,3 ± 3,6 mm Hg po roku. Częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z urządzeniem lub procedurą wskazywały, że metoda jest bezpieczna i dobrze tolerowana
Sanmiguel C.P. i wsp. [20]	Osoby z otyłością olbrzymią (BMI 41,6 ± 3,4 kg/m^2), wiek 39,1 ± 8,9 roku, (12)	Po kilku tygodniach od implantacji generatora pulsów 2-krotnie, w różnych dniach, przeprowadzono test opróżniania żołądka, przed rozpoczęciem stymulacji i po jej rozpoczęciu. Krew na badanie stężenia greliny i insuliny pobierano przed posiłkiem testowym oraz 15, 30, 60 i 120 min po nim	Elektryczna stymulacja żołądka spowodowała znamienne przyspieszenie opróżniania żołądka w porównaniu do warunków kontrolnych: retencja ciał stałych w 2. godzinie testu wynosiła odpowiednio 18,7 ± 12,2% *vs* 31,9 ± 16,4%, ($p < 0,01$). Ogólnie, posiłek nie spowodował znamiennych zmian w zakresie profilu greliny lub insuliny. Stężenie greliny obniżało się istotnie w 60. minucie testu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w warunkach stymulacji ($p = 0,014$) i w warunkach kontrolnych ($p = 0,046$)
Policker S. i wsp. [21]	Osoby otyłe z cukrzycą typu 2, (12)	Za pomocą wprowadzonego do systemu algorytmu automatycznego wykrywania posiłku (AED) rozpoznawano moment rozpoczęcia jedzenia i rozpoczynano stymulację elektryczną. AED był opracowywany na podstawie analizy dzienniczków żywieniowych badanych. Wyniki leczenia po 37 tyg. od implantacji systemu korelowano z częstością stymulacji w trakcie głównych posiłków w porównaniu z częstością stymulacji bez jedzenia	Zastosowany algorytm pozwalał na rozpoznawanie momentu rozpoczęcia jedzenia w 73% przypadków. Odsetek stymulacji fałszywych (niezwiązanych z posiłkiem) wyniósł 28%. Stymulacja podczas posiłku wykazywała znamienną korelację ($R^2 = 0,45$; $p < 0,05$) ze zmianą stężenia HbA_{1c} (średni spadek HbA_{1c} wyniósł –1,0 ± –0,4%), ale nie ze zmianą masy ciała (średni spadek –4,7 ± –2,8 kg). Stymulacja w czasie, gdy posiłki nie były spożywane, wykazywała ujemną korelacją ze spadkiem HbA_{1c} ($R^2 = 0,27$; $p < 0,05$)
Sanmiguel C.P. i wsp. [22]	Osoby otyłe z cukrzycą typu 2 stosujące leki doustne (BMI 39,0 ± 1,0 kg/m^2), HbA_{1c} 8,5 ± 0,2%, (14)	Elektryczną stymulację żołądka rozpoczynano po 4 tyg. po implantacji generatora pulsów. W trakcie badania oceniano masę ciała, HbA_{1c}, glukozę na czczo, ciśnienie tętnicze i lipidy krwi	Jedenastu badanych po 6 miesiącach osiągnęło punkt końcowy badania. Elektryczna stymulacja żołądka była dobrze tolerowana przez wszystkich uczestników. U osób, które były leczone przez 6 miesięcy, wartość HbA_{1c} obniżyła się znamiennie z 8,5 ± 0,7% do 7,6 ± 1,0%, $p < 0,01$. Także masa ciała spadła znamiennie, ze 107,7 ± 21,1 kg do 102,4 ± 20,5 kg, $p < 0,01$. Nie stwierdzono korelacji między poprawą w zakresie kontroli glikemii i spadkiem masy ciała ($R^2 = 0,05$; $p = 0,44$). Odnotowano znamienną poprawę w zakresie ciśnienia tętniczego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL
Bohdjalian A. i wsp. [23]	Osoby otyłe z cukrzycą typu 2 leczone lekami doustnymi i/lub insuliną, BMI 33,3–49,7 kg/m^2 (24)	Implantacja generatora pulsów, obserwacja przez rok	Zgłoszono 18 objawów niepożądanych w związku z procedurą lub urządzeniem, które wystąpiły u 12 badanych. Wszystkie były krótkotrwałe i ustąpiły bez następstw. U 21 badanych leczonych przez rok stwierdzono redukcję masy ciała o 4,5 ± 2,7 kg ($p < 0,05$) i spadek HbA_{1c} o 0,5 ± 0,3% ($p < 0,05$). W podgrupie (N = 11) otrzymującej stałe lub redukowane dawki leków doustnych masa ciała obniżyła się o 6,3 ± 3,4 kg ($p < 0,05$), a HbA_{1c} o 0,9 ± 0,4% ($p < 0,05$). W grupie leczonych insuliną (N = 6) nie stwierdzono istotnych zmian masy ciała ani stężenia HbA_{1c}
Bohdalian A. i wsp. [24]	Osoby otyłe (6 mężczyzn, 7 kobiet), BMI 37,2 ± 1,0 kg/m^2, z cukrzycą typu 2 źle kontrolowaną z użyciem leków doustnych (HbA_{1c} ≥ 7%), (13)	Implantacja generatora pulsów, obserwacja 3-miesięczna	U 13 badanych, którzy ukończyli 3-miesięczny cykl leczenia, stwierdzono znamienne obniżenie HbA_{1c} z 8,0 ± 0,2% do 6,9 ± 0,1% ($p < 0,05$), a także spadek stężenia glukozy na czczo ze 175 ± 6 mg/dl do 127 ± 8 mg/dl ($p < 0,05$). Poprawie kontroli glikemii towarzyszyły spadek masy ciała ze 104,4 ± 4,4 kg do 99,7 ± 4,8 kg i obwodu talii ze 122,3 ± 3,2 cm do 117,0 ± 3,0 cm

