

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СКЛЯНИК ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**РЕМИССИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО (ЛИРАГЛУТИД) И
БАРИАТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ: СРОКИ
НАСТУПЛЕНИЯ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, МЕХАНИЗМЫ**

14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН М.В. Шестакова

Научный консультант:

доктор медицинских наук Ю.И. Яшков

МОСКВА

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Понятие ремиссии сахарного диабета 2 типа	11
1.2. Возможность достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа.....	12
1.3. Физиологические основы ремиссии сахарного диабета 2 типа при снижении веса.....	13
1.4. Изменение образа жизни	14
1.4.1. Эффективность диетотерапии.....	14
1.4.2. Выбор диетической схемы для пациентов с сахарным диабетом 2 типа	16
1.4.3. Возможности достижения ремиссии СД 2 типа с помощью низкокалорийных диет	17
1.5. Медикаментозная коррекция веса	23
1.6. Хирургическая коррекция веса	24
1.6.1. Механизмы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрических операций	26
1.6.1.1. Эффекты снижения калорийности	26
1.6.1.2. Изменение секреции гормонов гастроинтестинальной зоны (инкретинов).....	27
1.6.1.3. Снижение уровня воспаления.....	32
1.6.1.4. Снижение уровня инсулинорезистентности	32
1.6.2. Возможные предикторы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа	33
1.6.2.1. Шкала DiaRem.....	34
1.6.2.2. Шкала ABCD	36

1.6.2.3. Шкала IMS	37
1.7. Заключение обзора литературы	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Условия проведения	41
2.3. Критерии соответствия	42
2.4. Продолжительность исследования	43
2.5. Описание вмешательства	43
2.6. Этическая экспертиза	50
2.7. Статистический анализ	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	52
3.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов до вмешательства	52
3.1.1 Анализ антропометрических параметров исследуемых	52
3.1.2 Анализ углеводного обмена, эндокринной функции поджелудочной железы и инсулинорезистентности	53
3.1.3 Анализ инкретиновой системы	54
3.1.4 Анализ композиционного состава тела	56
3.1.5 Описание хирургического вмешательства в группах пациентов ..	56
3.1.6 Заключение по разделу 3.1	57
3.2. Эффекты хирургического (бариатрического) вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа	57
3.2.1. Анализ общей группы пациентов	57
3.2.1.1. Изменение индекса массы тела, окружности талии	57

3.2.1.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии.....	59
3.2.1.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы	61
3.2.1.4. Изменения инкретинового профиля	63
3.2.1.5. Анализ композиционного состава тела	65
3.2.1.6. Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа.....	65
3.2.1.7. Заключение по разделу 3.2.1	67
3.2.2. Анализ результатов в зависимости от вида операции.....	67
3.2.2.1. Изменение индекса массы тела	67
3.2.2.2. Изменение параметров углеводного обмена.....	68
3.2.2.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы	71
3.2.2.4. Изменения инкретинового профиля	74
3.2.2.5. Анализ композиционного состава тела	78
3.2.2.6. Заключение по разделу 3.2.2.....	79
3.3. Эффекты медикаментозного вмешательства (лираглутид 3,0) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа через 6, 9 месяцев	79
3.3.1. Изменение индекса массы тела.....	79
3.3.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии.....	81
3.3.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы	83
3.3.4. Изменения инкретинового профиля.....	84
3.3.5. Анализ композиционного состава тела.....	85
3.3.6. Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа.....	86

3.3.7. Заключение по разделу 1.3	87
3.4. Сравнение эффектов медикаментозного (лираглутид 3,0мг) и хирургического (бариатрического) вмешательств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа через 6, 9 месяцев	87
3.4.1. Изменение индекса массы тела.....	87
3.4.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии	89
3.4.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы	92
3.4.4. Изменения инкретинового профиля.....	94
3.4.5. Анализ композиционного состава тела.....	96
3.4.6. Заключение по разделу 3.4	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	98
4.1. Влияние вмешательств на углеводный обмен.....	99
4.2. Влияние вмешательств на массу тела	100
4.3. Влияние вмешательств на инсулинорезистентность	101
4.4. Влияние вмешательств на инкретиновую систему	103
4.5. Ограничения исследования	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В течение последних десятилетий сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение приобрели характер пандемии. Недавние исследования показывают, что во всем мире более 2,1 миллиарда человек имеют избыточную массу тела и ожирение [90]. Прогнозы ВОЗ [11] свидетельствуют о том, что к 2030 году избыточную массу тела и ожирение будут иметь около 50% населения Европы. Параллельно с увеличением числа пациентов с ожирением существенно возросло число больных СД 2 типа и предиабетом. Ожирение является одним из самых значимых факторов риска развития СД 2 типа. К такому переходу предрасполагает наличие у больных ожирением выраженной инсулинорезистентности (ИР), т.е. состояния нечувствительности периферических тканей (жировой, мышечной, ткани печени) к действию инсулина, что приводит к гипергликемии.

В последние годы быстрыми темпами развивается метаболическая (бариатрическая) хирургия, как один из методов лечения не только ожирения, но и СД 2 типа. Помимо уменьшения объема желудка и значительного сокращения количества потребляемой пищи, бариатрические операции приводят к благоприятным метаболическим сдвигам, в первую очередь нормализации показателей углеводного обмена, вплоть до развития ремиссии СД [118].

Обсуждается, что одним из механизмов, приводящим к нормализации углеводного обмена после проведения бариатрических операций, является увеличенная стимуляция гормонов инкретинового ряда, в первую очередь глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [66].

В свою очередь ГПП-1, являясь инкретиновым гормоном, повышает секрецию эндогенного инсулина, что и приводит к снижению гликемии. Учитывая несомненную роль повышенной секреции ГПП-1 в развитии

ремиссии СД 2 типа после бариатрических операций, представляет интерес возможность нормализации углеводного обмена путем медикаментозного увеличения концентрации в крови этого инкретинового гормона. В настоящее время зарегистрирован новый класс антидиабетических препаратов – агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), которые создают повышенную фармакологическую концентрацию ГПП-1 в крови больного человека и оказывают сахароснижающее действие. При этом лишь один препарат зарегистрирован в качестве агента, который рекомендован не только для лечения СД 2 типа, но и для снижения массы тела, – это лираглутид в дозе 3,0 мг/сут [80].

Таким образом, мы имеем хирургическую и медикаментозную опции для лечения ожирения и СД 2 типа с пересекающимся воздействием – увеличением инкретинового эффекта. Сопоставление данных вмешательств, выявление возможности достижения ремиссии СД 2 типа, поможет более персонализировано подходить к выбору той или иной терапевтической опции.

Цель исследования

Изучить частоту и механизмы развития ремиссии сахарного диабета 2 типа в условиях активации инкретиновой системы, вызванной медикаментозным (арГПП-1) или хирургическим (бариатрические операции) путями.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту и сроки достижения частичной или полной ремиссии СД 2 типа в двух группах больных с ожирением: а) после проведения бариатрических операций (через 1, 3, 6, 9 и 12 мес.) и б) после добавления к сахароснижающей терапии препарата группы арГПП-1 лираглутида 3,0мг/сут. (через 6 и 9 мес.).
2. Оценить в двух группах больных динамику антропометрических параметров, композиционного состава тела, параметров ИР, эндокринной

функции поджелудочной железы, работы инкретиновой системы: в группе бариатрической хирургии через 1,3,9 и 12 мес и в группе лечения лираглутидом 3,0 мг/сут через 6 и 9 мес.

3. Сравнить две группы больных (бариатрическая хирургия или лираглутид) по выраженности динамики антропометрических показателей, композиционного состава тела, параметров углеводного обмена, секреции инсулина, секреции инкретинов через 6 и 9 мес. после начала вмешательства.
4. Оценить динамику антропометрических, метаболических и гормональных факторов в зависимости от вида бариатрического вмешательства - продольная резекция желудка, гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование – через 1, 3, 6, 9, 12 мес после операции.
5. Оценить прогностические факторы наступления ремиссии СД для групп пациентов бариатрического вмешательств и терапии лираглутидом 3 мг/сут.

Научная новизна исследования

- Впервые в Российской Федерации была проведена оценка ИР до и в течение года после бариатрических операций методом эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста, являющегося наиболее точным способом определения ИР.
- Настоящее исследование является одним из самых масштабных в мире по количеству включенных пациентов, выполнивших бариатрические операции, которым был проведен клэмп-тест до и после вмешательств.
- Впервые в мире определено значение ИР по клэмп-тесту, согласно которому возможно спрогнозировать развитие ранней ремиссии СД 2 типа (в течение месяца) после проведения бариатрического вмешательства.
- Впервые в России сопоставлены метаболические эффекты различных

видов бариатрических операций (продольная резекция желудка, гастрощунтирование по Ру, билиопанкреатическое шунтирование) в течение года после выполнения вмешательств.

- Впервые в России сопоставлены метаболические эффекты активации инкретиновой системы у пациентов с СД 2 типа и ожирением с помощью бариатрической хирургии и назначения агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида в дозе 3,0 мг/сутки.

Основные положения, выносимые на защиту

- Частота ремиссии СД 2 типа в группах пациентов после проведения бариатрических вмешательств и назначения арГПП-1 лираглутида 3,0мг/сут в течение 9 месяцев сопоставима.
- Метаболические эффекты бариатрической хирургии значимо более выражены по сравнению с терапией лираглутидом 3,0 мг/сутки через 6 и 9 месяцев наблюдения после вмешательств.
- Основные механизмы достижения ремиссии СД 2 типа у пациентов с ожирением в первый месяц после проведения бариатрического вмешательства - повышение секреции гормонов инкретинового ряда и секреции инсулина в первую фазу. Снижение ИР наблюдается спустя 3 месяца после бариатрических вмешательств.

Апробация результатов

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Миздрава России. Официальная апробация диссертационной работы состоялась 15 июля 2020 года на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Миздрава России.

Основные результаты диссертации были доложены на следующих конференциях: VIII (XXV) Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет - пандемия XXI века» (Москва, 2018), VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое

здравоохранение» (Москва, 2019), 26 Европейский конгресс по ожирению (26th European Congress on Obesity, Глазго, 2019), 12 международная конференция по передовым технологиям и лечению диабета (12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Берлин, 2019), 55 ежегодный конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (55th European Association for the Study of Diabetes Congress Annual Meeting, Барселона, 2019), Профессионалы в диабете (Masters in diabetes, Порторож, 2019), 80 научная сессия американской диетологической ассоциации (American Diabetes Association 80th Scientific Sessions, онлайн, 2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 4 тезиса в сборниках российских конференций, 5 зарубежных тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 121 источник литературы (6 отечественные и 115 зарубежные). Диссертация иллюстрирована 49 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Понятие ремиссии сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет 2 типа и ожирение – два социально значимых заболевания, распространенность которых в XXI веке приняла пандемические масштабы. Ожирение, как правило, предшествует развитию СД 2 типа, являясь самым мощным фактором риска диабета. В последние десятилетия наметилась крайне тревожная тенденция, свидетельствующая о том, что темпы прироста численности больных СД 2 типа стали существенно опережать темпы прироста численности лиц с ожирением и избытком массы тела. Так по данным ВОЗ за последние 35 лет количество людей с проблемами веса увеличилось в 2 раза (от 857 млн. в 1980 г. до 2,1 млрд. в 2016 г. [109]), а больных СД 2 типа – в 4 раза (от 108 млн. в 1980 г. до 422 млн. в 2015 г.) [106].

Впервые термин ремиссия СД 2 типа был описан в 2009 году в консенсусе Американской диабетической ассоциации (АДА, American Diabetes Association, ADA). Ремиссия СД 2 типа – сохранение нормогликемии при полной отмене сахароснижающей терапии (таблетированной или инъекционной) [14]. Кроме того, в консенсусе даны рекомендации по ведению пациентов с ремиссией СД 2 типа (таблица 1).

Таблица 1. Определения и рекомендации при ремиссии СД согласно консенсусу ADA (адаптировано[14]).

Определения	
Частичная ремиссия	-гипергликемия ниже диагностического порога для СД -HbA _{1c} < 6.5%* -продолжительность не менее 1 года -отсутствие сахароснижающей терапии
Полная ремиссия	-гликемия не выходит за рамки нормы для

	<p>здорового человека</p> <p>-HbA_{1c} < 5.7%*</p> <p>-продолжительность не менее 1 года</p> <p>-отсутствие сахароснижающей терапии</p>
Длительная ремиссия	<p>-гликемия не выходит за рамки нормы для здорового человека</p> <p>-HbA_{1c} < 5.7%*</p> <p>-продолжительность не менее 5 лет</p> <p>-отсутствие сахароснижающей терапии</p>

Примечание: * При 2-х и более последовательных измерения HbA_{1c}

1.2. Возможность достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа

Опираясь на основные патогенетические механизмы развития СД 2 типа, а именно ИР периферических тканей и снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, можно было бы предположить, что соответствующая медикаментозная коррекция этих нарушений с помощью метформина и тиазолидиндионов (снижают ИР) или препаратов сульфонилмочевины (стимулируют секрецию инсулина) может вызвать ремиссию СД 2 типа. Однако результаты длительных проспективных международных исследований [98, 104] свидетельствуют о том, что со временем эффективность назначенных сахароснижающих препаратов снижается, показатели гликемии «ускользают» из-под контроля, и СД 2 типа продолжает прогрессировать. Более того, препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы приводят к еще большей прибавке массы тела, что крайне нежелательно для пациентов с СД 2 типа.

Учитывая столь тесные патогенетические связи ожирения и СД 2 типа ученые пришли к выводу, что в настоящее время ремиссию СД 2 типа можно достичь только путем коррекции веса пациента.

1.3. Физиологические основы ремиссии сахарного диабета 2 типа при снижении веса.

Одна из основных теорий, описывающих развитие СД 2 типа при ожирении связана с гипотезой двойного порочного круга (рис. 1) [94].

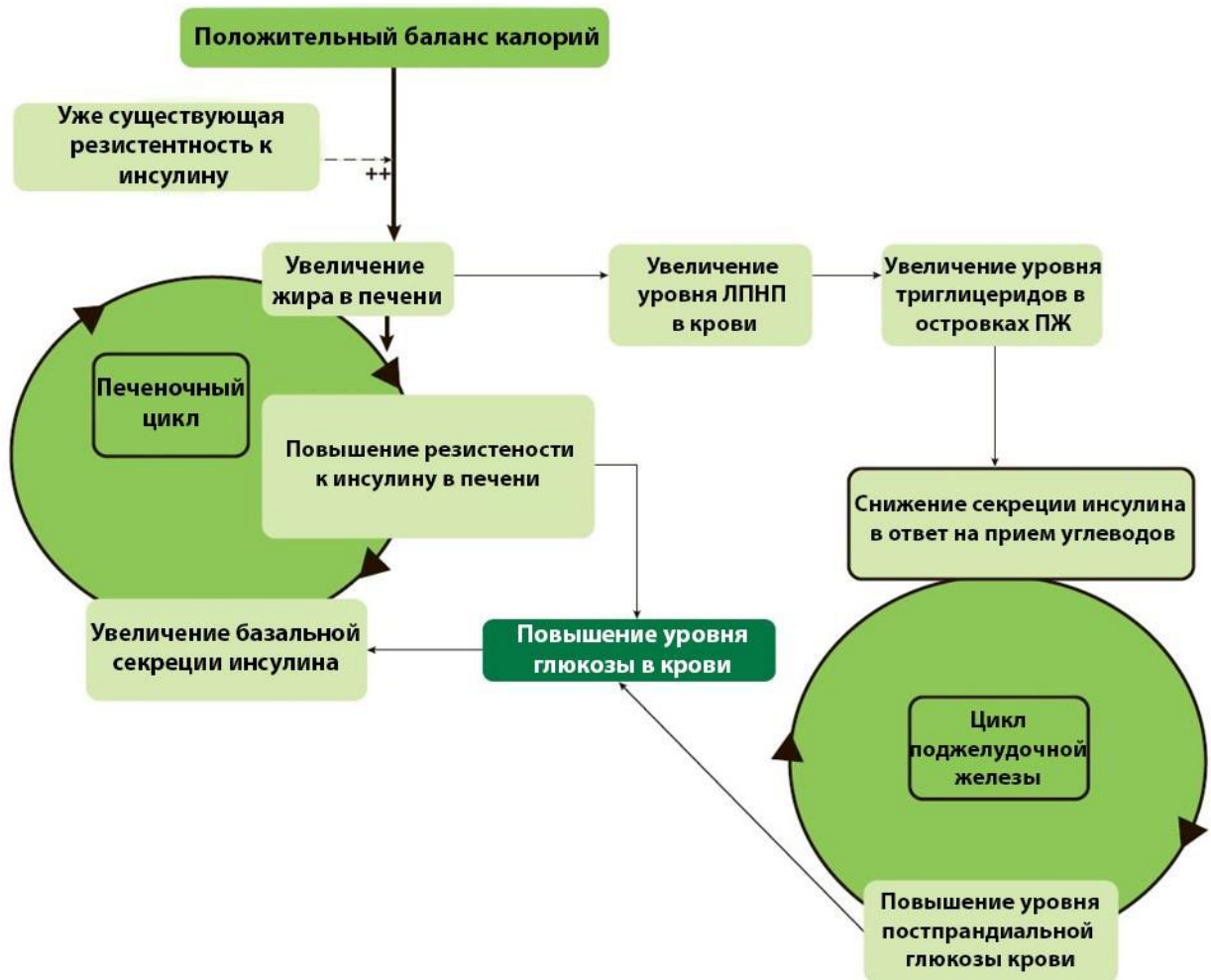


Рисунок 1. Теория двойного порочного круга в развитии сахарного диабета 2 типа.

При длительном преобладании количества поступающих в организм калорий над их ежедневным расходом, избыток углеводов подвергается липогенезу, что способствует накоплению жира в печени. Поскольку инсулин стимулирует липогенез, люди с ИР (детерминированной генетическими факторами или образом жизни) накапливают жир в печени быстрее в связи с повышенной концентрацией инсулина в крови. Накопление жира в печени в свою очередь вызывает относительную

резистентность к подавлению глюконеогенеза в печени инсулином. В течение многих лет умеренное повышение уровня глюкозы в крови будет вызывать постоянное повышение секреции инсулина в качестве гомеостатического ответа. В свою очередь гиперинсулинемия ещё больше увеличит накопление жира в печени. Тем самым, создается порочный круг гиперинсулинемии и неадекватного подавления выработки глюкозы в печени. Избыточное накопление жира в печени приводит к увеличению поступления в кровь липопротеинов очень низкой плотности и доставки жира во все ткани, включая островка Лангерганса. Чрезмерное накопление жиров в поджелудочной железе нарушает секрецию инсулина в ответ на прием пищи, что ведёт к ещё большему повышению глюкозы крови. В конечном итоге патологическое действие жирных кислот и глюкозы на островки Лангерганса достигает порогового значения, что приводит к клиническому началу СД [94].

Все эти изменения могут быть обратимы при значимом снижении веса, что было показано в ряде исследований.

Сегодня есть несколько возможностей достичь снижение массы тела:

- 1) изменение образа жизни (коррекция питания и физических нагрузок);
- 2) медикаментозная коррекция веса;
- 3) хирургическая коррекция веса.

1.4. Изменение образа жизни

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 года коррекция питания и регулярные физические нагрузки являются неотъемлемой частью плана терапии СД 2 типа [118].

1.4.1. Эффективность диетотерапии

Снижение уровня гликированного гемоглобина при соблюдении принципов рационального питания может быть таким же или даже больше,

чем при медикаментозной сахароснижающей терапии и доходить до 2% у пациентов с СД 2 типа [33]. Постоянное соблюдение диетических рекомендаций позволяет успешно удерживать гликемию в целевых значениях [33].

Экономическая эффективность изменения образа жизни и соблюдения правил рационального питания для предотвращения диабета и управления заболеванием также подтверждена в ряде исследований [13, 23].

Основные цели диетотерапии представлены в табл. 2

Таблица 2. Основные принципы и цели диетотерапии.

<p>Поддержание структуры питания, обеспечивающей высокую питательную ценность, соответствующий размер порций и улучшение состояния здоровья, в частности:</p> <ul style="list-style-type: none"> -достижение целевых уровней гликированного гемоглобина, артериального давления, липидного спектра (цели лечения указаны в Алгоритмах специализированной помощи для пациентов с сахарным диабетом [118]) -достижение и поддержание заданной массы тела -предотвращение развития и прогрессирования осложнений сахарного диабета
<p>Удовлетворение индивидуальных потребностей, основанных на культурных, религиозных предпочтениях, социальном статусе, состоянии здоровья, др.</p>
<p>Поддержание удовольствия от приемов пищи, только научно-обоснованное ограничение рациона.</p>
<p>Обеспечение пациента с сахарным диабетом знаниями и инструментами ежедневного планирования приемов пищи.</p>

У пациентов с избыточным весом и СД 2 типа назначение диетических схем, предусматривающих энергетический дефицит и одновременно

адаптированных к индивидуальным предпочтениям пациента, может помочь в достижении отдаленных целей лечения СД 2 типа.

Предел снижения массы тела для достижения максимальной клинической пользы не описан. В национальных рекомендациях по лечению морбидного ожирения указано, что целью консервативного лечения является снижение массы тела на 5-10%, что позволяет снизить риски, ассоциированные с ожирением [117]. Однако потеря веса $\geq 15\%$ связана с ещё лучшими исходами при СД 2 типа [54, 108].

1.4.2. Выбор диетической схемы для пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Для снижения массы тела возможность поддержания плана питания, предусматривающего создание энергетического дефицита, независимо от состава макроэлементов или режима питания имеет решающее значение [22, 68, 95]. Исследования, в которых были изучены различные диетические схемы для снижения веса с использованием широкого спектра макронутриентных комбинаций у пациентов с СД 2 типа, показали противоречивые результаты в отношении влияния на уровень гликированного гемоглобина, липидный спектр и артериальное давление [12, 18, 24, 52, 61, 75]. В связи с этим идентифицировать единый план питания, который можно было бы рекомендовать всем пациентам с СД 2 типа в настоящее время нельзя. В каждом отдельном случае требуется персонализированный подход, учитывающий все особенности пациента [115]. Индивидуальные диетические схемы должны обеспечивать снижение калорийности пищи (например, изменение размера порций, использование пищевых заменителей, изменение пищевого поведения, др.) учитывая принимаемую медикаментозную терапию для минимизации побочных эффектов, таких как гипогликемии и гипотония.

Все мероприятия, направленные на снижения веса, могут быть проведены как в амбулаторных и стационарных условиях, так и с помощью

телемедицинских технологий [37, 100]. Одна из главных же составляющих успешного достижения цели по снижению массы тела является интенсивность вмешательства и степень индивидуальной вовлеченности пациента в программу.

Исследователями рассмотрены и более «агрессивные» принципы диетотерапии, которые, во всяком случае в настоящий момент, не следует рассматривать для назначения в рамках общепринятых принципов рационального питания. Несмотря на это, данные методы показывают достаточно успешные результаты в терапии СД 2 типа, в том числе и в достижении ремиссии.

1.4.3. Возможности достижения ремиссии СД 2 типа с помощью низкокалорийных диет

Уже в 1976 году Bistrian с соавт. было проведено исследование, показывающее возможность отмены инсулинотерапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа, получающих низкокалорийную (350-700 ккал в день) белковую диету [6]. Среднее время отмены экзогенного инсулина составило 6,5 дней, а самое длительное 19 дней. В работе 1988 года Bauman с соавт. низкокалорийная диета (900 ккал в день), включающая 115 г белка, привела к значительному улучшению гликемического контроля, что объяснялось авторами улучшением чувствительности тканей к инсулину [5]. Более того, в исследовании 1984 года показано, что низкокалорийная диета может быть сопоставима с шунтированием желудка в снижении веса, нормализации гликемии и HbA_{1c} в краткосрочной перспективе [43]. Конечно, стоит отметить, что в 80-е годы техника выполнения бариатрических операций и их исходы отличались от современных.

Проблемой таких диет являются трудности в удержании достигнутого результата. Ряд исследований сообщают о сходной ранней нормализации гликемии при отмене сахароснижающей терапии, однако данные улучшения не являются длительными [42, 77, 91]. В исследовании Wing RR и соавт.

было показано преимущество сверхнизкокалорийной диеты (СНД, 400-500 ккал в день в течение двух 12-недельных курсов за год) по сравнению со сбалансированной низкокалорийной диетой (1000 ккал в день в течение 50 недель) в снижении веса (14,2 кг vs 10,5 кг соответственно) и длительности отмены сахароснижающей терапии при сопоставимости эффекта снижения HbA_{1c} . Однако после отмены диетотерапии в течение года в обеих группах наблюдался рецидив набора веса и СД 2 типа [107]. Другой серьезной проблемой данного типа вмешательств является возможный дефицит микронутриентов, в связи с чем необходим постоянный мониторинг нутритивного статуса с восполнением недостающих элементов [21, 35].

Хотя вышеописанные исследования не оценивали ремиссию СД 2 типа или частоту рецидивов как таковых, они продемонстрировали эффективность ограничения калорий в достижении потери веса и улучшении контроля гликемии, которые являются фундаментом достижения ремиссии СД 2 типа.

Пилотное исследование 2011 года, проведенное Taylor и соавт. показало, что СНД в 600 ккал/день в течение 8 недель не только приводила к снижению веса на 15 кг, нормализации гликемии, гликированного гемоглобина, печеночной ИР в течение недели, но к снижению накопления триглицеридов в печени и поджелудочной железе и нормализации функции бета-клеток [41]. Через 12 недель после прекращения вмешательства многие эффекты сохранились, но у почти четверти пациентов СД вернулся, при этом среднее увеличение веса составило 20% [41]. Эта же группа авторов в 2016 году опубликовала более масштабное и длительное исследование, которое включало СНД (624-700 ккал/день) с последующей шестимесячной программой по поддержанию веса. Основным результатом исследования стало понимание возможности сохранения ремиссии в течение относительно длительного времени после окончания диеты – 40% пациентов, которые достигли ремиссии диабета во время СНД (<7 ммоль/л натощак, как определили авторы), сохранили данный результат и через 6 месяцев [92].

Огромное внимание мирового сообщества привлекло исследование Look AHEAD (Action for HEAlth in Diabetes) [38]. Исследование инициировано Национальными институтами здоровья США и проводилось в течение 11 лет в 16 научных центрах. В исследование были включены 5145 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м². Возраст пациентов варьировался от 45 до 76 лет, длительность СД 2 типа от 3 месяцев до 7 лет. Критериями исключения являлись высокие уровни HbA_{1c} ($>11\%$), артериального давления (>160 мм рт.ст. систолическое или >100 мм рт.ст. диастолическое) или триглицеридов (>33 ммоль/л). Участники были разделены на 2 группы по интенсивности изменения образа жизни: в первой группе (интенсивное вмешательство) с пациентами работала команда из диетолога, психолога, фитнес-тренера и других специалистов; во второй группе осуществлялось стандартное обучение контролю заболевания. Через 1 год в группе интенсивного вмешательства наблюдалось выраженное снижение массы тела (на 8,6%), что было сопряжено с достаточно высокой частотой ремиссии (11,5%). Однако в течение последующих 3-х лет наблюдения у пациентов наблюдался постепенный набор массы тела (по сравнению с первым годом масса увеличилась на 3,9%), при этом в ремиссии осталось лишь 7,3% пациентов (рис. 2). Это говорит о том, что возвращение массы тела приводит и к возвращению симптомов СД.

В контрольной группе снижение массы тела и распространенность ремиссии СД 2 типа остались неизменными на протяжении всего исследования (0,7% и 2,0% соответственно).

