

М-ИНДЕКС КАК ПРЕДИКТОР НОРМАЛИЗАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

© Е.А. Шестакова^{1*}, И.А. Скляник¹, А.С. Паневина¹, А.В. Юрасов^{2,3}, Ю.И. Яшков⁴, М.С. Синеокая¹, А.О. Гаврилова¹, В.В. Евдосенко⁵, В.В. Феденко⁵, Н.С. Бордан⁵, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

³Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

⁴Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

⁵Институт пластической хирургии и косметологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Существует несколько моделей предсказания ремиссии сахарного диабета 2 типа (СД2) через год после проведения бариатрических операций (БО) — DiaRem, ABSD, IMS и др. Однако данные модели нельзя использовать для предсказания ранней нормализации гликемии (в течение нескольких месяцев после операции). В эти модели также не входит оценка инсулинорезистентности (ИР).

ЦЕЛЬ. Оценить влияние ИР на развитие ремиссии СД2 после проведения БО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 42 пациента с СД2 и выраженным ожирением, методом лечения которых выбрана БО. До операции всем пациентам были проведены гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест с определением М-индекса (мг/кг/мин), а также оценен индекс HOMA-IR. Нормализация углеводного обмена была определена по самоконтролю гликемии (<6,1 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л через 2 ч после еды, начиная с 1-го месяца после бариатрии) и гликированному гемоглобину (<6,5%, начиная с 3-го месяца после БО). Для определения возможности использования показателей ИР в прогнозировании нормализации гликемии после БО был использован ROC-анализ. При положительном результате с помощью критерия Юдена был определен порог отсечения значения параметра, позволяющий предсказать раннюю нормализацию углеводного обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех пациентов до БО наблюдалась выраженная ИР. Медиана М-индекса до операции составила 1,535 мг/кг/мин, показатель HOMA-IR 10.0. В течение 1 мес после БО нормализации гликемии достигли суммарно 7 (16,7%) пациентов, через 3 мес — 22 (52,4%), через 6 мес — 31 (73,8%), через 12 мес — 35 (83,3%) пациентов. С помощью ROC-анализа была определена возможность использовать М-индекс как предиктор нормализации гликемии в течение 1-го месяца после БО. С помощью критерия Юдена рассчитано пороговое значение М-индекса в точке cut-off, которое составило 1,876 мг/кг/мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значение М-индекса >1,876 мг/кг/мин может быть использовано в качестве предиктора ранней нормализации углеводного обмена (в течение 1 мес) после БО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; бариатрическая хирургия; ожирение; ремиссия сахарного диабета

M-INDEX AS A PREDICTOR OF GLYCEMIA NORMALIZATION IN T2D PATIENTS EARLY AFTER BARIATRIC SURGERY

© Ekaterina A. Shestakova^{1*}, Igor A. Sklyanik¹, Anna S. Panevina¹, Alexey V. Yurasov^{2,3}, Yuri I. Yashkov⁴, Maria S. Sineokaya¹, Alina O. Gavrilova¹, Vladimir V. Evdoshenko⁵, Vadim V. Fedenko⁵, Natalya S. Bordan⁵, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia

⁴Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

⁵Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

There are several models for predicting remission of type 2 diabetes mellitus (T2D) a year after bariatric surgery — DiaRem, ABSD, IMS, etc. However, these models cannot be used to predict the early normalization of glycemia (within a few months after surgery). These models also do not include the assessment of insulin resistance (IR).

AIM. To assess the effect of insulin resistance on the development of remission of T2D after bariatric surgery.

METHODS: The study included 42 patients with T2D and severe obesity, who underwent bariatric surgery. Baseline assessment included hyperinsulinemic euglycemic clamp test (with the determination of the M-index (mg/kg/min), and evaluation

of HOMA-IR index. Glycemia normalization was determined by self-monitoring (<6.1 mmol/l at fasting state and <7.8 mmol/l 2 hours after meals) as well as by HbA1c ($<6.5\%$, starting 3 months after surgery). We used ROC analysis to determine the possibility of using IR indicators in predicting of the normalization of glycemia after bariatric surgery. The cut off value was determined using the Yuden criterion.

RESULTS: All patients were severely insulin resistant. The median M-index before surgery was 1.535 mg/kg/min, the HOMA-IR index was 10.0. During 1 year after surgery the increasing number of patients reached normal glycemia: 7 (16.7%) patients in 1 month, 22 (52.4%) patients after 3 months, 31 (73.8%) patients after 6 months, 35 (83.3%) patients after 12 months. In ROC analysis the optimal threshold the M-index was 1.876 mg/kg/min.

CONCLUSION: The value of the M-index > 1.876 mg/kg/min can be used to predict the glycemia normalization early after bariatric surgery.

KEYWORDS: diabetes mellitus; bariatric surgery; obesity; diabetes remission

Инсулинорезистентность (ИР) — один из основных факторов, предопределяющих развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) на фоне ожирения. В ряде исследований показано, что после проведения бариатрических операций (БО) и значимого снижения массы тела снижается и выраженность ИР [1, 2], что во многом определяет развитие ремиссии СД2.

