

Babel Shlimon
Herman Sætra Stenseth

C-peptid som prediktor for type 2 diabetes-remisjon etter gjennomgått Roux-en Y Gastrisk Bypass

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Jorunn Sandvik
Medveileder: Bård Kulseng
Desember 2022

Babel Shlimon
Herman Sætra Stenseth

C-peptid som prediktor for type 2 diabetes-remisjon etter gjennomgått Roux-en Y Gastrisk Bypass

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Jorunn Sandvik
Medveileder: Bård Kulseng
Desember 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
Abstract	3
Introduksjon	4
Materiale og metode	5
Kirurgisk metode	6
Statistisk analyse	7
Resultater	8
Diskusjon	11
Konklusjon	14
Referanser	15

Sammendrag

Bakgrunn: Fedme og type 2 diabetes (T2DM) er et økende problem i den vestlige verden. Studier indikerer at pasienter kan oppnå diabetesremisjon etter gjennomgått metabolsk kirurgi, men inklusjonskriterier for kirurgi belager seg i dag kun på BMI. Høye målinger av preoperativ C-peptid fremlegges som en mulig positiv prediktiv markør for vedvarende remisjon, men få studier har oppfølgingstid opp mot ti år postoperativt som verifiserer dette.

Hensikt: Vi ønsker å undersøke om preoperative C-peptid kan benyttes til å predikere diabetesremisjon hos pasienter operert med Roux-en Y gastrisk bypass (RYGB).

Materiale og metode: Denne studien er en retrospektiv deskriptiv studie og inngår som en del av Bariatric Surgery Observation Study (BAROBS), hvor 546 pasienter deltok etter gjennomgått RYGB ved sykehusene St. Olavs hospital, Ålesund sykehus og Namsos sykehus i perioden 2003-2009. 10-15 år etter gjennomgått operasjon ble pasientene fulgt opp med objektive målinger, og for 435 av disse forelå det komplette pre- og postoperative blodprøver.

Resultater: Nittito av de 435 inkluderte pasientene hadde T2DM preoperativt. Førtisyv av disse oppnådde partiell diabetesremisjon og 16 av disse oppnådde komplett remisjon. Analyse av preoperativ C-peptid viste økt sjans for partiell diabetesremisjon med odds ratio (OR) lik 3,13 (KI 1,66-5,87, $p < 0,001$), og predikasjonssevnen til preoperative målinger av C-peptid viste AUC lik 0,763 (KI 0,665-0,862).

Konklusjon: Preoperativ C-peptid er en positiv prediktor, og bruk av C-peptidmålinger som del i vurderingsgrunnlaget for metabolsk kirurgi, som behandling for T2DM, kan være av klinisk prediktiv nytte.

Abstract

Background: Obesity and type 2 diabetes (T2DM) are a growing problem in the Western world. Studies indicate that patients can achieve diabetes remission after undergoing metabolic surgery, but inclusion criteria for surgery are currently based only on BMI. High measurements of preoperative C-peptide are presented as a possible positive predictive marker for persistent remission, but few studies have a follow-up period of up to ten years postoperatively that verifies this.

Objectives: We want to investigate whether preoperative C-peptide can be used to predict diabetes remission in patients operated with Roux-en Y gastric bypass (RYGB).

Materials and methods: This study is a retrospective descriptive study and forms part of the Bariatric Surgery Observation Study (BAROBS), where 546 patients participated after undergoing RYGB at the hospitals St. Olavs hospital, Ålesund hospital and Namsos hospital in the period 2003-2009. 10-15 years after the operation, the patients were followed up with objective measurements, and for 435 of these, complete pre- and post-operative blood samples were available.

Results: Ninety-two of the 435 included patients had T2DM preoperatively. Forty-seven of these achieved partial diabetes remission and 16 of these achieved complete remission. Analysis of preoperative C-peptide showed an increased chance of partial diabetes remission with an odds ratio (OR) equal to 3.13 (CI 1.66-5.87, $p < 0.001$), and the predictive power of preoperative C-peptide measurements showed an AUC equal to 0.763 (CI 0.665-0.862).

Conclusion: Preoperative C-peptide is a positive predictor, and further use of C-peptide measurements as part of the assessment basis for metabolic surgery, as a treatment for T2DM, can be clinical beneficial.

