

СИСТЕМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ DRAMS



© А.Е. Неймарк^{1*}, М.А. Молоткова¹, М.И. Гальченко², С.Е. Лапшина¹, Е.О. Макарова³, С.В. Афонин¹, Г.В. Шолохов⁴, А.Ю. Мациевская⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, г. Пушкин, Санкт-Петербург

³Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

⁴Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Бариатрическая хирургия доказала свою эффективность в качестве метода лечения метаболических осложнений ожирения, в том числе сахарного диабета 2 типа (СД2). В настоящее время данный метод лечения является наиболее эффективным способом достижения стойкой ремиссии СД2. Принимая во внимание прогрессирующий рост выполняемых бариатрических вмешательств и выраженную гетерогенность группы пациентов, претендующих на оперативное лечение ожирения, важным этапом развития данного направления является разработка персонализированного подхода.

ЦЕЛЬ. Разработка шкалы предоперационного прогнозирования ремиссии СД2 у пациентов российской популяции с ожирением, перенесших бариатрическое вмешательство (продольная резекция желудка или гастрешунтирование).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование, по итогу в исследование было включено 112 пациентов, среди них — 75 женщин и 37 мужчин, средний возраст — $46,25 \pm 9,29$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $48,71 \pm 7,66$ кг/м². В дальнейшем проведен математический анализ 17 дооперационных клинических критериев для поиска независимых предикторов ремиссии СД2: возраст, ИМТ, длительность СД2, количество сахароснижающих препаратов, терапия метформином, терапия препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), инсулинотерапия, предоперационный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), С-пептид, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперурикемия, уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень витамина 25(ОН)D.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате из 112 пациентов ремиссия СД2 регистрировалась у 85 человек (75,9%), отсутствие ремиссии СД2 наблюдалось у 27 пациентов (24,1%). По итогам многоэтапного математического анализа выяснено, что наиболее важными прогностическими факторами стали: стаж СД2, возраст, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, HbA_{1c}, ИМТ, терапия метформином, ПСМ, инсулинотерапия, повышение уровня печеночных трансаминаз, уровень общего ХС. По результатам проведенного статистического анализа был вычислен относительный коэффициент важности каждого из параметров, в результате чего была разработана формула, позволяющая прогнозировать высокую или низкую вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. Для удобства применения в клинической практике на основании разработанной формулы был предложен онлайн-калькулятор DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам проведенного исследования удалось разработать онлайн-калькулятор для прогнозирования вероятности ремиссии СД2 после бариатрического вмешательства. Накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Ряд выявленных в рамках настоящего исследования предикторов требует дальнейшего исследования на больших выборках пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; метаболическая хирургия; ремиссия сахарного диабета 2 типа; ожирение; DiaRem; Ad-DiaRem; IMS; ABCD; DiaBetter.

DRAMS — THE NEW SYSTEM FOR PREDICTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION AFTER BARITARIC SURGERY

© Aleksandr E. Neimark^{1*}, Mariia A. Molotkova¹, Maxim I. Galchenko², Sofya E. Lapshina¹, Ekaterina O. Makarova³, Semyon V. Afonin¹, Georgy V. Sholokhov⁴, Anna Y. Macievskaia⁴

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State Agrarian University, Pushkin, St. Petersburg, Russia

³St. Luke Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

⁴St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: Bariatric surgery has proven effective as a treatment for the metabolic complications of obesity, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). Nowadays it is important to develop a personalized approach for bariatric patients generally, and for those with T2DM.

AIM: Development of a scale for preoperative prediction of remission of T2DM in obese patients Russian population undergoing bariatric surgery (sleeve gastrectomy or gastric bypass).

MATERIALS AND METHODS: A retrospective multicenter cohort study was conducted. The study included 112 patients (75 women and 37 men), mean age 46.25 ± 9.29 years, mean BMI 48.71 ± 7.66 kg/m². A mathematical analysis of 17 preoperative clinical criteria was carried out to search for independent predictors of T2DM remission.

RESULTS: A remission of T2DM was verified in 85 subjects, (75.9%), absence of remission of T2DM — in 27 subjects (24.1%). The most important prognostic factors were T2DM experience, age, HOMA-IR insulin resistance index, HbA_{1c}, BMI, metformin therapy, SUs, insulin intake, increased levels of liver transaminases, and total cholesterol levels. The relative importance coefficient of each parameter was calculated. A formula has been developed to predict the high or low probability of T2DM remission after bariatric treatment. An online DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery) calculator was proposed based on this formula so it is easy to use in clinical practice.

CONCLUSION: An online calculator has been developed to predict the probability of T2DM remission after bariatric surgery. The received data allow us to construct a qualitative “high risk”/“low risk” scale. A number of identified predictors require further study in larger samples of patients.

KEYWORDS: bariatric surgery; metabolic surgery; remission of type 2 diabetes mellitus; obesity; DiaRem; Ad-DiaRem; IMS; ABCD; DiaBetter.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время во всем мире наблюдается эпидемия сахарного диабета 2 типа (СД2). К 2045 г. Международная диабетическая федерация прогнозирует рост заболеваемости СД2 на 46%, то есть достигнет примерно 783 миллионов человек (каждый восьмой взрослый человек) будет страдать СД2 [1].

Значимый вклад в достижении ремиссии СД2 и улучшении показателей углеводного обмена у пациентов с ожирением доказала бариатрическая хирургия, что позволило внести данный метод лечения в международные и национальные клинические рекомендации по терапии СД2 [2, 3].