Ранее были представлены для использования в клинической практике модели прогнозирования ремиссии СД2 после БО: DiaRem, ABSD, IMS, др. [3–5]. В целом предикторы ремиссии СД2 после БО могут быть классифицированы в 2 подгруппы:

- параметры, отражающие инсулинсекреторный потенциал β -клеток поджелудочной железы: более высокий уровень С-пептида перед операцией, меньшая продолжительность СД2, более молодой возраст пациента, отсутствие инсулинотерапии при удовлетворительном гликемическом контроле;
- параметры, отражающие вероятность достижения большего снижения уровня ИР после операции: больший индекс массы тела (ИМТ), площадь висцерального жира.

При этом ни в одной из моделей не учитывается значение ИР до проведения хирургического вмешательства. Целью нашей работы было определить, влияет ли уровень ИР до проведения БО у пациентов с СД2 на возможность наступления ремиссии СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Условия проведения

Набор пациентов проводился на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Хирургические вмешательства проводились в следующих учреждениях: НМИЦ эндокринологии, ФГБУ «МИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, АО «Центр эндхирургии и литотрипсии» (Москва, РФ), ЦКБ №1 — филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»» (Москва, РФ) и ЦКБ №6 ОАО «РЖД» (Москва, РФ).

Все лабораторные и инструментальные исследования были проведены на базе лаборатории клэмп-технологий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- установленный диагноз СД2;
- ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- длительность ожирения ≥ 10 лет;
- отсутствие лечения СД2 или ожирения препаратами группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа в течение последних 6 мес;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- беременность или период лактации;
- установленное симптоматическое ожирение;
- отсутствие возможности у пациента осуществлять запланированные визиты для проведения исследований.

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проводилось с декабря 2016 по июль 2020 г. Обследование пациентов проводилось до июля 2021 г.

Описание вмешательства

Всем пациентам проводилось бариатрическое лечение. Вид операции (продольная резекция желудка (ПРЖ), гастрощунтирование по Ру (ГШ) или билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI (БПШ)) был согласован между пациентом и бариатрическим хирургом. После хирургического вмешательства 1 раз в месяц в первые 3 мес, далее 1 раз в 3 мес пациенты совершали амбулаторные визиты к врачу. Период послеоперационного наблюдения пациентов составил 12 мес.

Контрольные точки, в которые проводилось обследование: до вмешательства, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес.

Во время визита пациенту были определены антропометрические данные, общеклинические показатели, гликированный гемоглобин, проведен гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест (методология описана ниже).

В контрольной точке 1 мес после вмешательства 4 пациента не смогли явиться на визит, в контрольной точке 9 мес после вмешательства 2 пациента не явились на визит.

Определение ремиссии сахарного диабета 2 типа

Термин «ремиссия СД2» в раннем послеоперационном периоде (до 6 мес) условен и подразумевает нормализацию углеводного обмена (поддержание гликемии натощак в диапазоне 5,6–6,9 ммоль/л) на фоне отмены сахароснижающей терапии.

В период от 6 мес после операции наступление ремиссии СД2 диагностировалось при соблюдении следующих условий [6].

1. Отмена сахароснижающей терапии.
2. Удержание уровня гликированного гемоглобина $\leq 6,5\%$ не менее чем 3 мес после отмены сахароснижающей терапии.

Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, веса) и сбор анамнестических данных об известной длительности ожирения, длительности СД2 и принимаемых медикаментах.

1. Рост и вес измеряли утром натощак с помощью ростомера и весов.
2. Расчет ИМТ проводился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).
3. Измерение окружности талии (ОТ) проводили в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней частью гребня подвздошной кости.

Определение показателей углеводного обмена

1. Гликированный гемоглобин (референсные значения 4–6%) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США).
2. Анализ глюкозы сыворотки (референсные значения натощак 3,1–6,1 ммоль/л) проводился на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.
3. Иммунореактивный инсулин (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.

Определение показателей инсулинорезистентности

Выраженность ИР была оценена двумя способами:

1. определение М-индекса в ходе гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (метод является «золотым стандартом» определения ИР);
2. расчетным методом с использованием гомеостатической модели НОМА-ИР (НОМеостатическая Модель Assessment-Insulin Resistance).

Для расчета индекса НОМА-ИР применялась формула, предложенная D. Matthews и соавт. в 1985 г. [7]:

$$\text{ИРИ} \left(\frac{\text{мЕд}}{\text{л}} \right) * \text{Глюк} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5,$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, определенный натощак, глюк — глюкоза сыворотки крови, определенная натощак.