Introduksjon

Overvekt, fedme og påfølgende komorbiditet er et av de mest alvorlig og raskt økende helserelaterte problemene i dagens samfunn [1, 2]. Type 2 diabetes (T2DM), karakterisert ved redusert B-cellefunksjon i pankreas med påfølgende redusert insulinproduksjon og redusert insulinsensitivitet, er blant de fedmerelaterte følgetilstandene som utgjør en av de største og raskest økende sykdomsgruppene i den vestlige verden [3]. Type 1 diabetes (T1DM) er i motsetning til T2DM en kronisk lidelse og karakteriseres ved autoimmun destruksjon av betacellene og komplett bortfall av insulinproduksjon. På verdensbasis ble det i 2019 anslått at mer enn 450 millioner voksne hadde diagnostisert eller udiagnostisert diabetes, hvor T2DM utgjorde cirka 90% av disse, et tall som er forventet å stige til 700 millioner innen 2045 [4]. I 2020 ble det anslått at over 300 000 personer i Norge levde med diagnostisert eller udiagnostisert diabetes [5, 6].

Som behandling av T2DM benyttes i økende grad metabolsk kirurgi, hvor metabolsk kirurgi i denne sammenheng innebærer operasjon direkte rettet mot behandling av diabetes, og ikke utelukkende kun som fedmekirurgi [7]. Roux-en-Y gastrisk bypass (RYGB) er blant de mest brukte operasjonsmetodene innen metabolsk kirurgi, hvor pasienter postoperativt blant annet opplever redusert vekt, bedret blodtrykk og økt insulinsensitivitet [8-10]. Studier viser at operasjonsmetoden kan være mer effektiv enn medikamentell behandling mot fedmerelatert diabetes og kan i tillegg føre til komplett remisjon av T2DM. Operasjonsmetoden fører til redusert størrelse av ventrikkelen, endret hormonell og mikrobiell aktivitet i tarm, samt endret opptak av næringsstoffer som følge av omkobling av tynntarm [11]. Studier viser at pasienter som gjennomgår operasjonen oppnår størst vekttap de første ett til to år postoperativt, omtalt som nadir, før de gradvis går opp i vekt og stabiliserer seg på cirka 15% vektreduksjon etter ti år [12, 13].

Operasjonsmetoden RYGB har blitt benyttet mot fedme og fedmerelaterte sykdommer i nesten 60 år, og har siden fått en del støtte i det endokrinologiske miljøet [14]. I en felles uttalelse fra International Diabetes Federation (IDF) utgitt i 2016 argumenteres det for at metabolsk kirurgi bør inngå som del av standard behandlingsalgoritme av T2DM [15]. Uttalelsen understreker at det er behov for sterkere preoperative indikator enn BMI alene, for å kunne sannsynliggjøre bedring av fedmerelatert komorbiditet postoperativt, deriblant T2DM-remisjon.

Det er forsøkt å lage ulike skåringsverktøy for å forutsi mulig remisjon av T2DM etter gjennomført metabolsk kirurgi, hvor de to ledende skåringsystemene i dag er DiaRem-skår

basert på alder, HbA1c, insulin og andre diabetesmedikamenter, og ABCD-skår, basert på alder, BMI, C-peptid og varighet av diabetes [16]. I tillegg er det forsøkt å benytte isolerte prediktorer, deriblant varighet av diabetes, alder, HbA1c og C-peptid [17]. Med prediktor menes enhver måling, eksempelvis blodprøver, som kan tas av personer med en gitt tilstand og som videre kan angi det kliniske endepunktet man kan forvente etter behandling [18, 19]. I medisinsk praksis er prediktorer nyttige for å lage prognostiske modeller, valg av intervensjon ved korrekt tidspunkt i pasientens sykdomsforløp og for å videre bedre klinisk utfall etter behandling. Likevel vil årsakene til det kliniske utfallet ofte være multifaktorielt, og én enkel prediktor kan derfor i visse tilfeller ikke fullt ut gjenspeile årsaken til pasientens kliniske endepunkt etter behandling. En bør derfor utvise en viss forsiktighet ved bruk av isolerte prediktorer i prognostisk eller prediktiv medisin.

