

Прогнозування ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після лапароскопічного шлункового шунтування

О.Ю. Іоффе,
Ю.П. Цюра,
М.С. Кривоустов,
О.П. Стеценко,
Т.В. Тарасюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Метою роботи був порівняльний аналіз використання базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem для прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після виконання лапароскопічного шлункового шунтування. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 46 пацієнтів із морбідним ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу, яким було виконано лапароскопічне шлункове шунтування за методикою Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Результати.** Не виявлено значущої різниці між методами прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу за даними базального рівня С-пептиду та за даними шкали DiaRem. **Висновок.** Обґрунтовано доцільність поєданого застосування аналізу базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem у хворих із морбідним ожирінням після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, що суттєво підвищує ефективність прогнозування цілковитої ремісії цукрового діабету 2-го типу. **Ключові слова:** лапароскопічне шлункове шунтування, морбідне ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Вступ. В Україні, за даними ВООЗ 2015 року, ожиріння мають 17,1% чоловіків і 22,6% жінок серед населення віком ≥ 18 років [21]. Показник поширеності надмірної маси тіла, за даними ВООЗ 2013 року, у світі складає 50,5% серед чоловіків і 56,0% серед жінок [20].

Діагноз цукрового діабету (ЦД) в Україні встановлено 1 300 000 хворих, причому ЦД 2 типу (ЦД2) виявлено у 90-95% пацієнтів [2, 5]. Серед них 80% мають надмірну масу тіла або ожиріння [4]. Збільшення надмірної маси тіла призводить до суттєвого підвищення показника захворюваності на ЦД2. Так, за індексу маси тіла (ІМТ) 31-33 $\text{кг}/\text{м}^2$ ризик розвитку діабету зростає в 40 разів, 33-35 $\text{кг}/\text{м}^2$ — у 50 разів, >35 $\text{кг}/\text{м}^2$ — у 85 разів [9].

* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця НАН України, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601. Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© О.Ю. Іоффе, Ю.П. Цюра, М.С. Кривоустов, О.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк

Оригінальні дослідження

Недостатня ефективність консервативних методів лікування ожиріння зумовила необхідність впровадження в клінічну практику бариатричних операцій [6, 17]. Аналіз віддалених результатів бариатричних операцій показав, що разом зі стійким зниженням маси тіла у хворих із морбідним ожирінням (МО) відбувається корекція коморбідних станів, насамперед це стосується артеріальної гіпертензії, ЦД2, дисліпідемії, апное уві сні [7, 15]. Виконання бариатричних операцій у хворих із МО та супутнім ЦД2 продемонструвало вірогідно ліпші результати лікування порівняно з консервативними методами зниження маси тіла та нормалізації глікемії [19].

Сьогодні лапароскопічне шлункове шунтування (ЛШШ) «Roux-en-Y Gastric Bypass» (RYGB) розглядається як «золотий» стандарт у хірургії МО [13]. Ремісію ЦД2 після виконання ЛШШ обумовлено виключенням із процесу травлення початкових відділів тонкої кишки, зниженням продукції антиінкретинів, а прискорення пасажу їжі в дистальні відділи тонкої кишки стимулює виділення глюкагоноподібного поліпептиду 1. Розвиток так званого «інкретинового» ефекту після виконання шлункового шунтування приводить до нормалізації секреції інсуліну та відновлення толерантності до глюкози [11, 14, 18].

Мета роботи — здійснити порівняльний аналіз використання базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem для підвищення ефективності прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 у хворих на МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування.

Матеріали та методи

За період 2011-2015 роки на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця — у Київській міській клінічній лікарні № 3 обстежено та проліковано 46 пацієнтів із МО та ЦД2, яким було виконано ЛШШ за методикою RYGB [1]. Період спостереження становив 12 місяців після виконання ЛШШ. Характеристику хворих наведено у **таблиці 1**.