По данным различных исследований в европейских популяциях взрослых пациентов в возрасте 20–79 лет, значения индекса НОМА-ИР $> 2,77$ (80-й перцентиль) считаются отрезной точкой для установления факта ИР [8].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест был проведен по классической методике R. DeFronzo [9]. За 48 ч до клэмп-теста пациентам был отменен прием метформина в связи с его влиянием на ИР. Последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил

не позже чем за 12 ч до клэмп-теста. Техника включала в себя внутривенное введение инсулина [инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)] с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (100 мкЕд/мл) и подавления собственной секреции инсулина поджелудочной железой и глюкозы печенью. Одновременно внутривенно вводился 20% раствор глюкозы (точность введения глюкозы обеспечивалась волюметрическим инфузионным насосом Infusomat fmS; B. Braun, Германия), и с помощью изменения ее скорости поддерживался нормальный уровень гликемии. Скорость инфузии инсулина (точность введения инсулина обеспечивалась инфузионной системой Perfusor compact; B. Braun, Германия) составляла 1 мЕд/кг в минуту. Измерение гликемии проводилось каждые 5–10 мин с помощью госпитального глюкометра OneTouch Verio Pro+ (LifeScan, Швейцария). Для устранения влияния гипергликемии на утилизацию глюкозы использовался нормогликемический вариант клэмп-теста, целевые значения гликемии были выбраны от 5,1 до 5,6 ммоль/л. При снижении гликемии скорость введения глюкозы увеличивалась, при повышении — снижалась. Примерно через 120–180 мин достигалось динамическое равновесие, т.е. скорость введения глюкозы была равна скорости ее поглощения тканями. После удержания динамического равновесия в течение 30–40 мин инфузию инсулина останавливали, затем скорость инфузии раствора глюкозы увеличивали до достижения глюкозы крови 9–10 ммоль/л с целью предотвращения гипогликемии.

Выражением ИР, определенной с помощью клэмп-теста, служит М-индекс, рассчитываемый как среднее арифметическое из 6–8 дискретных значений скорости инфузии глюкозы в течение 30–40 мин равновесного состояния, деленное на массу тела за 1 мин. Таким образом, М-индекс отражает количество поглощаемой глюкозы 1 кг тела пациента в минуту ($\text{мг}/\text{кг}$ в минуту). Градациями степени тяжести ИР по данным М-индекса были приняты следующие значения: ≤ 2 — тяжелая, $> 2-4$ — средняя; $> 4-6$ — легкая степень, > 6 — нет ИР [10].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 16 от 12 октября 2016). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программах IBM SPSS Statistics v.23.0 (IBM, USA, 2015), MedCalc Statistical Software version 19.0.7 (MedCalc Software bvba, Belgium, 2019).

Распределения количественных признаков представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1 и 3 квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. При анализе зависимых выборок был использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана. U-критерий Манна-Уитни был применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок.

В качестве предикторов ремиссии СД2 у пациентов были выбраны параметры, показавшие статистически значимые отличия при одномерном анализе. Оптимальные пороговые значения для количественных параметров оценивали с помощью расчета операционной кривой теста (ROC) и критерия Юдена.

Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, после чего значения p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Всего в исследование были включены 42 пациента с СД2 и ожирением, из которых 13 пациентам (31%) было проведено БПШ, 13 пациентам (31%) — ГШ и 16 пациентам (38%) — ПРЖ.

Антропометрические параметры пациентов представлены в табл. 1.

До проведения операции у 11 (26,2%) пациентов в качестве сахароснижающей терапии была монотерапия, у 19 (45,2%) — двойная комбинация препаратов, у 12 (28,6%) — тройная комбинация.

Таблица 1. Антропометрические и клинические параметры пациентов до вмешательства

Показатель	Значение (n=42)
Пол, М:Ж, n (%)	17 (40):25 (60)
Возраст, лет	48,5 [41,8; 54,0]
Вес, кг	124 [111; 139]
Рост, см	168 [163; 178]
ИМТ, кг/м ²	42,3 [38,9; 48,7]
ОТ, см	123 [119; 133]
Продолжительность СД, годы	9,0 [6,0; 12,0]
Длительность ожирения, годы	20,0 [15,0; 27,3]
Гликированный гемоглобин, %	7,9 [7,2; 8,63]

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. СД — сахарный диабет; М — мужчины; Ж — женщины; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии.

Основные результаты работы

Изменение индекса массы тела, окружности талии

Снижение ИМТ было значимо на протяжении всего периода наблюдения. Динамика снижения массы тела представлена на рис. 1. Наиболее выраженное снижение массы тела наблюдалось в течение 1-го месяца наблюдения (медиана изменения ИМТ — 4,9 кг/м²).

Динамика значений ОТ после БО отражена в табл. 2.