C-peptid og insulin utgjør de to bestanddelene i pro-insulin og frigjøres i ekvivalente mengder fra B-cellene i pankreas. Målinger av C-peptid kan derfor bidra til å undersøke gjenværende B-cellefunksjon hos pasienten og benyttes i dagens praksis fremfor insulinmålinger for å fastslå endogen insulinproduksjon. Dette fordi C-peptid har tre til fem ganger lengre halveringstid enn insulin i tillegg til at blodprøver av insulin detekterer både utskillelse fra B-celler og eventuelle insulininjeksjoner pasienten bruker [20, 21]. Lave verdier av C-peptid tilsvarer redusert utskillelse av insulin og reflekterer en redusert B-cellefunksjon. Studier har forsøkt å finne en preoperativ grenseverdi for C-peptid hos diabetespasienter som skal gjennomgå RYGB for å predikere sannsynlighet for diabetesremisjon, og flere studier viser at 1,0 nmol/L fremstår som en kritisk grense [22-24].

Det primære formålet med denne studien er å undersøke preoperative C-peptid-nivåer som mulig positiv prediktor for T2DM-remisjon etter gjennomført RYGB. I tillegg vil vi undersøke en eventuell sammenheng mellom C-peptid, vektendring og T2DM-remisjon.

Materiale og metode

Denne studien er en retrospektiv deskriptiv studie og bruker data fra Bariatric Surgery Observation Study (BAROBS), en studie som samlet data av pasienter 10-15 år etter gjennomgått RYGB for å kunne sammenligne med data fra operasjonstidspunktet. I perioden 2003-2009 gjennomgikk 930 pasienter RYGB for alvorlig fedme ved St. Olavs hospital, Ålesund sykehus og Namsos sykehus. Av disse deltok 546 i BAROBS, og for 435 av

pasientene forelå det komplette blodprøver pre- og postoperativt. Pasientgruppen på 435 i denne studien inkluderer personer med og uten diabetes, hvor diabetes defineres i tråd med retningslinjene fra American Diabetes Association (ADA) med HbA1c ≥ 48 mmol/mol, fastende plasmaglukose (FG) $\geq 7,0$ mmol/L og/eller glukose $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter glukosebelastningstest [3].

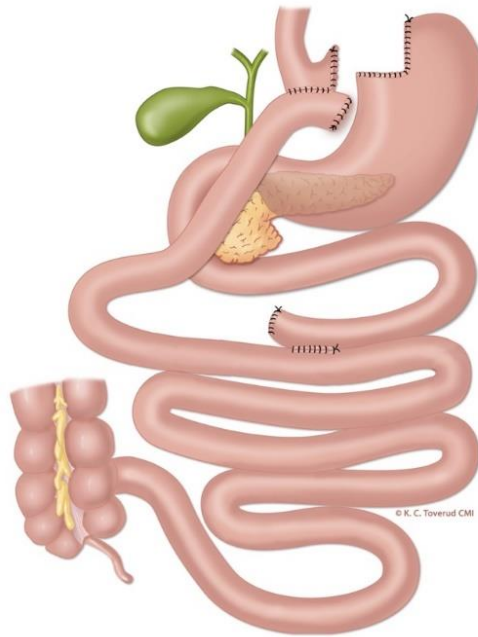
Objektive undersøkelser som benyttes er BMI (vekt i kg delt på høyde opphøyd i andre), kjønn, fastende C-peptid (nmol/L), HbA1c (mmol/mol) og FG (mmol/L). HbA1c ble ikke tatt rutinemessig preoperativt og var derfor ikke tilgjengelig for noen pasienter. Det ble gjennomført flere undersøkelser og målinger av pasientene i årene etter operasjon, men kun målt C-peptid ved ett tidspunkt postoperativt. Denne C-peptidmålingen ble gjort ved oppfølging etter 10-15 år, videre omtalt som oppfølgingstidspunktet. Indikasjon for RYGB fulgte de nasjonale retningslinjene på daværende tidspunkt, som tilsvarte BMI >35 i tillegg til fedmerelaterte komplikasjoner slik som hypertensjon, søvnapné eller T2DM, eller BMI >40 uten komplikasjoner.

Oppnådd partiell remisjon defineres i denne artikkelen som HbA1c <48 mmol/mol og FG $<7,0$ mmol/L samt fravær av antidiabetika i minst ett år. Komplet remisjon defineres som HbA1c <39 mmol/mol, FG $<5,6$ mmol/L samt fravær av antidiabetika i minst ett år. Dette i tråd med retningslinjene fra ADA [25].

Etisk godkjenning er mottatt gjennom BAROBS-studien, med REK-referanse 2017/1828/REK sør-øst.