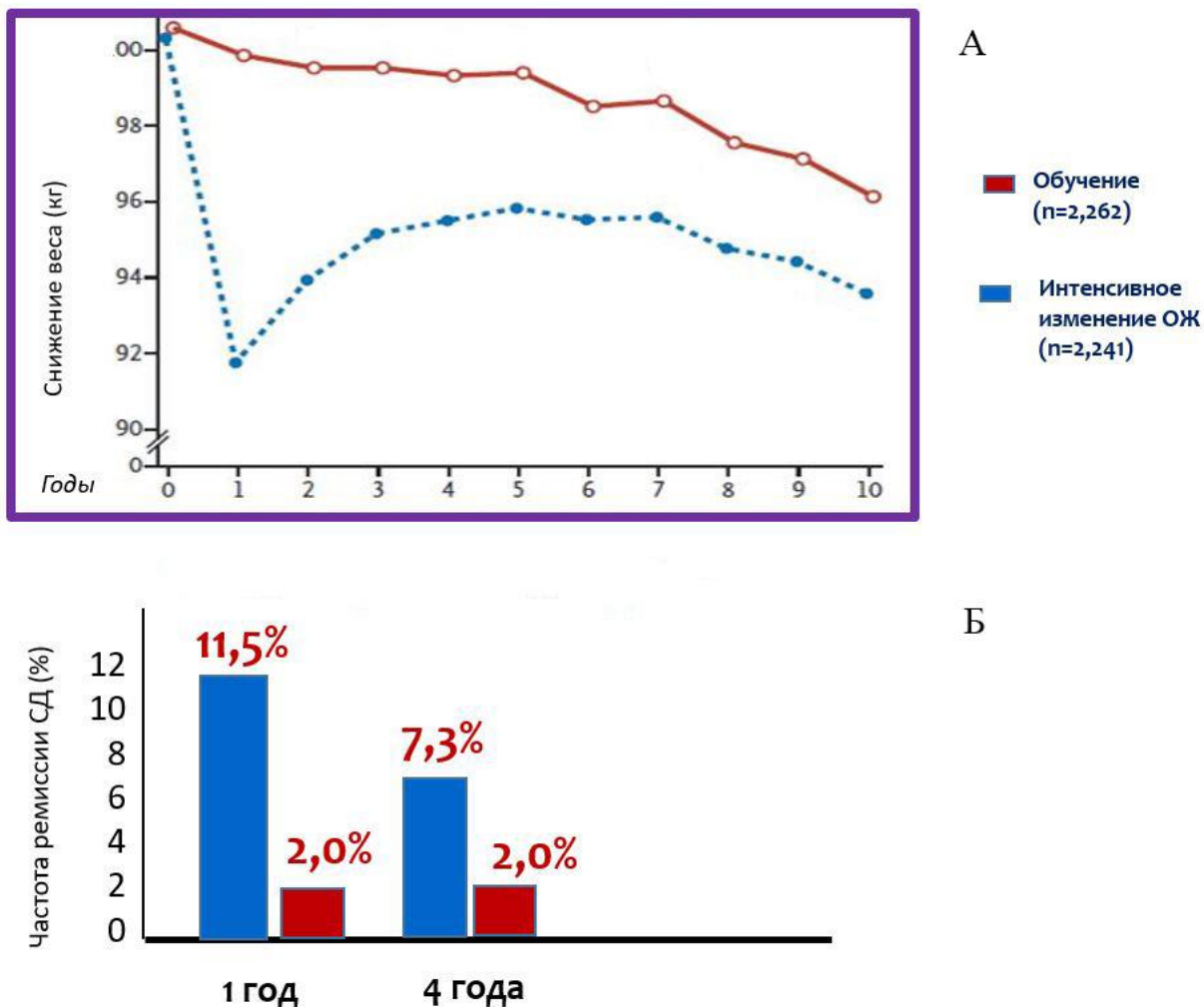


Рисунок 2. Динамика снижения массы тела (А) и частота достижения ремиссии СД 2 типа (Б) у пациентов в исследовании Look AHEAD. ОЖ – образ жизни, СД – сахарный диабет. Адаптировано по [38].

Были выделены следующие прогностические факторы достижения ремиссии СД 2 типа:

- значимая потеря веса в первый год;
- короткий анамнез СД 2 типа;
- отсутствие инсулинотерапии в анамнезе;
- низкий исходный уровень HbA_{1c}.

Не менее значимым для понимания возможности достижения ремиссии СД 2 типа стало исследование DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial). В исследование было включено 306 относительно здоровых пациентов с СД 2

типа (пациенты, принимающие инсулин или с длительностью диабета более 6 лет были исключены из исследования), которые были рандомизированы на группы стандартной антидиабетической терапии и интервенции с применением низкокалорийной диеты (825-853 ккал/день) в течение 3-5 месяцев и дальнейшей длительной программой по поддержанию веса [54]. Через год проспективного наблюдения 46% пациентов группы вмешательства соответствовало критериям ремиссии СД 2 типа (гликированный гемоглобин менее 6,5% без медикаментозного вмешательства) [54], через 2 года данным критериям соответствовало 36% пациентов [55] (рис. 3). Исследование было продлено дополнительно на 3 года для оценки возможности длительного поддержания ремиссии СД 2 типа.

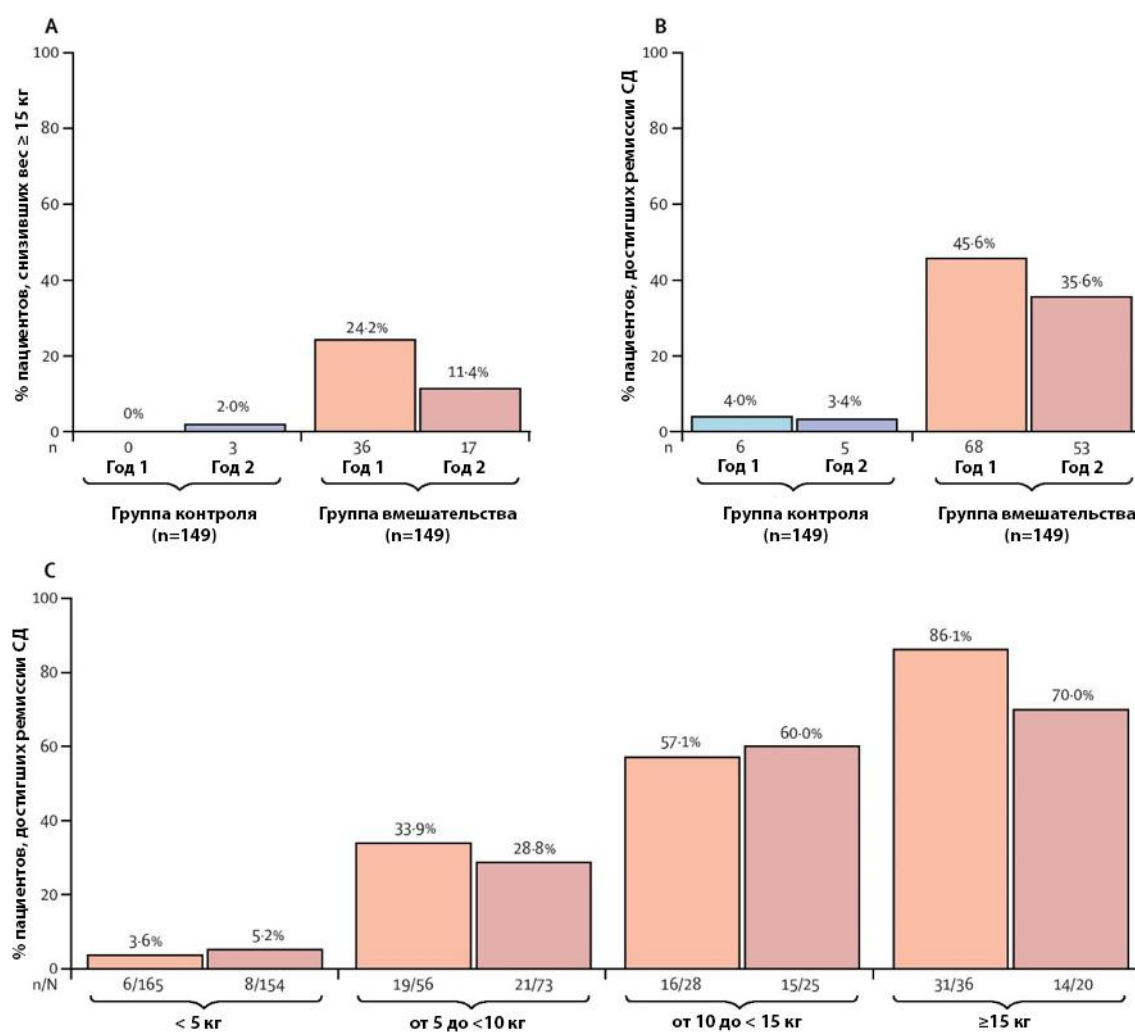


Рисунок 3. Динамика веса и достижения ремиссии сахарного диабета 2

типа в исследовании DiRECT. *A – Процент пациентов, достигших снижения веса более 15 кг в течение первого и второго года исследования. B – Процент пациентов, достигших ремиссии сахарного диабета 2 типа в течение первого и второго года исследования (гликированный гемоглобин <6.5% в отсутствие сахароснижающей терапии. C- Процент пациентов, достигнувших ремиссии сахарного диабета 2 типа в зависимости от снижения веса (обе рандомизированные группы объединены).* Адаптировано по [55].

В 2019 году завершилось российское исследование «Жизнь легка», ставившее целью оценку влияния программы интенсивной модификации образа жизни на снижение и поддержание массы тела у пациентов с СД 2 типа в течение 1 года [121]. Программа не предусматривала СНД, однако для пациентов были даны рекомендации по ограничению калорийности дневного рациона до 1200 ккал в день для женщин и 1500 ккал в день для мужчин. Кроме того, основными структурными компонентами программы по интенсивной модификации образа жизни для группы вмешательства являлись дозированная индивидуально подобранная программа физических упражнений, когнитивно-поведенческое воздействие, комплексное обучение управлению заболеванием.

Были достигнуты значимые результаты в снижении массы тела (-5,6 кг) и гликированного гемоглобина (-0,79%), при этом 8% пациентов в конце исследования не получали сахароснижающую терапию и достигли гликированного гемоглобина <6,5%. Вероятно, меньший процент достижения ремиссии СД 2 типа даже при условии комплексного влияния на различные аспекты образа жизни пациента связан с более щадящими диетическими назначениями по сравнению с вышеприведенными исследованиями.

Таким образом низкокалорийная диета является эффективным инструментом в достижении ремиссии СД 2 типа, однако его эффективность в основном продемонстрирована у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания. К сожалению, длительность такой ремиссии не продолжительна, в связи с чем крайне важно, чтобы

последующие исследования были направлены на оценку возможности длительного удержания результата.

1.5. Медикаментозная коррекция веса

При неэффективности немедикаментозных методов снижения веса возможно применение фармакотерапии. В Российской Федерации для лечения ожирения зарегистрированы 3 препарата: сибутрамин 10 и 15 мг, орлистат 120 мг, лираглутид 3 мг.

В проведённых исследованиях [69, 103] показано, что и сибутрамин, и орлистат улучшили контроль гликемии (что коррелировало со снижением массы тела). Лираглутид в дозе 3 мг также улучшает течение СД 2 типа (однако стоит обратить внимание, что препарат в дозе 3 мг зарегистрирован именно для лечения ожирения). Более того, получены данные, что лираглутид 3 мг может быть использован в качестве профилактики СД 2 типа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [62], что открывает дополнительные возможности в использовании препарата.

Терапия арГПП-1, в частности, лираглутидом, связана с индуцированной секрецией инсулина, ингибированием секреции глюкагона, значимой потерей веса, в результате чего эффективно снижается гипергликемия у пациентов с СД 2 типа. Дискуссионным вопросом остается влияние арГПП-1 на ИР – в большинстве исследований доказано положительное влияние лираглутида на ИР [46, 114], в некоторых же работах улучшения ИР на фоне приема лираглутида не показано [105].

Данные литературы говорят о том, что достижение ремиссии СД 2 типа при применении лираглутида возможно. В ретроспективном исследовании с включением 71 пациента с впервые выявленным СД 2 типа, которым была назначена комбинация лираглутида и метформина, у 74% пациентов в течение 6-8 месяцев удалось отменить всю сахароснижающую терапию. При этом гликированный гемоглобин снизился с 8,27 до 5,96%, ИМТ с 30,5 до 29,0 кг/м² [50]. Однако неясным остается вопрос – наступление ремиссии СД

2 типа становится возможным только в связи со снижением массы тела, либо же дополнительным фактором являются и другие инкретиновые эффекты данной группы препаратов.

1.6. Хирургическая коррекция веса

Раздел хирургии, занимающийся лечением ожирения, называется бариатрической хирургией. В настоящее время мы понимаем бариатрическую хирургию в более широком смысле – как хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию метаболизма. В связи с этим у данного раздела хирургии появилось другое название – метаболическая хирургия.

Существует 3 вида бариатрических операций:

- Рестриктивные операции, цель которых состоит в уменьшении объема желудка (бандажирование желудка, продольная резекция желудка (ПРЖ));
- Мальабсорбтивные операции, суть которых состоит в снижении всасывания питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В настоящее время в чистом виде почти не применяются в связи с высокой частотой осложнений;
- Комбинированные операции, при использовании которых сочетаются оба принципа – рестрикция и мальабсорбция (гастрошунтирование (ГШ), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ)).

Не вызывает сомнений, что бариатрические операции в той или иной степени вызывают значительные метаболические улучшения и потеря массы тела является одним из важнейших факторов, влияющих на улучшение гомеостаза глюкозы. Однако на сегодняшний день вопрос заключается в дополнительном вкладе независимых от потери веса эффектов, воздействующих на гомеостаз глюкозы. К идее о наличии таких эффектов мы приходим, наблюдая за пациентом в раннем послеоперационном периоде, когда через несколько дней независимо от потери веса происходит

значительное улучшение течения СД 2 типа. Так, у многих пациентов, перенесших бариатрические операции, значительное улучшение течения СД 2 типа наблюдается уже в первые дни послеоперационного периода, т.е. не зависит от потери веса.

Достижение ремиссии СД 2 типа после бариатрической операции варьируется от 30% до 98% [34, 119] и зависит от типа операции, продолжительности заболевания и критериев, используемых для определения ремиссии. Как правило, частота ремиссии является наибольшей при операциях, сочетающих в себе рестриктивный и мальабсорбтивный компоненты. Высокая эффективность бариатрической хирургии в улучшении течения СД 2 типа или достижении его ремиссии позволила внести этот метод лечения в международные и национальные рекомендации о терапии СД 2 типа [78, 116].

Для дальнейшего раскрытия механизмов, приводящих к ремиссии СД 2 типа, необходимо понимание сути анатомических изменений, происходящих при комбинированных бариатрических операциях. При ГШ ЖКТ реконструируют таким образом, что из акта пищеварения «выключается» бо́льшая часть желудка (в том числе его дно) и 12-перстная кишка. При БПШ также происходит резекция и уменьшение объема желудка, после чего оставшаяся часть желудка соединяется с проксимальными отделами подвздошной кишки. При этом пути продвижения пищеварительных соков и пищи разъединяются: желчь и секрет поджелудочной железы отводятся по билиопанкреатической петле, пища из желудка отводится по алиментарной петле сразу в дистальный отдел подвздошной кишки. Таким образом нормальный процесс пищеварения начинается только в конечных отделах тонкой кишки, когда соединяются билиопанкреатическая и алиментарная петли (рис 4).

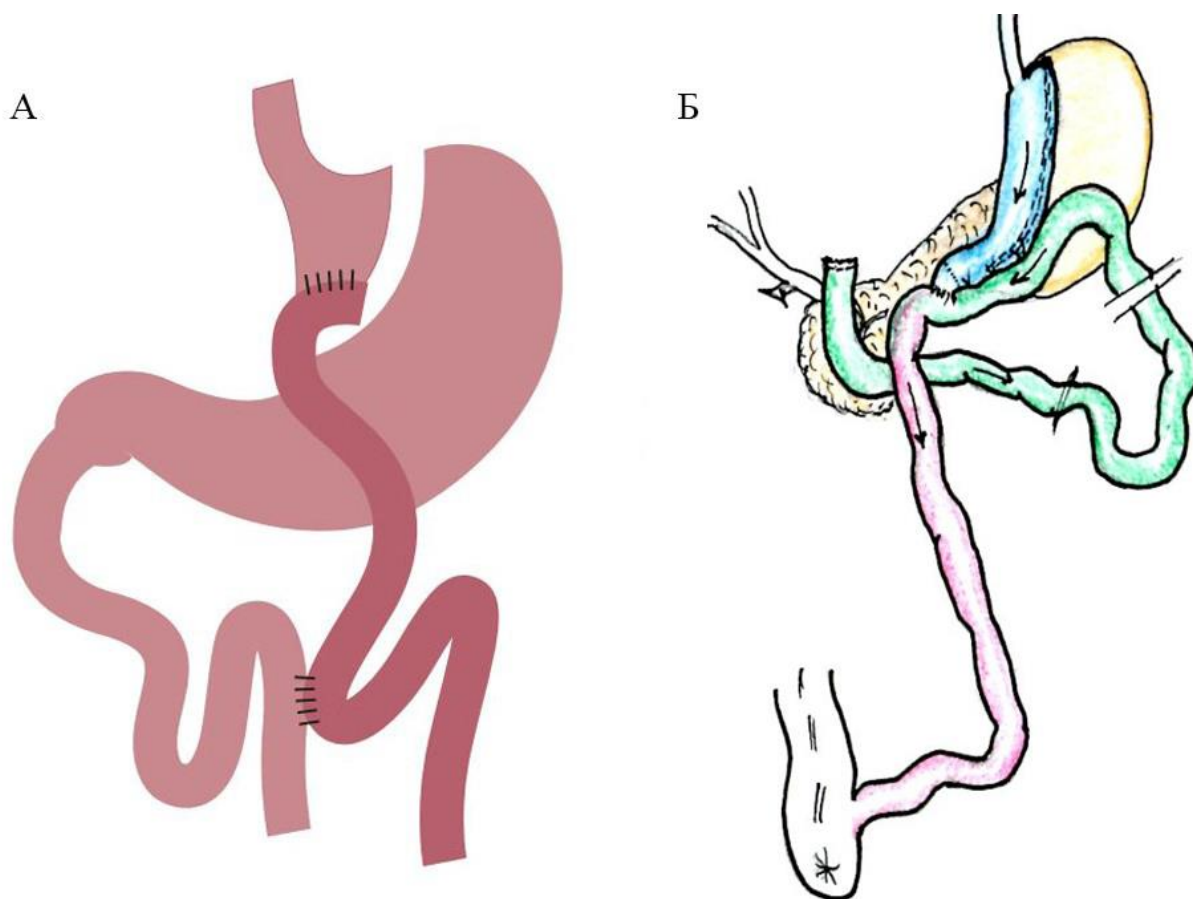


Рисунок 4. Схематическое изображение гастрошунтирования по Ру (А) и билиопанкреатического шунтирования в модификации SADI-S (Б). Адаптировано по [4, 113].

1.6.1. Механизмы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрических операций

1.6.1.1. Эффекты снижения калорийности

Ограничение калорийности, происходящее немедленно после операции по поводу ожирения, также может объяснить быстрое и устойчивое улучшение метаболизма глюкозы у пациентов с СД 2 типа. После БПШ средняя калорийность пищи составляет 105 ккал/день в первый послеоперационный день и увеличивается до 475 ккал/день через 4 дня [81]. В среднем в течение первой недели после операции потребление калорий ограничивается до 500 ккал/день [45].

Существуют работы, где напрямую сравниваются эффекты от СГКД и бариатрических операций. В исследовании С. Jackness пациенты с СД 2 типа, которые путем ограничения калорийности добиваются снижения веса эквивалентного по сравнению с желудочным шунтированием, демонстрируют аналогичные изменения в гомеостазе глюкозы, ИР, секреции инсулина [45]. Это согласуется с другими исследованиями, где также сравнивали эффекты ограничение калорийности (от нескольких дней до 3 недель) и желудочного шунтирования [32, 60].

В целом данные исследования показывают, что диетические ограничения являются крайне важным фактором в раннем послеоперационном улучшении метаболических показателей. Однако очевидно, что в долгосрочном периоде ограничение калорийности рациона почти неприменимо.

1.6.1.2. Изменение секреции гормонов гастроинтестинальной зоны (инкретинов)

Инкретиновый эффект – хорошо известное явление, при котором пероральная нагрузка глюкозой вызывает больший инсулиновый ответ, чем введение эквивалентного количества глюкозы внутривенно. Этот эффект вызывается секрецией гормонов кишечника, названными инкретинами. Инкретиновый эффект составляет до 50-70% постпрандиальной секреции инсулина. Известно, что у пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект в ответ на пероральную нагрузку глюкозой снижен [1]. К гормонам ЖКТ, влияющим на секрецию инсулина, относят глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), грелин, пептид YY, холецистокинин, оксинтомодулин и ряд других пептидов.

Глюкагоноподобный пептид-1

Изменение анатомии ЖКТ при проведении желудочного шунтирования и БПШ приводит к значительным изменениям в секреции инсулина [9, 30, 73]. Обе операции связаны с более быстрым и выраженным подъемом

уровня инсулина в плазме крови через 10-45 минут после приема пищи [8]. Показано, что улучшение гомеостаза глюкозы, которое происходит после операций ещё до значимого снижения массы тела, связано со значительным увеличением секреции ГПП-1 после приема пищи [66, 86, 96]. ГПП-1 секретируется вместе с пептидом YY в дистальной части тонкой кишки L-клетками после их стимуляции питательными веществами (в большей степени углеводами и жирами). Более выраженную постпрандиальную секрецию ГПП-1 после проведения мальабсорбтивных вмешательств может объяснить ускоренный транзит питательных веществ в дистальные отделы пищеварительного тракта [65]. Более того, вероятно, некоторые анатомические изменения происходят уже после проведения бариатрической операции. В исследовании Mumphrey MB с соавт. показано, что после проведения ГШ у крыс через 10-11 месяцев увеличивается общее количество энтероэндокринных клеток. Это было связано с гиперплазией и гипертрофией слизистой оболочки кишечника, подвергающейся воздействию питательных веществ [71]. Однако это не может до конца объяснить резкое увеличение секреции ГПП-1 в первые дни после бариатрических операций, когда пероральный прием пищи ограничен.

Интересно, что улучшение функции бета-клеток после ГШ наблюдается только при пероральной стимуляции глюкозой. Действительно, в исследовании R. Dutia с соавт. показано, что спустя 3 года после ГШ несмотря на полную клиническую ремиссию СД 2 типа и нормализацию функции β -клеток, оцениваемую при пероральных тестах, в случае внутривенного введения глюкозы ответ β -клеток остается сравнимым с дооперационным периодом [28].

Грелин

Грелин – гормон, повышающий аппетит - секретируется энтероэндокринными клетками, располагающимися в основном в дне желудка и в двенадцатиперстной кишке. Максимальная концентрация грелина в плазме достигается во время голодания, в то время как после

приема пищи его концентрация падает. Грелин является единственным пептидом гастродуоденоинтестинальной зоны, экзогенное введение которого людям связано с повышенным потреблением пищи [110]. Помимо повышения аппетита действие грелина связано с ускоренным накоплением белого жира, ускорением опорожнения желудка, ингибированием секреции инсулина. Изменение анатомии гастроинтестинальной зоны при БПШ (а именно удаление дна желудка) приводит к резкому снижению содержания грелина в плазме крови, с чем связано уменьшение его диабетогенных воздействий [29]. Противоположные действия грелина (продиабетогенное) и ГПП-1 (антидиабетогенное) изображены на рисунке 5.

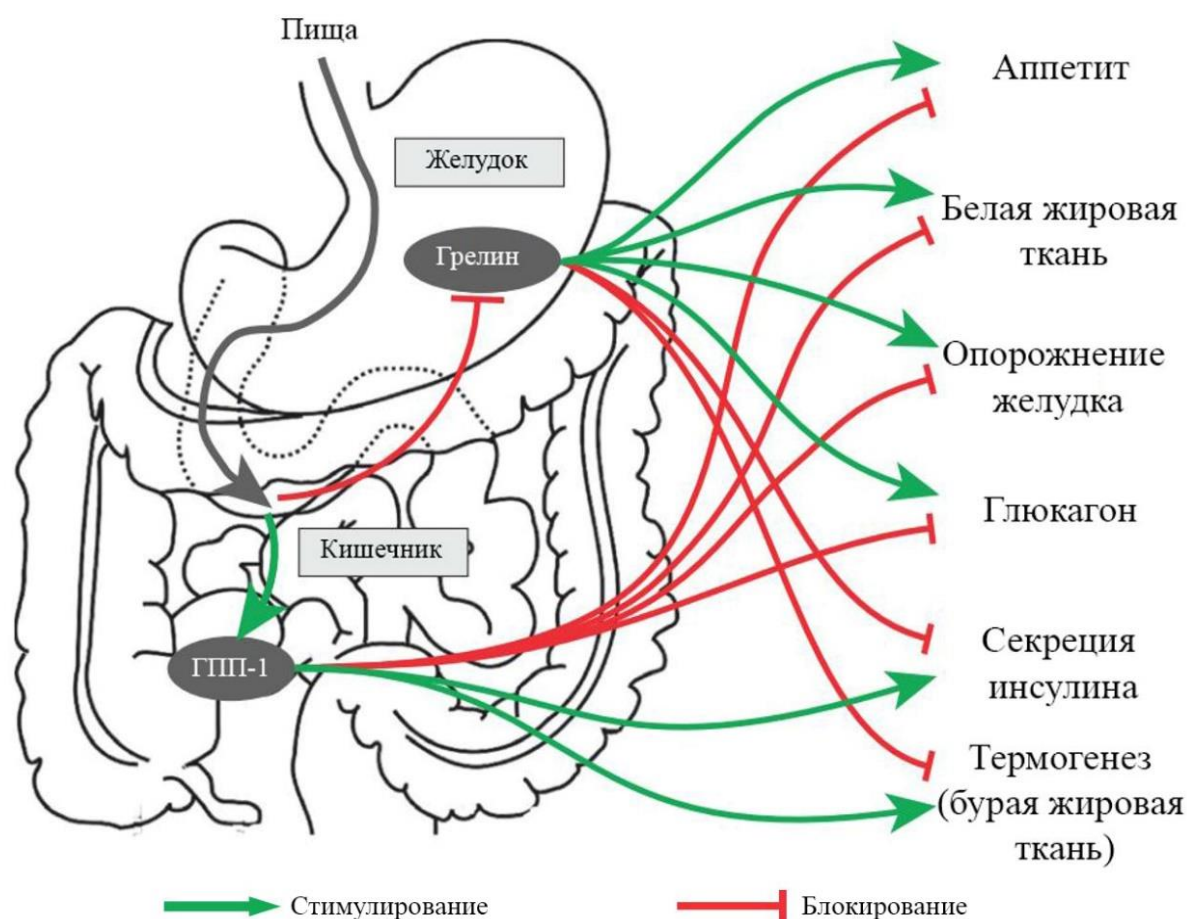


Рисунок 5. Продиабетогенное действие грелина и антидиабетогенное действие ГПП-1. Адаптировано по [29].

Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид

В отличие от ГПП-1, при исследовании секреции глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП) после бариатрических операций были получены противоречивые результаты. В ряде исследований показано повышение постпрандиального уровня ГИП [10, 51]. В других же работах постпрандиальный уровень ГИП снижался [31, 85, 87], либо оставался неизменным [48, 66, 102]. В связи с чем маловероятно, что ГИП играет большую роль в изменениях метаболизма глюкозы после бариатрических операций.

Глицентин

Глицентин относится к пептидам – производным проглюкагона и вырабатывается преимущественно в L-клетках [39].

Опубликованные к настоящему времени работы подтвердили стимулирующий эффект приема глюкозы на секрецию глицентина, о чем свидетельствует более высокая концентрация глицентина в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста [64, 72].

В работе Raffort J и соавт. показано, что у пациентов с ожирением концентрация глицентина натощак ниже по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ [84].

Кроме того, в ряде исследований уровень глицентина был проанализирован после проведения бариатрических операций. Так, через 6 и 12 месяцев после ГШ и ПРЖ наблюдалось значимое повышение уровня глицентина [83]. При этом в группе ГШ повышение глицентина было более значимо.

Однако к настоящему моменту не вполне ясно, влияет ли глицентин на метаболизм глюкозы самостоятельно, либо же изменения концентрации глицентина следуют за метаболическими перестройками.

Оксинтомодулин

Оксинтомодулин – пептид, состоящий из 39 аминокислот и секретирующийся вместе с ГПП-1 и пептидом YY L-клетками кишечника в

ответ на приём пищи. Оксинтомодулин является агонистом рецепторов ГПП-1, однако обладает гораздо меньшей (примерно в 50 раз) аффинностью по сравнению с ГПП-1. Оксинтомодулин является перспективным препаратом для лечения веса – подкожное введение оксинтомодулина в течение 4 недель способствовало снижению веса у пациентов и, вероятно, было связано с увеличением расхода энергии и уменьшением потребления пищи без влияния на вкусовые ощущения [111, 112].

В исследовании Laferrere с соавт. [53] концентрация оксинтомодулина в крови при проведении перорального глюкозотолерантного теста выросла в 2 раза после проведения ГШ. Изменения концентрации оксинтомодулина коррелировали с изменениями секреции ГПП-1 и пептида YY, в связи с чем вычленение эффекта именно оксинтомодулина представляется довольно трудной задачей.