Верифікацію діагнозу ЦД2 здійснювали за критеріями American Diabetes Association (ADA), які включають глікемію натще >6,94 ммоль/л, рівень HbA1c >6,5% [12]. Ціл-

Таблиця 1. Характеристика хворих перед виконанням лапароскопічного шлункового шунтування

Кількість хворих	46
Співвідношення чоловіки/жінки	18 (39,1%) / 28 (60,9%)
Вік, роки	47,4±1,2 (32-62)
Кількість хворих, які застосовували пероральну цукрознижувальну терапію	40 (87,0%)
Кількість хворих, які застосовували інсулінотерапію	6 (13,0%)
ІМТ, кг/м ²	49,5±1,3 (30,8-66,3)
Глікемія натще, ммоль/л	9,1±0,3 (6,1-16,2)
Глікований гемоглобін (HbA1c), %	7,9±0,2 (5,3-9,7)
С-пептид, нг/мл	3,7±0,3 (0,7-8,6; медіана 3,7)

ковиту ремісію ЦД2 оцінювали також за критеріями ADA: рівень HbA1c ≤6%, глікемія натще <5,5 ммоль/л і відсутність активного фармакологічного лікування [12].

Для прогнозування ремісії ЦД2 у хворих використано ретроспективний аналіз за базальним рівнем С-пептиду [3, 10] і за шкалою DiaRem, яка включає такі чинники: вік, рівень HbA1c, застосування інсуліну та цукрознижувальних препаратів [16] (**табл. 2**).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми MedCalc 16.8.4.

Результати та їх обговорення

Середній показник ІМТ у хворих на ожиріння перед проведенням бариатричної операції складав 49,5±1,3 кг/м², через 12 місяців

Таблиця 2. Шкала DiaRem

Чинник	Бали
Вік, роки	
<40	0
40-49	1
50-59	2
>60	3
HbA1c, %	
<6,5	0
6,5-6,9	2
7,0-8,9	4
>9,0	6
Цукрознижувальні препарати	
метформін	0
інші	3
Інсулін	
ні	0
так	10

Примітка: максимальна кількість балів — 22.

після оперативного втручання зменшився до $35,9 \pm 1,3$ кг/м² ($p < 0,001$). Індивідуальний аналіз даних показав односпрямовану динаміку ІМТ у бік зниження через 12 місяців після проведення ЛШШ для лікування МО в усіх пацієнтів. Відсоток втрати маси тіла (%WL) через 12 місяців після операції у середньому становив $28,3 \pm 1,0\%$, відсоток втрати надмірної маси тіла (%EWL) – $61,0 \pm 4,1\%$.

Згідно з критеріями ADA за рівнем Hb1Ac через 12 місяців після ЛШШ ремісія ЦД2 спостерігалась у 24 (52,2%) хворих. У 34 (73,9%) пацієнтів глюкоза плазми венозної крові на теще знизилась до рівня $< 5,5$ ммоль/л, тобто досягла показника ремісії ЦД2. Потреба у пероральній цукрознижувальній або інсулінотерапії зникла в 32 (69,6%) хворих.

За шкалою DiaRem хворих розподілили на 5 груп: з оцінками 0-2, 3-7, 8-12, 13-17, 18-22 бали. Ретроспективно у зазначених групах визначили кількість хворих, які досягли ремісії ЦД2 (табл. 3).

Найбільший відсоток цілковитої ремісії ЦД2 після виконання ЛШШ відзначено серед хворих із кількістю балів 0-2, а повну відсутність ремісії спостерігали в групі хворих із кількістю балів 18-22 за шкалою DiaRem. Отримані дані дослідження ремісії ЦД2 за цією шкалою узгоджуються з результатами Still et al. [16] і Brethauer S.A. et al. [8].

За результатами аналізу С-пептиду через 12 місяців після хірургічного лікування МО в підгрупі хворих зі значенням С-пептиду $> 3,7$ мг/мл цілковиту ремісію ЦД2 зафіксовано у 17 (73,9%) хворих, із рівнем С-пептиду $< 3,7$ мг/мл – у 7 (30,4%). Серед пацієнтів із базальним рівнем С-пептиду $> 3,7$ мг/мл отримано вірогідно більший відсоток ремісії ЦД2 через 12 міс. після виконання ЛШШ, ніж серед хворих із базальним рівнем С-пептиду $< 3,7$ мг/мл ($p < 0,01$).