Kirurgisk metode

Ved den kirurgiske metoden RYGB lages en lomme øverst i ventrikkelen (*figur 1*) [9, 26]. Deretter kobles den resterende delen av ventrikkelen samt duodenum vekk. Den nye og mindre ventrikkelen blir direkte koblet til jejunum, med et bileopankreatisk løp fra duodenum og hoveddelen av den opprinnelige ventrikkelen påkoblet lengre distalt på jejunum. Pasienter med BMI <50 fikk et alimentært løp på 100 cm, mens pasienter med BMI >50 fikk 150 cm alimentært løp. I Norge ble operasjonsmetoden etablert som behandlingstilbud til personer med alvorlig fedme i alle regionale helseforetak i 2004.



Figur 1: Kirurgisk metode ved RYGB.

Statistisk analyse

Undersøkelse med Shapiro-Wilks-test viste at ingen variabler i vårt datasett var normalfordelte. Kontinuerlige variabler blir derfor presentert som median (interkvartilbredde) og kategoriske variabler presenteres som andeler (%). Ved manglende data ble pasienten ikke inkludert i de aktuelle analysene.

Av analyser benyttes logistisk regresjon for å predikere utfall for både partiell og komplett diabetesremisjon gjennom tre separate analyser med ulike variabler. Disse tre var C-peptid som kontinuerlig variabel, kategorisk variabel, og C-peptid som kontinuerlig variabel sammen med endring i høyeste preoperative BMI til nadir som uavhengige variabler. Grenseverdi for prediksjonsmodellen ved hjelp av logistisk regresjon var satt til 0,50. I tillegg ble det gjennomført ROC-analyser for å fremstille AUC. Oversiktsanalyser mellom C-peptid, type antidiabetisk behandling og diabetesremisjon ble analysert ved krysstabeller og Mann-Whitney U-test. Statistisk signifikansnivå er satt til $p < 0.05$.

Analysene deler inn pasientene i komplett og partiell remisjon, hvor pasientene som oppnådde komplett remisjon utgjør en andel av de som oppnådde partiell remisjon.

All data er analysert med IBM SPSS versjon 28.0.1.0.