Для прогнозирования наступления ремиссии СД2 после выполнения бариатрических операций были разработаны несколько математических моделей (DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS, DiaBetter), позволяющих оценить соотношение риска и пользы при планировании бариатрического лечения [4, 5].

Ранее авторами данной статьи была оценена прогностическая ценность шкал DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS в наступлении ремиссии СД2 у пациентов после бариатрической операции. В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ результатов бариатрических операций у 38 пациентов с СД2 (17 мужчин и 21 женщина, медиана ИМТ 46,4 (интервал Q1, Q3 [41,38, 56,28], межквартильный размах — 14,9) кг/м²). Каждый пациент был валидирован по шкалам DiaRem, Ad-DiaRem, ABCD, IMS с использованием суммы баллов по исходным переменным. По результатам исследования установлено, что при сравнении 4 шкал лучшей прогностической ценностью обладают Ad-DiaRem и ABCD. Данные шкалы учитывают факторы, отражающие эндокринную функцию поджелудочной железы (уровень С-пептида, длительность СД2, количество принимаемых сахароснижающих препаратов, возраст пациента), и факторы, отражающие большой потенциал к снижению инсулинорезистентности после бариатрической хирургии (ИМТ), которые, наиболее вероятно, играют основную прогностическую роль в наступлении ремиссии СД2 [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось создание собственной шкалы предоперационного прогнозирования ремиссии СД2 у пациентов российской популяции с ожирением, перенесших бариатрическое вмешательство (продольная резекция желудка (ПРЖ) или гастрощунтирование (ГШ)).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Данное исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФБГУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», Санкт-Петербург.

Время исследования. Ретроспективный анализ проводился в 2023 г.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное многоцентровое когортное исследование, в ходе которого осуществлен анализ исходных характеристик и послеоперационных результатов у пациентов с СД2, перенесших оперативное лечение ожирения и его метаболических осложнений. В данное исследование были включены пациенты, которым проводилось бариатрическое вмешательство через лапароскопический доступ в объеме ПРЖ или ГШ в период с 2018 по 2022 гг. Оперативное лечение осуществлялось группой хирургов, имеющих высокую квалификацию и большой практический опыт выполнения бариатрических операций. Решение о необходимости выполнения бариатрического вмешательства принималось мультидисциплинарной командой в соответствии с существовавшими на тот момент клиническими рекомендациями [8]. Критерии постановки диагноза СД2 соответствовали актуальным клиническим рекомендациям [8, 9].

Методы

На момент начала исследования были использованы критерии ремиссии СД2, указанные в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2021 г. В данном официальном источнике приведены следующие определения: полная ремиссия СД2 — это поддержание уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $<6,0\%$ на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии; частичная ремиссия — это поддержание уровня HbA_{1c} $<6,5\%$ на протяжении, по крайней мере, 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии [8]. Согласно последним Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД от 2023 г., определение ремиссии СД2 звучит как поддержание HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ не менее, чем 3 месяца на фоне полной отмены сахароснижающей терапии [9]. Принимая во внимание некую несогласованность актуальных в настоящий день клинических рекомендаций и тех клинических рекомендаций, которые существовали на момент начала данного исследования, во избежание некорректности собранных данных было принято решение об определении ремиссии как поддержание уровня HbA_{1c} $<6,5\%$ в течение не менее 1 года на фоне отсутствия сахароснижающей терапии.

На первом этапе исследования были отобраны 230 пациентов. Пациенты были приглашены в клинику с целью оценки результатов бариатрической хирургии (динамика веса, уровень HbA_{1c} , объем сахароснижающей терапии). При невозможности присутствовать на очном приеме в клинике с пациентом проводился телефонный опрос с возможностью предоставления результатов анализа крови на HbA_{1c} , выполненного не ранее, чем через 1 год после бариатрического вмешательства.

Статистический анализ

Следующим этапом исследования стало проведение математического анализа дооперационных клинических критериев, ассоциированных с течением ожирения и СД, для поиска независимых предикторов ремиссии СД2: возраст, ИМТ, длительности СД2, количество сахароснижающих препаратов, терапия препаратами бигуанидов, терапия препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), инсулинотерапия, предоперационный уровень HbA_{1c} , уровень С-пептида, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR, повышение уровня печеночных трансаминаз (отдельно рассматривалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)), гиперурикемия, уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень витамина D.

Анализ проводился с помощью KNIME Analytics Platform (версия 5.1, KNIME AG, Zurich, Switzerland) и jamovi (версия 2.4, Sydney, Australia).

Для построения прогностической модели использовалось конформное прогнозирование (градиентный бустинг в качестве базового алгоритма).

С целью оценки важности отдельных факторов для конкретного пациента применялась техника, построенная на основе кросс-валидации.

Кластерный анализ был выполнен на основе алгоритма Self-Organizing Map, также выполнялся тест Брунера-Мюнцеля для оценки различий групп, получен-

ных в результате кластерного анализа. Для разделения на классы высокой и низкой вероятности ремиссии СД2 был рассчитан пороговый уровень с помощью Cohen's kappa [10].

Дизайн онлайн-калькулятора разработан на основе общедоступной онлайн-платформы FORMDESIGNER.

Этическая экспертиза

В ходе ретроспективного исследования этическая экспертиза не проводилась. Пациенты подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам полученных послеоперационных данных в исследование удалось включить 112 пациентов. Основными критериями исключения пациентов из исследования являлись ряд факторов: менее 1 года с момента оперативного лечения, отсутствие актуальных контактных данных, невозможность присутствовать в клинике или предоставить результаты лабораторного исследования, отсутствие полного анамнеза течения СД2 и ожирения.