Таблиця 3. Розподіл хворих за шкалою DiaRem і відсотком ремісії ЦД2 після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, n (%)

Бали	Кількість хворих (n=46)	Кількість хворих, які досягли ремісії ЦД2 (n=24)
0-2	11 (23,9)	8 (72,7)
3-7	21 (45,7)	12 (57,1)
8-12	9 (19,6)	3 (33,3)
13-17	4 (8,7)	1 (25,0)
18-22	1 (2,2)	0 (0)

Залежність кількості вірно класифікованих позитивних прикладів здійснення прогнозу (чутливість методу) від кількості невірно класифікованих негативних його прикладів (специфічність методу) аналізували за допомогою ROC-кривих (ROC – Receiver Operator Characteristic). Значення площі під ROC-кривою дозволяє оцінити предикторну цінність прогностичної моделі. Порівняння зазначених методів прогнозування проводили на підставі розрахунку площі під кожною ROC-кривою (AUC – Area Under Curve). Отримані дані зображено на графіку (рис.).

Чутливість і специфічність методу прогнозування за даними базального рівня С-пептиду склали 66,7% (95% ДІ 44,7-84,4) і 72,7% (95% ДІ 49,8-89,3) відповідно, порогове значення С-пептиду $> 3,7$ мг/мл, AUC=0,655 (95% ДІ 0,501-0,789), $p=0,0619$.

Шкала DiaRem показала інші результати: чутливість – 83,3% (95% ДІ 62,6-95,3), специфічність – 45,5% (95% ДІ 24,4-67,8), порогове значення С-пептиду за даною шкалою ≤ 7 , AUC=0,630 (95% ДІ 0,475-0,767), $p=0,1223$. У групі хворих, які мали 3-7 балів за шкалою DiaRem, найбільша кількість осіб досягли ремісії – 12 (57,1%). У групі хворих, які мали 0-2

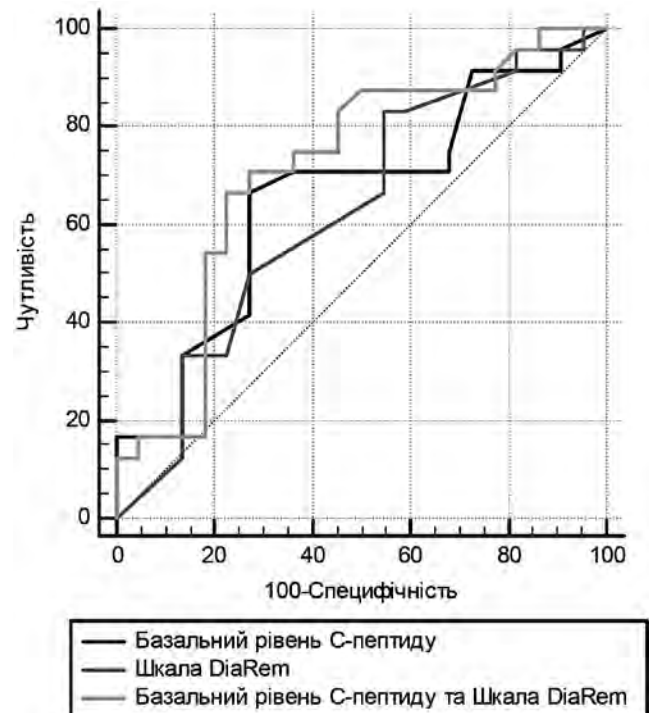


Рис. Графіки ROC-кривих для різних методів прогнозування цілковитої ремісії ЦД2

Оригінальні дослідження

бали за шкалою DiaRem, був найвищий відсоток осіб, які досягли ремісії — 72,7%.

Отримані дані обґрунтовують доцільність застосування зазначених методів оцінки (базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem) для прогнозування ремісії ЦД2 у хворих на МО після виконання ЛШШ. Натомість обидва методи окремо не досягли рівня статистичної значущості ($p=0,0619$ і $p=0,1223$ відповідно), тому було проаналізовано модель їх одночасного використання. Крім того, порівняння методів прогнозування за даними базального рівня С-пептиду та за допомогою шкали DiaRem визначив рівень статистичної значущості $p=0,8452$. Тобто, ці методи не різняться.