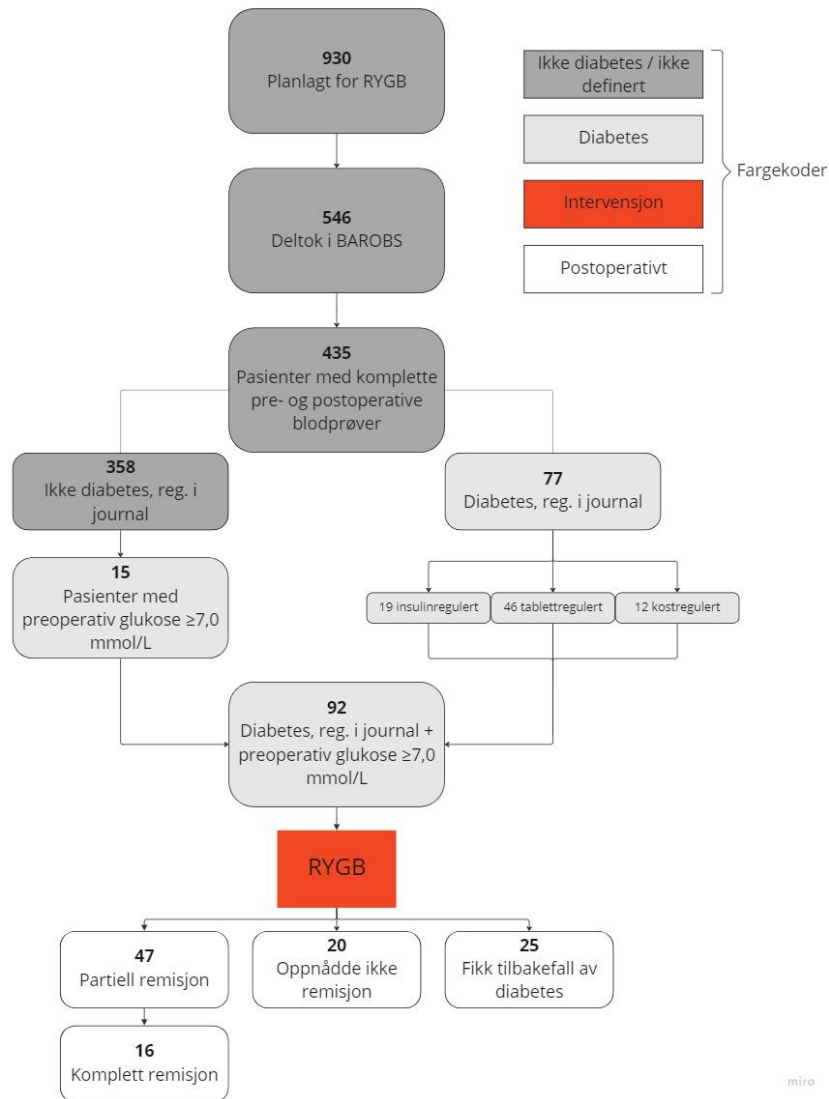
Resultater

Tabell 1 viser en oversikt over studiepopulasjonen. Totalt var det informasjon om 435 pasienter i våre data, hvorav 85 (19,5%) var menn og 350 (80,5%) var kvinner. Medianalder for deltakerne ved operasjonstidspunktet var 39 (12) år, median BMI ved operasjon var 43 (7) kg/m² og median oppfølgingstid postoperativt var 137 (33) måneder (11,4 år). HbA1c var tilgjengelig for 428 (98,4%) pasienter ved oppfølgingstidspunktet. FG var tilgjengelig for 353 (81,2%) preoperativt, og for 434 (99,8%) ved oppfølging.

	Antall	Median	Interkvartilbredde
Kjønn			
Mann (%)	85 (19,5%)		
Kvinne (%)	350 (80,5%)		
Observasjonstid [mnd.]	435	137	33
Alder ved operasjon [år]	435	39	12
BMI ved operasjon [kg/m ²]	435	43	7
BMI ved oppfølging [kg/m ²]	435	34	9
Endring BMI fra høyeste til nadir [kg/m ²]	435	17	6
C-peptid før operasjon [nmol/L]	435	1,51	0,90
C-peptid ved oppfølging [nmol/L]	435	0,80	0,42
Glukose før operasjon [mmol/L]	353	5,5	1,4
Glukose ved oppfølging [mmol/L]	434	5,2	0,8
HbA1c ved oppfølging [mmol/mol]	428	36	5

Tabell 1: Karakteristika ved deltagerne i våre data.

Syttisv (17,7%) av pasientene hadde ifølge journalført informasjon diagnostisert T2DM preoperativt (*figur 2*). Nitten (24,6%) av disse benyttet insulininjeksjoner, førtiseks (59,7%) benyttet perorale antidiabetika og 12 (15,6%) hadde kostregulert diabetes. I tillegg til de 77 pasientene med kjent diabetes viste preoperative målinger at 15 pasienter hadde FG $\geq 7,0$ mmol/L og dermed oppfylte kriteriet for T2DM-diagnose. Disse ble inkludert i analysene som diabetespasienter, totalt 92 personer. Førtisv (51,1%) av pasientene med diabetes preoperativt oppnådde partiell diabetesremisjon, hvorpå 16 (17,4%) av disse oppnådde komplett remisjon. Tjuefem (27,2%) av pasientene var uten diabetesmedikamenter etter operasjon, men startet med antidiabetika igjen i løpet av oppfølgingstiden. Tjue (21,7%) av pasientene fortsatte enten behandling mot sin diabetes eller oppnådde ikke glukoseverdier som tilsvarte remisjonskriteriene postoperativt.



Figur 2: Flytskjema med oversikt over inkluderte pasienter og utfall. 930 pasienter ble planlagt for RYGB, hvorav 546 pasienter deltok i BAROBS. Av de 435 pasientene med komplette prøver, hadde 77 av pasientene diagnostisert diabetes, i tillegg til 15 personer som oppfylte krav for diabetesdiagnose basert på blodprøver. Til sammen 92 pasienter utgjorde gruppen med diabetespasienter. Partiell og komplett remisjon defineres i tråd med retningslinjene fra ADA.

Tjuesyv pasienter hadde enten $FG \geq 7,0$ mmol/L eller kostregulert diabetes, og blant disse oppnådde 24 (88,9%) personer partiell diabetesremisjon. Sekstifem pasienter benyttet insulininjeksjoner eller perorale antidiabetika, og kun 23 (35,4%) av disse oppnådde partiell remisjon. Median C-peptid for pasientene med nyoppdaget eller kostregulert diabetes var 2,32 (1,11) nmol/L, og for pasientene som benyttet insulininjeksjoner eller perorale antidiabetika 1,40 (1,01) nmol/L. Analyse ved hjelp av Mann-Whitney U-test viste signifikant forskjell i C-peptid mellom gruppene ($p < 0,001$, $U = 467,5$).