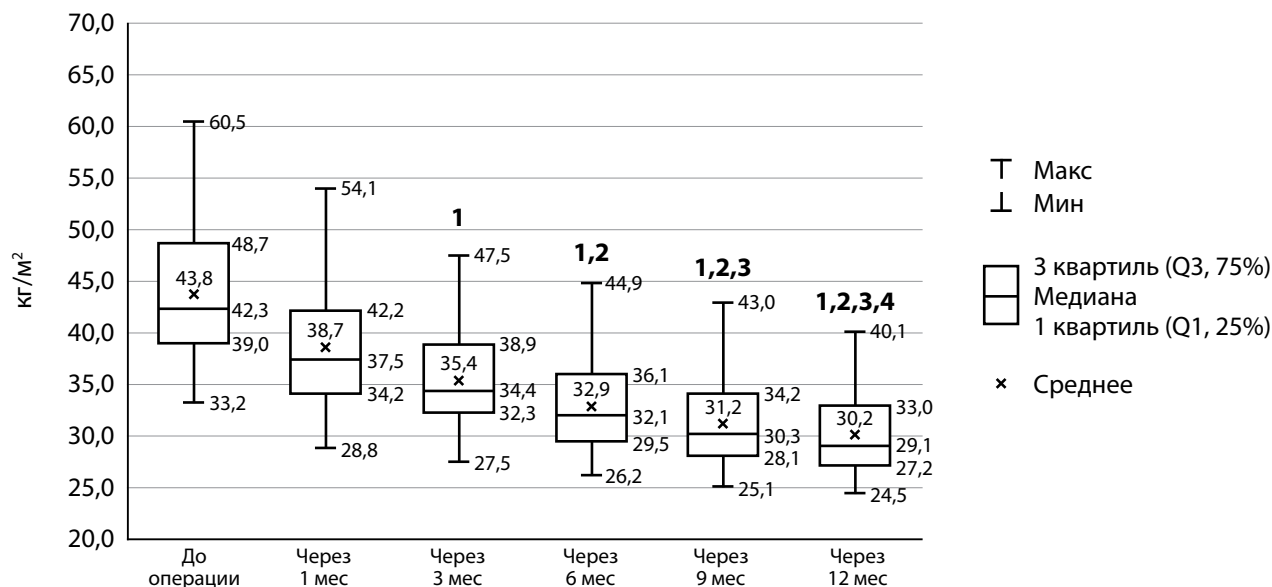


Рисунок 1. Изменение индекса массы тела у пациентов группы бариатрических операций после операции.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. $P < 0,001$. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 мес после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 мес после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 мес после операции. БО — бариатрические операции; макс — максимальное значение; мин — минимальное значение.

Таблица 2. Изменение окружности талии у пациентов в течение 12 месяцев после вмешательства

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=36)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=40)	12 мес (n=42)	P
ОТ, см	123 [119; 133]	115 [110; 125]	110 [105; 120] ¹	105 [101; 115] ^{1,2}	102 [99; 112] ^{1,2,3}	100 [98; 110] ^{1,2,3,4}	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 месяцев после операции. ОТ — окружность талии.

Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии

Наиболее значимые изменения углеводного обмена произошли за первые 6 мес наблюдения. Именно за первые полгода медианы гликемии натощак и гликированного гемоглобина снизились наиболее значимо (табл. 3),

при этом за этот срок 73,8% пациентов достигли «ремиссии СД2». Всего за весь период наблюдения ремиссии СД2 достигли 83,3% включенных в исследование пациентов (табл. 4).

Изменения схемы сахароснижающей терапии отражены в табл. 5 и 6.

Таблица 3. Изменение показателей углеводного обмена и иммунореактивного инсулина у пациентов после оперативного вмешательства

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=36)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=40)	12 мес (n=42)	P
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	8,48 [7,23; 10,08]	7,03 [5,98; 7,48]	5,88 [5,33; 7,56] ^{1,2}	5,38 [5,11; 5,83] ^{1,2}	5,34 [5,13; 5,61] ^{1,2}	5,19 [5,02; 5,49] ^{1,2,3}	<0,001
HbA _{1c} , %	7,9 [7,2; 8,63]	6,75 [6,10; 7,40]	6,05 [5,70; 6,33] ¹	5,60 [5,30; 5,73] ^{1,2}	5,40 [5,20; 5,50] ^{1,2,3}	5,40 [5,08; 5,50] ^{1,2,3}	<0,001
ИРИ, мкЕд/мл	25,1 [17,0; 38,0]	14,5 [11,9; 20,1] ¹	10,7 [8,4; 13,6] ^{1,2}	10,1 [9,2; 12,5] ^{1,2}	10,1 [7,7; 14,2] ^{1,2}	11,1 [7,7; 13,6] ^{1,2}	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0,0021$. 1 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 мес после операции. 3 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 мес после операции. 4 — указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 мес после операции. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИРИ — иммунореактивный инсулин.

Таблица 4. Достижение ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрической операции

Наличие ремиссии	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Да, n (%)	0 (0)	7 (16,7)	22 (52,4)	31 (73,8)	33 (78,6)	35 (83,3)
Нет, n (%)	42 (100)	35 (83,3)	20 (47,6)	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Таблица 5. Изменение структуры сахароснижающей терапии после проведения бариатрической операции

Показатель	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Нет терапии, n (%)	0 (0)	7 (16,7)	22 (52,4)	31 (73,8)	33 (78,5)	35 (83,3)
Монотерапия, n (%)	11 (26,2)	22 (52,3)	16 (38,1)	9 (21,4)	7 (16,7)	5 (11,9)
Двойная комбинация, n (%)	19 (45,2)	13 (31,0)	4 (9,5)	2 (4,8)	2 (4,8)	2 (4,8)
Тройная комбинация, n (%)	12 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