Среди 112 пациентов было 75 женщин и 37 мужчин, средний возраст — $46,25 \pm 9,29$ года, средний ИМТ — $48,71 \pm 7,66$ кг/м². Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Согласно результатам исследования ремиссия СД2 была зарегистрирована у 85 пациентов (75,9%), отсутствие ремиссии СД2 наблюдалось у 27 пациентов (24,1%).

Поскольку данное исследование является ретроспективным и многоцентровым, у ряда пациентов отсутствовала часть данных о некоторых возможных предикторах ремиссии СД2, что обусловлено отличающимися стандартами предоперационной подготовки в разных клиниках. Ввиду этого факта, одной из основных задач математического анализа являлась возможность разработать наиболее эффективную тактику восполнения этого недостатка.

Для определения относительной важности факторов использовались два метода. Первый метод был основан на построении прогностической модели. В качестве метода было выбрано конформное прогнозирование с применением в качестве основного алгоритма градиентного бустинга. Конформное прогнозирование не обладает свойством интерпретируемости, соответственно, невозможно извлечь процедуру принятия решения по отношению пациента к тому или иному классу непосредственно на основе построенной модели.

Для вычисления относительной важности использовалась кросс-валидация с последовательным удалением одного из полей. В качестве метрики, на основе которой строилась относительная важность, была выбрана ошибка кросс-валидации (доля неправильно классифицированных записей при анализируемом разбиении). В результате в качестве основных факторов выделены: инсулинотерапия, терапия ПСМ, повышение АСТ, общий ХС, повышение ТГ, ЛПВП, снижение ЛПВП, уровень витамина D, HOMA-IR (рис. 1).

Так как результаты прогнозирования нельзя трактовать как отличные, был предложен алгоритм, основанный на кластеризации исходного набора данных.

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов

Характеристика	Общие характеристики
Общее количество пациентов, n (%)	112 (100%)
Количество женщин, n (%)	75 (67%)
Количество мужчин, n (%)	37 (33%)
Количество ПРЖ, n (%)	28 (25%)
Количество ГШ, n (%)	84 (75%)
Средний возраст, лет	46,25±9,29
Средний ИМТ, кг/м ²	48,71±7,66
Средняя длительность СД2, лет	4,40±4,41
Средний уровень HbA _{1c} , %	6,92±1,51
Средний уровень С-пептида, нг/мл	4,57±2,12
Средний уровень НОМА-IR	8,43±4,50

Примечание. ПРЖ — продольная резекция желудка, ГШ — гастрощунтирование, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

Предварительно набор данных был очищен от недостаточно заполненных полей. Кластерный анализ был выполнен на основе алгоритма Self-Organizing Map с выделением трех кластеров (групп). Деление на два кластера было выбрано в соответствии с лучшим значением среднего силуэта кластера (в этом случае оно равно 0.249).

Данный метод позволяет достигнуть статистически значимого по отношению к результату (тест Фишера,

$p=0,004$, ОШ 4,13, 95% ДИ [1,51, 11,3], размер эффекта Cramer's $V=0.274$) разделение по результату на основе набора анализируемых факторов.

Относительная важность факторов была рассчитана на основе среднего силуэта кластеров, с использованием все той же методики удаления одного поля и кластеризации с теми же параметрами. Наиболее важными факторами стали: стаж СД2, возраст, НОМА-IR, HbA_{1c} и ИМТ (рис. 2).