В недавней работе Nielsen и соавт. [74] было показано, что увеличение AUC оксинтомодулина в течение 6 месяцев после БО является независимым фактором снижения массы тела через полтора года после проведения оперативного вмешательства.

К сожалению, исследований влияния БО на концентрацию оксинтомодулина крайне мало, однако ни одна из работ не показала противоречивых данных – секреция оксинтомодулина после БО усиливается, что, вероятно, является дополнительным фактором нормализации углеводного обмена через инкретино-зависимые механизмы.

Другие гормоны гастроинтестинальной зоны

После проведения бариатрических операций также происходят изменения в концентрации в плазме гастроинтестинальных гормонов, оказывающих влияние на транзит пищи в желудочно-кишечном тракте, аппетит, чувство насыщения: пептид YY, холецистокинин, глюкагоноподобный пептид-2. Однако убедительных данных за существенное влияние на течение СД 2 типа после проведения бариатрических операций получено не было [79].

1.6.1.3. Снижение уровня воспаления

Хроническое воспаление, спровоцированное ожирением, повышает риск развития метаболических нарушений [85]. На уровни адипокинов, таких как адипонектин и лептин и провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), интрелейкин (ИЛ)-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли оказывает влияние масса жировой ткани [82]. Бариатрические операции ведут к значительному снижению массы жировой ткани и последующему изменению уровня системного воспаления [44]. При этом не всегда результаты абсолютно очевидны – так, например, в работе Мансо и соавт. после бариатрических операций наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов, таких как СРБ, ИЛ-6, однако же уровень TNF-а не изменился [63].

Что же касается окислительного стресса, в литературе присутствуют противоречивые данные. В работе Catoi с соавт. через 6 месяцев после рукавной гастропластики уровни оксидов азота (NO и NO₂), а также некоторые индексы оксидативного статуса (TOS, TAR, OSI) значимо не изменились [20]. При этом в исследовании Joao Cabrera с соавт. уровни супероксиддисмутазы и малонового диальдегида в плазме снизились у 20 пациентов после проведения ГШ [47].

В 2020 году опубликовано одно из наиболее продолжительных исследований по оценке изменений воспалительного статуса после проведения БО. Через 4 года после оперативного вмешательства у 19 пациентов уровень СРБ, интерлейкина-6, лептина значимо снизились. Кроме того, уровень общего антиоксидантного уровня значимо вырос (на 35%) через 4 года после БО [70].

1.6.1.4. Снижение уровня инсулинорезистентности

Существует достаточно большое количество работ, оценивающих изменения уровня ИР после проведения бариатрических операций по индексу НОМА. Фактически все исследования показывают снижение ИР

согласно данному индексу. При этом важно отметить, что снижение ИР согласно НОМА-IR наблюдается как в раннем постоперационном периоде, так и в более поздних [16].

Несколько иная ситуация с постоперационным изменением уровня ИР по клэмп-тесту.

В исследовании Dunn JP с соавт., где клэмп-тест был проведен 17 пациентам с СД 2 типа и ожирением до и через 1 месяц после ГШ, уровень периферической ИР не изменился [27]. Такие же результаты были получены в исследовании Lima ММО, в котором были включены 6 пациентов с СД 2 типа, 7 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, 6 пациентов без нарушения углеводного обмена. М-индекс значимо не изменился ни в одной из групп в течение 1 месяца после операции [59]. Иные результаты получены в исследованиях Severino A [89] и Salinari S [88], где в уровень ИР по клэмп-тесту через месяц после проведения операции немного, но значимо увеличивается. Однако в данных исследованиях также было включено достаточно мало пациентов – 10 и 7 пациентов с СД 2 типа и ожирением соответственно.

Клэмп-исследования являются трудозатратными как для исследователя, так и для пациентов, поэтому не распространены в исследованиях и практически не используются в практической медицине. Однако именно они могут достоверно показать изменение ИР после операций, обозначив вклад ИР в наступлении ремиссии СД 2 типа в раннем и отсроченном периодах после вмешательств. В связи с этим, необходимо расширение и укрупнение исследований, включающих и проведение клэмп-тестов.

1.6.2. Возможные предикторы достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа

В нескольких исследованиях изучались результаты метаболической хирургии у пациентов с СД 2 типа для выявления прогностических факторов ремиссии СД после БО.

Несколько факторов являлись общими и не зависели от вида операций – ИМТ, меньшая длительность СД, лучший гликемический контроль перед операцией.

В целом предикторы ремиссии СД 2 типа после БО могут быть классифицированы в 2 подгруппы:

-параметры, отражающие функцию поджелудочной железы: более высокий уровень предоперационного С-пептида, меньшая продолжительность СД 2 типа, более молодой возраст, отсутствие использования инсулина при удовлетворительном гликемическом контроле;

-параметры, отражающие потенциал к большему снижению ИР после операции: больший ИМТ, площадь висцерального жира.

Несколько лет назад были представлены три модели прогнозирования ремиссии СД 2 типа после БО, которые могут быть использованы в клинической практике: DiaRem, ABSD, IMS.

1.6.2.1. Шкала DiaRem

Шкала DiaRem была предложена Still и соавт. на основе ретроспективного обзора 690 пациентов с СД 2 типа, которым было проведено ГШ [93]. Полной или частичной ремиссии достигли 63% пациентов. Для разработки прогностической модели было использовано 259 переменных. Было обнаружено, что пациенты, которые получали инсулинотерапию, в 7,25 раза реже достигали полной или частичной ремиссии после оперативного вмешательства. 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 (таблица 3). Чем выше сумма набранных баллов, тем менее вероятна ремиссия. Данная модель была проверена и подтверждена в нескольких исследованиях.

Таблица 3. Шкала прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрической операции DiaRem.

Переменная	Балл
Возраст, годы	
<40	0
40-49	1
50-59	2
≥60	3
HbA_{1c}, %	
<6.5	0
6.5-6.9	2
7.0-8.9	4
≥9.0	6
Инсулинотерапия	
Нет	0
Да	10
Другая сахароснижающая терапия	
Отсутствие приема сахароснижающих препаратов, усиливающих секрецию инсулина	0
Прием препаратов, усиливающих секрецию инсулина	3
Сумма баллов	Вероятность достижения ремиссии
0-2	87 (83-90)
3-7	66 (61-70)

8-12	32 (24–40)
13-17	16 (12–21)
18-22	5 (0–9)

В 2017 году Aron-Wisnewsky с соавт. [3] была представлена обновленная версия DiaRem – advanced DiaRem (таблица). Изменения коснулись практически всех пунктов, кроме того, дополнительно были включены такие параметры как длительность диабета, а также количество принимаемых сахароснижающих препаратов.

Через год Dicker и соавт. сравнили 2 шкалы в предсказании ремиссии СД 2 типа у пациентов через 5 лет после ГШ и ПРЖ. Исследование показало, что ad-DiaRem лучше прогнозирует ремиссию СД 2 типа у пациентов после ГШ по сравнению с DiaRem и не отличается в прогнозировании ремиссии у пациентов после ПРЖ [26].

1.6.2.2. Шкала ABCD

Шкала ABCD была представлена в 2013 году Lee с соавт [56]. 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 года [57] с меньшими значениями ИМТ (4).

Таблица 4. Шкала прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после проведения бариатрической операции ABCD.

Переменная	Баллы			
	0	1	2	3
Возраст, годы	≥40	<40		
ИМТ, кг/м ²	<27.0	27.0-34.9	35.0-41.9	≥42.0
С-пептид, мг/л	<2.0	2.0–2.9	3.0–4.9	≥5.0
Длительность диабета, годы	>8	4–8	1–3.9	<1

Пациенты с более высоким баллом чаще достигают ремиссии СД 2 типа после операции (Таблица 5).

Таблица 5. Вероятность наступления полной и частичной ремиссии сахарного диабета 2 типа согласно шкале ABCD.

Баллы	Полная ремиссия, %	Частичная ремиссия, %
0	5.9	5.9
1	5.0	20.0
2	26.3	38.6
3	31.9	42.0
4	52.5	67.8
5	55.4	75.0
6	61.7	78.3
7	77.0	92.3
8	85.2	96.3
9	87.1	87.1
10	93.9	93.3

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.

1.6.2.3. Шкала IMS

В 2017 году Aminian с соавт. представили прогностическую модель IMS, целью которой являлось персонализировать выбор операции для достижения лучшего гликемического контроля после БО. Были проанализированы 659 пациентов с СД 2 типа, 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 (чем выше балл, тем «тяжелее» СД), авторы рекомендовали ту или иную операцию (рисунок 6) [2].

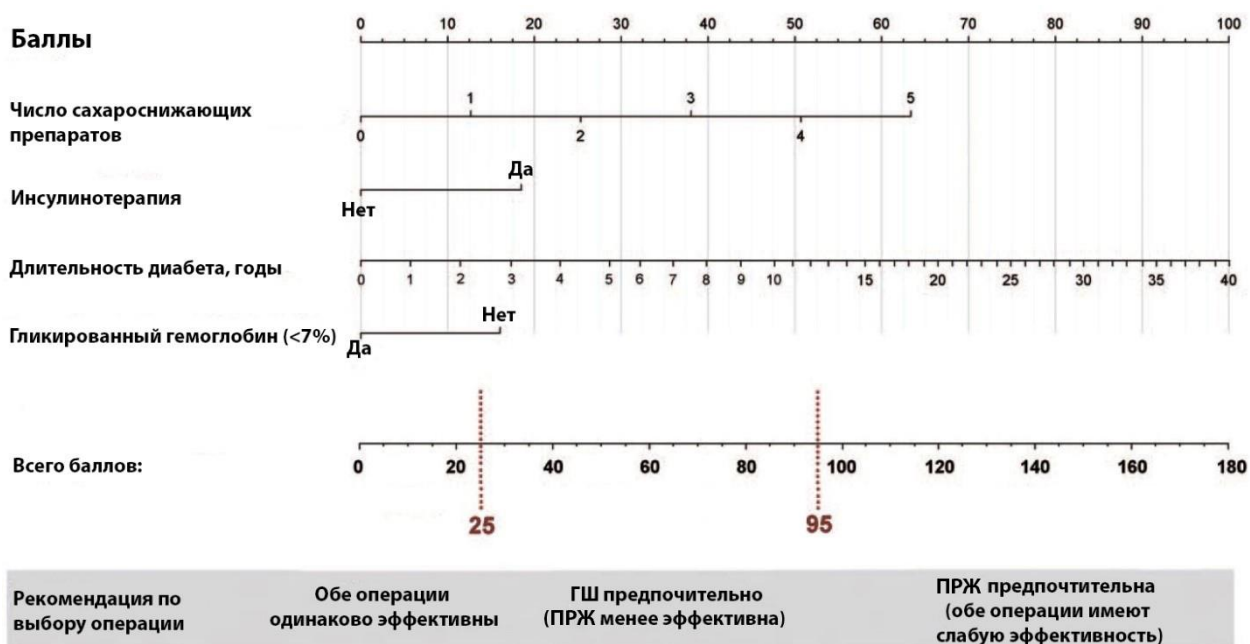


Рисунок 6. Выбор вида бариатрической операции в зависимости от набранных баллов по шкале IMS. ПРЖ – продольная резекция желудка, ГШ – гастрощунтирование. Адаптировано по [2].

К настоящему времени проведено несколько исследований [17, 40, 58], сравнивающих прогностическую мощь трёх шкал, однако общего консенсуса в использовании той или иной модели не достигнуто.

Следует отметить, что фактор выраженности ИР до проведения операции (ни значение НОМА-IR, ни клэмп-теста), не входит ни в одну из моделей предикции ремиссии СД 2 типа, что, по нашему мнению, является упущением.

1.7. Заключение обзора литературы

В настоящем обзоре литературы мы показали, что в большинстве случаев основой достижения критериев ремиссии СД 2 типа является значимое снижение массы тела. Достичь снижения массы тела возможно несколькими путями – с помощью изменения образа жизни, медикаментозной терапии, хирургического лечения.

Изменение образа жизни может привести к клинически значимым результатам, в т.ч. и к ремиссии СД 2 типа. Однако в большинстве случаев

такие изменения требуют слишком больших моральных и физических вложений от человека, в связи с чем необходимого результата добиться либо не удастся, либо продолжительность эффекта достаточно ограничена.

В настоящее время наиболее перспективным методом снижения веса представляется активация инкретиновой системы – медикаментозным, либо хирургическим путями. В терапевтической практике уже появляются препараты арГПП-1, оказывающие прямое действие на рецепторы ГПП-1 и действующие вплоть до одной недели после введения. Высоковероятно, что в недалекой перспективе могут появиться препараты и с более длительным сроком действия. Высокоэффективные методы, применяемые в современной метаболической хирургии, задействуют многие механизмы, воздействующие на метаболические показатели, и, в частности, приводят к усиленной стимуляции секреции гормонов инкретинового ряда уже вскоре после операции. Изучение вопроса, может ли дополнительная экзогенная стимуляция инкретиновых рецепторов приводить к эффектам, сравнимым с постбариатрическим влиянием, легло в основу нашей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Нами проведено одноцентровое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование. На рисунке 7 схематично изображен дизайн работы. В таблицах 4 и 5 указано количество пациентов, прошедших обследования на каждой из контрольных точек исследования. В группе пациентов, которым была проведена бариатрическая операция через 1 месяц после вмешательства 4 пациента не смогли явиться на визит по причине отсутствия в городе, дополнительно 2 пациента не смогли употребить необходимый объем пищи в течение теста со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой; также через 9 месяцев после вмешательства 2 пациента не явились на визит по причине отсутствия в городе (таблица 4).

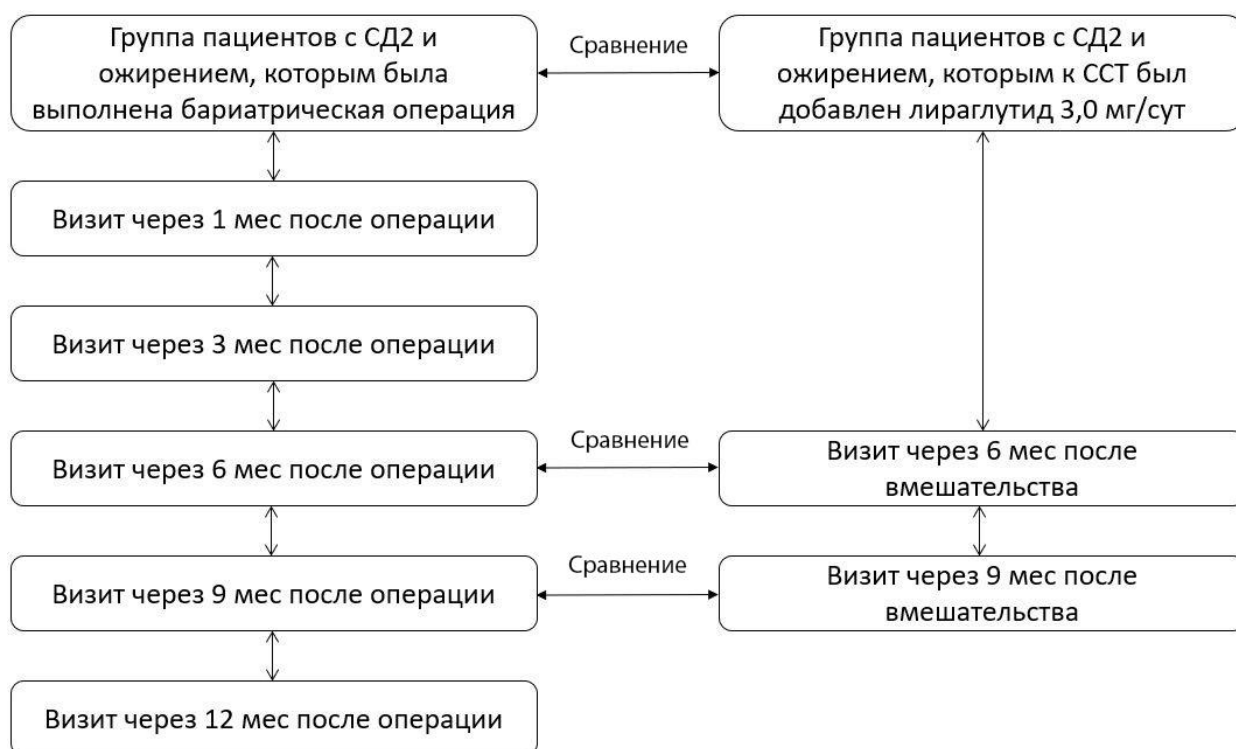


Рисунок 7. Дизайн исследования. СД2 – сахарный диабет 2 типа; ССТ – сахароснижающая терапия; мес – месяцы; сут – сутки.

Таблица 4. Дизайн обследования группы больных с сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся бариатрической хирургии, и количество обследованных больных

Параметр	До операции	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Антропометрия	N=42	N=38	N=42	N=42	N=40	N=42
Клэмп-тест						
НОМА-IR						
ССПН (нулевая точка)		N=36	N=42	N=42	N=40	N=42
ССПН (точка 30 мин и точка 120 мин)						
НвА _{1с}		N=38	N=42	N=42	N=40	N=42
Биоимпедансометрия						

Примечания: НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности; ССПН – тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой; НвА_{1с} – гликированный гемоглобин; мес – месяцы.

Таблица 5. Дизайн обследования группы больных с сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию лираглутидом 3,0 мг/сут и количество обследованных больных

Параметр	До терапии	6 мес	9 мес
Антропометрия	N=22	N=22	N=22
Клэмп-тест			
ССПН			
НОМА-IR			
НвА _{1с}			
Биоимпедансометрия			

Примечания: НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности; ССПН – тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой; НвА_{1с} – гликированный гемоглобин; мес – месяцы.

2.2. Условия проведения

Набор пациентов производился на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии, Москва, РФ). Хирургические вмешательства помимо НМИЦ эндокринологии проводились в следующих учреждениях: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, РФ), АО «Центр эндохирургии и литотрипсии» (Москва, РФ), ЦКБ

№1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»» (Москва, РФ) и ЦКБ №6 ОАО "РЖД" (Москва, РФ).

В АО «Центр эндохирургии и литотрипсии» бариатрические операции были проведены д.м.н. Яшковым Юрием Ивановичем, к.м.н. Бекузаровым Дмитрием Кубадиевичем, к.м.н. Бордан Натальей Семеновной. В данном учреждении было выполнено 12 оперативных вмешательств в объеме билиопанкреатического шунтирования в модификации SADI.

В ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России оперативные вмешательства были проведены д.м.н., профессором Феденко Вадимом Викторовичем, д.м.н. Евдошенко Владимиром Викторовичем, к.м.н. Бордан Натальей Семеновной. В данном учреждении было выполнено 10 операций в объеме гастрощунтирования и 1 операция в объеме билиопанкреатического шунтирования в модификации SADI.

В ЦКБ №1 – филиал НУЗ «НКЦ ОАО «РЖД»» бариатрические операции были проведены д.м.н. Юрасовым Анатолием Владимировичем, Яхьяевым Камилем Абусаидовичем. В данном учреждении было проведено 16 операций в объеме рукавной гастропластики.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» было проведено 2 бариатрические операции в объеме гастрощунтирования хирургами к.м.н. Кармадоновым Андреем Владимировичем, к.м.н. Синеокой Марией Сергеевной.

В ЦКБ №6 ОАО "РЖД" была проведена 1 бариатрическая операция в объеме гастрощунтирования хирургами Елагиным Ильей Борисовичем и Мазикиной Лилей Николаевной

Все лабораторные и инструментальные исследования, описанные в данной диссертационной работе, были проведены на базе лаборатории клэмп-технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

2.3. Критерии соответствия

Критерии включения и исключения были общими для обеих групп.

Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- установленный диагноз СД 2 типа;
- ИМТ ≥ 30 кг/м²;
- длительность ожирения ≥ 10 лет;
- отсутствие лечения СД 2 типа или ожирения препаратами группы арГПП-1 в течение последних 6 месяцев;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

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

2.4. Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проводилось с декабря 2016 по июль 2018 года. Обследование пациентов проводилось до июля 2019 года.

2.5. Описание вмешательства

Пациентам, включенным в группу медикаментозной терапии (группа МТ), в дополнение к предшествующей сахароснижающей терапии был назначен лираглутид. Начальная доза составляла 0,6 мг/сут. Далее в течение 5 недель доза была увеличена до 3 мг/сут (каждую неделю доза увеличивалась на 0,6мг по сравнению с предыдущей неделей, согласно инструкции к препарату). Продолжительность приема лираглутида составила 9 месяцев. В течение 9 месяцев в амбулаторном режиме (визиты к врачу 1 раз в месяц) на основе данных самоконтроля гликемии и данных

гликированного гемоглобина (в точках 6, 9 месяцев) проводилась коррекция сахароснижающей терапии.

Пациентам, включенным в группу бариатрических операций (группа БО), было проведено 1 из 3 хирургических вмешательств – продольная резекция желудка, гастрощунтирование по Ру, билиопанкреатическое шунтирование в модификации SADI. Вид операции был согласован между пациентом и бариатрическим хирургом, исследователь в данном процессе задействован не был. После хирургического вмешательства также в амбулаторном режиме (визиты к врачу 1 раз в мес в первые 3 месяца, далее 1 раз в 3 месяца.) проводилась коррекция сахароснижающей терапии на основе данных самоконтроля гликемии и данных гликированного гемоглобина (в точках 3, 6, 9, 12 мес).

Контрольные точки для группы МТ, в которые проводилось обследование – до вмешательства, через 6 и 9 месяцев; для группы БО – до вмешательства, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев). Во всех контрольных точках пациентам, включенным в данную работу, были проведены одинаковые исследования. В каждую из контрольных точек пациентами были проведены 2 амбулаторных визита:

Первый день – определение антропометрических данных, биоимпедансометрия, проведение гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (методология описана ниже).

Второй день – выполнение теста со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой (ССПН).

Всем пациентам был проведен ССПН [99] для которого была использована смесь Oral Impact (Nestle Health Science, Швейцария): 1 порция — 237 мл, 18 г белков, 9,2 г жиров, 44,8 г углеводов. При проведении ССПН последний прием любых сахароснижающих препаратов происходил не позже, чем за 12 ч до начала теста.

Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, через 30 и 120 мин в ходе ССПН в пробирки с разделительным гелем (для глюкозы крови,

иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, глюкагона) и в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и аprotинином (для ГПП-1, ГИП, глицентина, оксинтомодулина). Пробы крови в пробирке с разделительным гелем после центрифугирования при температуре +4оС на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (центрифуга с охлаждением LMC-4200R, Biosan, Латвия) сразу поступали в работу для постановки на соответствующие анализаторы.

Пробы крови в пробирке с ЭДТА и аprotинином после центрифугирования при температуре +4оС на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут (центрифуга с охлаждением LMC-4200R, Biosan, Латвия) были заморожены при температуре -80оС (морозильник Arctiko) до постановки на соответствующие анализаторы.

Определение ремиссии сахарного диабета 2 типа

Критериями ремиссии СД 2 типа нами были выбраны критерии Российской ассоциации эндокринологов [118] со следующими допущениями:

-частичной ремиссией в группе БО считалась отмена всей сахароснижающей терапии после вмешательства на любом сроке наблюдения и показатели $HbA_{1c} < 6.5\%$ и $\geq 6.0\%$, гликемии натощак во время проведения ССПН < 7.0 ммоль/л и ≥ 6.1 ммоль/л, гликемии на 120 мин во время проведения ССПН < 11.1 ммоль/л и ≥ 7.8 ммоль/л.

-полной ремиссией в группе БО считалась отмена всей сахароснижающей терапии после вмешательства на любом сроке наблюдения и показатели $HbA_{1c} < 6.0\%$, гликемии натощак во время проведения ССПН < 6.1 ммоль/л, гликемии на 120 мин во время проведения ССПН < 7.8 ммоль/л.

-частичной ремиссией в группе МТ считалась отмена всей сахароснижающей терапии (за исключением лираглутида 3,0мг/сут) после вмешательства на любом сроке наблюдения и показатели $HbA_{1c} < 6.5\%$ и $\geq 6.0\%$, гликемии натощак во время проведения ССПН < 7.0 ммоль/л и ≥ 6.1

ммоль/л, гликемии на 120 мин во время проведения ССПН <11.1 ммоль/л и ≥ 7.8 ммоль/л.

- полной ремиссией в группе МТ считалась отмена всей сахароснижающей терапии (за исключением лираглутида 3,0 мг/сут) после вмешательства на любом сроке наблюдения и показатели HbA_{1c} <6.0%, гликемии натощак во время проведения ССПН <6.1 ммоль/л, гликемии на 120 мин во время проведения ССПН <7.8 ммоль/л.

В нашем исследовании лираглутид 3,0 мг/сут не был отнесен к сахароснижающей терапии в связи с тем, что добавление данного препарата к терапии являлось способом изолированного воздействия на рецепторы ГПП-1.

Определение антропометрических показателей

Для всех пациентов проведены антропометрическое исследование (измерение роста, веса) и сбор анамнестических данных об известной длительности ожирения, длительности СД 2 типа и принимаемых медикаментах.

- 1) Рост измеряли утром с помощью ростомера.
- 2) Вес измеряли утром натощак во время биоимпедансного исследования (методология проведения описана далее).
- 3) Расчет ИМТ производился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²).
- 4) 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 с4000 (Abbott Diagnostics, Abbotpark, IL, США) стандартными наборами фирмы.

Определение показателей эндокринной функции поджелудочной железы

- 1) ИРИ (референсные значения натощак 2,3–26,4 мЕд/л) определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария) стандартными наборами.
- 2) Базальная секреция инсулина была оценена с помощью гомеостатической модели определения функции β -клеток (НОМА- $\% \beta$) [67]. Индекс НОМА- $\% \beta$ рассчитывался в процентном соотношении по формуле:

$$\frac{20 \times \text{Инсулин натощак} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right)}{\text{Гликемия натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) - 3,5}$$

- 3) Стимулированная секреция инсулина (1-я фаза секреции инсулина) была оценена по индексу инсулиногенности, рассчитанному как соотношение прироста секреции инсулина к приросту гликемии в первые 30 мин ССПН [97]:

$$\frac{(\text{Инс}30 - \text{Инс}0)}{(\text{Глюк}30 - \text{Глюк}0)}$$

Определение показателей инсулинорезистентности

Выраженность ИР была оценена двумя способами:

- 1) методом гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста (метод является «золотым стандартом» определения чувствительности периферических тканей к инсулину);
- 2) расчетным методом с использованием гомеостатической модели НОМА-IR (НОмеостasis Model Assessment-Insulin Resistance).

Для расчета индекса НОМА-IR применялась формула, предложенная D. Matthews и соавт. в 1985 г.[67]:

$$\text{Инсулин натощак} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right) \times \\ \times \text{Гликемия натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) / 22,5.$$

По данным различных исследований в европейских популяциях взрослых пациентов в возрасте 20–79 лет, значения индекса НОМА-IR >2,77 (80-я перцентиль) считаются отрезной точкой для установления факта ИР [36].

Гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест был проведен по классической методике R. DeFronzo [25]. 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%-ный 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 одним килограммом тела пациента в минуту (мг/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 [120].

Определение гормонов инкретиновой системы

ГПП-1, глюкагон, глицентин определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора Mercodia (Швеция), оксинтомодулин – с помощью набора Cusabio (США), ГИП – Cloud-Clone Corp (США). ИФА был проведен с помощью флуориметра VICTOR2 (PerkinElmer, США).

Определение композиционного состава тела

Для оценки количества подкожного и висцерального жира всем больным проведена биоимпедансометрия. Исследование проводилось натощак до клэмп-теста или ССПН: пациент вставал босиком на блок анализатора (Body composition analyzer Tanita MC-780MA, TANITA Corporation, Япония) [101]; исследователь вводил информацию о пациенте (возраст, пол, рост); после того, как оценивалась масса тела, пациент брал ручки анализатора в обе руки. Полный анализ проводился менее чем за 20

сек. В качестве оценки количества висцеральной жировой ткани анализатор применял висцеральный индекс (от 1-го до 55-го уровня). Один уровень соответствует 10 см^2 висцеральной жировой ткани на уровне межпозвоночного диска L4–L5 [101]. Общее количество жира в организме отражено в процентном соотношении к общей массе тела.

В нескольких случаях биоимпедансометрия была проведена с помощью анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея).

2.6. Этическая экспертиза

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

2.7. 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]. U-критерий Манна-Уитни был применен для сравнения количественных данных двух независимых выборок. В случае сравнения более двух выборок был применен критерий Краскала-Уоллиса. При анализе зависимых выборок был использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана (в работе всегда сравнивалось более 2х зависимых выборок). Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.