Median preoperativ C-peptid for pasientene som oppnådde partiell remisjon var 2,20 (0,95) nmol/L, og for pasientene som ikke oppnådde remisjon 1,30 (1,00) nmol/L. Mann-Whitney U-test viste signifikant forskjell i C-peptid mellom de to gruppene ($p < 0,001$, $U = 502$). For gruppen som oppnådde komplett remisjon var median preoperativ C-peptid 2,21 (0,57) nmol/L, og 1,50 (1,20) nmol/L for de som ikke oppnådde komplett remisjon.

Tabell 2 er en krysstabell og viser forholdet mellom pasienter som enten oppnådde eller ikke oppnådde partiell remisjon og forholdet mellom preoperativ C-peptid over eller under 1,00 nmol/L. Av de 47 pasientene som oppnådde partiell remisjon hadde 43 (91,5%) av disse preoperativ C-peptid $\geq 1,00$ nmol/L. Blant de 45 som ikke oppnådde remisjon hadde 17 (37,8%) pasienter C-peptid under grenseverdien og 28 (62,2%) pasienter C-peptid over grenseverdien. For gruppen som oppnådde komplett remisjon hadde samtlige 16 pasienter C-peptid $\geq 1,00$ nmol/L. Av de 76 som ikke oppnådde komplett remisjon hadde 55 (72,4%) av disse C-peptid over grenseverdien, hvor de resterende 21 (27,6%) pasientene hadde C-peptid under grenseverdien.

		Partiell diabetesremisjon				Totalt	
		Nei		Ja			
		N	%	N	%	N	%
Preoperativ C-peptid \geq 1,00nmol/L	Nei	17	37,8%	4	8,5%	21	22,8%
	Ja	28	62,2%	43	91,5%	71	77,2%
Total		45	100,0%	47	100,0%	92	100,0%

Tabell 2: Preoperativ C-peptid med grenseverdi og partiell diabetesremisjon. Antall (N), andel (%).

Ved å benytte C-peptid som kontinuerlig variabel klarte analyse med logistisk regresjon å korrekt predikere hvilke pasienter som oppnådde partiell remisjon med en sensitivitet på 66%, og korrekt de som ikke oppnådde remisjon med en spesifisitet på 73,3%. Totalt klarte testen korrekt å predikere 69,6% av utfallene. Resultatet viste også at én enhet (1,00 nmol/L) økning av preoperativ C-peptid økte sjansen for partiell diabetesremisjon med odds ratio (OR) lik 3,13 (KI 1,66-5,87, $p < 0,001$). ROC-analyse med preoperativ C-peptid som kontinuerlig variabel viste AUC lik 0,763 (KI 0,665-0,862).

Analyse med preoperativ C-peptid som kategorisk variabel ($\geq/\leq 1,00$ nmol/L) predikerte korrekt utfall av partiell remisjon med en sensitivitet på 91,5% og en spesifisitet på 37,8%.

Totalt klarte testen å korrekte predikere 65,2% av utfallene (OR = 6,53 (KI 1,99-21,43), $p = 0,002$). ROC-analyse viste AUC lik 0,646 (KI 0,532-0,760).

Tabell 3 viser prediksjonsmodell for diabetesremisjon med preoperativ C-peptid og samtidig endring av høyeste preoperative BMI til BMI ved nadir som uavhengige variabler. Begge variablene var statistisk signifikante (henholdsvis OR = 3,0 (KI 1,58-5,72) $p < 0,001$ og OR = 1,29 (KI 1,11-1,49) $p < 0,001$). Analysen klarte korrekt å predikere utfallene av partiell remisjon med en sensitivitet på 72,3% og en spesifisitet på 75,6%. Samlet klarte testen å korrekte predikere 73,9% av utfallene. ROC-analyse viste AUC lik 0,836 (KI 0,752-0,920).

		Forventet remisjon		Korrekt	
		Observert	Nei		Ja
Partiell diabetesremisjon	Nei		34	11	75,6%
	Ja		13	34	72,3%

Tabell 3: Prediksjonsmodell med C-peptid som kontinuerlig variabel og samtidig endring i høyeste preoperative BMI til BMI ved nadir. «Observert» er de faktiske utfallene blant pasientene, mens «forventet remisjon» er hva modellen predikerte.

Analyse av preoperativ C-peptid og BMI-ndring fra høyeste preoperativ til nadir med Spearman's koeffisient viste ingen tegn til korrelasjon ($p = 0,519$ og korrelasjonskoeffisient = 0,31).