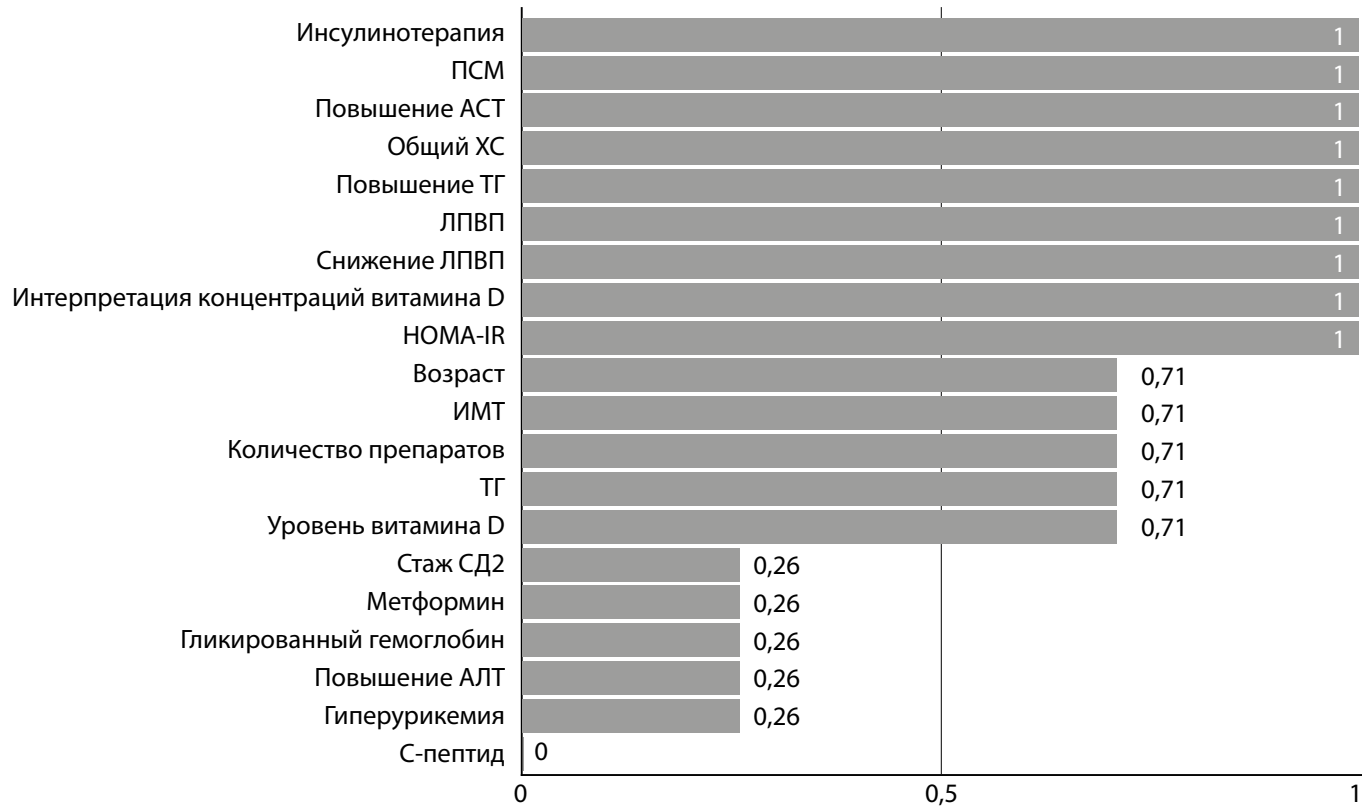


Рисунок 1. Первый вариант кросс-валидации (относительная важность факторов).

Примечание. ПСМ — производные (препараты) сульфонилмочевины, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ХС — холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

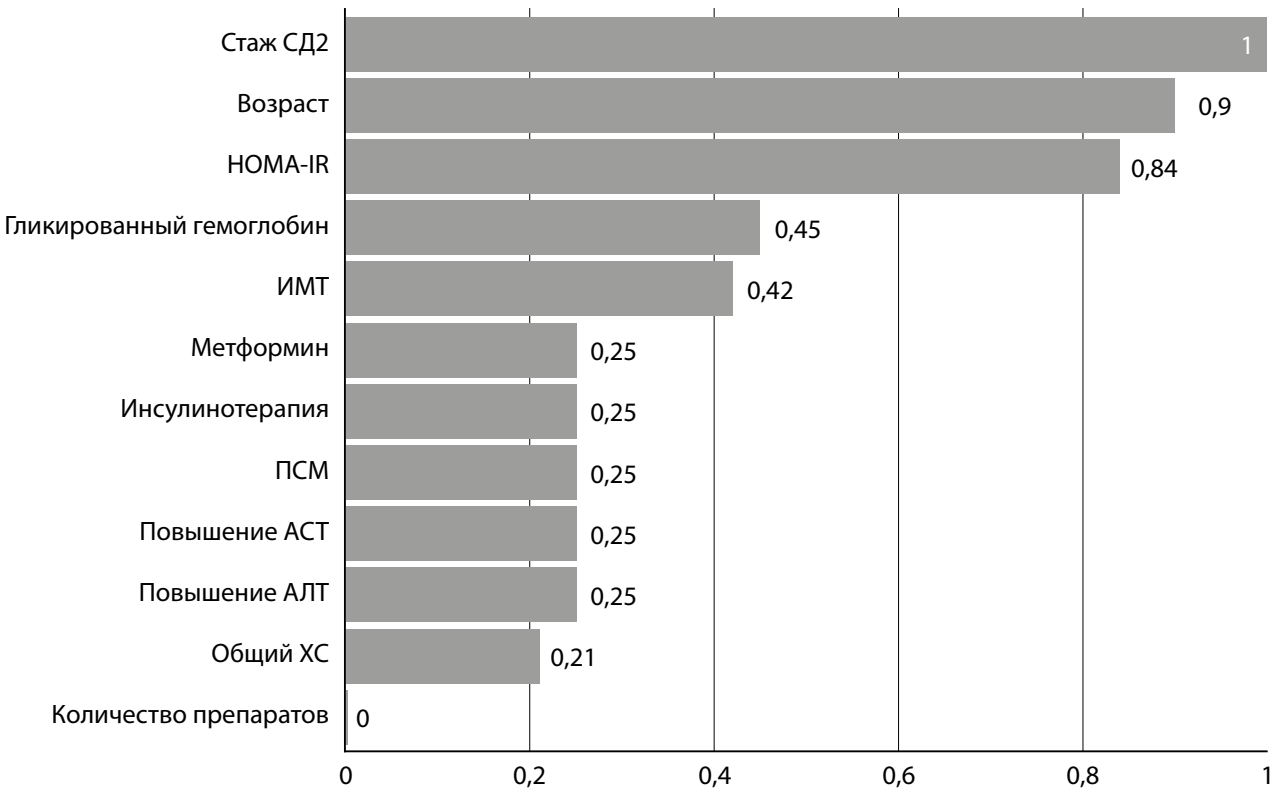


Рисунок 2. Итоговый вариант кросс-валидации (относительная важность факторов).

Примечание. ПСМ — производные (препараты) сульфонилмочевины, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ХС — холестерин, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR).

Таблица 2. Тест Брунера-Мюнцеля

	Статистический показатель (Statistic)	df	P-value	$\hat{P}(0 < 1) + \frac{1}{2}\hat{P}(0 = 1)^*$	95% доверительный интервал	
					Ниже	Выше
Возраст	-7,00	104,8	<0,001	0,207	0,124	0,290
ИМТ	-3,83	102,1	<0,001	0,307	0,207	0,407
Длительность СД2	-6,77	109,5	<0,001	0,213	0,130	0,297
HbA _{1c}	-4,88	109,6	<0,001	0,272	0,179	0,364
Общий ХС	1.75	86,9	0,084	0,606	0,486	0,726
НОМА-IR	-2,98	60,1	0,004	0,310	0,183	0,437

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХС — холестерин, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), df — degrees of freedom (число степеней свободы), P-value — p-критерий
* $\frac{1}{2}\hat{P}(0 < 1) + \frac{1}{2}\hat{P}(0 = 1) \neq \frac{1}{2}$.