В качестве предикторов ремиссии СД 2 типа 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. Сравнение качественных переменных в независимых выборках выполнялось с помощью точного критерия Фишера.

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 интерпретировалась как статистическая тенденция.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов до вмешательства

3.1.1 Анализ антропометрических параметров исследуемых

Всего в исследование было включено 64 пациента: 42 пациента с СД, которым была проведена бариатрическая операция (группа БО) и 22 пациента, которым был назначен лираглутид 3.0 мг/сут (группа МТ).

Обе группы пациентов были сопоставимы по основным антропометрическим характеристикам.

В таблице 6 отражены антропометрические характеристики пациентов, включенных в данное исследование.

Таблица 6. Антропометрические параметры пациентов обеих групп до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	p
М:Ж, n(%)	17(40):25(60)	11(50):11(50)	
Возраст, лет	48,5 [41,8; 54,0]	51,0 [48,0; 54,5]	0,196
Вес, кг	124 [111; 139]	113 [103; 145]	0,340
Рост, см	168 [163; 178]	169 [161; 181]	0,971
ИМТ, кг/м ²	42,3 [38,9; 48,7]	40,5 [36,7; 43,8]	0,194
ОТ, см	123 [119; 133]	122 [117,0; 127,0]	0,251
Продолжительность СД, годы	9,0 [6,0; 12,0]	9,5 [7,0; 12,0]	0,675
Длительность ожирения, годы	20,0 [15,0; 27,3]	20,0 [14,8; 24,5]	0,171

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3).

Применен U-критерий Манна-Уитни. СД – сахарный диабет; БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; М – мужчины; Ж – женщины; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии.

3.1.2 Анализ углеводного обмена, эндокринной функции поджелудочной железы и инсулинорезистентности

Группы пациентов БО и МТ были сопоставимы по компенсации углеводного обмена (табл.7), а также по текущей схеме сахароснижающей терапии (табл.8).

Таблица 7. Характеристика углеводного обмена до вмешательства пациентов обеих групп.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	P
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	8,48 [7,23; 10,08]	9,02 [7,40; 11,37]	0,570
Гликемия, 120 мин, ммоль/л	10,4 [9,1; 14,0]	11,3 [9,4; 14,2]	0,484
AUC глюкозы	21,3 [17,6; 27,9]	23,4 [20,7; 28,5]	0,226
HbA _{1c} , %	7,9 [7,2; 8,6]	7,9 [7,4; 8,7]	0,672

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; AUC – area under curve, площадь под кривой.

Таблица 8. Характеристика схемы сахароснижающей терапии до вмешательства у пациентов обеих групп.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)
Монотерапия, n(%)	11 (26,2)	5 (22,7)
Двойная комбинация препаратов, n(%)	19 (45,2)	10 (45,5)
Тройная комбинация препаратов, n(%)	12 (28,6)	7 (31,8)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

Статистически значимых различий по показателям функции бета-клеток между группами БО и МТ не было (табл.9). Следует отметить тенденцию к более выраженной секреции инсулина в первую фазу у пациентов группы МТ.

Таблица 9. Характеристика инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы в обеих группах до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	p
ИРИ, мкЕ/мл	25.1 [17.0; 38.0]	22.5 [15.2; 46.3]	0.907
ΔИРИ (30мин-0мин), мкЕ/мл	62,1 [23,0; 88,9]	76,6 [65,7; 120,2]	0,019
AUC ИРИ	146 [71; 192]	163 [133;233]	0,143
C-пептид, нг/мл	4,81 [3,87; 5,82]	4,68 [3,68; 5,72]	0,636
Индекс инсулиногенности	14,8[4,7; 28,6]	20,2 [13,7;28,9]	0,232
НОМА-%β	119 [59; 166]	106 [52; 154]	0,771

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. В данном наборе показателей пороговым уровнем значимости после применения поправки Бонферрони считался $p=0.005$. Значения p в диапазоне между 0.005 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. БО – бариатрические операции, МТ – медикаментозная терапия; ИРИ - иммунореактивный инсулин; AUC – area under curve, площадь под кривой; НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

ИР в группах БО и МТ соответствовала тяжелой степени (табл. 10). Статистически значимого различия показателей ИР в группах БО и МТ не выявлено.

Таблица 10. Характеристика инсулинорезистентности в обеих группах до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	p
НОМА-IR	10,0 [6,8; 15,3]	9,05 [7,40; 20,86]	0,694
M-индекс, мг/кг/мин	1,54 [0,97; 2,18]	1,88 [0,92; 2,40]	0,861

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. БО – бариатрические операции, МТ – медикаментозная терапия; НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности.

3.1.3 Анализ инкретиновой системы

Статистически значимого различия базальной концентрации гормонов инкретинового ряда в группах БО и МТ не выявлено (табл. 11).

Таблица 11. Базальная концентрация гормонов инкретинового ряда в обеих группах до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	p
Глюкагон, пмоль/л	8,30 [7,33; 9,54]	7,82 [6,28; 8,80]	0,066
ГПП-1, пмоль/л	6,53 [5,01; 9,09]	7,31 [5,34; 8,43]	0,816
ГИП, пг/мл	603 [586; 679]	602 [559; 626]	0,281
Оксинтомодулин, нг/мл	0,63 [0,45; 0,74]	0,71 [0,50; 0,94]	0,170
Глицентин, пмоль/л	22,5 [18,9; 27,9]	22,7 [18,5; 28,4]	0,804

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. БО – бариатрические операции, МТ – медикаментозная терапия; ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид.

При этом в группе МТ площадь под кривой ГПП-1 при проведении ССПН была статистически значимо больше, чем в группе БО. Также в группе МТ наблюдалась тенденция к более высокому уровню оксинтомодулина (табл. 12).

Таблица 12. Площадь под кривой секреции гормонов инкретинового ряда до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	p
Глюкагон	25,2 [22,7; 30,2]	21,9 [17,6; 27,6]	0,052
ГПП-1	22,3 [19,1; 26,10]	32,9 [24,7; 43,8]	<0,001
ГИП	1211 [1160; 1321]	1192 [1106; 1242]	0,166
Оксинтомодулин	1,64 [1,03; 1,79]	1,74 [1,35; 2,29]	0,019
Глицентин	67,4 [60,9; 74,0]	77,5 [59,7; 93,8]	0,131

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. В данном наборе показателей пороговым уровнем значимости после применения поправки Бонферрони считался $p=0.005$. Значения p в диапазоне между 0.005 и 0,05 интерпретировался как статистическая тенденция. Полужирным выделены статистически значимые значения p после применения поправки Бонферрони. БО – бариатрические операции, МТ – медикаментозная терапия; ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид.

3.1.4 Анализ композиционного состава тела

Статистически значимого отличия между двумя группами при сравнении общей массы жировой ткани и количества висцерального жира не было, однако наблюдалась тенденция к более выраженному количеству жира в группе БО (табл. 13).

Таблица 13. Сравнение композиционного состава тела в группах БО и МТ до вмешательства.

Показатель	БО (n=42)	МТ (n=22)	P
Общий процент жира, %	45,3 [40,2; 48,5]	42,6 [38,5; 46,5]	0,041
Площадь висцерального жира, см ²	225 [190; 280]	195 [152; 240]	0,065

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. В данном наборе показателей пороговым уровнем значимости после применения поправки Бонферрони считался $p=0.0125$. Значения p в диапазоне между 0.0125 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. БО – бариатрические операции, МТ – медикаментозная терапия.

3.1.5 Виды хирургических вмешательств в группах пациентов

В группе БО 13 пациентам (31%) было проведено билиопанкреатическое шунтирование, 13 пациентам (31%) – гастрощунтирование и 16 пациентам (38%) – продольная резекция желудка (рис. 8).

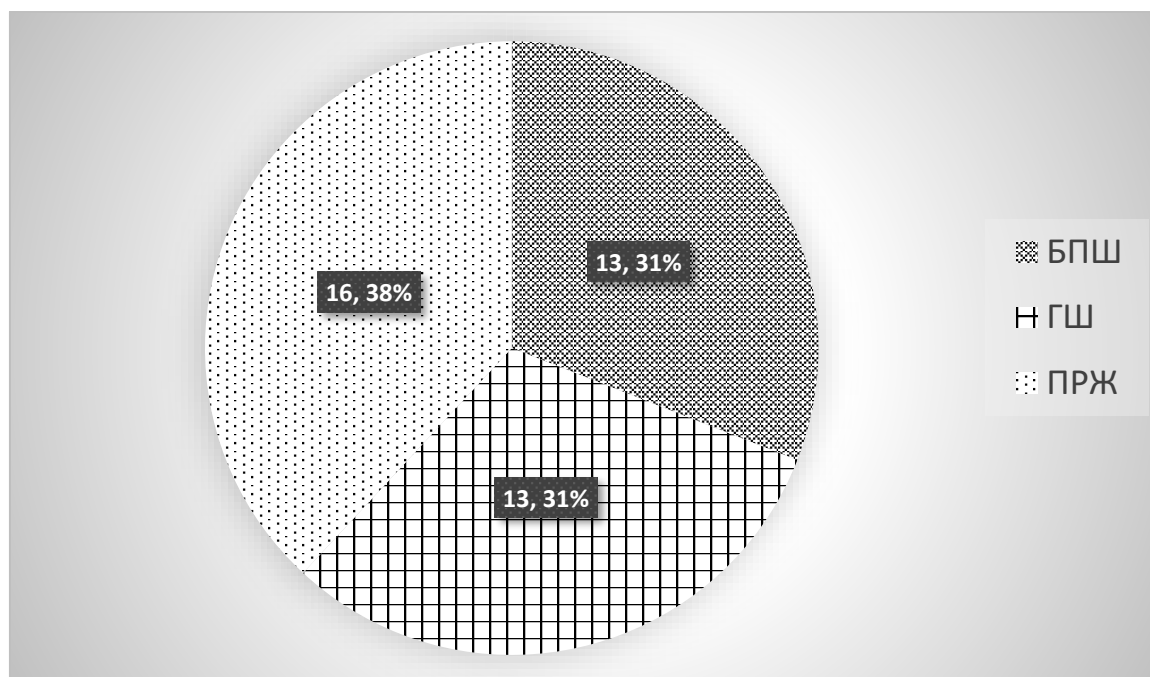


Рисунок 8. Распределение по видам операций в группе БО. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка; БО – бариатрические операции.

3.1.6 Заключение по разделу 3.1

По данным анализа клинических характеристик включенных в исследование пациентов, группы оказались сопоставимы по большинству оцениваемых параметров, что позволило нам проводить межгрупповой анализ далее.

3.2. Эффекты хирургического (бариатрического) вмешательства у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

3.2.1. Анализ общей группы пациентов

3.2.1.1. Изменение индекса массы тела, окружности талии

ИМТ значимо снижался на протяжении всего периода наблюдения. Динамика снижения массы тела представлена на рисунке 9. Наиболее драматичное снижение массы тела наблюдалось в течение первого месяца наблюдения (медиана изменения ИМТ $-4,9$ кг/м²).

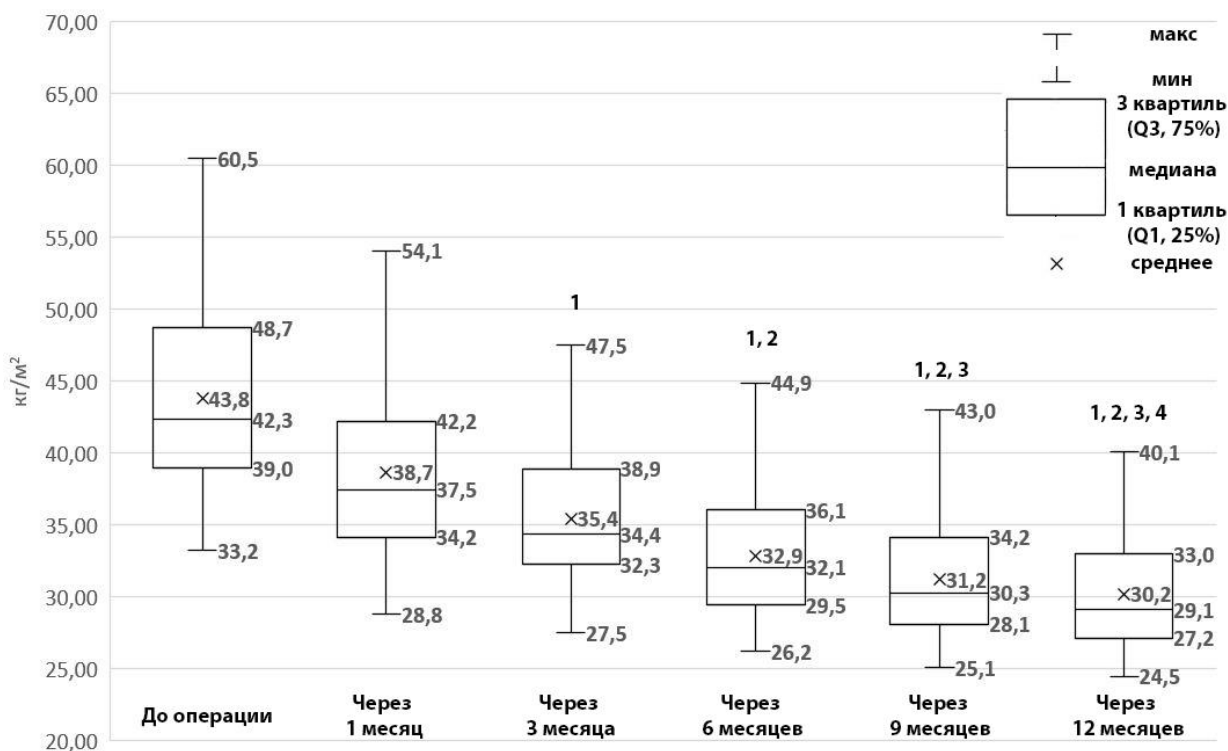


Рисунок 9. Изменение индекса массы тела у пациентов группы БО после операции. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. $P < 0.001$. 1 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. 2 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 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. БО – бариатрические операции; макс – максимальное значение; мин – минимальное значение.

Динамика значений ОТ после БО отражена в таблице 14.

Таблица 14. Изменение окружности талии в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (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.

3.2.1.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии.

Наиболее значимые изменения в контроле углеводного обмена произошли за первые 6 месяцев наблюдения. Именно за первые полгода медиана гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина снизились наиболее значимо (табл.15), при этом 73,8% пациентов достигли ремиссии СД 2 типа. Всего же за весь период наблюдения ремиссии СД 2 типа достигли 83,3% включенных в исследование пациентов (табл.16).

Изменение схемы, а также структуры сахароснижающей терапии отражены в табл. 17 и 18.

Следует отметить, что в таблицах 15-17 количество пациентов в 1 и 9 месяцы наблюдения указано как 42 в связи с тем, что необходимые данные собраны путём опроса по электронной почте (кроме того, глюкоза крови натощак и гликированный гемоглобин были определены пациентами по месту пребывания).

Таблица 15. Изменение показателей углеводного обмена в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (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
Гликемия, 120 мин, ммоль/л	10,44 [9,09; 14,05]	7,84 [6,71; 8,84]	6,25 [5,89; 7,56] ^{1,2}	6,13 [5,45; 7,14] ^{1,2}	5,79 [5,24; 6,32] ^{1,2}	6,09 [5,47; 6,71] ^{1,2}	<0,001
AUC глюкозы	21,3 [17,6; 27,9]	17,8 [16,0; 19,6]	14,7 [13,1; 16,9] ^{1,2}	14,0 [13,0; 15,0] ^{1,2}	12,3 [11,4; 13,5] ^{1,2,3,4}	13,0 [11,7; 13,7] ^{1,2}	<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

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 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.
 AUC – area under curve, площадь под кривой; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 16. Достижение ремиссии сахарного диабета (частичной и полной) в группе пациентов БО.

Наличие ремиссии	До операции (n=42)	1 месяц (n=42)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=42)	12 месяцев (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. БО – бариатрическая операция.

Таблица 17. Изменение структуры сахароснижающей терапии в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=42)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=42)	12 месяцев
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. БО – бариатрическая операция.

Таблица 18. Изменение схемы сахароснижающей терапии в группе БО.

Группа препаратов	До операции (n=42)	1 месяц (n=42)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=42)	12 месяцев (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.

3.2.1.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы

За указанный промежуток наблюдения уровень ИР в группе пациентов БО значимо снизился как по данным НОМА-IR, так и М-индекса. Однако получены контринтуитивные данные по изменению ИР в течение первого месяца после операции: тогда как показатель НОМА-IR значимо снизился в течение первого месяца, М-индекс статистически значимо не изменился (рис. 10). Через 3 месяца значения НОМА-IR вышли на плато, М-индекс значимо не изменялся после 6 месяцев наблюдения.

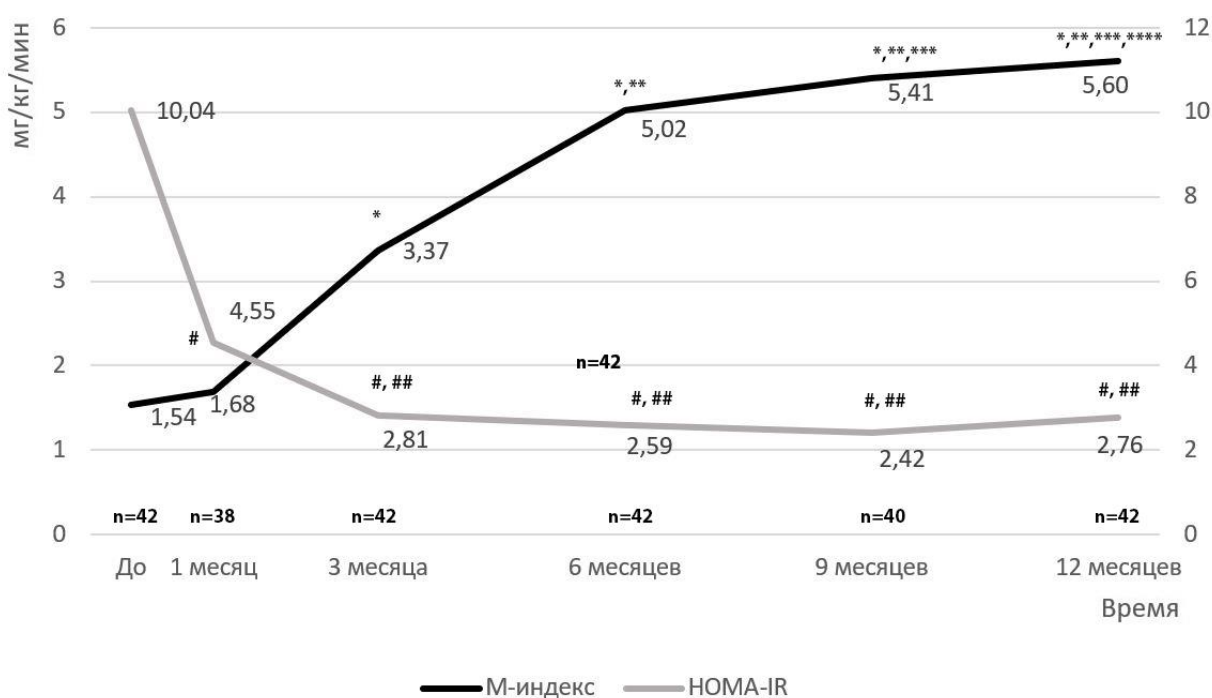


Рисунок 10. Изменение М-индекса и НОМА-IR в течение года после операции в группе пациентов БО. Значения представлены в виде медиан. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Применена поправка Бонферрони. В обоих наборах данных $p < 0.001$. # - индекс НОМА-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением до операции. ## – индекс НОМА-IR в данной временной точке статистически значимо снизился по сравнению со значением через 1 месяц 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 месяц после операции. *** - М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 3 месяца после операции. **** - М-индекс в данной временной точке статистически значимо увеличился по сравнению со значением через 6 месяцев после операции.

Основные изменения в функции бета-клеток поджелудочной железы произошли в течение месяца после операции. Значимо снизилась базальная концентрация инсулина, при этом значимо увеличилось показатели, отражающие секреторную функцию поджелудочной железы – Δинсулин30-0, индекс инсулиногенности. Показатель площади под кривой, отражающий общую секрецию инсулина в течение теста с нагрузкой значимо увеличился в течение первого месяца после операции, однако далее достиг показателей, близких к предоперационным (табл. 19).

Таблица 19. Характеристика эндокринной функции поджелудочной железы в течение года после операции в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	
ИРИ, мкЕ/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
ΔИнсулин (30мин-0мин), мкЕ/мл	62,1 [23,0; 88,9]	141 [112; 188] [*]	125 [94; 156] [*]	122 [99; 142] [*]	119 [95; 154] [*]	115 [87; 141] [*]	<0,001
АУС ИРИ	146 [71; 192]	184 [138; 216] [*]	160 [120; 185]	151 [123; 171] ²	153 [123; 180]	143 [107; 167] ²	<0,001
С-пептид, нг/мл	4,81 [3,87; 5,82]	3,52 [2,86; 4,79]	2,91 [2,42; 3,49] ^{1,2}	2,7 [2,3; 3,2] ^{1,2}	2,67 [2,21; 3,11] ^{1,2}	2,79 [2,34; 3,18] ^{1,2}	<0,001
Индекс инсулиногенности	14,8 [4,7; 28,6]	50,2 [29,4; 72,9] [*]	50,1 [30,0; 73,6] [*]	50,7 [35,7; 76,5] [*]	84,7 [67,8; 134,8] ^{*,**,*}	65,8 [39,5; 110,6] [*]	<0,001
НОМА-%β	119 [59; 166]	94 [69; 128]	93 [59; 136]	114 [78; 136]	109 [79; 157]	114,7 [88,5; 170,7]	0,071

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=0.0017.

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. * – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции. ** – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. *** – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. ИРИ – иммунореактивный инсулин; AUC – area under curve, площадь под кривой; НОМА-%β – Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

3.2.1.4. Изменения инкретинового профиля

Базальная концентрации оксинтомодулина и глицентина значимо увеличились уже в течение первого месяца после операции. Тогда как базальная концентрация ГПП-1 достигла значимого увеличения через полгода после операции (табл. 20). При этом уровень секреции значимо увеличился у всех вышеперечисленных гормонов в течение месяца после операции. После полугодия наблюдения секреторная функция L-клеток вышла на плато (табл. 21). Концентрации и площадь под кривой ГИП значимо не менялась на протяжении всего периода наблюдения (табл.20, 21).

Таблица 20. Базальная концентрация гормонов инкретинового ряда в течение года после операции в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Глюкагон, пмоль/л	8,30 [7,33; 9,54]	8,03 [7,22; 9,03]	7,98 [7,11; 9,30]	7,90 [7,11; 9,11]	7,95 [7,79; 9,20]	7,94 [7,12; 9,42]	0,117
ГПП-1, пмоль/л	6,53 [5,01; 9,09]	7,57 [5,20; 10,03]	7,92 [5,31; 9,97]	8,17 [5,78; 9,57] ¹	8,11 [5,87; 9,47] ¹	8,00 [6,11; 9,43] ¹	<0,001
ГИП, пг/мл	603 [586; 679]	599 [569; 666]	590 [541; 651] [*]	587 [543; 649] [*]	587 [551; 641] [*]	589 [559; 641] [*]	<0,001
Оксинтомодулин, нг/мл	0,63 [0,45; 0,74]	0,86 [0,75; 1,02] ¹	0,97 [0,84; 1,06] ^{1,2}	0,97 [0,90; 1,10] ^{1,2}	0,99 [0,91; 1,15] ^{1,2}	1,03 [0,91; 1,20] ^{1,2}	<0,001
Глицентин, пмоль/л	22,5 [18,9; 27,9]	34,5 [27,5; 49,3] ¹	36,6 [29,7; 53,4] ^{1,2}	36,6 [30,8; 51,4] ^{1,2}	36,4 [30,3; 52,6] ^{1,2}	38,1 [31,5; 52,4] ^{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 $p=0.001$. 1 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции. 2 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. * – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид.

Таблица 21. Площадь под кривой секреции гормонов инкретинового ряда при ССПН в течение года после операции в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Глюкагон	25,2 [22,7; 30,2]	23,2 [19,7; 26,9]	21,3 [18,1; 24,8] [*]	20,6 [19,0; 24,7] [*]	20,5 [18,0; 24,1] ^{*,**}	20,3 [18,1; 22,9] ^{*,**}	<0,001
ГПП-1	22,3 [19,1; 26,10]	33,9 [28,7; 50,4] ¹	39,2 [30,4; 51,4] ¹	44,1 [31,6; 49,5] ^{1,2}	41,5 [30,7; 51,3] ^{1,2}	42,0 [31,8; 50,7] ^{1,2}	<0,001
ГИП	1211 [1160; 1321]	1191 [1114; 1229]	1117 [1077; 1278] ¹	1162 [1075; 1267] ^{1,2}	1180 [1070; 1261] ^{1,2}	1160 [1068; 1272] ^{1,2}	<0,001
Оксинтомодулин	1,64 [1,03; 1,79]	2,1 [1,8; 2,5] ¹	2,3 [1,9; 2,6] ¹	2,4 [2,0; 2,7] ^{1,2,3}	2,4 [2,0; 2,8] ^{1,2}	2,4 [2,1; 2,8] ^{1,2}	<0,001
Глицентин	67,4 [60,9; 74,0]	111 [89; 147] ¹	114 [95; 153] ¹	120 [100; 159] ^{1,2,3}	118 [100; 158] ^{1,2}	122 [101; 165] ^{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 $p=0.001$. 1 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции. 2 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. 3 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. * – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции. ** – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид. ССПН – тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой.

3.2.1.5. Анализ композиционного состава тела

Начиная с третьего месяца после проведения операций как общей процент жира, так и площадь висцерального жира значительно снижались вплоть до года наблюдения (табл. 22).

Таблица 22. Изменения композиционного состава тела в течение года после проведения хирургических вмешательств в группе БО.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Общий процент жира, %	45,3 [40,2; 48,5]	40,0 [37,0; 43,6]	37,0 [33,7; 40,6] ¹	33,5 [29,2; 35,9] ^{1,2}	31,3 [26,7; 33,5] ^{1,2,3}	30,0 [25,8; 32,9] ^{1,2,3,4}	<0,001
Площадь висцерального жира, см ²	225 [190; 280]	190 [158; 240]	155 [118; 183] ¹	130 [100; 160] ^{1,2}	110 [90; 140] ^{1,2,3}	105 [80; 120] ^{1,2,3,4}	<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 $p=0.004$.

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.

3.2.1.6. Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа

3.2.1.6.1. Предикторы ранней ремиссии сахарного диабета 2 типа

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2 типа через 1 месяц после проведения операций, были значение М-индекса до операции, а также длительность СД.

Параметр длительности СД до операции после применения поправки Бонферрони показал тенденцию к статистической значимости, в связи с чем анализ характеристических кривых (ROC-анализ) был проведен для исходного значения М-индекса (рис. 11).

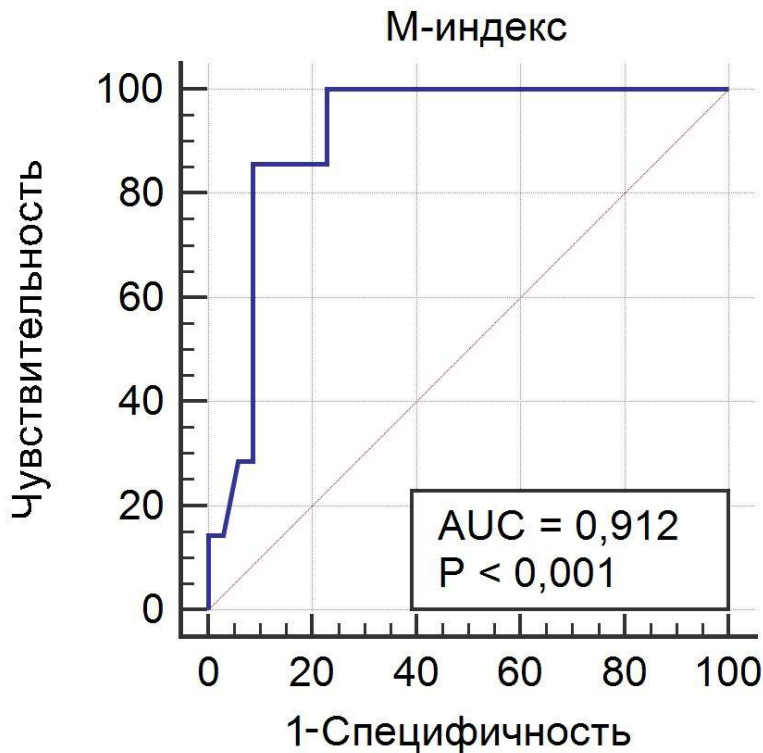


Рисунок 11. Анализ характеристики кривых для исходного М-индекса.