Det ble gjennomført de samme logistisk regresjons-analysene som tidligere nevnt med komplett remisjon som utfall. C-peptid som kontinuerlig og kategorisk uavhengig variabel var ikke signifikante ($p = 0,061$ og $p = 0,99$). Det samme var tilfellet med C-peptid som kontinuerlig variabel og samtidig BMI-ndring ($p = 0,083$ og $p = 0,132$). Ingen av analysene klarte korrekt å predikere at noen pasienter ville oppnå komplett remisjon.

Diskusjon

I vår studie fant vi at preoperativ C-peptid som kontinuerlig variabel korrekt predikerte remisjonsutfall hos 69,6% av pasientene og AUC lik 0,763. Medisinske tester som viser AUC i området 0,7-0,8 sies å ha akseptabel diskrimineringssevne [27]. Med AUC i denne studien samt den lange oppfølgingstiden tatt i betraktning fremstår C-peptid som en lovende prediktor for diabetesremisjon etter RYGB. Flere studier har både undersøkt og understreket muligheten for bruk av C-peptid, og konkluderer med at lavere preoperativ C-peptid gir lavere remisjons-

sannsynlighet grunnet redusert B-cellefunksjon [22, 23, 28]. En studie gjennomført av Liang et al. på 144 pasienter hvor alle ble operert med RYGB for behandling av T2DM, konkluderer med at C-peptid var sterkeste prediktor for suksess ved metabolsk kirurgi, med høyest AUC ved ROC-analyse [29]. Lignende funn ble gjort av Souteiro et al., hvor C-peptid AUC hadde høyest diskriminative styrke [30]. Manglende C-peptid som markør er i tillegg trukket fram som en svakhet ved en studie gjennomført på data fra SOReg-registeret, hvor det påpekes at C-peptid burde vært undersøkt på deres studiedeltakere for å tydeligere si noe om utfall postoperativt [17].

Vi benyttet i vår studie en grenseverdi på preoperativ C-peptid $\geq 1,00$ nmol/L. Denne ble satt på bakgrunn av lignende litteratur hvor verdien ble analysert til å være en kritisk grense som i stor grad kunne skille de pasientene som gikk i remisjon kontra de som ikke gjorde [22, 23, 31, 32]. Våre funn viste at ni av ti pasienter som oppnådde partiell remisjon hadde C-peptid $\geq 1,00$ nmol/L. Likevel var det nesten to tredjedeler av diabetespasientene i vår studie som hadde C-peptid over den satte grenseverdien, men ikke oppnådde noen form for remisjon. Dersom grenseverdien benyttet i våre analyser og annen litteratur utelukkende var en god prediktiv grense for remisjon, ville man forventet at en større andel av de resterende to tredjedelene også ville oppnådd remisjon. Dette var ikke tilfellet. Tre av fire diabetespasienter hadde C-peptidverdier $\geq 1,00$ nmol/L, men kun halvparten forble i remisjon ti år postoperativt. Det er derfor mulig at grensen på $\geq 1,00$ nmol/L fremstår for lav til å fange opp det reelle utfallet for hver enkelt pasient.

Ulike studier har diskutert mulig sammenheng mellom preoperativ BMI og remisjon av T2DM, og flere konkluderer med at preoperativ BMI alene ikke er en avgjørende faktor, men derimot endringen i BMI [29, 33]. I vår studie undersøkte vi endring fra høyeste preoperative BMI til BMI ved nadir sammen med C-peptid. Denne analysen kunne korrekt predikere remisjon i tre av fire tilfeller og hadde en AUC lik 0,836, som er høyere enn C-peptid alene. Dette blir et uttrykk for vektendringen som en viktig faktor for remisjon, og underbygger eksisterende forskning [17, 34]. Prinsippet kan sannsynligvis forklares gjennom bedringen av den metabolske situasjonen kroppen kommer i som følge av RYGB, med vektnedgang og dermed redusert energibehov og bedret insulinsensitivitet [34]. I motsetning til C-peptid, som vi primært ønsket å undersøke, er BMI-endring noe som observeres postoperativt. Endring i BMI kan derfor ikke predikere utfall før operasjon, som en ideelt sett kan gjøre med C-peptid. Ved analyser med preoperativ C-peptid og BMI-endring viste disse to variablene ingen tegn til korrelasjon. Dette betyr at det i våre data ikke var mulig å predikere BMI-endring basert på C-

peptid. Tross det faktum at informasjon om BMI ved nadir ikke er tilgjengelig før ett til to år postoperativt, kan en kombinasjon av denne informasjonen sammen med preoperativ C-peptid gi en bedre prediksjon av remisjonsutfall flere år frem i tid.