Результати аналізу поєднаного застосування методів прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 — базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem виявили збільшення AUC до 0,716 (95% ДІ 0,564-0,839), $p=0,0206$, що є статистично значущим. Можна припустити, що це збільшення AUC у даному випадку свідчить про різні точки прикладання вказаних методів для здійснення прогнозу, та вони один одного доповнюють. Отже, обґрунтовано доцільність їх поєднаного застосування в клінічній практиці у хворих із МО після виконання ЛШШ.

Висновки

1. З метою прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 типу у хворих на МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування можливо використовувати як аналіз базального рівня С-пептиду, так і шкалу DiaRem.
2. Не виявлено значущої різниці між методами прогнозування цілковитої ремісії ЦД2 за даними базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem.
3. Доцільним є поєднане застосування аналізу базального рівня С-пептиду та шкали DiaRem у хворих із МО після виконання лапароскопічного шлункового шунтування, що суттєво підвищує ефективність прогнозування цілковитої ремісії ЦД2

Список використаної літератури

1. Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В., Кривоустов М.С. Лапароскопічне шунтування шлунка як операція вибору у хворих при морбідному ожирінні та суцільному ме-

- таболічному синдромі // Клінічна хірургія. — 2013. — № 11. — С. 17-20. (Ioffe O. Yu., Tsyura Yu.P., Stetsenkota O.P., Tarasyuk T.V., Krivopustov M.S. Laparoscopic gastric bypass surgery as the operation of choice in patients with morbid obesity and related metabolic // Klinichna khirurgiya. — 2013. — № 11. — P. 17-20).
2. Проект розпорядження Кабінету Міністрів України «Про схвалення Концепції Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року» [Електронний ресурс] — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140110_2.html (Proekt rozporядzhennya Kabinetu Ministriv Ukrainy «On approval of the Concept of the National Program «Diabetes mellitus for the period up to 2018» [Elektronni resurs] — Rezhim dostupu do resursu: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20140110_2.html).
 3. Іоффе О.Ю., Цюра Ю.П., Кривоустов М.С., Стеценко О.П., Тарасюк Т.В., Кваченюк А.М., Орленко В.Л., Тронько М.Д. Роль бариатричної хірургії в лікуванні цукрового діабету 2 типу у хворих на морбідне ожиріння // Журнал НАМН України. — 2015. — № 2. — С. 241-245. (Ioffe O. Yu., Tsyura Yu.P., Krivopustov M.S., Stetsenko A.P., Tarasyuk T.V., Kvachenyuk A.M., Orlenko V.L., Tron'ko M.D. The role of bariatric surgery in the treatment of type 2 diabetes in patients with morbid obesity // Zhurnal NAMN Ukrainy. — 2015. — № 2. — P. 241-245).
 4. Скробонська Н.А. Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний). Протокол ведення хворих // Здоров'я України. — 2005. — № 118. (Skrobons'ka N.A. Type 2 diabetes mellitus (insulin independent). Protocol of managing patients // Zdorov'ya Ukrainy. — 2005. — № 118).
 5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу [Електронний ресурс] — Режим доступу до ресурсу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf (Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care. Type 2 diabetes [Elektronniy resurs]. — Rezhim dostupu do resursu: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf).
 6. AACE/TOS/ASMBS Bariatric Surgery Clinical Practice Guidelines // Endocr. Pract. — 2013. — Vol. 19, № 2. — P. 1-24.
 7. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 14. — P. 1724-1737.
 8. Brethauer S.A., Aminian A., Romero-Talamás H., Batayyah E., Mackey J., Kennedy L., Kashyap S.R., Kirwan J.P., Rogula T., Kroh M., Chand B., Schauer P.R. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus // Ann. Surg. — 2013. — Vol. 258, № 4. — P. 628-636.
 9. Caro J.F., Dohm L.G., Pories W.J., Sinha M.K. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes // Diabetes Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5, № 8. — P. 665-689.
 10. Ramos-Leví A.M., Matia P., Cabrerizo L., Barabash A., Torrejón M.J., Sánchez-Pernaute A., Torres A.J., Rubio M.A. C-peptide levels predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery // Nutr. Hosp. — 2013. — Vol. 28, № 5. — P. 1599-1603.
 11. Cummings D., Overduin J., Foster-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 6. — P. 2608-2615.
 12. Buse J.B., Caprio S., Cefalu W.T., Ceriello A., Del Prato S., Inzucchi S.E., McLaughlin S., Phillips G.L. 2nd, Robertson R.P., Rubino F., Kahn R., Kirkman M.S. How do we define cure of diabetes? // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 11. — P. 2133-2135.
 13. Lee W.J., Ser K.H., Lee Y.C., Tsou J.J., Chen S.C., Chen J.C. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience // Obesity Surgery. — 2012. — Vol. 22, № 12. — P. 1827-1834.
 14. Mason E.E. The mechanism of surgical treatment of type 2 diabetes // Obes. Surg. — 2005. — Vol. 15, № 4. — P. 459-461.
 15. Pories W.J. Bariatric surgery: risks and rewards // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, Suppl. 1. — P. 89-96.
 16. Still C.D., Wood G.C., Benotti P., Petrick A.T., Gabrielsen J., Strodel W.E., Ibele A., Seiler J., Irving B.A., Celaya M.P., Blackstone R., Gerhard G.S., Argyropoulos G. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2014. — Vol. 2, N1. — P. 38-45.