Таблица 6. Изменение схемы сахароснижающей терапии после проведения бариатрической операции

Группа препаратов	До операции (n=42)	1 мес (n=42)	3 мес (n=42)	6 мес (n=42)	9 мес (n=42)	12 мес (n=42)
Метформин, n (%)	33 (78,5)	33 (78,6)	20 (47,6)	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)
ПСМ, n (%)	16 (38,1)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,4)
иНГЛТ-2, n (%)	13 (31,0)	4 (9,5)	3 (7,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
идПП-4, n (%)	17 (40,5)	9 (21,4)	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)
Базальный инсулин, n (%)	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

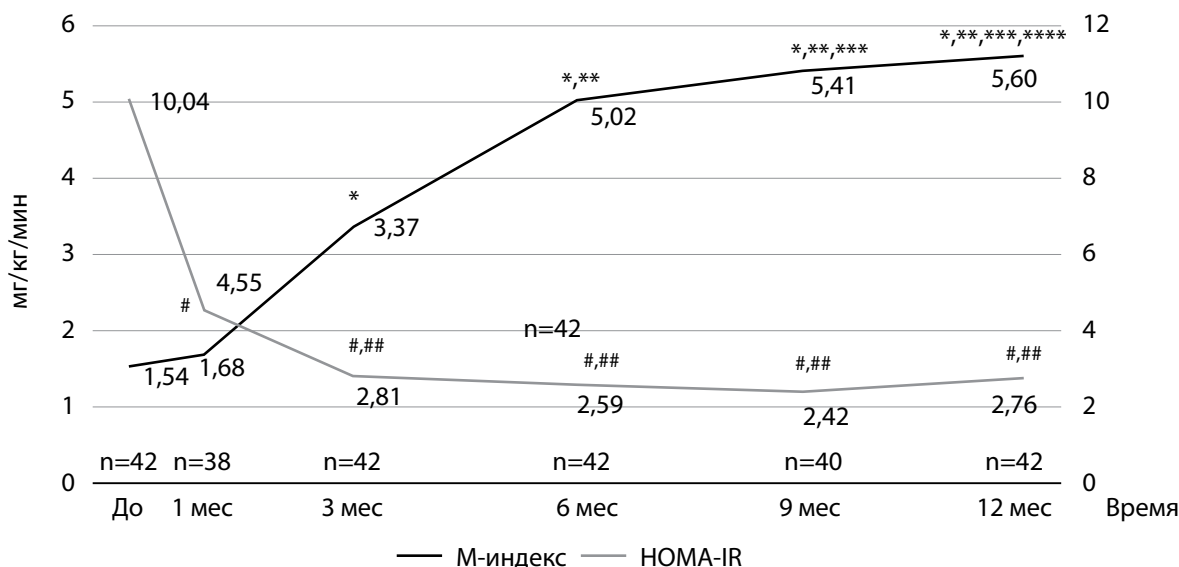


Рисунок 2. Изменение М-индекса и НОМА-IR в течение года после операции.

Значения представлены в виде медиан. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Применена поправка Бонферрони. В обоих наборах данных $p < 0,001$. # — индекс НОМА-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением до операции. ## — индекс НОМА-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением через 1 мес после операции. * — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением до операции. ** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 1 мес после операции. *** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 3 мес после операции. **** — М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 6 мес после операции.

Изменение показателей инсулинорезистентности

За период наблюдения после проведения БО уровень ИР значимо снизился как по данным НОМА-IR (этот показатель снижается в условиях снижения степени ИР), так и М-индекса (этот показатель повышается в условиях снижения степени ИР). Изменение значений НОМА-IR и М-индекса в периоде 12 мес после БО происходило различно. Показатель НОМА-IR значимо снизился в течение 1-го месяца, через 3 мес значения НОМА-IR вышли на плато. М-индекс повысился к 3-му месяцу и не изменился после 6-го месяца наблюдения (рис. 2).

Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа

Предикторы ранней ремиссии сахарного диабета 2 типа через 1 месяц после операции

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших «ремиссии СД2» через 1 мес после проведения операций, были значение М-индекса до операции, а также длительность СД. Другие исследуемые показатели, в том числе индекс НОМА-IR, не являлись предикторами ранней ремиссии СД2.

Параметр длительности СД до операции после применения поправки Бонферрони показал лишь тенденцию к статистической значимости, в связи с чем анализ характеристических кривых (ROC-анализ) был проведен для исходного значения М-индекса (рис. 3).

С помощью критерия Юдена был определен оптимальный порог отсеивания значения М-индекса, который составил 1,876 мг/кг/мин.

Данная находка позволяет говорить о том, что значения М-индекса больше 1,876 могут быть использованы для прогнозирования наступления ранней (в течение 1 мес) ремиссии СД2. Чувствительность метода 100% (95% ДИ 59,0–100,0), специфичность 77,14% (95% ДИ 59,86–89,6).