AUC – area under curve, площадь под кривой.

С помощью критерия Юдена был определен оптимальный порог отсечения 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 месяца) ремиссии СД. Чувствительность метода 100% (95% ДИ 59.0-100.0), специфичность 77.14% (95%ДИ 59.86-89.6).

3.2.1.6.2. Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа через год после операции

Предикторами, показавшими статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2 типа 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.

3.2.1.7. Заключение по разделу 3.2.1

Таким образом, нами показано:

- значимое снижение ИМТ у пациентов после проведения БО;
 - достижение ремиссии СД в 83,3% случаев через 12 месяцев после БО;
 - снижение гиперинсулинемии с одновременным усилением секреции инсулина в первую фазу уже через 1 месяц после операции;
 - значимое увеличение как базальной секреции гормонов инкретинового ряда, так и на фоне проведения теста с пищевой нагрузкой;
 - отсутствие снижения ИР в первый месяц после проведения БО;
 - значимое снижение ИР, общей жировой массы и количества висцерального жира с третьего месяца после проведения оперативного вмешательства.
- основным предиктором достижения ремиссии уже в первый месяц после проведения БО является уровень ИР до операции по клэмп-тесту > 1.876 мг/кг/мин.

3.2.2. Анализ результатов в зависимости от вида операции

3.2.2.1. Изменение индекса массы тела

Подгруппы были сопоставимы по ИМТ до проведения операции ($p=0.134$, критерий Краскала-Уоллиса). Статистически значимой разницы в динамике снижения ИМТ в зависимости от вида операции не выявлено на протяжении всего периода наблюдения ($p = 0.404, 0,427, 0.239, 0.128, 0.194$ соответственно через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после операции, критерий Краскала Уоллиса) (рис. 12).

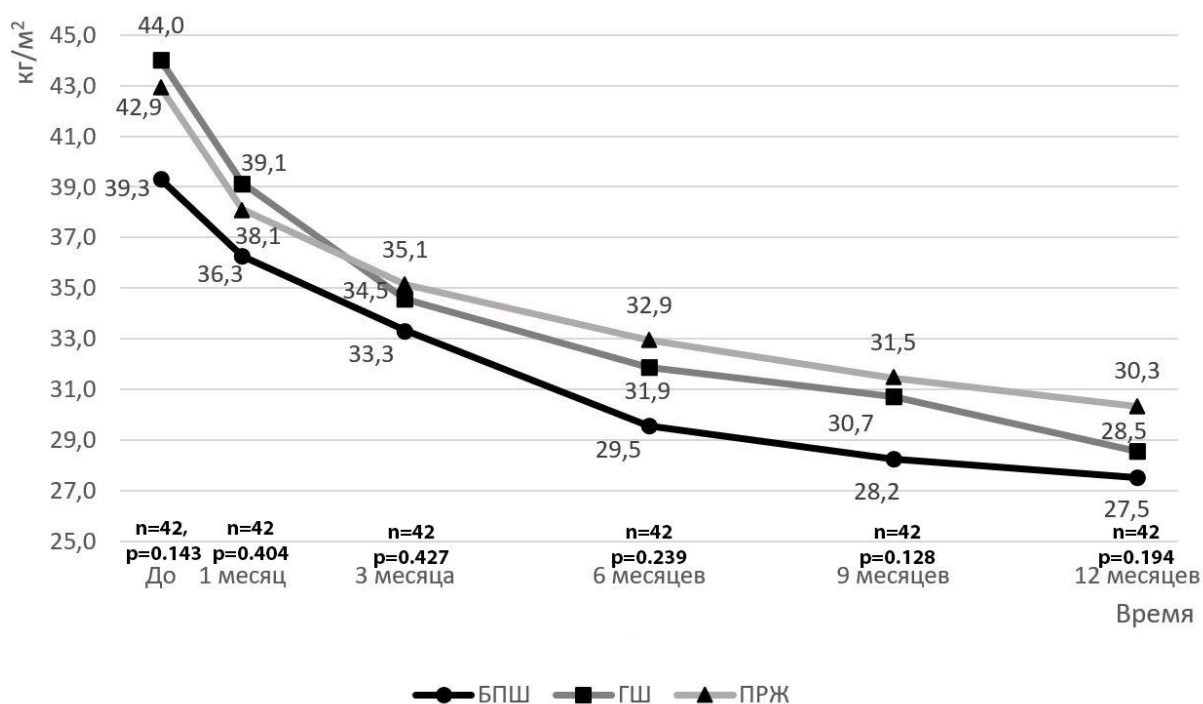


Рисунок 12. Динамика изменения индекса массы тела в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции. Значения представлены в виде медиан. Для сравнения влияния оперативного вмешательства на ИМТ применен критерий Краскала-Уоллиса. Во всех временных точках $p > 0.05$. Во временных точках 1 месяц и 9 месяцев указаны 42 пациента, в связи с тем, что данные от неявившихся пациентов были собраны по средствам сбора анамнеза по электронной почте. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка.

3.2.2.2. Изменение параметров углеводного обмена

Все виды операций оказали значимое влияние на параметры углеводного обмена. Разницы в снижении уровня гликемии натощак, через 120 минут после ССПН, гликированного гемоглобина между 3 видами операций не было (табл. 23, рис. 13).

Таблица 23. Изменение показателей углеводного обмена в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38, для гликемии 120 мин, АУС гликемии – 36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Гликемия, 0 мин, ммоль/л							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес – 15)	8,71 [7,55; 13,37]	6,92 [5,95; 7,68]	5,69 [5,30; 6,20] ¹	5,52 [5,15; 5,85] ¹	5,32 [5,02; 5,89] ^{1,2}	5,18 [4,99; 5,50] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	8,61 [7,26; 12,14]	6,98 [5,89; 7,81]	6,32 [5,24; 7,29] ¹	5,40 [5,15; 6,25] ¹	5,39 [5,19; 5,48] ^{1,2}	5,18 [4,98; 5,49] ^{1,2}	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 13)	8,10 [6,69; 9,89]	7,04 [6,20; 7,36]	5,80 [5,40; 6,84] ¹	5,31 [5,00; 5,67] ^{1,2}	5,33 [5,13; 5,73] ^{1,2}	5,21 [5,09; 5,50] ^{1,2}	<0,001
p	0,311	0,962	0,522	0,495	0,896	0,795	
Гликемия, 120 мин, ммоль/л							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	12,3 [10,0; 18,5]	8,13 [6,77; 9,46]	6,08 [5,95; 7,61] ¹	6,61 [5,72; 7,53] ¹	5,25 [5,14; 5,89] ^{1,2}	5,80 [5,16; 6,22] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	10,8 [9,0; 14,3]	6,94 [5,98; 8,93]	6,08 [5,69; 8,13] ¹	5,99 [5,21; 6,84] ¹	5,50 [5,22; 6,50] ¹	6,20 [5,94; 6,80] ¹	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	9,47 [8,69; 10,70]	7,87 [7,25; 8,09]	6,67 [5,66; 7,20] ¹	6,64 [5,89; 7,13] ¹	6,01 [5,74; 6,51] ^{1,2,#}	5,95 [5,62; 6,84] ^{1,2}	<0,001
p	0,075	0,362	0,997	0,258	0,031	0,164	
АУС гликемии в течении теста с нагрузкой пищей							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	26,7 [18,8; 34,8]	16,7 [16,1; 22,0]	14,6 [13,0; 16,7] ¹	14,0 [13,1; 15,07] ¹	11,9 [11,1; 13,2] ^{1,2}	12,5 [11,0; 13,4] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	23,1 [17,6; 29,6]	17,3 [15,1; 21,6]	15,6 [13,0; 18,8] ¹	14,9 [13,2; 16,0] ¹	12,2 [11,5; 13,5] ^{1,2}	13,5 [12,6; 14,0] ^{1,2}	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	17,9 [17,1; 22,9]	18,0 [15,8; 18,3]	15,0 [14,0; 15,9] ¹	13,6 [12,7; 14,3] ^{1,2}	12,8 [12,2; 13,9] ^{1,2}	13,0 [11,8; 13,6] ^{1,2}	<0,001
p	0,076	0,904	0,565	0,158	0,200	0,090	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения

поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.001$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 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. # - указанное значение имеет тенденцию к более высокому уровню по сравнению со значением в этой же временной точке в подгруппе БПШ. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка; AUC – area under curve, площадь под кривой.

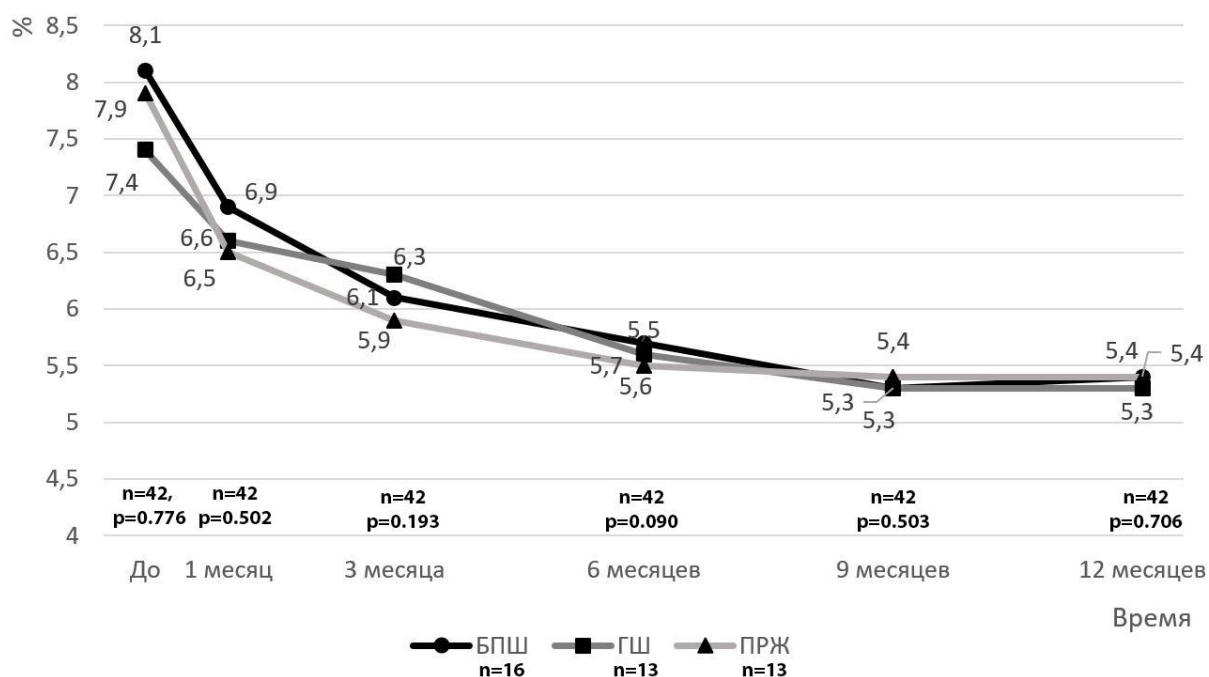


Рисунок 13. Динамика HbA_{1c} в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции. Значения представлены в виде медиан. Для сравнения влияния оперативного вмешательства на гликированный гемоглобин применен критерий Краскала-Уоллиса. Во всех временных точках $p > 0.05$. Во временных точках 1 месяц и 9 месяцев указаны 42 пациента, в связи с тем, что неявившиеся пациенты предоставили результаты гликированного гемоглобина, сданного по месту пребывания. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

3.2.2.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы

Подгруппы были сопоставимы по М-индексу до проведения операции ($p=0.315$, критерий Краскала-Уоллиса). Статистически значимой разницы в динамике изменения ИР по клэмп-тесту в зависимости от вида операции не выявлено на протяжении всего периода наблюдения ($p = 0.293, 0,293, 0.355, 0.803, 0.935$ соответственно через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после операции, критерий Краскала Уоллиса) (рис. 14).

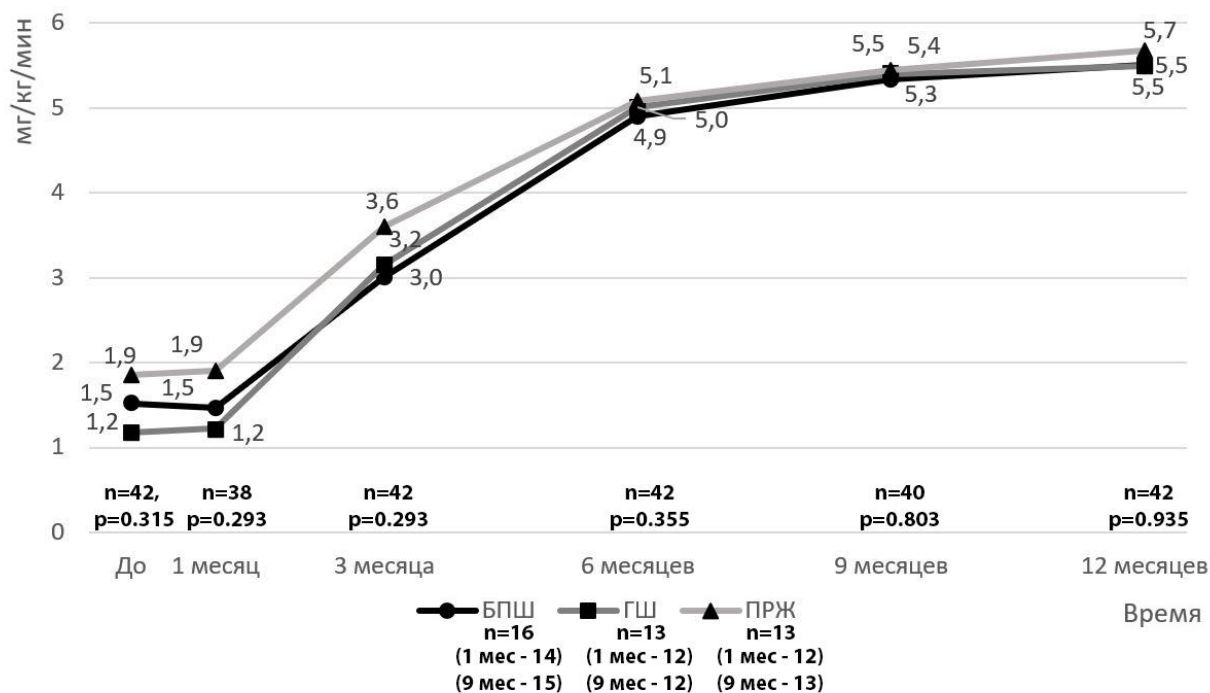


Рисунок 14. Динамика М-индекса согласно клэмп-тесту в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции. Значения представлены в виде медиан. Для сравнения влияния оперативного вмешательства на гликированный гемоглобин применен критерий Краскала-Уоллиса. Во всех временных точках $p>0.05$. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка; мес - месяцы.

Также не выявлено разницы между подгруппами в изменении уровня ИР по индексу НОМА-IR (табл.24).

Таблица 24. Динамика НОМА-IR в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
НОМА-IR							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	9,88 [5,13; 13,59]	4,51 [3,56; 6,50]	2,94 [1,90; 5,04] ¹	2,68 [1,95; 4,30] ¹	2,54 [1,74; 3,35] ¹	2,51 [1,84; 3,93] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	12,3 [7,9; 14,3]	3,94 [2,89; 6,76]	2,94 [2,11; 3,48] ¹	2,84 [2,24; 3,35] ¹	2,34 [1,77; 3,32] ^{1,2}	2,82 [1,64; 3,24] ^{1,2}	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	9,05 [6,61; 15,67]	5,39 [3,82; 7,59]	2,59 [2,31; 4,21] ¹	2,32 [2,01; 3,20] ^{1,2}	2,42 [2,02; 3,46] ^{1,2}	2,79 [1,82; 3,24] ^{1,2}	<0,001
p	0,493	0,297	0,952	0,588	0,944	0,962	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.0028$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.0028 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 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. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование; ГШ – гастрощунтирование; ПРЖ – продольная резекция желудка; мес - месяцы.

Параметры эндокринной функции поджелудочной железы также значимо не отличались между разными видами оперативного вмешательства (табл. 25).

Таблица 25. Характеристика эндокринной функции поджелудочной железы в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38, для АУС ИРИ, ИИ - 36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
ИРИ, мкЕ/мл							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	17,2 [13,1; 21,3]	14,6 [12,4; 16,8]	12,3 [8,5; 16,1]	11,3 [7,8; 14,8]	10,8 [6,0; 15,6]	11,1 [7,9; 14,3]	<0,001

15)	35,9]	19,9]	17,3]	15,4] ¹	14,4] ¹	13,3] ¹	
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	27,7 [22,5; 44,7]	11,4 [10,2; 20,5]	9,6 [8,3; 12,1] ¹	10,6 [9,9; 13,0] ¹	10,1 [7,6; 13,0] ¹	11,0 [7,1; 14,0] ¹	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 13)	26,9 [22,1; 41,3]	18,0 [12,4; 22,2]	10,6 [8,9; 13,5] ¹	9,9 [9,1; 11,9] ^{1,2}	10,0 [8,1; 14,0] ^{1,2}	11,8 [7,9; 13,7] ^{1,2}	<0,001
p	0,144	0,236	0,528	0,574	0,983	0,941	
АУС ИРИ							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	133 [51; 167]	175 [121; 195]	148 [115; 176]	141 [120; 163]	148 [125; 189]	141 [87; 166]	0,145
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	141 [74; 289]	157 [133; 211]	135 [103; 181]	142 [108; 179]	144 [101; 187]	142 [105; 167]	0,455
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	161 [124; 229]	210 [176; 270]	177 [146; 211]	162 [131; 172] ²	157 [131; 174]	148 [125; 184] ²	0,003
p	0,228	0,065	0,114	0,489	0,910	0,835	
Индекс инсулиногенности							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	14,6 [5,2; 26,9]	35,9 [18,8; 71,6]	41,1 [18,5; 67,6]	46,2 [38,2; 72,2]	99,3 [56,6; 238,6] ^{*,***}	66,8 [45,2; 145,7] [*]	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	14,2 [7,2; 26,1]	45,6 [20,9; 73,9]	48,2 [23,4; 74,4] [*]	36,2 [29,0; 49,9]	98,6 [62,1; 169,1] [*]	41,1 [34,2; 93,1] [*]	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	16,4 [-5,8; 32,3]	57,3 [38,9; 80,7]	54,1 [33,9; 105,4] [*]	66,9 [51,3; 105,7] [*]	71,8 [57,8; 95,0] [*]	82,0 [44,1; 117,7] [*]	0,002
p*	0,853	0,206	0,448	0,019	0,176	0,294	
НОМА-%β							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес – 15)	66,2 [36,2; 136,5]	103 [65; 142]	113 [80; 156]	113 [60; 151]	118 [63; 183]	108 [65; 206]	0,55
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	129 [44; 177]	94,7 [48,6; 111,2]	63,0 [47,7; 128,7]	125 [82; 137]	106 [86; 129]	114 [90; 170]	0,091
ПРЖ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 13)	132 [106; 224]	95,8 [71,7; 138,4]	87,9 [63,9; 131,8]	109 [94; 131]	110 [77; 156]	122 [97; 169]	0,163
p	0,058	0,573	0,406	0,854	0,972	0,918	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.001$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне

между 0,001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции (либо имеется тенденция). 2 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции (либо имеется тенденция). 3 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. * – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции. *** – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. ИРИ – иммунореактивный инсулин, ИИ – индекс инсулиногенности, AUC – area under curve, площадь под кривой, БПШ – билиопанкреатическое шунтирование, ГШ – гастрощунтирование, ПРЖ – продольная резекция желудка, мес – месяцы; НОМА-%β – Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

3.2.2.4. Изменения инкретинового профиля

Значимых различий в базальной секреции гормонов инкретинового ряда в подгруппах различных видов операций не было. При проведении всех видов операций наиболее значимо увеличилась базальная секреция оксинотомодулина и глицентина, но не ГПП-1. Кроме того, следует отметить тенденцию к увеличению секреции глицентина в подгруппе ПРЖ по сравнению с БПШ (табл.26).

Таблица 26. Изменения базальной концентрации гормонов инкретинового ряда в группе БО в течение года после вмешательства в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Глюкагон, пмоль/л							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	8,64 [7,11; 9,99]	8,42 [7,01; 9,73]	7,98 [7,23; 9,29]	7,61 [6,90; 9,36]	7,91 [6,81; 9,43]	7,89 [6,67; 10,18]	0,297
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	8,26 [7,33; 9,79]	7,85 [6,88; 9,06]	7,98 [7,25; 9,08]	8,63 [7,37; 9,11]	8,38 [7,55; 9,16]	8,21 [7,61; 8,58]	0,455
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	8,10 [7,46; 8,92]	7,99 [7,33; 8,78]	7,99 [6,99; 9,49]	8,15 [7,11; 9,35]	7,77 [7,02; 9,41]	7,73 [7,04; 9,66]	0,909
p	0,848	0,793	0,982	0,917	0,929	0,943	
ГПП-1, пмоль/л							
БПШ, n=16 (1	6,41 [5,06;	6,78	6,98	7,06 [5,74;	7,10	7,48	0,106

мес - 14, 9 мес - 15)	8,00]	[5,17; 8,20]	[5,34; 8,31]	8,75]	[5,96; 8,80]	[6,12; 8,71]	
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	6,09 [5,03; 9,00]	6,03 [5,11; 9,18]	7,30 [5,26; 9,98]	7,84 [5,91; 9,50]	7,98 [5,90; 9,34]	7,01 [6,01; 8,83] ¹	0,014
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	8,63 [4,66; 10,49]	8,67 [5,70; 10,83]	8,61 [5,31; 10,60]	8,87 [5,73; 10,85]	8,85 [5,62; 10,37]	8,44 [5,96; 10,30]	0,390
p	0,432	0,355	0,489	0,428	0,396	0,518	
ГИП, нг/мл							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	612 [597; 688]	603 [560; 668]	594 [542; 661]	591 [554; 665] ¹	594 [571; 662] ³	601 [569; 664]	0,007
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	601 [541; 659]	577 [528; 656]	559 [527; 627]	558 [528; 640]	554 [526; 644]	571 [529; 641]	0,083
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	601 [590; 694]	598 [579; 669]	592 [546; 657]	599 [558; 647]	600 [564; 642]	591 [560; 650]	0,186
p	0,659	0,669	0,721	0,449	0,370	0,393	
Оксинтомодулин, нг/мл							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	0,62 [0,40; 0,77]	0,82 [0,72; 0,97]	0,91[0,82; 1,08] ^{1,2}	0,93 [0,87; 1,07] ^{1,2}	0,96 [0,88; 1,14] ^{1,2}	0,99 [0,82; 1,19] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	0,71 [0,59; 0,75]	0,98 [0,77; 1,09]	1,00 [0,83; 1,10] ^{1,2}	1,02 [0,86; 1,12] ^{1,2}	1,10 [0,88; 1,15] ^{1,2}	1,09 [0,91; 1,22] ^{1,2}	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	0,59 [0,44; 0,71]	0,87 [0,75; 0,97]	0,98 [0,85; 1,05] ^{1,2}	0,97 [0,91; 1,08] ^{1,2}	0,99 [0,94; 1,18] ^{1,2}	1,04 [0,95; 1,19] ^{1,2}	<0,001
p	0,431	0,621	0,861	0,705	0,860	0,787	
Глицентин, пмоль/л							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес - 15)	20,1 [15,1; 26,3]	26,5 [21,4; 36,9]	29,0 [24,9; 37,0] ¹	29,4 [25,7; 36,2] ¹	32,1 [25,8; 36,6] ¹	34,2 [26,7; 37,0] ¹	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 12)	22,6 [18,9; 32,0]	35,5 [29,2; 47,0]	34,7 [30,0; 47,8] ¹	34,2 [31,6; 48,0] ¹	33,5 [30,5; 52,7] ¹	36,3 [31,4; 52,6] ¹	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес - 12, 9 мес - 13)	23,0 [20,3; 27,4]	46,6 [31,0; 50,8] [#]	49,9 [36,2; 58,1] ^{1, #}	50,2 [36,8; 58,9] ^{1, #}	47,1 [36,2; 56,6] ^{1, #}	48,7 [38,4; 58,1] ^{1, #}	<0,001
p	0,292	0,029	0,007	0,007	0,008	0,009	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.001$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне

между 0,001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции (либо имеется тенденция). 2 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 1 месяц после операции (либо имеется тенденция). 3 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. # - указанное значение имеет тенденцию к более высокому уровню по сравнению со значением в этой же временной точке в подгруппе БПШ. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование, ГШ – гастрощунтирование, ПРЖ – продольная резекция желудка, мес - месяцы.

На фоне проведения теста с пищевой нагрузкой секреция гормонов гастродуоденальной зоны усилилась после проведения всех типов операций, при этом в отличие от базальной секреции, площадь под кривой увеличилась и у ГПП-1. При этом в подгруппе ПРЖ АУС ГПП-1 значимо выросла уже через месяц после операции, тогда как в подгруппах БПШ и гастрощунтирования – через 3 месяца (табл. 27). АУС ГИП осталась практически интактной с небольшой тенденцией к снижению в подгруппах БПШ и ПРЖ (табл. 27).

Таблица 27. Изменения площади под кривой секреции гормонов инкретинового ряда в течение года после операции в группе БО в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=36)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Глюкагон							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	27,1 [22,5; 32,6]	25,6 [21,1; 31,9]*	22,4 [18,8; 28,0]**	23,2 [18,8; 28,8]	21,3 [18,8; 26,9]*	22,9 [19,3; 27,0]*,**	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	24,3 [22,3; 27,4]	22,7 [20,3; 26,2]	20,9 [18,6; 23,3]	20,2 [19,0; 24,6]	20,4 [17,6; 24,1]*	19,3[17,8; 23,1]*	0,002
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	25,2 [22,7; 29,9]	21,7 [18,5; 26,1]	20,7 [17,5; 21,8]*	20,0 [19,0; 22,0]*	20,1 [17,5; 21,3]*	19,7 [17,6; 21,3]*	<0,001
p	0,687	0,162	0,258	0,296	0,294	0,092	
ГПП-1							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	20,5 [17,8; 26,2]	36,4 [27,9; 51,7]	40,3 [29,9; 52,0] ¹	46,2 [31,6; 51,0] ¹	44,1 [30,4; 51,6] ¹	45,4 [32,2; 51,5] ¹	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	22,3 [17,6; 26,7]	31,3 [28,0; 34,6]	31,9 [29,5; 34,3]	35,2 [28,6; 47,3] ^{1,2}	33,7 [29,4; 38,0]	32,7 [28,7; 36,7]	<0,001

		38,5]	46,7] ¹		47,9] ^{1,2}	45,9] ¹	
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	23,0 [22,1; 26,3]	39,5 [33,3; 53,4] ¹	42,9 [33,1; 54,5] ¹	45,2 [35,8; 56,0] ¹	44,9 [34,0; 52,2] ¹	45,4 [34,5; 52,8] ¹	<0,001
p	0,307	0,116	0,299	0,288	0,360	0,237	
ГИП							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	1243 [1170; 1352]	1204 [1098; 1294]	1128 [1076; 1290]	1169 [1074; 1284] ¹	1167 [1104; 1263] ^{1,3}	1150 [1111; 1273] ¹	0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	1182 [1091; 1278]	1176 [1039; 1320]	1105 [1049; 1237]	1100 [1053; 1259]	1080 [1029; 1279]	1109 [1025; 1250]	0,124
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	1210 [1165; 1336]	1196 [1155; 1322]	1179 [1088; 1300]	1167 [1078; 1268]	1189 [1097; 1254]	1168 [1077; 1266] ²	0,019
p	0,468	0,888	0,727	0,814	0,696	0,610	
Окситомодулин							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	1,61 [0,78; 1,80]	2,03 [1,76; 2,26]	2,17 [1,20; 2,59] ^{1,2}	2,35 [2,02; 2,66] ^{1,2}	2,30 [2,04; 2,66] ^{1,2}	2,39 [2,18; 2,73] ^{1,2}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	1,71 [1,27; 1,85]	2,28 [1,71; 2,73]	2,40 [1,91; 2,68]	2,37 [2,06; 2,98] ¹	2,39 [1,92; 2,88] ¹	2,37 [2,03; 2,78] ¹	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	1,50 [1,09; 1,72]	2,16 [1,89; 2,43]	2,14 [1,84; 2,69] ¹	2,45 [1,94; 2,71] ¹	2,44 [2,04; 2,78] ^{1,2}	2,45 [2,11; 3,03] ¹	<0,001
p	0,392	0,541	0,891	0,898	0,928	0,981	
Глицентин							
БПШ, n=16 (1 мес - 13, 9 мес – 15)	70,4 [56,5; 77,0]	120 [89; 156] ¹	107 [91; 160]	111 [95; 168] ¹	108 [97; 167] ¹	110 [97; 167] ¹	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	67,9 [63,0; 73,2]	102 [91; 134]	108 [96; 144] ¹	114 [100; 146] ¹	111 [96; 147] ¹	114 [98; 155] ¹	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 11, 9 мес – 13)	66,4 [61,7; 75,6]	111 [88; 146]	118 [104; 154] ¹	124 [115; 165] ^{1,2}	124 [114; 168] ^{1,2}	126 [119; 161] ^{1,2}	<0,001
p	0,918	0,883	0,845	0,705	0,436	0,643	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.001$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.001 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до операции. 2 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. 3 –

указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением через 3 месяца после операции. * – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до операции (либо имеется тенденция). ** – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 1 месяц после операции. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование, ГШ – гастрощунтирование, ПРЖ – продольная резекция желудка, мес - месяцы.