По основным характеристикам разбиение статистически значимо в разрезе кластеров (согласно тесту Брунера-Мюнцеля), что представлено в табл. 2. Характеристики наиболее важных предикторов представлены на рис. 3. Был принят следующий вариант расчета риска на основе относительных коэффициентов важности, умноженных на 10 и нормированных значений (приведение к диапазону 0–1 путем деления на соответствующую степень 10) переменных, имеющих наибольший вес.

На основе полученных значений относительной важности может быть предложена следующая формула для вычисления вероятности ремиссии СД2 после бариатрической операции (рис. 4). В формуле используются значения, требующие указания точного численного значения (длительность СД2, возраст, НОМА-IR, HbA_{1c}, ИМТ, ОХС), и показатели, которые оцениваются как 1 балл, если событие произошло, и 0 баллов, если событие не произошло. Например, 1 балл будет выставляться и суммироваться к общей

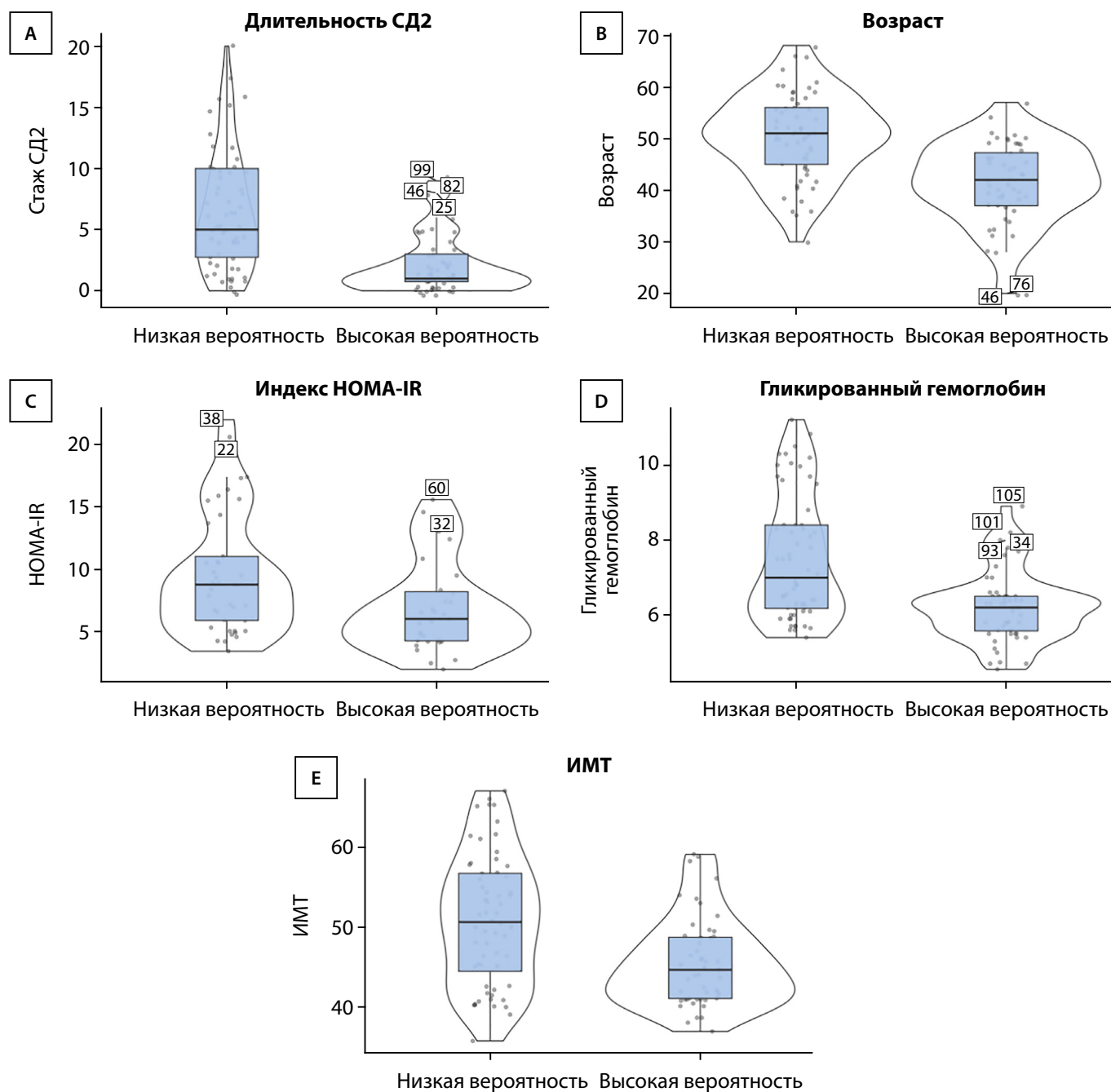


Рисунок 3. Характеристики основных предикторов

Примечание.