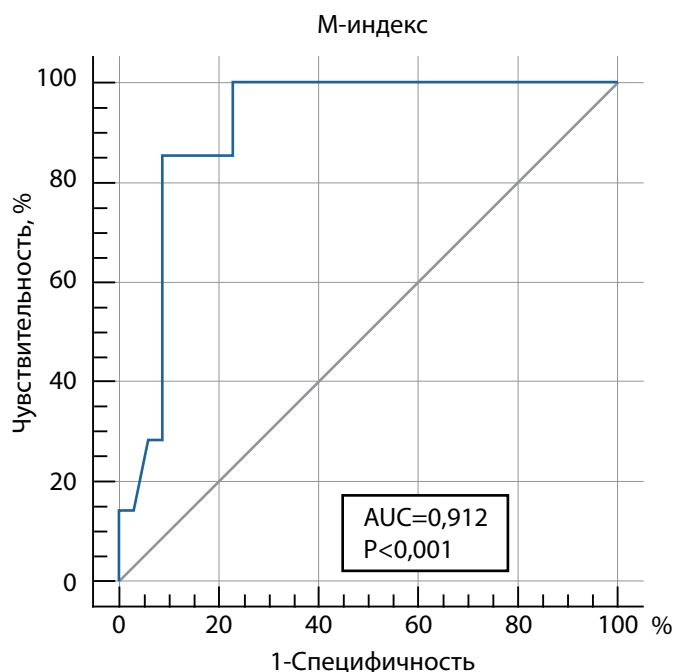


Рисунок 3. Анализ характеристики кривых для исходного М-индекса. AUC — area under curve.

Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа через год после операции

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД2 через год после проведения операций, были значение М-индекса до операции, а также исходный уровень гликированного гемоглобина. Однако после применения поправки Бонферрони данные параметры показали тенденцию к статистической значимости, в связи с чем логистическая модель предсказания построена не была.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования

По результатам нашего исследования у пациентов отмечалось значимое снижение ИМТ и улучшение чувствительности к инсулину после проведения БО. В 83,3% случаев через 12 мес после вмешательства была достигнута ремиссия СД2. Выявлено, что уровень ИР, оцененный по М-индексу, до БО может определять возможность наступления ремиссии СД2. В частности, значение М-индекса до БО > 1,876 мг/кг/мин связано с развитием ранней ремиссии СД2 после проведения БО.

Возможные предикторы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа

Как было сказано ранее, существует несколько моделей прогнозирования ремиссии СД2 после проведения БО.

Шкала DiaRem была предложена С. Still и соавт. на основе ретроспективного обзора 690 пациентов с СД2, которым было проведено ГШ [3]. После ГШ, по данным исследования, 63% пациентов достигли ремиссии. Были проанализированы 259 переменных для разработки прогностической модели. Обнаружено, что пациенты, которые получали инсулинотерапию, после оперативного вмешательства реже достигали ремиссии СД2 в 7,25 раза. Данный показатель был наиболее значимым для прогнозирования ремиссии. Кроме того, возраст пациента, уровень гликированного гемоглобина, а также класс принимаемых сахароснижающих препаратов выступили независимыми предикторами нормализации углеводного обмена после БО. На основании полученных результатов была представлена модель, где каждому параметру было присвоено определенное количество баллов. Сумма набранных баллов определила вероятность наступления ремиссии после БО. Чем выше сумма набранных баллов, тем менее вероятна ремиссия. Данная модель была проверена и подтверждена в нескольких исследованиях.

В 2017 г. J. Aron-Wisnewsky и соавт. [11] была представлена обновленная версия DiaRem — advanced DiaRem. Изменения коснулись практически всех пунктов, дополнительно были включены такие параметры, как количество принимаемых сахароснижающих препаратов и длительность СД.

Через год D. Dicker и соавт. сравнили 2 шкалы в предсказании ремиссии СД2 у пациентов через 5 лет после ГШ и ПРЖ. Исследование показало, что ad-DiaRem лучше прогнозирует ремиссию СД2 у пациентов после ГШ по сравнению с DiaRem и не отличается в прогнозировании ремиссии у пациентов после ПРЖ [12].

Шкала ABCD была представлена в 2013 г. W.-J. Lee и соавт. [4]. Были определены 4 фактора ремиссии: возраст (А), исходный ИМТ (В), уровень С-пептида (С) и длительность диабета (D). В настоящее время большее распространение получила модифицированная шкала 2015 г. [13]. Следует обратить внимание, что при разработке шкалы ABCD в исследование были включены пациенты монголоидной расы, в связи с чем экстраполяция данной модели на европеоидов может быть затруднена.

В 2017 г. А. Aminian и соавт. представили прогностическую модель IMS, целью которой являлось персонализировать выбор операции для достижения лучшего глике-

мического контроля после БО. Были проанализированы данные 659 пациентов с СД2, которым проведены ГШ или ПРЖ более 5 лет назад. В модель вошли такие параметры, как количество сахароснижающих препаратов, наличие инсулинотерапии, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина. В зависимости от полученного балла авторы рекомендовали ту или иную операцию [5].