3.2.2.5. Анализ композиционного состава тела

Проведение любого из типов анализируемых операций приводило к значимому снижению как общего процента жировой массы, так и площади висцерального жира (табл. 28). При этом значимой разницы в снижении общего процента жировой массы между операциями не было. Также не было разницы в снижении площади висцерального жира у операций БПШ и гастрощунтирование. Сравнение данных операций с ПРЖ в нашем исследовании представляется не вполне корректным, в связи с тем, что имела тенденция к более низкому значению показателя площади висцерального жира у пациентов до проведения ПРЖ по сравнению с подгруппами БПШ и ГШ.

Таблица 28. Изменения композиционного состава тела в течение года наблюдения в группе БО в зависимости от вида операции.

Показатель	До операции (n=42)	1 месяц (n=38)	3 месяца (n=42)	6 месяцев (n=42)	9 месяцев (n=40)	12 месяцев (n=42)	p
Общий процент жира, %							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес – 15)	47,5 [42,1; 48,7]	40,8 [37,6; 43,3]	36,8 [35,3; 40,9]	34,3 [31,4; 36,0] ¹	31,8 [30,3; 34,5] ^{1,2,3}	30,3 [29,6; 32,8] ^{1,2,3}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 12)	45,4 [40,0; 50,4]	40,1 [37,2; 44,7]	38,1 [34,0; 40,9]	31,9 [29,1; 37,9] ¹	29,8 [25,8; 34,3] ^{1,2}	29,8 [25,1; 33,1] ^{1,2,3}	<0,001
ПРЖ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 13)	43,6 [38,5; 47,7]	39,2 [36,1; 42,7]	36,4 [31,2; 39,5]	32,7 [27,2; 35,3] ¹	30,6 [25,5; 33,4] ^{1,2,3}	29,6 [25,7; 33,1] ^{1,2,3}	<0,001
p	0,294	0,663	0,476	0,502	0,404	0,772	
Площадь висцерального жира, см²							
БПШ, n=16 (1 мес - 14, 9 мес – 15)	260 [225; 335]	220 [175; 280]	170 [140; 190]	150 [120; 165] ¹	130 [105; 145] ^{1,2}	110 [100; 140] ^{1,2,3}	<0,001
ГШ, n=13 (1 мес)	210 [160;]	200 [140;]	160 [95;]	140 [75;]	130 [70;]	110 [65;]	<0,001

– 12, 9 мес – 12)	275]	250]	185]	170] ^{1,2}	150] ^{1,2}	120] ^{1,2,3}	
ПРЖ, n=13 (1 мес – 12, 9 мес – 13)	215 [165; 250] [#]	170 [143; 208]	135 [110; 168] ¹	115 [100; 140] ^{1,2}	100 [90; 128] ^{1,2,3}	95 [83; 108] ^{1,2,3}	<0,001
p	0,031	0,092	0,140	0,279	0,211	0,114	

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для сравнения связанных выборок применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для сравнения независимых выборок применен критерий Краскала-Уоллиса. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.001$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.001 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. 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. # - указанное значение имеет тенденцию к более низкому уровню по сравнению со значением в этой же временной точке в подгруппе БПШ. БПШ – билиопанкреатическое шунтирование, ГШ – гастрощунтирование, ПРЖ – продольная резекция желудка, мес - месяцы.

3.2.2.6. Заключение по разделу 3.2.2

Таким образом, нами показано, что все три вида бариатрических операций (БПШ, ГШ, ПРЖ) не различались по влиянию на антропометрические и метаболические параметры у пациентов с СД 2 типа и длительным ожирением как на раннем сроке, так и на протяжении 12 месяцев после проведения операции.

3.3. Эффекты медикаментозного вмешательства (лираглутид 3,0) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа через 6, 9 месяцев

3.3.1. Изменение индекса массы тела, окружности талии

Индекс массы тела значимо снизился через 6 месяцев наблюдения. Динамика снижения массы тела представлена на рисунке 15.

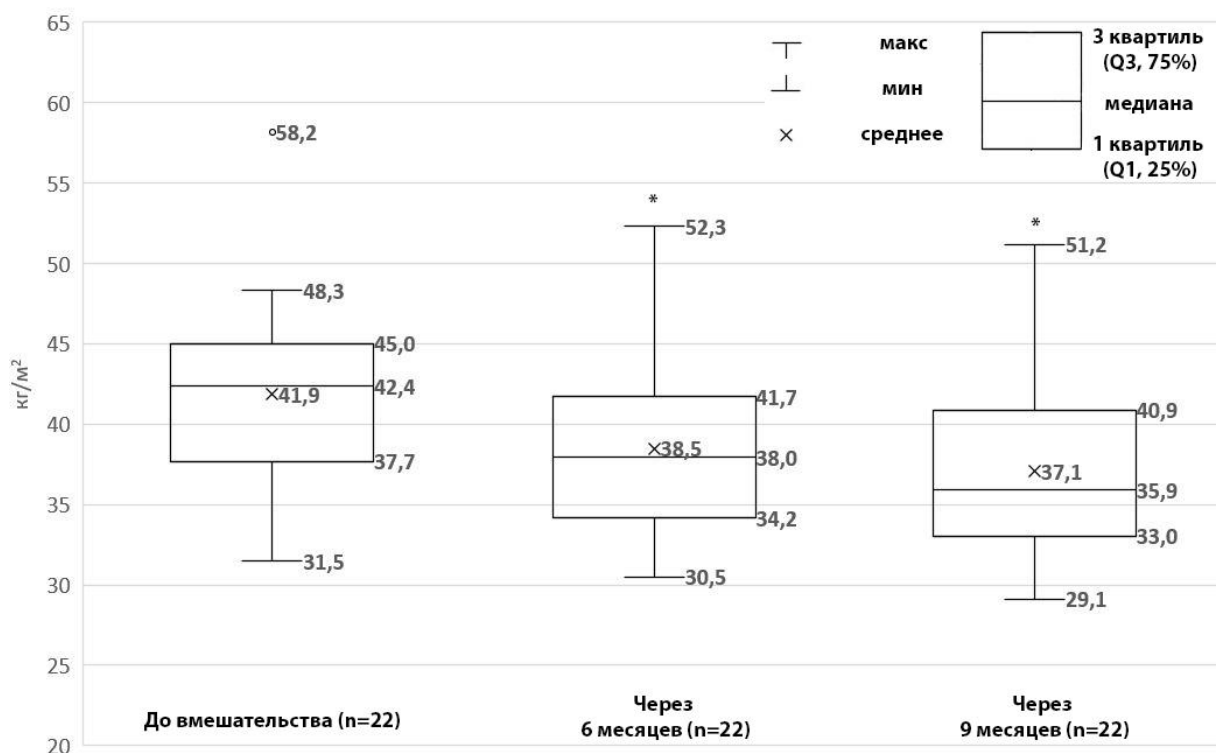


Рисунок 15. Изменение индекса массы тела у пациентов группы МТ после назначения лираглутида 3,0 мг в день. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. $P < 0.001$. * – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до вмешательства. ИМТ – индекс массы тела; МТ – медикаментозная терапия; мин – минимально; макс – максимально.

Динамика ОТ после назначения лираглутида представлена в таблице 29.

Таблица 29. Изменение окружности талии в течение 9 месяцев после назначения лираглутида 3,0 мг в сутки группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
ОТ, см	122 [117; 127]	116 [111; 122] ¹	113 [109; 119] ^{1,2}	<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 вмешательства 2 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 месяцев после вмешательства. ОТ – окружность талии.

3.3.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии.

Через полгода после инициации терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг в сутки большинство пациентов достигли целевых значений гликемии (табл. 30). Доля пациентов, получающих сахароснижающую терапию снизилась до 22,7% (табл. 31, 32), при этом пациентов, получающих тройную комбинацию сахароснижающих препаратов, не осталось. К 6 месяцу доля пациентов, не получающих сахароснижающую терапию и соответствующих критериям частичной и полной ремиссии достигла 45,5% и к 9 месяцу – 63,6% (табл. 33).

Следует обратить внимание, что в таблице 31 указано, что на 9 месяце наблюдения терапия отсутствует у 16 (72,7%) пациентов, тогда как в таблице 33 указано, что ремиссии по нашим критериям достигли 14 (63,6%). Данное несоответствие связано с тем, что двое пациентов имели гликированный гемоглобин 6,8% и 6,9%, что не являлось ремиссией СД 2 типа, при этом дополнительная терапия не требовалась, в связи с тем, что данные значения были целевыми для данных пациентов согласно 9 выпуску алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД [118].

Таблица 30. Изменение показателей углеводного обмена в течение 9 месяцев после назначения лираглутида 3,0 мг в сутки группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
Гликемия, 0 мин, ммоль/л	9,02 [7,40; 11,37]	6,38 [5,78; 6,95] ¹	5,90 [5,12; 6,18] ¹	<0,001
Гликемия, 120 мин, ммоль/л	11,31 [9,39; 14,24]	7,42 [5,51; 9,13] ¹	7,16 [6,11; 7,75] ¹	<0,001
AUC гликемии	23,43 [20,74; 28,50]	16,05 [14,5; 19,8] ¹	16,04 [14,07; 17,77] ¹	<0,001
HbA _{1c} , %	7,85 [7,43; 8,65]	6,45 [5,98; 7,20] ¹	6,40 [5,90; 6,60] ¹	<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=0.0042.

1 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до вмешательства. AUC – area under curve, площадь под кривой; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 31. Изменение структуры сахароснижающей терапии в течение 9 месяцев в группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)
Нет терапии, n(%)	0 (0)	17 (77,3)	16 (72,7)
Монотерапия, n(%)	5 (22,7)	3 (13,6)	4 (18,2)
Двойная комбинация, n(%)	10 (45,5)	2 (9,1)	2 (9,1)
Трехкомпонентная, n(%)	7 (31,8)	0 (0)	0 (0)

Примечание. Лираглутид 3,0 мг/сут не включен в структуру сахароснижающей терапии, так как в данном исследовании назначение препарата являлось моделированием усиления инкретинового эффекта после шунтирующих бариатрических операций. МТ – медикаментозная терапия.

Таблица 32. Изменение схемы сахароснижающей терапии в течение 9 месяцев в группе МТ.

Группа препаратов	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)
Метформин, n(%)	14 (63,6)	5 (22,7)	6 (27,3)
ПСМ, n(%)	13 (59,1)	0 (0)	0 (0)
иНГЛТ-2, n(%)	5 (22,7)	2 (9,1)	2 (9,1)
иДПП-4, n(%)	9 (40,9)	0 (0)	0 (0)
Базальный инсулин, n(%)	5 (22,7)	0 (0)	0 (0)

Примечание. Лираглутид 3,0 мг/сут не включен в структуру сахароснижающей терапии, так как в данном исследовании назначение препарата являлось моделированием усиления инкретинового эффекта после шунтирующих бариатрических операций. МТ – медикаментозная терапия. ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4. МТ – медикаментозная терапия.

Таблица 33. Достижение ремиссии сахарного диабета в группе пациентов МТ

Наличие ремиссии	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)
Да, n(%)	0 (0)	10 (45,5)	14 (63,6)
Нет, n(%)	22 (100)	12 (54,5)	8 (36,4)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. МТ – медикаментозная терапия.

3.3.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы

По данным клэмп-теста уровень ИР не изменился на всём протяжении наблюдения, степень ИР оставалась тяжелой (медиана < 2 мг/кг/мин). При этом индекс НОМА-IR значительно снизился к 9 месяцу приема лираглутида 3,0 мг/сут, однако также оставался выше значений нормы (рис. 16).

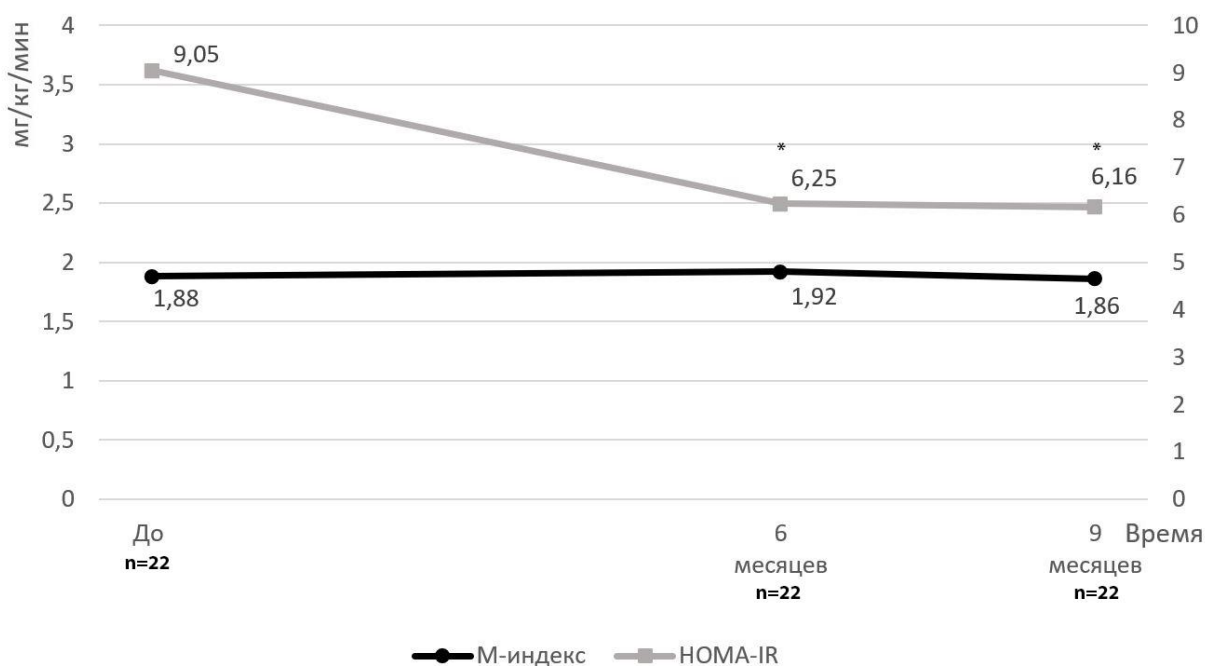


Рисунок 16. Изменение М-индекса и НОМА-IR в течение 9 месяцев после назначения лираглутида 3,0 мг в сутки в группе пациентов МТ. Значения представлены в виде медиан. Применен ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Для НОМА-IR $p < 0.001$, для М-индекса $p = 0.108$. * – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до вмешательства. МТ – медикаментозная терапия

К 6 и 9 месяцу наблюдения значительно вырос индекс НОМА-% β , при этом показатели индекса инсулиногенности и АUC инсулина, отражающие секрецию инсулина в течение теста с пищевой нагрузкой значимо не изменились (табл. 34).

Таблица 34. Изменение эндокринной функции поджелудочной железы в течение 9 месяцев в группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
ИРИ, мкЕ/мл	22,5 [15,2; 46,3]	18,8 [15,6; 32,3]	22,6 [14,4; 31,5]	0,195
ΔИнсулин (30мин-0мин), мкЕ/мл	76,6 [65,7; 120,2]	84,7 [50,3; 121,0]	60,5 [39,9; 93,4] ²	0,048
AUC инсулина	163 [133; 234]	159 [123; 213]	162 [93; 227]	0,094
C-пептид, нг/мл	4,68 [3,68; 5,72]	4,66 [3,87; 6,08]	5,01 [4,09; 5,81]	0,607
Индекс инсулиногенности	20,2 [13,8; 28,9]	27,0 [16,7; 41,5]	25,1 [11,7; 48,7]	0,186
НОМА-%β	106 [53; 154]	160 [105; 241] ¹	216 [113; 301] ¹	<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 $p=0.0033$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.0033 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо больше по сравнению со значением до вмешательства. 2 – указанное значение имеет тенденцию к уменьшению по сравнению со значением через 6 месяцев после вмешательства. ИРИ – иммунореактивный инсулин; AUC – area under curve, площадь под кривой; НОМА-%β - Homeostasis Model Assessment of β-cell function, гомеостатическая модель определения функции β-клеток.

3.3.4. Изменения инкретинового профиля

На фоне приема агониста рецепторов ГПП-1 секреторная функция L-клеток значимо изменилась – снизилась как базальная концентрация оксинтомодулина и глицентина (табл.35), так и AUC оксинтомодулина, глицентина и эндогенного ГПП-1 на фоне проведения теста с пищевой нагрузкой (табл. 36).

Таблица 35. Изменения базальной концентрации гормонов инкретинового ряда в течение 9 месяцев после вмешательства в группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
Глюкагон, пмоль/л	7,82 [6,28; 8,80]	7,03 [5,82; 8,11]	7,74 [6,08; 8,48]	0,483

ГПП-1, пмоль/л	7,31 [5,34; 8,43]	6,95 [5,11; 7,78]	6,64 [5,11; 7,54]	0,195
ГИП, пг/мл	601 [558; 626]	588 [570; 613]	581 [531; 611]	0,244
Оксинтомодулин, нг/мл	0,71 [0,50; 0,94]	0,61 [0,49; 0,91] ¹	0,55 [0,41; 0,81] ¹	<0,001
Глицентин, пмоль/л	22,7 [18,5; 28,4]	21,4 [15,8; 26,8]	20,9 [14,1; 26,0] ¹	0,006

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 $p=0.0033$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.0033 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо меньше (либо имеет тенденцию к снижению) по сравнению со значением до вмешательства ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид.

Таблица 36. Изменения площади под кривой секреции гормонов инкретинового ряда в течение 9 месяцев после вмешательства в группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
Глюкагон	21,9 [17,6; 27,6]	29,4 [22,2; 31,6] ¹	20,1 [15,9; 27,1] ¹	<0,001
ГПП-1	32,9 [24,9; 43,8]	29,6 [21,7; 40,5]	27,1 [22,6; 40,6] ¹	0,002
ГИП	1192 [1107; 1243]	1124 [1054; 1212]	1154 [1051; 1224]	0,554
Оксинтомодулин	1,74 [1,35; 2,29]	1,51 [1,11; 1,96] ¹	1,60 [1,36; 2,12]	0,001
Глицентин	77,5 [59,7; 93,8]	73,1 [62,1; 85,8]	68,5 [52,0; 85,4] ¹	0,004

Примечания: 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 $p=0.0033$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.0033 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. 1 – указанное значение статистически значимо меньше (либо имеет тенденцию к снижению) по сравнению со значением до вмешательства ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1; ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид.

3.3.5. Анализ композиционного состава тела

Как общий процент жира, так и площадь висцерального жира значимо снизились к 9 месяцу наблюдения (табл. 37).

Таблица 37. Изменения композиционного состава тела в течение 9 месяцев после вмешательства в группе МТ.

Показатель	До вмешательства (n=22)	6 месяцев (n=22)	9 месяцев (n=22)	p
Общий процент жира, %	42,6 [38,5; 46,5]	40,9 [36,9; 45,3] ¹	39,8 [35,1; 43,7] ¹	<0,001
Площадь висцерального жира, см ²	195 [153; 240]	185 [130; 220] ¹	160 [118; 190] ^{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 $p=0.008$. 1 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением до вмешательства. 2 – указанное значение статистически значимо меньше по сравнению со значением через 6 месяц после вмешательства.

3.3.6. Предикторы ремиссии сахарного диабета 2 типа

Предиктором, показавшим статистически значимое различие между группами пациентов, достигших и не достигших ремиссии СД 2 типа после назначения лираглутида 3,0 мг в сутки, был исходный уровень ГПП-1.

Проведен анализ характеристических кривых (ROC-анализ) для исходного значения базальной секреции ГПП-1 (рис. 17).

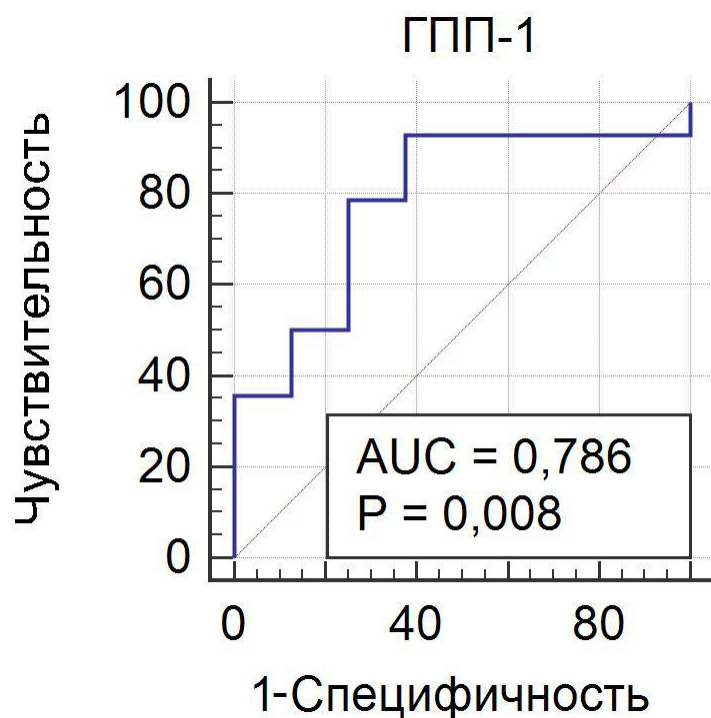


Рисунок 17. Анализ характеристики кривых для исходной концентрации эндогенного глюкагоноподобного пептида-1. *AUC* – area under curve, площадь под кривой.

С помощью критерия Юдена был определен оптимальный порог отсечения значения базальной секреции ГПП-1, который составил 5,501 пмоль/л. Чувствительность метода 92,86% (95% ДИ 66,1-99,8), специфичность 62,5% (95%ДИ 24,5-91,5).

3.3.7. Заключение по разделу 1.3

Таким образом, при добавлении к терапии лираглутида 3,0 мг/сут у пациентов с СД 2 типа и длительным ожирением через 9 месяцев терапии установлено:

- значимое снижение уровня ИМТ;
- возможность достижения ремиссии СД у 63,6% пациентов;
- отсутствие значимого влияния на уровень ИР по клэмп-тесту;
- отсутствие значимого влияния на большинство показателей секреции инсулина;
- снижение секреции ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина при проведении теста с пищевой нагрузкой;
- значимое снижение как общей жировой массы, так и количества висцерального жира к 6 месяцу наблюдения
- основным предиктором возможной ремиссии СД 2 типа при назначении лираглутида 3,0мг/сут является более высокий базальный уровень ГПП-1 до вмешательства.

3.4. Сравнение эффектов медикаментозного (лираглутид 3,0мг) и хирургического (бариатрического) вмешательств у пациентов с сахарным диабетом 2 типа через 6, 9 месяцев

3.4.1. Изменение индекса массы тела, окружности талии

В обеих сравниваемых группах ИМТ значимо снизился через 6 и 9 месяцев после вмешательств. В группе БО ИМТ снизился статистически значимо больше как через 6, так и через 9 месяцев после вмешательства по

сравнению с группой МТ ($p < 0.001$ в обеих точках, U-критерий Манна-Уитни) (рис. 18).

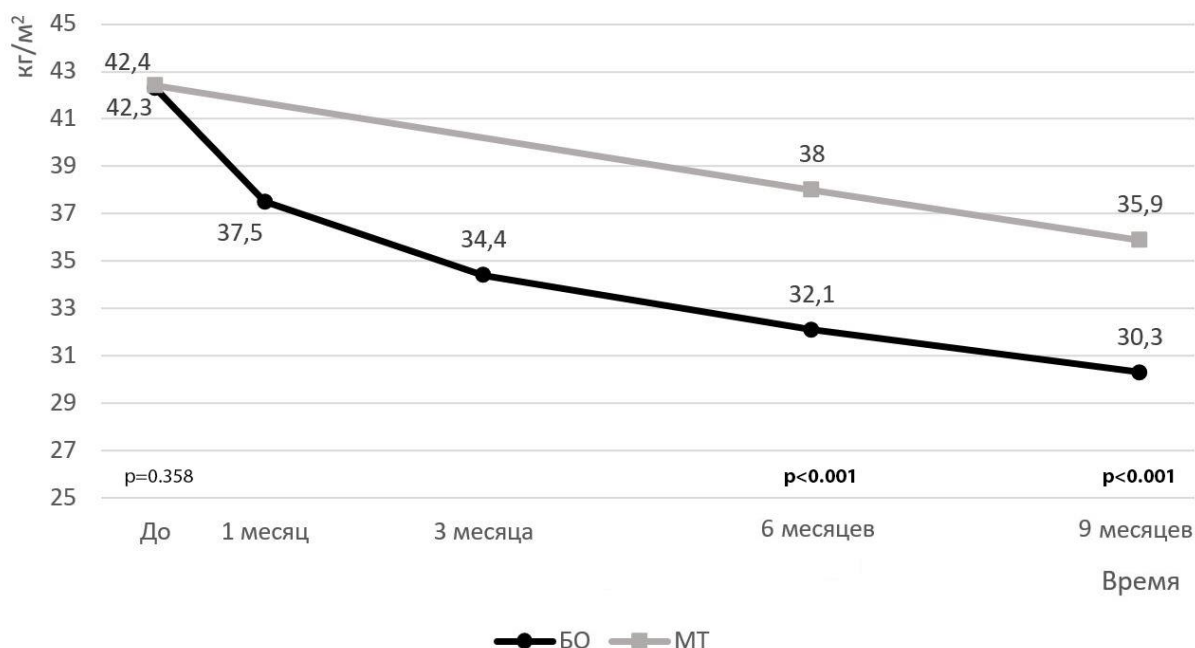


Рисунок 18. Изменение индекса массы тела у пациентов групп БО и МТ после вмешательств. U-критерий Манна-Уитни. Значения представлены в виде медиан. Данные по количеству пациентов в каждой из групп и временных точек см. выше. БО – бариатрические операции; МТ – медикаментозная терапия.

В группе БО как на 6 месяце, так и на 9 месяце снижение окружности талии было более значимо, чем в группе МТ (табл. 38).

Таблица 38. Сравнение изменения окружности талии в группах МТ и БО

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
ОТ, см			
БО	123 [119; 133]	105 [101; 115]	102 [99; 112]
МТ	122 [117; 127]	116 [111; 122]	113 [109; 119]
p	0,251	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p = 0.002$. Полужирным выделены статистически значимые значения p. ОТ – окружность талии.

3.4.2. Изменение параметров углеводного обмена, сахароснижающей терапии

В группе БО влияние на гликемию было более значимо, чем в группе МТ. К 9 месяцу наблюдения фактически все оцениваемые показатели углеводного обмена были значимо ниже в группе БО (табл. 39).

Таблица 39. Сравнение изменения показателей углеводного обмена в группах МТ и БО

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
Гликемия, 0 мин, ммоль/л			
БО	8,48 [7,23; 10,08]	5,38 [5,11; 5,83]	5,34 [5,13; 5,61]
МТ	9,02 [7,40; 11,37]	6,38 [5,78; 6,95]	5,90 [5,12; 6,18]
p	0,621	0,002	0,01
Гликемия, 120 мин, ммоль/л			
БО	10,44 [9,09; 14,05]	6,13 [5,45; 7,14]	5,79 [5,24; 6,32]
МТ	11,31 [9,39; 14,24]	7,42 [5,51; 9,13]	7,16 [6,11; 7,75]
p	0,641	0,091	<0,001
AUC гликемии в течение ССПН			
БО	21,3 [17,6; 27,9]	14,0 [13,0; 15,0]	12,3 [11,4; 13,5]
МТ	23,43 [20,74; 28,50]	16,05 [14,5; 19,8]	16,04 [14,07; 17,77]
p	0,270	0,001	<0,001
HbA_{1c}, %			
БО	7,9 [7,2; 8,63]	5,60 [5,30; 5,73]	5,40 [5,20; 5,50]
МТ	7,85 [7,43; 8,65]	6,45 [5,98; 7,20]	6,40 [5,90; 6,60]
p	0,821	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.002$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.002 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; AUC – area under curve, площадь под кривой.