- А. Медианное значение длительности СД2 в группе низкой вероятности ремиссии выше, чем в группе высокой вероятности ремиссии (5 лет и один год), межквартильный размах не перекрывается.
- В. Возраст в группе низкой вероятности ремиссии медиана возраста выше (51 год против 42 лет).
- С. Медиана HOMA-IR выше в группе низкой вероятности ремиссии (8,76 против 6,01).
- Д. Медиана гликированного гемоглобина выше в группе низкой вероятности ремиссии (6,99 против 6,20).
- Е. Медиана ИМТ выше в группе низкой вероятности ремиссии (50,6 против 44,7).

СД2 — сахарный диабет 2 типа; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности HOMA (Homeostasis Model Assessment).

$$\frac{\text{Длительность СД2} \times 10 + \text{Возраст} \times 9 + \text{HOMA-IR} \times 8,4 + \text{HbA}_{1c} \times 4,5 + \text{ИМТ} \times 4,2}{100} + (\text{Метформин} + \text{ИТ} + \text{ПСМ} + \uparrow \text{АСТ} + \uparrow \text{АЛТ}) \times 2,5 + \frac{\text{ОХС} \times 2,1}{10}$$

Рисунок 4. Формула для вычисления вероятности ремиссии СД2 после бариатрической операции.

Примечание. Длительность СД2 — длительность сахарного диабета 2 типа (в годах), Возраст — возраст пациента на момент операции (в годах), HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, представляющий формулу: глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл)/22,5, HbA_{1c} — уровень гликированного гемоглобина на дооперационном этапе (%), ИМТ — индекс массы тела до операции (кг/м²), Метформин — наличие терапии метформином, ИТ — наличие инсулинотерапии, ПСМ — наличие терапии препаратами сульфонилмочевины, ↑АСТ — повышение уровня аспаратаминотрансферазы более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, ↑АЛТ — повышение уровня аланинаминотрансферазы более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, ОХС — уровень общего холестерина (ммоль/л).

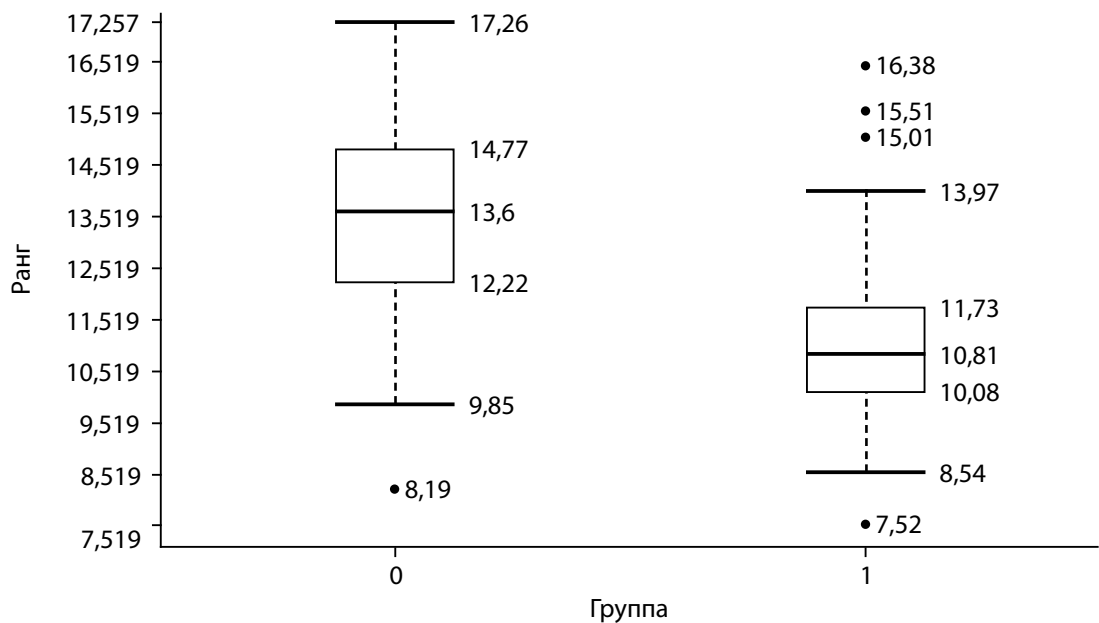


Рисунок 5. Ранг пациентов в группе ремиссии и ее отсутствия.

формуле, если пациент получает терапию метформином и/или пациент получает инсулинотерапию и/или пациент получает терапию ПСМ и/или имеет место повышение уровня АСТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы и/или имеет место повышение уровня АЛТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы. Если данные критерии не соответствуют действительности, то выставляется 0 баллов.

Чем выше ранг, тем выше вероятность отсутствия ремиссии (рис. 5).

Пороговый уровень был получен за счет оптимизации результата бинарной классификации по Cohen's kappa, он равен 13,37 (13,37–13,41), Cohen's kappa = 0,234.

Прочие показатели качества классификации представлены в табл. 3, 4, 5.

В результате математического анализа получен следующий вывод, что накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Любая другая конструируемая шкала с большим количеством вариантов исходов дает достаточно значимую ошибку.