К настоящему времени проведено несколько исследований [14–17], сравнивающих прогностическую мощность трех шкал, однако общего консенсуса в использовании той или иной модели не достигнуто.

Следует отметить, что фактор выраженности ИР до проведения операции как по индексу HOMA-IR, так и по расчетам клэмп-теста не входит ни в одну из моделей предикции ремиссии СД2 [17]. В нашем исследовании не получена связь между уровнем ИР до операции и наступлением ремиссии СД2 через 12 мес, вероятно, в связи с высоким процентом наступления ремиссии СД2 — 83,3% (группа достигших ремиссии СД2 через год была достаточно разнородна по уровню ИР до операции). Важной позицией нашей работы является определение значения М-индекса, выше которого вероятно нормализация углеводного обмена у пациентов с СД2 через 1 мес после проведения БО — 1,876 мг/кг/мин. Мы считаем, что установленная нами корреляция начального уровня ИР и возможности ремиссии в 1-й месяц поможет с большей точностью прогнозировать изменение в сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 после БО.

По обоим методикам определения ИР мы увидели снижение ИР в течение года, однако скорость динамики различалась. По данным клэмп-теста уровень ИР в 1-й месяц после операции не изменился, затем постепенно снижался, достиг минимума через 6 мес после операции, оставаясь стабильным и через 12 мес после операции. Напротив, при анализе степени ИР по индексу HOMA-IR наибольшее снижение уровня ИР произошло именно в 1-й месяц, снижение продолжилось вплоть до 3-го месяца после операции, после чего уровень ИР стабилизировался, в дальнейшем находясь примерно на одном уровне.

Улучшение ИР после БО не вызывает сомнений [18]. Возникает вопрос, почему же скорость изменения ИР при использовании двух методов различается? Учитывая, что HOMA-IR — математическая модель, которая зависит от концентрации глюкозы крови и инсулина натощак, мы увидели отражение существенных изменений, происходящих с уровнем этих двух показателей в первые 3 мес после операции. Именно за этот период медиана гликемии натощак опустилась до нормальных значений (5,88 ммоль/л) и значимо снизилась концентрация инсулина натощак с 25,1 до 10,7 мкЕд/мл. Более того, значимые изменения в уровне гликемии натощак и концентрации инсулина произошли уже в течение 1-го месяца после операции. Однако индекс ИР по клэмп-тесту в течение 1-го месяца после операции значимо не изменился. Вероятно, краткосрочные метаболические эффекты БО могут улучшить гомеостаз глюкозы, однако их недостаточно для улучшения периферической утилизации глюкозы тканями.

В литературе по данному вопросу получены противоречивые результаты. В исследовании G.M. Campos и соавт. [19] получены данные, схожие с нашими, — уровень ИР в первые 2 нед после проведения ГШ по данным HOMA-IR значимо снизился, при этом по данным

клемп-теста не изменился. L. Zhao и соавт. описали значимое снижение ИР через 3 мес после БО как по данным М-индекса, так и по индексу HOMA-IR [20].

В работе S.R. Kashyap и соавт. [21] в группе пациентов с рестриктивным типом операции значение М-индекса значимо не изменилось в течение первых 4 нед после операции, тогда как после ГШ М-индекс значимо увеличился.

Ограничения исследования

В нашей работе понятие «ремиссия СД2» в первые 6 мес после операции было условным и подразумевало нормализацию уровня гликемии натощак без сахароснижающей терапии. После 6 мес мы могли ориентироваться также на параметр гликированного гемоглобина.

В контрольных точках 1 и 9 мес после БО у части пациентов некоторые данные были сообщены заочно, что могло привести к определенному смещению результатов, однако, по нашему мнению, представленные данные адекватно отражали происходящие метаболические изменения и не могли значимо повлиять на итоговые результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе показано, что оценка ИР по клемп-тесту до проведения БО может быть использована для предсказания нормализации углеводно-