При этом структура сахароснижающей терапии, получаемой пациентами к 6 и 9 месяцам наблюдения, была сопоставима между группами (табл. 40, табл. 41).

Таблица 40. Изменение структуры сахароснижающей терапии в группах МТ и БО

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
Нет терапии, n(%)			
БО	0 (0)	31 (73,8)	33 (78,6)
МТ	0 (0)	17 (77,3)	16 (72,7)
Моноterapia, n(%)			
БО	11 (26,2)	9 (21,4)	7 (16,7)
МТ	5 (22,7)	3 (13,6)	4 (18,2)
Двойная комбинация, n(%)			
БО	19 (45,2)	2 (4,8)	2 (4,8)
МТ	10 (45,5)	2 (9,1)	2 (9,1)
Тройная комбинация, n(%)			
БО	12 (28,6)	0 (0)	0 (0)
МТ	7 (31,8)	0 (0)	0 (0)

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

Таблица 41. Сравнение изменения схем сахароснижающей терапии в группах МТ и БО

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
Метформин, n(%)			
БО	33 (78,5)	11 (26,2)	9 (21,4)
МТ	14 (63,6)	5 (22,7)	6 (27,3)
ПСМ, n(%)			
БО	16 (38,1)	0 (0)	1 (2,4)
МТ	13 (59,1)	0 (0)	0 (0)
иНГЛТ-2, n(%)			
БО	13 (31,0)	0 (0)	0 (0)
МТ	5 (22,7)	2 (9,1)	2 (9,1)
иДПП-4, n(%)			
БО	17 (40,5)	2 (4,8)	1 (2,4)
МТ	9 (40,9)	0 (0)	0 (0)
Базальный инсулин, n(%)			
БО	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)
МТ	5 (22,7)	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 БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

Представляется интересным, что к 6 месяцу наблюдения критериев ремиссии СД достигло значимо больше пациентов в группе БО. Однако к 9 месяцу данный параметр был сопоставим в обеих группах пациентов (табл. 42). При этом в группе БО пациенты значимо чаще достигали показателей именно полной ремиссии СД, тогда как в группе МТ – частичной (табл. 43).

Таблица 42. Достижение ремиссии сахарного диабета 2 типа в группах МТ и БО.

Группа	6 месяцев	9 месяцев
Наличие ремиссии – да, n (%)		
БО	31 (73,8)	33 (78,6)
МТ	10 (45,5)	14 (63,6)
Наличие ремиссии – нет, n (%)		
БО	11 (26,2)	9 (21,4)
МТ	12 (54,5)	8 (36,4)
p	0,031	0,240

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Использован двусторонний точный критерий Фишера. Полужирным выделены значимые значения p. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

Таблица 43. Достижение полной либо частичной ремиссии сахарного диабета 2 типа в группах МТ и БО.

Группа	6 месяцев	9 месяцев
Частичная ремиссия, n (% от пациентов, достигших ремиссии)		
БО	4 (12,9)	1 (3)
МТ	8 (80)	8 (57,1)
p	0,013	0,001
Полная ремиссия, n (% от пациентов, достигших ремиссии)		
БО	27 (87,1)	32 (97)
МТ	2 (20)	6 (42,9)
p	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Использован точный критерий Фишера. Полужирным выделены значимые значения p. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

3.4.3. Изменение показателей инсулинорезистентности и параметров эндокринной функции поджелудочной железы

В группе БО уровень ИР как по клэмп-тесту (рис. 19), так и по индексу НОМА-IR (табл. 44) значительно снизился к 6 и 9 месяцам наблюдения.

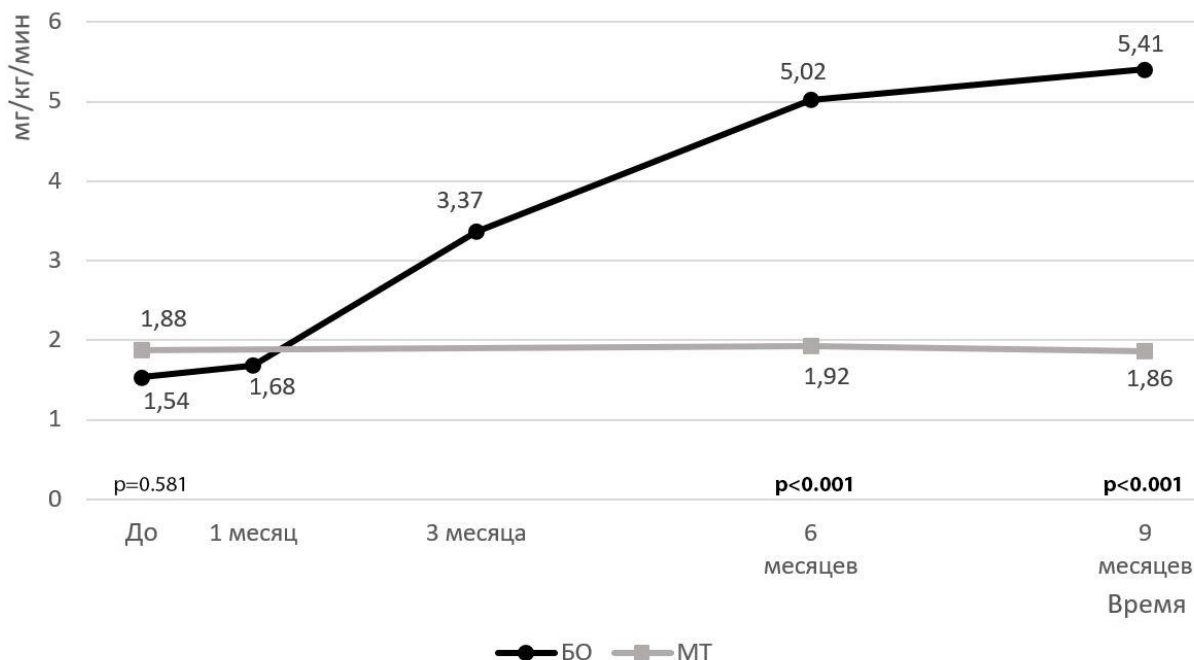


Рисунок 19. Изменение М-индекса у пациентов групп БО и МТ после вмешательств. Значения представлены в виде медиан. БО – бариатрические операции; МТ – медикаментозная терапия.

Таблица 44. Изменение индекса НОМА-IR в группах МТ и БО.

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
НОМА-IR			
БО	10,0 [6,8; 15,3]	2,59 [2,19; 3,28]	2,42 [1,84; 3,25]
МТ	9,05 [7,40; 20,86]	6,25 [4,08; 9,16]	6,16 [3,78; 7,96]
p	0,621	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

В группе МТ сохранилась базальная гиперинсулинемия, в то время как в группе БО зафиксировано значимое снижение уровня базального инсулина, в то время как уровни инсулина на фоне приема пищи в первую

фазу секреции (Δ ИРИ (30мин-0мин), индекс инсулиногенности) были значимо выше в группе БО (табл. 45).

Таблица 45. Изменение показателей эндокринной функции поджелудочной железы в течение года после операции в группах МТ и БО.

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
ИРИ, мкЕ/мл			
БО	25,1 [17,0; 38,0]	10,1 [9,2; 12,5]	10,1 [7,7; 14,2]
МТ	22,5 [15,2; 46,3]	18,8 [15,6; 32,3]	22,6 [14,4; 31,5]
p	0,907	<0,001	<0,001
ΔИРИ (30мин-0мин), мкЕ/мл			
БО	62,1 [23,0; 88,9]	122 [99; 142]	119 [95; 154]
МТ	76,6 [65,7; 120,2]	84,7 [50,3; 121,0]	60,5 [39,9; 93,4]
p	0,019	0,008	<0,001
АУС ИРИ			
БО	146 [71; 192]	151 [123; 171]	153 [123; 180]
МТ	163 [133; 234]	159 [123; 213]	162 [93; 227]
p	0,143	0,224	0,682
С-пептид, нг/мл			
БО	4,81 [3,87; 5,82]	2,7 [2,3; 3,2]	2,67 [2,21; 3,11]
МТ	4,68 [3,68; 5,72]	4,66 [3,87; 6,08]	5,01 [4,09; 5,81]
p	0,636	<0,001	<0,001
Индекс инсулиногенности			
БО	14,8 [4,7; 28,6]	50,7 [35,7; 76,5]	84,7 [67,8; 134,8]
МТ	20,2 [13,8; 28,9]	27,0 [16,7; 41,5]	25,1 [11,7; 48,7]
p	0,232	<0,001	<0,001
НОМА-%β			
БО	119 [59; 166]	114 [78; 136]	109 [79; 157]
МТ	106 [53; 154]	160 [105; 241]	216 [113; 301]
p	0,771	0,013	0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.002$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0.002 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; АУС – area under curve, площадь под кривой; НОМА-% β - Homeostasis Model Assessment of β -cell function, гомеостатическая модель определения функции β -клеток.

3.4.4. Изменения инкретинового профиля

После проведения бариатрических операций значительно увеличивается секреция гормонов инкретинового ряда (ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина) L-клетками по сравнению с группой МТ. При этом увеличивается как базальная концентрация (табл. 46), так и секреция на фоне проведения теста с пищевой нагрузкой (табл. 47). Секреция глюкагона и ГИП значимо не изменилась в течение 9 месяцев наблюдения в обеих группах.

Таблица 46. Изменение базальной концентрации гормонов инкретинового ряда в течение 9 месяцев после вмешательства в группах БО и МТ.

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
Глюкагон, пмоль/л			
БО	8,30 [7,33; 9,54]	7,90 [7,11; 9,11]	7,95 [7,79; 9,20]
МТ	7,82 [6,28; 8,80]	7,03 [5,82; 8,11]	7,74 [6,08; 8,48]
p	0,066	0,026	0,232
ГПП-1, пмоль/л			
БО	6,53 [5,01; 9,09]	8,17 [5,78; 9,57]	8,11 [5,87; 9,47]
МТ	7,31 [5,34; 8,43]	6,95 [5,11; 7,78]	6,64 [5,11; 7,54]
p	0,816	0,001	0,007
ГИП, пг/мл			
БО	603 [586; 679]	587 [543; 649]	587 [551; 641]
МТ	601 [558; 626]	588 [570; 613]	581 [531; 611]
p	0,281	0,932	0,358
Оксинтомодулин, нг/мл			
БО	0,63 [0,45; 0,74]	0,97 [0,90; 1,10]	0,99 [0,91; 1,15]
МТ	0,71 [0,50; 0,94]	0,61 [0,49; 0,91]	0,55 [0,41; 0,81]
p	0,170	<0,001	<0,001
Глицентин, пмоль/л			
БО	22,5 [18,9; 27,9]	36,6 [30,8; 51,4]	36,4 [30,3; 52,6]
МТ	22,7 [18,5; 28,4]	21,4 [15,8; 26,8]	20,9 [14,1; 26,0]
p	0,804	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.002$. Полужирным выделены

статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; AUC – area under curve, площадь под кривой; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид.

Таблица 47. Изменение площади под кривой гормонов инкретинового ряда в течение 9 месяцев после вмешательства в группах БО и МТ.

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
AUC Глюкагон			
БО	25,2 [22,7; 30,2]	20,6 [19,0; 24,7]	20,5 [18,0; 24,1]
МТ	21,9 [17,6; 27,6]	29,4 [22,2; 31,6]	20,1 [15,9; 27,1]
p	0,052	0,003	0,899
AUC ГПП-1			
БО	22,3 [19,1; 26,10]	44,1 [31,6; 49,5]	41,5 [30,7; 51,3]
МТ	32,9 [24,9; 43,8]	29,6 [21,7; 40,5]	27,1 [22,6; 40,6]
p	<0,001	<0,001	0,005
AUC ГИП			
БО	1211 [1160; 1321]	1162 [1075; 1267]	1180 [1070; 1261]
МТ	1192 [1107; 1243]	1124 [1054; 1212]	1154 [1051; 1224]
p	0,166	0,396	0,497
AUC Оксинтомодулин			
БО	1,64 [1,03; 1,79]	2,4 [2,0; 2,7]	2,4 [2,0; 2,8]
МТ	1,74 [1,35; 2,29]	1,51 [1,11; 1,96]	1,60 [1,36; 2,12]
p	0,019	<0,001	<0,001
AUC Глицентин			
БО	67,4 [60,9; 74,0]	120 [100; 159]	118 [100; 158]
МТ	77,5 [59,7; 93,8]	73,1 [62,1; 85,8]	68,5 [52,0; 85,4]
p	0,131	<0,001	<0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.002$. Полужирным выделены статистически значимые значения p . Значения p в диапазоне между 0,002 и 0,05 интерпретировали как статистическая тенденция. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия; AUC – area under curve, площадь под кривой; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид.

3.4.5. Анализ композиционного состава тела

После проведения бариатрических операций как общий процент жира, так и площадь висцерального жира уменьшились более значительно, нежели в группе медикаментозной терапии (табл. 48).

Таблица 48. Изменение композиционного состава тела в течение 9 месяцев после вмешательства в группах БО и МТ.

Группа	До вмешательства	6 месяцев	9 месяцев
Общее количество жира в организме, %			
БО	45,3 [40,2; 48,5]	33,5 [29,2; 35,9]	31,3 [26,7; 33,5]
МТ	42,6 [38,5; 46,5]	40,9 [36,9; 45,3]	39,8 [35,1; 43,7]
p	0,053	0,001	0,001
Площадь висцерального жира, см²			
БО	225 [190; 280]	130 [100; 160]	110 [90; 140]
МТ	195 [153; 240]	185 [130; 220]	160 [118; 190]
p	0,053	0,001	0,001

Примечания: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Применен U-критерий Манна-Уитни. Применена поправка Бонферрони. Полужирным выделены статистически значимые значения после применения поправки Бонферрони. В данном наборе показателей статистически значимым считался критерий $p=0.004$. БО – бариатрическая операция; МТ – медикаментозная терапия.

3.4.6. Заключение по разделу 3.4

Таким образом, при сравнении групп МТ и БО нами установлено:

- более значимое снижение ИМТ в группе БО;
- сопоставимые значения достижения ремиссии СД 2 типа через 9 месяцев, при этом в группе БО значимо чаще достигалась полная ремиссия СД 2 типа;
- значимое улучшение уровня ИР у пациентов группы БО, в отличие от группы МТ, где не отмечалось динамики ИР;
- значимое снижение гиперинсулинемии и повышение секреции инсулина в первую фазу у пациентов группы БО по сравнению с МТ;
- разнонаправленное действие на секреторную функцию L-клеток гастродуоденальной зоны;

-более значимое снижение как общей жировой массы, так и количества висцерального жира в группе БО.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Крайне малый процент достижения клинически значимого результата при лечении ожирения с помощью изменения образа жизни и диетических рекомендаций в большинстве случаев диктует необходимость более активного вмешательства. Выбор между назначением медикаментозной терапии или проведением хирургического вмешательства по поводу ожирения обусловлен множеством факторов – выраженностью ожирения, наличием сопутствующих заболеваний, желанием и возможностями пациента, и др. Ещё недавно СД 2 типа считался осложняющим фактором для выбора хирургического вмешательства. В настоящее же время бариатрические операции встали в один ряд с медикаментозной терапией в лечении не только ожирения, но и СД 2 типа.

Основным эффектом, наряду со снижением массы тела, оказывающим положительный эффект на течение СД 2 типа, вплоть до его ремиссии после бариатрических операций, является значимое усиление секреции гормонов инкретинового ряда. В середине 2000-х в фармакотерапии СД 2 типа началась эра миметиков инкретина – препаратов, стимулирующих рецепторы ГПП-1. Один из агонистов рГПП-1, лираглутид в дозе 3,0 мг/сут, в 2015 году был зарегистрирован как препарат для лечения ожирения.

В нашем исследовании мы сравнили эффекты хирургического и фармакологического воздействия на систему инкретинов в целом и ГПП-1 в частности, и попытались ответить на вопрос, возможно ли достичь ремиссию СД 2 типа с помощью фармакологического вмешательства.

В таблице 49 мы аккумулировали полученные в нашей работе результаты сравнения двух групп пациентов в течение 9 месяцев.

Таблица 49. Сравнение антропометрических и метаболических эффектов бариатрических операций и терапии лираглутидом в дозе 3,0 мг/сутки в течение 9 месяцев.

	Бариатрические операции	Лираглутид 3,0 мг/день
ИМТ	↓↓↓	↓
HbA _{1c}	↓↓↓	↓↓↓
Инсулинорезистентность	↓↓↓	↔
Гиперинсулинемия	↓	↔
Секреция инсулина в первую фазу	↑	↔
Количество общего и висцерального жира	↓↓	↓
Секреция гормонов инкретинового ряда	↑↑	↓

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

4.1. Влияние вмешательств на углеводный обмен

В нашем исследовании через 9 месяцев после вмешательств частичной или полной ремиссии СД 2 типа достигли 78,6% пациентов после проведения бариатрических операций и 63,6% - на фоне приема лираглутида 3,0мг.

В обеих группах пациентов ремиссии СД 2 типа преимущественно достигли пациенты, получающие одно- или двухкомпонентную сахароснижающую терапию. При этом в обеих группах к концу исследования не осталось пациентов, получающих трехкомпонентную сахароснижающую терапию.

Мы нашли лишь одно исследование, напрямую сравнивающее эффект лираглутида и бариатрической хирургии [19]. Главный вывод исследования состоял в том, что бариатрические операции эффективнее медикаментозной

терапии лираглутидом как в снижении массы тела, так и в достижении целевых показателей углеводного обмена. Через год после вмешательств ИМТ у пациентов группы хирургического лечения снизился на 14 ± 5 кг/м², тогда как у пациентов, получающих лираглутид лишь на $1,4 \pm 3$ кг/м². HbA_{1c} в группе хирургического лечения снизился с 7,9% до 5,7%; в группе медикаментозного лечения с 8,4% до 7,0%. Кроме того, через 12 месяцев после проведения хирургического вмешательства 90% пациентов не получали сахароснижающую терапию и 10% получали дополнительно один сахароснижающий препарат. В группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, 64% пациента принимали лишь лираглутид. Однако указанное исследование имело ряд отличий от нашего: 1) работа носила ретроспективный характер; 2) в анализ вошли не только шунтирующие, но и рестриктивные операции; 3) главное отличие и, возможно, основная причина расхождения результатов наших исследований состоит в том, что авторы использовали меньшие дозы лираглутида (1,2 и 1,8 мг/сут), в то время как в нашем исследовании использовалась доза 3,0 мг/сут, обеспечивающая наибольший инкретиновый эффект и максимальное влияние на массу тела.

4.2. Влияние вмешательств на массу тела

В обеих группах за 9 мес значительно снизилась масса тела – дельта ИМТ составила $-12,03$ кг/м² (28,4%) и $-5,65$ кг/м² (13,9%) в этих же группах соответственно. Ожидаемо более выраженное снижение массы тела наблюдалась в группе хирургии.

В целом в обеих группах наблюдалось типичное для вмешательств снижение массы тела. В исследовании SCALE [80], в которое было включено 2437 пациентов, получавших лираглутид 3,0 мг/д в течение 56 недель, снижение веса составило $8,0 \pm 6,7\%$. Возможно, несколько большее снижение веса в нашем исследовании объясняется более частым наблюдением за пациентами – визиты проводились 1 раз в месяц.

4.3. Влияние вмешательств на инсулинорезистентность

В нашем исследовании для определения уровня и степени выраженности ИР были использованы два метода: индекс НОМА-ИР и эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (золотой стандарт определения ИР).

В группе пациентов, которым была проведена бариатрическая операция, по обеим методикам мы увидели снижение ИР в течение года, однако скорость динамики различалась. По данным клэмп-теста уровень ИР в первый месяц после операции не изменился, затем постепенно снижался, достиг минимума через 5 мес после операции, оставаясь стабильным через 6 мес. после операции. Напротив, при анализе степени ИР по индексу НОМА, наибольшее снижение уровня ИР произошло именно в первый месяц, снижение продолжилось вплоть до 3-го мес после операции, после чего уровень ИР стабилизировался и в дальнейшем находясь примерно на одном уровне.

Улучшение ИР после бариатрических операций не вызывает сомнений. Возникает вопрос, почему же скорость изменения ИР при использовании двух методов различается? Учитывая, что НОМА-ИР – математическая модель, которая зависит от концентрации глюкозы крови и инсулина натощак, мы увидели отражение драматических изменений, происходящих именно в первые 3 месяца после операции – именно за первые 3 месяца медиана гликемии натощак вошла в недиабетический показатель (5,88 ммоль/л) и значимо снизилась концентрация инсулина натощак с 25,1 до 10,7 мкЕ/мл. Более того, значимые изменения в уровне гликемии натощак и концентрации инсулина произошли уже в течение первого месяца после операции. Однако индекс ИР по клэмп-тесту в течение первого месяца после операции значимо не изменился. Поскольку именно клэмп-тест является золотым стандартом измерения ИР, то принимаем за основу данные именно этого теста. Вероятно, краткосрочные метаболические эффекты бариатрической операции могут улучшить гомеостаз глюкозы, однако их

недостаточно для улучшения периферической утилизации глюкозы тканями.

В литературе по данному вопросу получены противоречивые результаты. В исследовании Campos GM и соавт. [15] получены данные, схожие с нашими – уровень ИР в первые полмесяца после проведения ГШ по данным НОМА-IR значимо снизился, при этом по данным клэмп-теста не изменился. В работе Kashyap SR и соавт. [49] в группе пациентов с рестриктивным типом операции значение М-индекса значимо не изменилось в течение первых 4 недель после операции, тогда как после ГШ М-индекс значимо увеличился. В нашем исследовании мы также оценили изменение уровня ИР в зависимости от вида операций, однако значимых различий не обнаружили.

Как было сказано выше, существует несколько шкал, по которым возможно прогнозировать ремиссию СД 2 типа – DiaRem, ABCD, IMS, др. Ни в одной из данных шкал не используется уровень ИР как по клэмп-тесту, так и по расчетным методам (НОМА-IR, др.) как фактор ремиссии СД 2 типа. Все эти шкалы используются для прогнозирования нормализации углеводного обмена в первый год после оперативного вмешательства. В нашем исследовании не получена связь между уровнем ИР до операции и наступлением ремиссией СД 2 типа через 12 месяцев, вероятно в связи с высоким процентом наступления ремиссии СД 2 типа – 83,3% (группа достигших ремиссию СД 2 типа 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 СД 2 типа через месяц после проведения бариатрической операции – 1,876 мг/кг/мин. Мы считаем, что установленная нами корреляция начального уровня ИР и возможности ремиссии в первый месяц поможет с большей точностью прогнозировать изменение в сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа после бариатрических операций. В связи с недостаточным количеством пациентов в подгруппах,

мы не смогли определить пороговое значение ИР для разных видов операций – ГШ, ПРЖ, БПШ.

4.4. Влияние вмешательств на инкретиновую систему

В нашем исследовании достаточно сложно напрямую сравнить влияние двух вмешательств на секрецию гормонов гастроинтестинальной зоны.

После оперативного вмешательства площадь под кривой ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина значимо выросла, в то время как AUC ГИП статистически значимо не изменилась. Полученные результаты сопоставимы с общемировыми данными, однако интересен факт, что мы не получили разницы во влиянии на секрецию гормонов инкретинового ряда между разными видами оперативного вмешательства. Можно было бы предположить, учитывая анатомические особенности пищеварительного тракта после проведения того или иного вида операций, что после шунтирующих операций (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) секреция ГПП-1, оксинтомодулина, глицентина будет более выражена, нежели после ПРЖ. Действительно, при шунтирующих операциях пища быстрее нежели чем при рестриктивных попадает в дистальные отделы подвздошной кишки, где и происходит стимуляция L-клеток, секретирующих ГПП-1, оксинтомодулин, глицентин. В нашей работе все три операции были сопоставимы между собой по динамике изменения секреции гормонов гастродуоденальной зоны во всех точках наблюдения. Объяснение этому может быть следующее. Первое исследования после операции мы проводили через месяц. К этому времени снижение массы тела составило 7,73% в группе БПШ, 11,03% в группе ГШ и 11,28% в группе ПРЖ, т.е. во всех группах мы получили сопоставимое снижение массы тела, при этом оно было значимым. Снижение массы тела независимо усиливает секрецию ГПП-1 [76], что могло оказаться решающим фактором в отсутствии разницы между разными видами операции.

Также интересен факт, что именно первый месяц внёс наибольший вклад в повышение секреции гормонов, продуцируемых L-клетками – во всех последующих точках наблюдения уровни ГПП-1, глицентина и оксинтомодулина менялись не так значительно, хоть снижение веса продолжалось на протяжении всего периода наблюдения. В работе M. Bose с соавт. получены похожие результаты [7]. Объяснение может быть следующим. У L-клеток, есть некие максимальные возможности в увеличении производства и секреции гормонов. Вероятно, именно эффекты первых постбариатрических недель максимизируют возможности L-клеток.

В группе пациентов, получавших лираглутид 3,0мг мы не увидели статистически значимого влияния на базальную секрецию инкретинов. При этом секреция ГПП-1 при проведении ССПН значительно снизилась на фоне приема лираглутида. Примечательно, что АУС оксинтомодулина и глицентина, секретируемые L-клетками, также снизились.

4.5. Ограничения исследования

В нашей работе понятие ремиссия СД 2 типа использовалась в отношении пациентов, достигших её критериев в компенсации углеводного обмена в том числе и ранее года. Кроме того, мы использовали понятие ремиссии СД 2 типа для пациентов группы МТ, получающих лираглутид, в связи с тем, что данный препарат выступал моделью максимальной экзогенной стимуляции инкретиновой системы. В настоящий момент мы не рекомендуем экстраполировать данное понятие с выбранными критериями на общую популяцию. Несмотря на это мы видим, что результаты, достигнутые в краткосрочный период после бариатрического вмешательства, сохраняются до года, в связи с чем вопрос о формулировке диагноза в промежуток времени между ранней нормализацией углеводного обмена вплоть до года остается открытым.

В контрольных точках 1 месяц и 9 месяцев после бариатрических операций у части пациентов некоторые данные были сообщены заочно (см. выше), 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.

При сравнении метаболических эффектов между различными видами бариатрических операций нами не обнаружено различий, что может объясняться достаточно небольшим размером подгрупп.

Сроки наблюдения за пациентами лимитированы 1 годом в группе хирургического вмешательства и 9 месяцами в группе лираглутида. При дальнейшем наблюдении результаты могут измениться. Кроме того, учитывая шунтирующий компонент в БПШ и ГШ, положительно влияющий как на снижение массы тела, так и на её удержание, при более длительном наблюдении могут измениться результаты сравнения эффектов различных бариатрических вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время актуальным вопросом диабетологии становится не только достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа, но и ремиссии СД 2 типа. Конечно, когда мы говорим о ремиссии СД 2 типа, в первую очередь подразумевается состояние после бариатрической операции. Именно на основании анализа результатов метаболической хирургии и было введено данное понятие. Вместе с тем, началось активное изучение механизмов, лежащих в основе наступления ремиссии СД 2 типа и вычленение наиболее значимых аспектов. Одним из ключевых звеньев достижения ремиссии СД 2 типа после бариатрических операций была признана активация инкретиновой системы – более быстрая и выраженная стимуляция клеток гастродуоденальной зоны, секретирующих гормоны

инкретинового ряда. Одновременно с этим в последнее десятилетие в фармакотерапии СД 2 типа всё большее место занимают инкретиномиметики, в некоторых международных рекомендациях даже вытесняя метформин с первой линии сахароснижающей терапии.

В 2016 году, когда была инициирована настоящая работа, медикаментозным препаратом, максимально стимулирующим рецепторы ГПП-1, являлся лираглутид в дозе 3,0 мг в сутки. Именно данный препарат был нами использован как модель экзогенной стимуляции рецепторов ГПП-1 для сравнения с постбариатрическими эффектами.

В проведённой научной работе было показано, что критерии ремиссии СД 2 типа достижимы как после проведения метаболической хирургии, так и при применении арГПП-1. Как было оговорено ранее, в связи с тем, что экзогенное введение арГПП-1 служило моделью активации инкретиновой системы, прием исключительно лираглутида 3,0 мг/сут вместе с достижением критериев нормогликемии мы расценивали как ремиссию СД 2 типа. Таким образом, на вопрос «Возможна ли в принципе ремиссия СД 2 типа при экзогенной изолированной стимуляции рецепторов ГПП-1» получен ответ «Да».