Для упрощения использования в клинической практике на основании полученной формулы и порогового уровня был разработан онлайн-калькулятор DRAMS (Diabetes Remission After Metabolic Surgery). Одной из основных задач в формировании калькулятора являлась простота использования и возможность применения данного калькулятора в условиях ограниченного времени амбулаторного приема. При введении основных параметров калькулятор позволяет

Таблица 3. Матрица ошибок

	Отсутствие ремиссии (ожидаемое, predicted)	Ремиссия (ожидаемая, predicted)	
Отсутствие ремиссии (фактическое, actual)	11	16	40,74%
Ремиссия (фактическая, actual)	15	70	82,35%
	42,31%	81,40%	

Таблица 4. Классовая статистика

Класс	Чувствительность	Специфичность	F-критерий
Нет ремиссии	40,74%	82,35%	41,51%
Ремиссия	82,35%	40,74%	81,87%

Таблица 5. Общая статистика

Процент точности	Процент ошибки	Каппа Коэна (k)	Число правильно классифицируемых случаев	Число неправильно классифицируемых случаев
72,32%	27,68%	0,234	81	31

отнести пациента в одну из двух групп: группа высокой вероятности ремиссии СД2 и группа низкой вероятности ремиссии СД2. Доступ к онлайн-калькулятору DRAMS представлен по ссылке: <https://formdesigner.ru/form/view/207858>.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность СД2 и возраст пациента являются важными предикторами ремиссии СД2, поскольку отражают функциональный резерв бета-клеток поджелудочной железы. Меньшая длительность СД2 и более молодой возраст пациента ассоциированы с более высокой вероятностью ремиссии СД2.

HbA_{1c} — фактор, отражающий степень компенсации и тяжесть течения СД2. Более низкий уровень предоперационного HbA_{1c} ассоциирован с более высокой вероятностью ремиссии СД2. В то же время более высокий уровень HbA_{1c} свидетельствует о неудовлетворительной компенсации СД2 на дооперационном этапе, что отражает более тяжелое течение СД2, вероятно, обусловленное дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы и наиболее выраженной инсулинорезистентностью.

Уровень С-пептида является одним из ключевых факторов ремиссии СД2, поскольку напрямую отражает функциональную активность бета-клеток поджелудочной железы. Однако, как указано выше, данное исследование является ретроспективным и многоцентровым, в результате чего у многих пациентов отсутствовали данные о предоперационном уровне С-пептида, поскольку этот показатель не входил в стандартный протокол предоперационной подготовки в некоторых центрах.

Принимая во внимание вышеизложенное, было принято решение обратить внимание на фактор, отражающий выраженность инсулинорезистентности, которая является основным патогенетическим фактором развития СД2 у пациентов с ожирением. Наиболее известный лабораторный параметр, отражающий наличие инсулинорезистентности, — индекс HOMA-IR, представляющий расчетную формулу: $\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Согласно некоторым данным, более высокий уровень HOMA-IR ассоциирован с большей вероятностью послеоперационной ремиссии СД2 [11]. В настоящем исследовании было выявлено, что при более высоких значениях HOMA-IR реже отмечалась ремиссия СД2. Вероятно, данные результаты обусловлены тем, что HOMA-IR является расчетным фактором, учитывающим не только уровень инсулина, но и уровень гликемии. Более высокий уровень гликемии может отражать более тяжелое течение СД2, что само по себе является прогностическим фактором отсутствия ремиссии СД2. Аналогичные результаты были описаны в ходе исследования Salma и соавт. Группа авторов обосновала полученные данные тем, что при СД2, связанном с ожирением, периферическая инсулинорезистентность является первым звеном патогенеза, вследствие чего возникает гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность с калорической перегрузкой приводит к стеатозу печени, вызывающему печеночную резистентность к инсулину, что приводит к более

выраженной гипергликемии и более тяжелому течению СД2 [12].

Согласно некоторым клиническим исследованиям, было выявлено, что более высокий ИМТ является хорошим прогностическим признаком ремиссии СД2, поскольку снижение массы тела путем бариатрической хирургии устраняет основную причину СД2 у данной группы пациентов. В настоящем исследовании согласно математическому анализу получены обратные данные, которые свидетельствуют о том, что медиана ИМТ выше в группе отсутствия ремиссии. Вероятно, это обусловлено неоднородностью по типу оперативного лечения группы пациентов, включенных в данное исследование: части пациентам была выполнена ПРЖ, другой — ГШ. При этом, численно преобладала группа пациентов после ГШ (соотношение количества пациентов из групп ГШ и ПРЖ составляет примерно 3:1). Наиболее вероятно, что у пациентов с ГШ основной сахароснижающий механизм обусловлен не устранением периферической инсулинорезистентности в результате снижения массы тела, а именно инкретиновым эффектом. Тогда как у пациентов с ПРЖ именно устранение периферической инсулинорезистентности за счет снижения массы тела оказывает основное регуляторное влияние на углеводный обмен. ИМТ как предиктор ремиссии СД2 требует дальнейшего изучения, возможно, более точный результат будет получен в ходе изучения этого фактора в отдельных группах по типу оперативного лечения.

Несомненный вклад в прогнозирование ремиссии СД2 вносит характер сахароснижающей терапии. В рамках данной работы рассмотрены три основных группы препаратов, которые могут оказывать влияние на послеоперационное течение СД2: метформин, ПСМ и инсулинотерапия. Однако стоит отметить, что в клинической практике также часто встречаются ситуации, которые могут усложнить статистический анализ данного параметра. Это касается случаев, когда имеет место необоснованное назначение инсулинотерапии или недостаточная пероральная сахароснижающая терапия с неудовлетворительными показателями гликемии, ввиду чего, к сожалению, данный фактор также не может быть ключевым в прогнозировании ремиссии СД2.

Также в ходе математического анализа было установлено, что чем больше и чем тяжелее протекают метаболические осложнения ожирения, тем меньше вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. В рамках настоящего исследования выявлена связь повышения АСТ и АЛТ более, чем в 2 раза от верхней границы нормы, а также гиперхолестеринемии с меньшей вероятностью ремиссии СД2.