го обмена в ранние сроки после вмешательства при значении М-индекса $>1,876$ мг/кг/мин. Дополнительные проспективные исследования требуются для верификации установленного предиктивного значения М-индекса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00365 «Динамика гормонально-метаболических факторов, маркеров "метаболической памяти" и фенотипических особенностей зрелых и прогениторных клеток жировой ткани на фоне постбариатрической ремиссии сахарного диабета 2 типа»).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Скляник И.А. — наблюдение пациентов, проведение гиперинсулинемического эугликемического клемп-теста, анализ литературы, статистическая обработка материала, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова Е.А., Гаврилова А.О., Паневина А.С. — наблюдение пациентов, анализ литературы, редактирование текста рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Юрасов А.В., Яшков Ю.И., Синеокая М.С., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Бордан Н.С. — хирургическое лечение пациентов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Luo P, Cao Y, Li P, et al. Insulin resistance remission following laparoscopic roux-en-y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy in chinese type 2 diabetes mellitus patients with a body mass index of 27.5–32.5 kg/m². *Front Physiol.* 2021;(12). doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.772577>
- Zhao L, Zhu L, Su Z, et al. Using the hyperinsulinemic euglycemic clamp to assess insulin sensitivity at 3 months following Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes patients with BMI <35 kg/m² in China. *Int J Surg.* 2017;38(1):90-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.12.120>
- Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):38-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70070-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70070-6)
- Lee W-J, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(3):379-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.07.015>
- Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Individualized metabolic surgery score. *Ann Surg.* 2017;266(4):650-657. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002407>
- Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2438-2444. doi: <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Metab.* 1979;237(3):E214-E223. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214>
- Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 35-45. [Mayorov AY. Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2011;14(1):35-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6248>
- Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Liu Y, et al. The advanced-DiaRem score improves prediction of diabetes remission 1 year post-Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia.* 2017;60(10):1892-1902. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4371-7>
- Dicker D, Golan R, Aron-Wisniewsky J, et al. Prediction of long-term diabetes remission after RYGB, sleeve gastrectomy, and adjustable gastric banding using DiaRem and advanced-DiaRem scores. *Obes Surg.* 2019;29(3):796-804. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3583-3>
- Lee W-J, Almulaifi A, Chong K, et al. The Effect and predictive score of gastric bypass and sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus patients with BMI <30 kg/m². *Obes Surg.* 2015;25(10):1772-1778. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1603-0>
- Ha J, Kwon Y, Kim NH, et al. Discordance in prediction for prognosis of type 2 diabetes after metabolic surgery: comparison of the ABCD, DiaRem, and individualized metabolic surgery models. *Ann Surg Treat Res.* 2019;97(6):309. doi: <https://doi.org/10.4174/ast.2019.97.6.309>
- Lee W-J, Chong K, Chen S-C, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after gastric bypass surgery: a comparison of DiaRem scores and ABCD scores. *Obes Surg.* 2016;26(10):2418-2424. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2120-5>
- Chen J-C, Hsu N-Y, Lee W-J, et al. Prediction of type 2 diabetes remission after metabolic surgery: a comparison of the individualized metabolic surgery score and the ABCD score. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(5):640-645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.01.027>
- Singh P, Adderley NJ, Hazlehurst J, et al. Prognostic models for predicting remission of diabetes following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2021;44(11):2626-2641. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0166>
- Brzozowska MM, Isaacs M, Bliuc D, et al. Effects of bariatric surgery and dietary intervention on insulin resistance and appetite hormones over a 3 year period. *Sci Rep.* 2023;13(1):6032. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33317-6>

19. Campos GM, Rabl C, Peeva S, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1060-y>
20. Zhao L, Zhu L, Su Z, et al. Using the hyperinsulinemic euglycemic clamp to assess insulin sensitivity at 3 months following Roux-en-Y gastric bypass surgery in type 2 diabetes patients with BMI <35 kg/m² in China. *Int J Surg.* 2017;38(3):90-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.12.120>
21. Kashyap SR, Daud S, Kelly KR, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on β -cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes.* 2010;34(3):462-471. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.254>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Екатерина Алексеевна**, д.м.н., гл.н.с. [**Ekaterina A. Shestakova**, MD, PhD, chief research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; eLibrary SPIN: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Скляник Игорь Александрович, к.м.н., с.н.с. [Igor A. Sklyanik, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7768-4717>; eLibrary SPIN: 7081-8077; e-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Паневина Анна Сергеевна, к.м.н. [Anna S. Panevina, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7247-7419;

e-mail: annapv3010@gmail.com

Юрасов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор [Alexey V. Yurasov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-7402>; eLibrary SPIN: 1984-0282; e-mail: ayurasov@mail.ru

Яшков Юрий Иванович, д.м.н., профессор [Yury I. Yashkov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6592-1036>; eLibrary SPIN: 8933-3745; e-mail: yu@yashkov.ru

Синеокая Мария Сергеевна, к.м.н. [Maria S. Sineokaya MD, PhD]; e-mail: msineokaya@yandex.ru

Гаврилова Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Gavrilova, MD, PhD student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; eLibrary SPIN: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

Евдошенко Владимир Викторович, д.м.н., профессор [Vladimir V. Evdoshenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>; eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: bariatric@mail.ru

Феденко Вадим Викторович, д.м.н., профессор [Vadim V. Fedenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-384X>; e-mail: fedenko@mail.ru

Бордан Наталья Семеновна, к.м.н. [Natalya S. Bordan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-3142>;

eLibrary SPIN: 7086-2585; e-mail: socetanie@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Скляник И.А., Шестакова Е.А., Паневина А.С., Юрасов А.В., Яшков Ю.И., Синеокая М.С., Гаврилова А.О., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Бордан Н.С. М-индекс как предиктор нормализации углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии // *Сахарный диабет.* — 2023. — Т. 26. — №5. — С. 446-454. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13045>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Sklyanik IA, Shestakova EA, Panevina AS, Yurasov AV, Yashkov YI, Sineokaya MS, Gavrilova AO, Evdoshenko VV, Fedenko VV, Bordan NS. M-index as a predictor of glycemia normalization in T2D patients early after bariatric surgery. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):446-454. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13045>