В группе пациентов, которым была выполнена бариатрическая операция, мы увидели значимые изменения фактически всех оцениваемых метаболических показателей. За время наблюдения снизился уровень ИР, стабилизировался секреторный потенциал бета-клеток поджелудочной железы, повысились секреторные возможности L-клеток гастродуоденальной зоны. У пациентов, принимающих лираглутид 3,0 мг в сутки данные изменения были гораздо менее выражены. Несмотря на это в нашем исследовании количество пациентов данной группы, достигших критериев ремиссии СД 2 типа, в процентном соотношении сопоставимо с пациентами группы бариатрического вмешательства. Таким образом, на вопрос «Может ли изолированная стимуляция рецепторов ГПП-1 быть

сопоставима по возможности достижения ремиссии СД 2 типа с бариатрическим вмешательством» также получен положительный ответ.

Уже сейчас ведется активная разработка твинкретинов (агонисты рецепторов ГПП-1 + ГИП) и три-агонистов (ГПП-1 + ГИП + глюкагон), что, вероятно, позволит потенцировать инкретиновый эффект. Также идут работы, направленные на удлинение продолжительности действия агонистов инкретиновых рецепторов, что позволит принимать препараты значимо реже. Требуется дальнейшие исследования, направленные на поиск дополнительных возможностей по вовлечению инкретиновой системы в достижение нормализации углеводного обмена, массы тела и ремиссии СД 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. Частота ремиссии СД 2 типа на фоне бариатрических операций составила 16.7% через 1 месяц, 52.4% через 3 месяца, 73.8% через 6 месяцев, 78.6% через 9 месяцев и 83.3% через 12 месяцев. На фоне лечения лираглутидом 3,0 мг в сутки частота ремиссии СД 2 типа составила 45.5% через 6 месяцев и 63.6% через 9 месяцев, что сравнимо с результатами хирургического лечения в контрольной точке 9 месяцев. При этом пациенты после хирургического лечения значимо чаще достигали критериев именно полной ремиссии.
2. Основными механизмами ремиссии СД 2 типа у пациентов с длительным ожирением в срок до 1 месяца после бариатрических операций являются повышение секреции гормонов инкретинового ряда и секреции инсулина в первую фазу при сохраняющейся резистентности к инсулину. В более поздние сроки (3 и более мес) также значимо снижается уровень ИР, с чем связано увеличение процента пациентов, достигших ремиссии СД 2 типа.
3. Бариатрическая хирургия приводит к значимо более выраженным метаболическим и гормональным эффектам (снижению ИМТ, объема висцерального жира, ИР, гиперинсулинемии, повышению секреции гормонов инкретинового ряда), чем терапия лираглутидом 3,0 мг/сутки через 6 и 9 месяцев наблюдения.
4. Различные виды бариатрических операций (продольная резекция желудка, гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) не различаются по постоперационной динамике антропометрических и метаболических параметров у пациентов с СД 2 типа и ожирением в сроке наблюдения до 12 месяцев.
5. Основным предиктором нормализации углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа и ожирением в течение месяца после бариатрических операций является уровень М-индекса > 1.876 мг/кг/мин. Предикторов ремиссии СД 2 типа через год не выявлено.

6. Наиболее значимым предиктором нормализации углеводного обмена при терапии лираглутидом 3,0 мг/сут через 9 месяцев является уровень базальной секреции ГПП-1 ($> 5,501$ пмоль/л).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Препараты, потенцирующие эффекты инкретиновой системы, могут быть рассмотрены в качестве альтернативы бариатрическим операциям по достижению ремиссии СД 2 типа.
2. На фоне выраженных метаболических изменений в первый месяц после проведенного бариатрического вмешательства индекс НОМА-IR для оценки выраженности ИР не применим.
3. Учитывая, что основным механизмом ремиссии СД 2 типа через 1 мес после бариатрических операций является повышение ранней фазы секреции инсулина, то отмену сахароснижающей терапии целесообразно начинать с секретогогов. ИР сохраняется достаточно долго и устраняется медленно, в связи с чем метформин следует отменять в последнюю очередь после проведенной бариатрической операции.
4. Учитывая связь нормализации уровня гликемии при назначении лираглутида 3,0 мг/сутки с сохранным уровнем базальной секреции ГПП-1, для прогнозирования эффекта лечения возможно определение базальной концентрации ГПП-1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- арГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
- БО – бариатрические операции
- БПШ – билиопанкреатическое шунтирование
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИП - глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
- ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1
- ГШ – гастрощунтирование
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4
- ИЛ – интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ - иммунореактивный инсулин
- ИФА - иммуноферментный анализ
- МТ – медикаментозная терапия
- НвА1с – гликированный гемоглобин
- ОТ – окружность талии
- ПРЖ – продольная резекция желудка
- ПСМ – препараты сульфонилмочевины
- СД – сахарный диабет
- СНД - сверхнизкокалорийная диета

СРБ – С-реактивный белок

ССПН – тест со стандартизированной смешанной пищевой нагрузкой

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусной кислотой

AUC – area under curve, площадь под кривой

НОМА-% β - Homeostasis Model Assessment of β -cell function,
гомеостатическая модель определения функции β -клеток

НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance,
гомеостатическая модельная оценка инсулинорезистентности

Me – медиана

Q1 – первый квартиль

Q3 – третий квартиль

ROC-анализ - анализ характеристических кривых

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahrén B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: Clinical impact and future perspectives // *Diabetes & Metabolism*. - 2013. - Vol. 39. - № 3. - P. 195–201.
2. Aminian A., Brethauer S, Andalib A, et al. Individualized Metabolic Surgery Score // *Annals of Surgery*. - 2017. - Vol. 266. - № 4. P. 650–657.
3. Aron-Wisnewsky 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. - Vol. 60. - № 10 - P. 1892–1902.
4. Arterburn D.E., Courcoulas A.P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults // *BMJ*. - 2014. - № 349. - P. g3961.
5. Bauman W.A., Schwartz E, Rose H, et al. Early and long-term effects of acute caloric deprivation in obese diabetic patients. // *The American journal of medicine*. - 1988. - Vol. 85 - № 1. - P. 38–46.
6. Bistrian B.R., Blackburn G, Flatt J, et al. Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a protein-sparing modified fast. // *Diabetes*. - 1976. - Vol. 25. - № 6. - P. 494–504.
7. Bose M., Teixeira J., Oliván B., et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. // *Journal of diabetes*. - 2010. - Vol. 2. - № 1. - P. 47–55.
8. Bradley D., Conte C., Mittendorfer B., et al. Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function // *Journal of Clinical Investigation*. - 2012. - Vol. 122. - № 12. - P. 4667–4674.
9. Bradley D., Magkos F., Eagon J.C., et al. Matched weight loss induced by sleeve gastrectomy or gastric bypass similarly improves metabolic function in obese subjects // *Obesity*. - 2014. - Vol. 22. - № 9. - P. 2026–2031.
10. Bradnova O., Kyrou I., Hainer V., et al. Laparoscopic Greater Curvature Plication in Morbidly Obese Women with Type 2 Diabetes: Effects on Glucose Homeostasis, Postprandial Triglyceridemia and Selected Gut Hormones // *Obesity Surgery*. - 2014. - Vol. 24. - № 5. - P. 718–726.
11. Breda J. Kiaer T., Webber L., Kirby T. Proportion of overweight and obese

males and females to increase in most European countries by 2030, say latest projections by WHO. 2015.

12. Brehm B.J., Lattin B., Summer S., et al. One-Year Comparison of a High-Monounsaturated Fat Diet With a High-Carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - № 2. - P. 215–220.

13. Briggs Early K., Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* - 2018. - Vol. 118. - № 2. - P. 343–353.

14. Buse J.B., Caprio S., Cefalu W.T., et al. How Do We Define Cure of Diabetes? // *Diabetes Care.* - 2009. - Vol. 32. - № 11. - P. 2133–2135.

15. Campos G.M., 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 // *Journal of Gastrointestinal Surgery.* - 2010. - Vol. 14. - № 1. - P. 15–23.

16. Cătoi A.F., Pârvu A., Mironiuc A., et al. Effects of sleeve gastrectomy on insulin resistance // *Medicine and Pharmacy Reports.* - 2016. - Vol. 89. - № 2. - P. 267–272.

17. 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 // *Surgery for Obesity and Related Diseases.* - 2018. - Vol. 14. - № 5. - P. 640–645.

18. Clifton P.M., Keogh J.B. Effects of Different Weight Loss Approaches on CVD Risk // *Current Atherosclerosis Reports.* - 2018. - Vol. 20. - № 6. - P. 27.

19. Cotugno M., Nosso G., Saldamacchia G. Clinical efficacy of bariatric surgery versus liraglutide in patients with type 2 diabetes and severe obesity: a 12-month retrospective evaluation. // *Acta diabetologica.* - 2015. - Vol. 52. - № 2. - P. 331–336.

20. Cătoi A.F., Pârvu A.E., Mironiuc A., et al. Chemerin, Inflammatory, and

Nitrooxidative Stress Marker Changes Six Months after Sleeve Gastrectomy // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2018. - Vol. 2018. - P. 1–7.

21. Damms-Machado A., Weser G., Bischoff S.C. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. // Nutrition journal. - 2012. - Vol. 11. - P. 34.

22. Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction // JAMA. - 2005. - Vol. 293. - № 1. - P. 43.

23. Davidson P., Ross T., Castor C. Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2017 Standards of Practice and Standards of Professional Performance for Registered Dietitian Nutritionists (Competent, Proficient, and Expert) in Diabetes Care // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. - 2018. - Vol. 118. - № 5 -. P. 932-946.e48.

24. Davis N.J., Tomuta N., Schechter C. Comparative Study of the Effects of a 1-Year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32. - № 7. - P. 1147–1152.

25. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. - 1979. - Vol. 237. - № 3. - P. E214–E223.

26. Dicker D., Golan R., Aron-Wisnewsky J, et al. Prediction of Long-Term Diabetes Remission After RYGB, Sleeve Gastrectomy, and Adjustable Gastric Banding Using DiaRem and Advanced-DiaRem Scores // Obesity Surgery. - 2019. - Vol. 29. - № 3. - P. 796–804.

27. Dunn J.P., Abumrad N.N., Breitman I. Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity and Diabetes Remission at 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Patients Randomized to Omentectomy // Diabetes Care. - 2012. - Vol. 35. - № 1. - P. 137–142.

28. Dutia R., Brakoniecki K., Bunker P, et al. Limited Recovery of β -Cell Function

After Gastric Bypass Despite Clinical Diabetes Remission // *Diabetes*. - 2014. - Vol. 63. - № 4. - P. 1214–1223.

29. Engelstoft M.S., Schwartz T.W. Opposite Regulation of Ghrelin and Glucagon-like Peptide-1 by Metabolite G-Protein-Coupled Receptors // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. - 2016. - Vol. 27. - № 9. - P. 665–675.

30. Falkén Y., Hellström P.M., Holst J.J., Näslund E. Changes in Glucose Homeostasis after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity at Day Three, Two Months, and One Year after Surgery: Role of Gut Peptides // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2011. - Vol. 96. - № 7. - P. 2227–2235.

31. Fellici A.C., Lambert G., Lima M.M.O., et al. Surgical Treatment of Type 2 Diabetes in Subjects with Mild Obesity: Mechanisms Underlying Metabolic Improvements // *Obesity Surgery*. - 2015. - Vol. 25. - № 1. - P. 36–44.

32. Foo J., Krebs J., Hayes MT., et al. Studies in Insulin Resistance following Very Low Calorie Diet and/or Gastric Bypass Surgery // *Obesity Surgery*. - 2011. - Vol. 21. - № 12. - P. 1914–1920.

33. Franz M.J., MacLeod J., Evert A., et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. // *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. - 2017. - Vol. 117. - № 10. - P. 1659–1679.

34. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2015. - Vol. 11. - № 8. - P. 465–477.

35. Gardner C.D., Kim S., Bersamin A., et al. Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: results from the A TO Z study. // *The American journal of clinical nutrition*. - 2010. - Vol. 92. - № 2. - P. 304–312.

36. Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodríguez-Alvarez M.X., 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 Endocrine Disorders*. - 2013. - Vol. 13. - № 1. - P. 47.

37. Goode A.D., Winkler E.A.H., Reeves M.M., Eakin E.G. Relationship between

- Intervention Dose and Outcomes in Living Well with Diabetes—A Randomized Trial of a Telephone-Delivered Lifestyle-Based Weight Loss Intervention // *American Journal of Health Promotion*. - 2015. - Vol. 30. - № 2. - P. 120–129.
38. Gregg E.W., Chen H., Wagenknecht L.E., et al Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes // *JAMA*. - 2012. - Vol. 308. - № 23. - P. 2489–2496.
39. Gunawardene A.R., Corfe B.M., Staton C.A. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract // *International Journal of Experimental Pathology*. - 2011. - Vol. 92. - № 4. - P. 219–231.
40. Ha J., Kwon Y., Kim N.H., et al. Discordance in prediction for prognosis of type 2 diabetes after metabolic surgery: comparison of the ABCD, DiaRem, and individualized metabolic surgery models // *Annals of Surgical Treatment and Research*. - 2019. - Vol. 97. - № 6. - P. 309.
41. Hallberg S.J., Gershuni V.M., Hazbun T.L., Athinarayanan S.J. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence // *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11. - № 4. - P. 766.
42. Hammer S., Snel M., Lamb H.J., et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2008. - Vol. 52. - № 12. - P. 1006–1012.
43. Hughes T.A., Gwynne J.T., Switzer B.R. et al. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese patients with type II diabetes mellitus. // *The American journal of medicine*. - 1984. Vol. 77. - № 1. - P. 7–17.
44. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I., et al. Obesity and Inflammation: Change in Adiponectin, C-Reactive Protein, Tumour Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 After Bariatric Surgery // *Obesity Surgery*. - 2012. - Vol. 22. - № 6. - P. 950–955.
45. Jackness C., Karmally W., Febres G., et al. Very Low-Calorie Diet Mimics the Early Beneficial Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass on Insulin Sensitivity and -

Cell Function in Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes*. - 2013. - Vol. 62. - № 9. - P. 3027–3032.

46. Jinnouchi H., Sugiyama S., Yoshida A., et al. Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Increased Insulin Sensitivity Assessed by Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Examination in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus // *Journal of Diabetes Research*. - 2015. - Vol. 2015. - P. 1–8.

47. João Cabrera E., Valezi A.C., Delfino V.D.A., et al. Reduction in Plasma Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Indicators After Roux-En-Y Gastric Bypass // *Obesity Surgery*. - 2010. - Vol. 20. - № 1. - P. 42–49.

48. de Jonge C., Rensen S.S., Verdam F.J., et al. Endoscopic Duodenal–Jejunal Bypass Liner Rapidly Improves Type 2 Diabetes // *Obesity Surgery*. - 2013. - Vol. 23. - № 9. - P. 1354–1360.

49. Kashyap S.R., Daud S., Kelly K.R., 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 // *International Journal of Obesity*. - 2010. - Vol. 34. - № 3. - P. 462–471.

50. Kesavadev J., Shankar A., Thacker H., et al. Treatment outcomes with liraglutide in new onset type 2 diabetes — a retrospective analysis // *Endocrine Practice*. - 2017. - Vol. 23. - № Suppl 3. - P. 50–51.

51. Khoo C.M., Muehlbauer M.J., Stevens R.D., et al. Postprandial Metabolite Profiles Reveal Differential Nutrient Handling After Bariatric Surgery Compared With Matched Caloric Restriction // *Annals of Surgery*. - 2014. - Vol. 259. - № 4. - P. 687–693.

52. Kodama S., Saito K., Tanaka S., et al. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32. - № 5. - P. 959–965.

53. Laferrère B., Swerdlow N., Bawa B., et al. Rise of Oxyntomodulin in Response to Oral Glucose after Gastric Bypass Surgery in Patients with Type 2 Diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2010. - Vol. 95. - № 8. - P. 4072–4076.

54. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial // *The Lancet*. - 2018. - Vol. 391. - № 10120. - P. 541–551.
55. Lean M.E., Leslie W.S., Barnes A.C., et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. - 2019. - Vol. 7. - № 5. - P. 344–355.
56. Lean M.E.J., Leslie W.S., Barnes A.C., et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. - 2013. - Vol. 9. - № 3. - P. 379–384.
57. 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 // *Obesity Surgery*. - 2015. - Vol. 25. - № 10. - P. 1772–1778.
58. Lee W-J., Hur KY., Lakadawala M., et al. Preoperative Prediction of Type 2 Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery: a Comparison of DiaRem Scores and ABCD Scores // *Obesity Surgery*. - 2016. - Vol. 26. - № 10. - P. 2418–2424.
59. Lima M.M.O., Pareja J.C., Alegre S.M., et al. Acute Effect of Roux-En-Y Gastric Bypass on Whole-Body Insulin Sensitivity: A Study with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2010. - Vol. 95. - № 8. - P. 3871–3875.
60. Lips M.A., de Groot G.H., van Klinken J.B., et al. Calorie Restriction is a Major Determinant of the Short-Term Metabolic Effects of Gastric Bypass Surgery in Obese Type 2 Diabetic Patients // *Clinical Endocrinology*. - 2014. - Vol. 80. - № 6. - P. 834–842.
61. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. // *The lancet. Diabetes & endocrinology*. - 2014. - Vol. 2. - № 10. - P. 801–809.
62. Madsbad S., Lieberman G., Skjoth T., et al. Abstracts of 52nd EASD Annual

Meeting. Comparable efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg for weight management across baseline BMI subgroups: results from the SCALE obesity and prediabetes trial // *Diabetologia*. - 2016. - Vol. 59. - № Suppl. 1. - P. S39.

63. Manco M., Fernandez-Real J.M., Equitani F., et al. Effect of Massive Weight Loss on Inflammatory Adipocytokines and the Innate Immune System in Morbidly Obese Women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2007. - Vol. 92. - № 2. - P. 483–490.

64. Manell H., Staaf J., Manukyan L., et al. Altered Plasma Levels of Glucagon, GLP-1 and Glicentin During OGTT in Adolescents With Obesity and Type 2 Diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2016. - Vol. 101. - № 3. - P. 1181–1189.

65. Manning S., Pucci A., Batterham R.L. GLP-1: A Mediator of the Beneficial Metabolic Effects of Bariatric Surgery? // *Physiology*. - 2015. - Vol. 30. - № 1. - P. 50–62.

66. Martinussen C., Bojsen-Møller K.N., Dirksen C., et al. Immediate enhancement of first-phase insulin secretion and unchanged glucose effectiveness in patients with type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass // *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*. - 2015. - Vol. 308. - № 6. - P. E535–E544.

67. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. - 1985. - Vol. 28. - № 7. - P. 412–419.

68. McClain A.D., Otten J.J., Hekler E.B., Gardner C.D. Adherence to a low-fat vs. low-carbohydrate diet differs by insulin resistance status // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. - 2013. - Vol. 15. - № 1. - P. 87–90.

69. Miles J.M., Leiter L., Hollander P., et al. Effect of Orlistat in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25. - № 7. - P. 1123–1128.

70. Min T., Prior S.L., Dunseath G., et al. Temporal Effects of Bariatric Surgery

on Adipokines, Inflammation and Oxidative Stress in Subjects with Impaired Glucose Homeostasis at 4 Years of Follow-up // *Obesity Surgery*. - 2020. - Vol. 30. - № 5. - P. 1712 - 1718.

71. Mumphrey M.B., Patterson L.M., Zheng H., Berthoud H-R. Roux-en-Y gastric bypass surgery increases number but not density of CCK-, GLP-1-, 5-HT-, and neurotensin-expressing enteroendocrine cells in rats // *Neurogastroenterology & Motility*. - 2013. - Vol. 25. - № 1. - P. e70–e79.

72. Naito H., Ohneda A., Kojima R., et al. Plasma glicentin in diabetic and gastrectomized patients // *Regulatory Peptides*. - 1999. - Vol. 79. - № 1. - P. 55–61.

73. Nannipieri M., Baldi S., Mari A., et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: Mechanisms of Diabetes Remission and Role of Gut Hormones // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2013. - Vol. 98. - № 11. - P. 4391–4399.

74. Nielsen M.S., Ritz C., Wewer Albrechtsen N.J., et al. Oxyntomodulin and glicentin may predict the effect of bariatric surgery on food preferences and weight loss // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2020. - Vol. 105. - № 4. - P. dgaa061.

75. Noakes T.D., Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review // *British Journal of Sports Medicine*. - 2017. - Vol. 51. - № 2. - P. 133–139.

76. Otten J., Ryberg M., Mellberg C., et al. Postprandial levels of GLP-1, GIP and glucagon after 2 years of weight loss with a Paleolithic diet: a randomised controlled trial in healthy obese women // *European Journal of Endocrinology*. - 2019. - Vol. 180. - № 6 - P. 417–427.

77. Paisey R.B., Harvey P., Rice S., et al. An intensive weight loss programme in established type 2 diabetes and controls: effects on weight and atherosclerosis risk factors at 1 year. // *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. - 1998. - Vol. 15. - № 1. - P. 73–79.

78. Panuzi S., Mingrone G., Gaetano A., et al. Five-year outcomes after surgery

and medical therapy for type 2 diabetes: a randomized clinical trial. In: 2nd Diabetes Surgery Summit — (DSS-II). UK: London; 2015.

79. Peterli R., Steinert R.E., Woelnerhanssen B., et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial // *Obesity Surgery*. - 2012. - Vol. 22. - № 5. - P. 740–748.

80. Pi-Sunyer X., Astrup A., Fujioka K., et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management // *New England Journal of Medicine*. - 2015. - Vol. 373. - № 1. - P. 11–22.

81. Plourde C-É, Grenier-Larouche T., Caron-Dorval D., et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch improves insulin sensitivity and secretion through caloric restriction // *Obesity*. - 2014. - Vol. 22. - № 8. - P. 1838–1846.

82. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., et al. Adipokines and Insulin Resistance // *Molecular Medicine*. - 2008. - Vol. 14. - № 11–12. - P. 741–751.

83. Raffort J, Panaïa-Ferrari P, Lareyre F, et al. Fasting Circulating Glicentin Increases After Bariatric Surgery // *Obesity Surgery*. - 2017. - Vol. 27. - № 6. - P. 1581–1588.

84. Raffort J, Panaïa-Ferrari P, Lareyre F, et al. Decreased serum glicentin concentration in patients with severe and morbid obesity // *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. - 2018. - Vol. 55. - № 2. - P. 198–204.

85. Rodrigues M.R. da S, Santo M.A., Favero G.M., et al. Metabolic surgery and intestinal gene expression: Digestive tract and diabetes evolution considerations // *World Journal of Gastroenterology*. - 2015. - Vol. 21. - № 22. - P. 6990–6998.

86. Romero F., Nicolau J., Flores L., et al. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects // *Surgical Endoscopy*. - 2012. - Vol. 26. - № 8. - P. 2231–2239.

87. Salinari S., Bertuzzi A., Asnaghi S., et al. First-Phase Insulin Secretion Restoration and Differential Response to Glucose Load Depending on the Route

of Administration in Type 2 Diabetic Subjects After Bariatric Surgery // *Diabetes Care*. - 2009. - Vol. 32. - № 3. - P. 375–380.

88. Salinari S., Bertuzzi A., Guidone C., et al. Insulin Sensitivity and Secretion Changes After Gastric Bypass in Normotolerant and Diabetic Obese Subjects // *Annals of Surgery*. - 2013. - Vol. 257. - № 3. - P. 462–468.

89. Severino A., Castagneto-Gissey L., Raffaelli M., et al. Early effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and signaling // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. - 2016. - Vol. 12. - № 1. - P. 42–47.

90. Smith K. B., Smith M. S. Obesity Statistics // *Primary Care - Clinics in Office Practice*. - 2016. - Vol. 43. - № 1. - P. 121–135.

91. Snel M., Jonker J., Hammer S., et al. Long-term beneficial effect of a 16-week very low calorie diet on pericardial fat in obese type 2 diabetes mellitus patients. // *Obesity (Silver Spring, Md.)*. - 2012. - Vol. 20. - № 8. - P. 1572–1576.

92. Steven S., Hollingsworth K., Al-Mrabeh A., et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders // *Diabetes Care*. - 2016. - Vol. 39. - № 5. - P. 808–815.

93. Still C.D., Wood G., Benotti P., et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. - 2014. - Vol. 2. - № 1. - P. 38–45.

94. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause // *Diabetologia*. - 2008. - Vol. 51. - № 10. - P. 1781–1789.

95. Thom G., Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? // *Gastroenterology*. - 2017. - Vol. 152. - № 7. - P. 1739–1751.

96. Tsoli M., Chronaiou A., Kehagias I., et al. Hormone changes and diabetes resolution after biliopancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: a comparative prospective study // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. - 2013. - Vol. 9. - № 5. - P. 667–677.

97. Tura A., Kautzky-Willer A., Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: Comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT // *Diabetes*

Research and Clinical Practice. - 2006. - Vol. 72. - № 3. - P. 298–301.

98. UKPDS Group United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Pro // Annals of internal medicine. - 1998. - Vol. 128. - № 3. - P. 165–175.

99. Utzschneider K.M., Prigeon R., Faulenbach M., et al. Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32. - № 2. - P. 335–341.

100. Vadheim L.M., Patch K., Brokaw S., et al. Telehealth delivery of the diabetes prevention program to rural communities // Translational Behavioral Medicine. - 2017. - Vol. 7. - № 2. - P. 286–291.

101. Verney J., Schwartz C., Amiche S. Comparisons of a Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis to the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Healthy Young Adults Depending on their Physical Activity Level // Journal of Human Kinetics. - 2015. - Vol. 47. - № 1. - P. 73–80.

102. Vetter M.L., Wadden T., Teff K., et al. GLP-1 Plays a Limited Role in Improved Glycemia Shortly After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Comparison With Intensive Lifestyle Modification // Diabetes. - 2015. - Vol. 64. - P. 434–446.

103. Vettor R., Serra R., Fabris R., et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. // Diabetes care. - 2005. - Vol. 28. - № 4. - P. 942–949.

104. Viberti G., Kahn S.E., Greene D.A., et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Care. - 2002. - Vol. 25. - № 10. - P. 1737–1743.

105. Vilsbøll T., Brock B., Perrild H., et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, improves pancreatic B-cell function and arginine-stimulated insulin secretion during hyperglycaemia in patients with Type 2 diabetes mellitus // Diabetic Medicine. - 2008. - Vol. 25. - № 2. - P. 152–156.

106. WHO Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016.
107. Wing R.R., Blair E., Marcus M., et al. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? // *The American journal of medicine*. - 1994. - Vol. 97. - № 4. - P. 354–362.
108. Wing R.R., Lang T., Wadden T., et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34. - № 7. - P. 1481–1486.
109. World Health Organization WHO. Obesity and overweight [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 16.02.2018).
110. Wren A.M., Seal L, Cohen M, et al. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake in Humans // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2001. - Vol. 86. - № 12 - P. 5992–5992.
111. Wynne K., Park A., Small C, et al. Subcutaneous Oxyntomodulin Reduces Body Weight in Overweight and Obese Subjects: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial // *Diabetes*. - 2005. - Vol. 54. - № 8. - P. 2390–2395.
112. Wynne K., Park A., Small C, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial // *International Journal of Obesity*. - 2006. - Vol. 30. - № 12. - P. 1729–1736.
113. Yashkov Y., Bordan N., Torres A., et al. SADI-S 250 vs Roux-en-Y Duodenal Switch (RY-DS): Results of 5-Year Observational Study // *Obesity Surgery*. - 2020 - InPress.
114. Zander M., Berkowitz K., Panayiotou R., et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study // *The Lancet*. - 2002. - Vol. 359. - № 9309. - P. 824–830.
115. Ziemer D.C., Berkowitz K.J., Panayiotou R.M., et al. A simple meal plan emphasizing healthy food choices is as effective as an exchange-based meal plan

for urban African Americans with type 2 diabetes. // *Diabetes care.* - 2003. - Vol. 26. - № 6. - P. 1719–1724.

116. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет.* - 2017. - Т. 20. - № 1S. - С. 1–121.

117. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм.* - 2018. - Т. 15. - № 1. - С. 53–70.

118. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск // *Сахарный диабет.* - 2019. - Т. 22. - № 1S. - 1-144.

119. Ершова Е.А., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования // *Ожирение и метаболизм.* - 2013. - Т. 10. - № 3. - С. 28-36.

120. Майоров А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа / А. Ю. Майоров, Москва:, 2009. 217 с.

121. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М., и др. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь легка» // *Сахарный диабет.* - 2019. - Т. 22. - № 2. - С. 115–126.