В ходе настоящего исследования проводился статистический анализ следующих параметров в рамках поиска возможных независимых предикторов ремиссии СД2: повышение ТГ, снижение ЛПВП, витамин 25(OH)D, которые на первых этапах математического анализа показали удовлетворительную прогностическую ценность. В дальнейшем эти выявленные возможные предикторы ремиссии СД2 могут послужить основой для последующего клинического исследования на большей выборке пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что наиболее важными прогностическими факторами наступления ремиссии СД2 после оперативного лечения стали: длительность СД2, возраст, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровень HbA_{1c} , ИМТ, терапия метформином, ПСМ, инсулинотерапия, повышение уровня печеночных трансаминаз, уровень общего холестерина.

Ряд выявленных в рамках настоящего исследования предикторов, не вошедших в итоговый вариант формулы, требуют дальнейшего исследования на больших выборках пациентов.

По результатам проведенного математического анализа был вычислен относительный коэффициент важности каждого из параметров, в результате чего была разработана формула, позволяющая прогнозировать вероятность ремиссии СД2 после бариатрического лечения. Накопленный в настоящий момент набор характеристик дает возможность для построения качественной шкалы «высокий риск»/«низкий риск». Для удобства применения в клинической практике на основании разработанной формулы был предложен онлайн-калькулятор.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств государственного задания № 121031000362-3.

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

Участие авторов. Неймарк А.Е. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Молоткова М.А., Лапшина С.Е., Макарова Е.О., Афонин С.В., Шолохов Г.В., Мациевская А.Ю. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Гальченко М.И. — статистический анализ и подготовка к публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Группа авторов выражает благодарность заведующему хирургическим отделением «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», к.м.н., Черепанову Дмитрию Феликсовичу и врачу-хирургу ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», к.м.н., доценту кафедры факультетской хирургии СПбГУ, Шмидт Елене Викторовне за помощь с систематизацией исходной информации и предоставление технической помощи в осуществлении данного исследования.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
2. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(8):465-477. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.84>
3. 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. [Ershova EV, Yashkov Yul. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obesity and metabolism.* 2013;10(3):28-36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862>
4. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: Age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9: 379-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.07.015>
5. Pucci A, Tymoszek U, Cheung WH, et al. Type 2 diabetes remission 2 years post Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: the role of the weight loss and comparison of DiaRem and DiaBetter scores. *Diabetic Medicine.* 2018;35(3):360-367. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13532>
6. Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О., Гальченко М.И. Оценка прогностической ценности шкал Diarem и Ad-Diarem у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после бариатрической хирургии // *Московский хирургический журнал.* — 2022. — Т. 4. — С. 41-48. [Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, Galchenko MI. The prognostic value of diarem and Ad-Diarem in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Moscow Surgical Journal.* 2022;(4):41-48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-4-41-48>
7. Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Макарова Е.О., Гальченко М.И. Оценка прогностической ценности шкал ABCD и IMS в наступлении ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов после бариатрической хирургии // *Трансляционная медицина.* — 2023. — 10. — №3. — С.136-145. [Neimark AE, Molotkova MA, Makarova EO, Galchenko MI. Prognostic value of the ABCD and IMS for evaluation of type 2 diabetes mellitus remission after bariatric surgery. *Translational Medicine.* 2023;10(3):136-145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2023-10-3-136-145>
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск. — М. // *Сахарный диабет.* [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Majorova. — 10-j vypusk. — M. // *Saharnyj diabet.* 2021;24(1S):1-148 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й выпуск. — М. // *Сахарный диабет.* [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Majorova. — 11-j vypusk. — M. // *Saharnyj diabet.* 2023;26(2S):1-231 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
10. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica.* 2012;22(3):276-82
11. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the Glycemic Response to Gastric Bypass Surgery in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0779>
12. Salman AA, Salman MA, Marie M, et al. Factors associated with resolution of type-2 diabetes mellitus after sleeve gastrectomy in obese adults. *Scientific Reports.* 2021; 11:6002. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85450-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н, доцент [Aleksandr E. Neimark, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; e-mail: sas_spb@mail.ru

Молоткова Мария Александровна, м.н.с. [Mariia A. Molotkova, junior researcher];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-4717>; e-mail: molot.kovam@yandex.ru

Гальченко Максим Иванович, старший преподаватель [Maxim I. Galchenko, Senior lecturer];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5476-6058>; eLibrary SPIN: 8858-2916; e-mail: maxim.galchenko@gmail.com

Лапшина Софья Евгеньевна, м.н.с. [Sofya E. Lapshina, junior reseacher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6754-1942>; e-mail: s.e.lapshina@gmail.com

Макарова Екатерина Олеговна [Ekaterina O. Makarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3457-8885>; e-mail: makarova-katerina28@mail.ru

Афонин Семен Владимирович, ординатор [Semyon V. Vladimirovich, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4552-5999>; e-mail: semka101@yandex.ru

Шолохов Георгий Владимирович [Georgy V. Sholokhov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8453-6047>;

e-mail: doctor.sholokhov@yandex.ru

Мациевская Анна Юрьевна [Anna Y. Macievsкая]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1700-5668>;

e-mail: stennikova_a@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Неймарк А.Е., Молоткова М.А., Гальченко М.И., Лапшина С.Е., Макарова Е.О., Афонин С.В., Шолохов Г.В., Мациевская А.Ю. Система прогнозирования ремиссии сахарного диабета 2 типа после бариатрической хирургии DRAMS // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №5. — С. 451-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13169>

TO CITE THIS ARTICLE:

Neimark AE, Molotkova MA, Galchenko MI, Lapshina SE, Makarova EO, Afonin SV, Sholokhov GV, Macievsкая AY. DRAMS — the new system for predicting type 2 diabetes mellitus remission after baritarc surgery. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(5):451-460. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13169>