



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

Jarosław Kozakowski¹, Harold E. Lebovitz², Wojciech Zgliczyński¹, Wiesław Tarnowski³

¹Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

²Department of Medicine State University of New York Health Science Center at Brooklyn

³Klinika 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. Przepuszczalnie 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

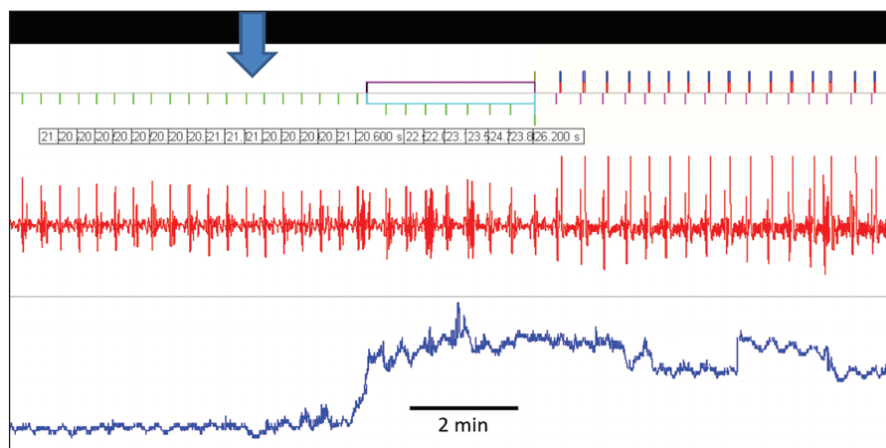
Zmiany, jakie zaszły w stylu życia w ciągu ostatnich dekad, przyniosły ogólnosiwiatową epidemię otyłości, wzrost częstości występowania zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego, stwarzając poważne wyzwania socjoekonomiczne. Szacuje się, że nadwaga i otyłość dotyczy 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].

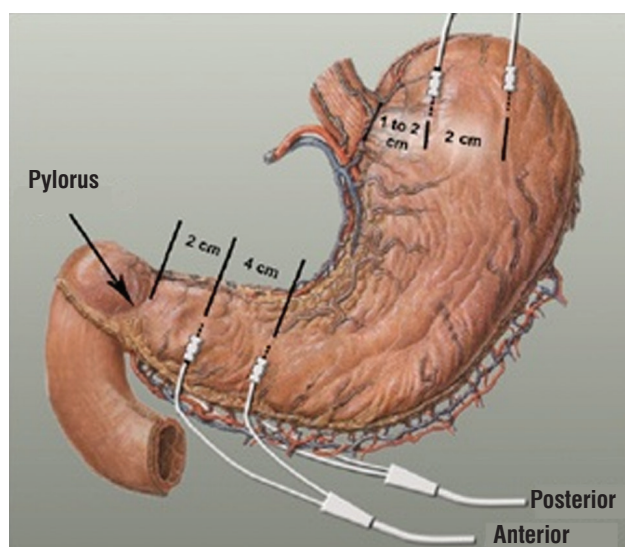
Leczenie cukrzycy typu 2 polega przede wszystkim na zmianie stylu życia, to jest utrzymywaniu odpowiedniej diety, zwiększeniu aktywności fizycznej i redukcji masy ciała. W dalszej kolejności potrzebne bywają leki doustne, a później insulina i inne preparaty podawane parenteralnie. Wiadomo jednak, że 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. Ceglowska 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 następującą 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 solitarius*), 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 następnym 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 (gryznie, 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 zwyczajnie 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 znamienne 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. Efektem 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 parakrynej. 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, jednośrodkowe 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 <i>Three-Factor Eating Questionnaire</i> . 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 znamienych 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 dzienniczek 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 znamiennej 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 korelację 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 znamienne z 8,5 ± 0,7% do 7,6 ± 1,0%, $p < 0,01$. Także masa ciała spadła znamienne, 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 znamienne 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}
Bohdjalian 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} ≥ 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 generatora 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 <i>cross-over</i> , 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 osiągnięcie 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 hipertriglicydemii (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 glukoneogenezy [31, 32]. Dalsze badania przyniosą wyjaśnienie mechanizmu wpływu hipertriglicydemii 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 mini-

malnego 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.