17. Stroh C., Birk D., Flade-Kuthe R., Frenken M., Herbig B., Höhne S., Köhler H., Ludwig K., Pick P., Horbach T., Krause S., Schäfer L., Weiner R., Wolff S., Wolf A.M., Schmidt U., Manger T.; Arbeitsgruppe Adipositaschirurgie. Quality assurance in bariatric surgery in Germany – results of the German multicentre trial 2005 and 2006 // Zentralbl. Chir. – 2008. – Vol. 135, № 5. – P. 473-478.
18. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus // Ann. Surg. – 2002. – Vol. 236, № 5. – P. 554-559.
19. Levy P., Fried M., Santini F., Finer N. The comparative effects of bariatric surgery on weight and type 2 diabetes // Obesity Surgery. – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 1248-1256.
20. WHO. Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>, accessed 21 May 2013).
21. WHO. World Health Statistics 2015 [Электронный ресурс] / WHO // WHO website. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf.

(Надійшла до редакції 10.04.2017 р.)

Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2-го типа у больных с морбидным ожирением после лапароскопического желудочного шунтирования

А.Ю. Иоффе, Ю.П. Цюра, Н.С. Кривоустов, А.П. Стеценко, Т.В. Тарасюк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Целью работы был сравнительный анализ использования базального уровня С-пептида и шкалы DiaRem для прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа у больных с морбидным ожирением после выполнения лапароскопического желудочного шунтирования. **Материалы и методы.** В исследование включено 46 пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, которым было выполнено лапароскопическое желудочное шунтирование по методике Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Результаты.** Не выявлено значимой разницы между методами прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа по дан-

ным базального уровня С-пептида и по данным шкалы DiaRem.

Выводы. Обоснована целесообразность сочетанного применения анализа базального уровня С-пептида и шкалы DiaRem у больных с морбидным ожирением после выполнения лапароскопического желудочного шунтирования, что существенно повышает эффективность прогнозирования полной ремиссии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: лапароскопическое желудочное шунтирование, морбидное ожирение, сахарный диабет 2-го типа.

Prediction of type 2 diabetes mellitus Remission in patients with morbid obesity after laparoscopic gastric bypass

O.Yu. Ioffe, Yu.P. Tsiura, M.S. Kryvopustov,

O.P. Stetsenko, T.V. Tarasiuk

O.O. Bogomolets National Medical University

Abstract. The aim was a comparative analysis of using basal levels of C-peptide and DiaRem scale for predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity after the laparoscopic gastric bypass surgery. **Material and methods.** The study included 46 patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus, who underwent laparoscopic gastric bypass surgery by the method Fobi-Capella Roux-en-Y Gastric Bypass. **Results.** There was no statistically significant difference between the methods of predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus, according to the basal levels of C-peptide and the DiaRem scale. **Conclusion.** The expediency of combined using the analysis of basal levels of C-peptide and scale DiaRem in patients with morbid obesity after the laparoscopic gastric bypass surgery, which significantly increases the efficiency of predicting complete remission of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: laparoscopic gastric bypass surgery, morbid obesity, type 2 diabetes mellitus.