→

Tabela I. cd. *Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem modulacji kurczliwości żołądka u ludzi*

Policker S. i wsp. [25]	Osoby otyłe z cukrzycą typu 2 leczone lekami doustnymi, $HbA_{1c} \geq 7{,}0\%$, BMI 30,4–44,0 kg/m^2, (50)	Implantacja generatora pulsów, obserwacja 24-miesięczna	Wyniki po 24 tyg. wykazały u 80% leczonych redukcję stężenia HbA_{1c} średnio o 1,1 ± 0,1%. Średni spadek masy ciała wyniósł 5,5 ± 0,7 kg
Wong S.K. i wsp. [26]	Osoby otyłe z cukrzycą typu 2 (BMI 27,5–40,0 kg/m^2, $HbA_{1c} > 7{,}5\%$) otrzymujące 2 lub więcej leków doustnych w dawkach maksymalnych, (16)	Badanym proponowano insulinoterapię (N = 8) lub laparoskopową implantację generator pulsów (N = 8). Po roku leczenia porównywano zmianę masy ciała (BW), obwodu talii (WC), i stężenia HbA_{1c}	W obu grupach wyjściowe wartości BW i HbA_{1c} były podobne. Po 12 miesiącach w grupie leczonych metodą stymulacji elektrycznej żołądka obserwowano spadek BW (–3,2 ± 5,2 kg, p = 0,043) i WC (–3,8 ± 4,5 cm, p = 0,021). Zmian tych nie stwierdzono u leczonych insuliną (różnica między grupami $p < 0{,}05$). W grupie leczonych stymulacją HbA_{1c} po 6 i 12 miesiącach spadła odpowiednio o 1,6 ± 1,1% i 0,9 ± 1,6% (p = 0,011) w porównaniu z 0,6 ± 0,3% i 0,6 ± 0,3% (p = 0,08) u otrzymujących insulinę (różnica między grupami p = 0,15). Średnie 24-godzinne skurczowe ciśnienie tętnicze obniżyło się o 4,5 ± 1,0 mm Hg w grupie leczonej stymulacją żołądka, (p = 0,017), ale nie u leczonych insuliną. Grupa osób po implantacji generatora pulsów wymagała mniejszej liczby leków przeciwcukrzycowych ($p < 0{,}05$) i hipotensyjnych ($p < 0{,}05$) w porównaniu z leczonymi insuliną. Analiza w podgrupach wykazała, że wśród pacjentów ze stężeniem triglicerydów < 1,7 mmol/l wystąpiła tendencja do większej redukcji stężenia HbA_{1c} (p = 0,09)
Lebovitz H.E. i wsp. [27]	Osoby z nadwagą/ /otyłością z cukrzycą typu 2 (wiek 52,8 ± 6,0 lat, HbA_{1c} 7,9–10,5%, (51)	Badanie 48-tygodniowe, randomizowane, zaślepione, typu *cross-over*, prowadzone w ośrodkach uniwersyteckich, polegające na porównaniu poprawy kontroli glikemii u osób z cukrzycą typu 2 z implantowanym systemem DIAMOND (N = 51) w warunkach braku stymulacji elektrycznej (placebo) z stymulacją aktywowaną spożyciem posiłku. Punkt końcowy badania: poprawa kontroli glikemii (HbA_{1c}) po 24 tyg. i 48 tyg. w porównaniu z wartościami wyjściowymi	W okresie I (tygodnie 0.–24.) stwierdzono podobną poprawę stężenia HbA_{1c} niezależnie od tego, czy była prowadzona stymulacja, czy system pozostawał wyłączony (HbA_{1c} 0,80% i 0,85% [8,8 i 9,0 mmol/mol]). Efekt placebo związany z implantacją systemu był przejściowy, ponieważ nie był obserwowany w okresie II (tygodnie 25.–48.). Wyłączenie urządzenia (brak stymulacji) powodowało powrót HbA_{1c} do wartości wyjściowych (8,06% w porównaniu z 8,32%; 64,2 mmol/mol do 67,4 mmol/mol, p = 0,465). Odwrotnie — włączenie systemu w okresie II (stymulacja elektryczna) skutkowało utrzymywaniem się obniżonego w porównaniu z wartościami wyjściowymi stężenia HbA_{1c} (0,93%, 10,1 mmol/mol, p = 0,001) obserwowanych w okresie I. Wyniki badania wskazują, że implantacja systemu DIAMOND powoduje przejściowe zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, która utrzymuje się do 24 tygodni. Stymulacja elektryczna aktywowana posiłkiem odpowiada za znamienne obniżenie stężenia HbA_{1c} utrzymujące się powyżej 24 tygodni

BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała; SEM (*standard error of the mean*) — standardowy błąd pomiaru; BW (*body weight*) — masa ciała; EWL (*excess weight loss*) — utrata nadmiernej masy ciała; AED (*automatic eating detection*) — automatyczne wykrywanie posiłku; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteina niskiej gęstości; WC (*waist circumference*) — obwód talii

stężeniem HbA_{1c}. W większości przypadków chodzi o niewielkie spadki stężenia glukozy, jednak — jak wynika z badania *The Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes* (ACCORD) — częstość epizodów poważnych szacuje się na 3% rocznie [29]. W przeciwieństwie do tego ryzyko niedocukrzeń w przypadku leczenia metodą GCM jest niewielkie.

Inne korzyści z leczenia metodą modulacji kurczliwości żołądka to redukcja ciśnienia tętniczego i korzystny wpływ na profil lipidów krwi, szczególnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*) i triglicerydów. Takie efekty były obserwowane po 6 miesiącach terapii i przypisuje się je redukcji masy ciała.

Stosowanie się pacjenta do zasad leczenia (*compliance*) jest kluczowym czynnikiem warunkującym osiąganie celów terapeutycznych, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca typu 2. Metoda GCM pozwala na wyeliminowanie tego problemu, działanie systemu jest bowiem automatyczne, od momentu gdy zostaje on zaprogramowany i uruchomiony.

Analiza dotychczas przeprowadzonych badań z użyciem opisywanej tu metody wskazuje, że uzyskane wyniki zależą ściśle od wyjściowego stężenia triglicerydów. Problem ten został szczegółowo zbadany przez autorów opublikowanej niedawno pracy. Obserwacja grupy 40 pacjentów od dłuższego czasu chorujących na cukrzycę typu 2 wykazała, że spadek stężenia HbA_{1c} w efekcie leczenia był rzeczywiście znacznie większy u osób z prawidłowym stężeniem triglicerydów w porównaniu z chorymi z wyjściowo wysokim stężeniem lipidów tej frakcji. Prawidłowe stężenie triglicerydów wiązało się także z tendencją do większego spadku masy ciała. W dyskusji nad tym zjawiskiem autorzy podnoszą możliwość bezpośredniego lub pośredniego hamującego wpływu hipertriglicerydemii (powyżej 150 ng/ml)

na efekt glikemiczny stymulacji żołądka [30]. Wyniki wcześniej opublikowanych badań na zwierzętach ujawniły istnienie osi jelitowo-mózgowo-wątrobowej, poprzez którą lipidy obecne w górnym odcinku przewodu pokarmowego w następstwie uruchomienia specyficznych mechanizmów pobudzają przewodzenie impulsów drogą neuralną do tyłomózgowia, skąd po transformacji sygnały przesyłane są za pośrednictwem eferentnych włókien nerwu błędnego do wątroby, gdzie hamują procesy glukonegonezy [31, 32]. Dalsze badania przyniosą wyjaśnienie mechanizmu wpływu hipertriglicerydemii na skuteczność modulacji kurczliwości żołądka u ludzi.

Wnioski

Wyniki wielu badań wskazują, że leczenie z zastosowaniem systemu rozpoznającego rozpoczęcie posiłku i pobudzającego mięśniówkę okolicy wpustu żołądka metodą modulacji kurczliwości jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Choć wiele pytań dotyczących mechanizmów, w których dochodzi do poprawy kontroli glikemii, pozostaje na razie bez odpowiedzi, to widać, że system działa skutecznie, wymagając przy tym minimalnego zaangażowania ze strony pacjenta. Redukcja masy ciała, obniżenie ciśnienia tętniczego, poprawa profilu lipidów to dodatkowe korzyści z leczenia, podobne jak w trakcie stosowania leków inkretynowych, ale uzyskane bez wywoływania objawów niepożądanych, na przykład nudności, wymiotów, zapalenia trzustki czy pogorszenia funkcji nerek. Ta nowatorska metoda leczenia kierowana do chorych z cukrzycą typu 2 z nadwagą/otyłością może więc przypuszczalnie stanowić alternatywę dla leków inkretynowych i insuliny. Może także zastąpić operację bariatryczną u osób niewyrażających zgody na poważny, często nieodwracalny zabieg lub nie w pełni wypełniających wskazania do takiej interwencji.

Konflikt interesów
H.E. Lebovitz otrzymywał zwroty kosztów podróży oraz honoraria od MetaCure Inc. za udział i przewodniczenie konferencjom naukowym, a także udział w Senior Medical Advisory Committee. J. Kozakowski, W. Zgliczyński and W. Tarnowski uczestniczyli w badaniu N° MC CP TAN2007–032 sponsorowanym przez MetaCure Inc.