Varighet av diabetes trekkes i studier frem som en viktig remisjonsprediktor, og studier indikerer at lengre varighet har signifikant assosiasjon til lavere remisjonsrate [22, 35, 36]. Jans et al. påpeker blant annet i sin studie at sannsynlighet for T2DM-remisjon er omvendt proporsjonal med varighet, og får støtte fra Mingrone et al. [8, 37]. I våre data var ikke pasientenes varighet av diabetes oppgitt. Likevel kan det diskuteres om varighet isolert sett ikke er direkte koblet til sannsynlighet for remisjon per se, men heller fremstår som et uttrykk for pasientens B-cellefunksjon, ettersom man vet at denne svekkes jo lengre varighet av diabetes. Dette prinsippet underbygges gjennom forskningen til Sjöholm et al., som påpeker at varighet av diabetes alene har liten prediktiv verdi med tanke på varig diabetesremisjon postoperativt [28].

De to ledende modellene for prediksjon av diabetesremisjon, ABCD og DiaRem, har i studier god prediktiv evne til å forutsi utfall på kort sikt i gruppene med tydelig skår [31, 38-40]. Deres prediktive evne på lengre sikt (>5 år) samt i pasientgrupper med moderate skårer er derimot noe begrenset. Tross det faktum at ABCD og DiaRem er de eneste remisjonsmodellene som er validert i uavhengige kohorter, er et av de største problemene med skåringssystemene at de er dannet på bakgrunn av to ulike etniske grupper, henholdsvis asiatiske og kaukasiske pasientgrupper [41]. Det poengteres derfor at modellenes svakheter må tas i betraktning ved forsøk på å sette grenseverdier for remisjon. Informasjon om etnisitet er ikke tatt i betraktning i vår studie, da 99% av deltakerne var kaukasiske.

Flere studier er samstemte i at kirurgisk intervensjon øker sjansen for diabetesremisjon [9, 15, 42, 43]. En meta-analyse gjort av randomiserte kontrollerte studier viste en relativ risiko for å oppnå diabetesremisjon som var 22 ganger høyere enn ikke-kirurgiske tiltak [44]. Arterburn et al. viste at 47,2% (95% KI, 45,6-58,8%), 72,5% (95%, 70,9-74,1%) og 76,9% (95% KI, 75,3-78,6%) oppnådde partiell diabetesremisjon etter henholdsvis ett, tre og fem år [35]. Deres definisjon av partiell remisjon samsvarte med ADA, men studien endret kravet om medikamentfravær til ≥ 90 dager postoperativt. Studien basert på SOReg-registeret på sin side, med 8057 T2DM-pasienter, viste til 62,2% komplett diabetesremisjon og 10,6% partiell diabetesremisjon etter to år [17]. I en systematisk oversikt fra Zhang et al. henvises det til funnene i SOS-studien hvor 72% gikk i remisjon etter to år, og kun 36% var fortsatt i remisjon

etter ti år [41]. Tjuefem av pasientene i vår studie fikk tilbakefall innen oppfølgingstidspunktet, hvor disse 25 hadde median oppfølgingstid 138 (34) måneder. Dersom oppfølgingstidspunktet benyttet i vår studie eksempelvis var etter fem år, er det mulig remisjonsratene hadde vært høyere, som vist i SOS-studien hvor prosentandelen synker ved lengre oppfølgingstid grunnet tilbakefall av diabetes. Likevel viste vår studie en relativt høy partiell remisjonsrate hos halvparten av deltakerne ved oppfølgingstidspunktet, som samsvarer med litteraturen tidligere nevnt.

Vår studie har visse begrensninger. Den totale gruppen diabetespasienter som ble inkludert var kun 92 personer, og utgjør ikke en nevneverdig stor studiepopulasjon. Kun 16 pasienter oppnådde komplett remisjon og de ulike analysene av denne gruppen viste ingen signifikante funn. Det var derfor ikke mulig for oss å konkludere hvorvidt C-peptid og BMI er faktorer som påvirker om pasientene oppnår komplett remisjon fremfor partiell. Det kan tenkes at disse funnene ville vært signifikante med en større studiepopulasjon. Av data manglet vi for samtlige pasienter varighet av diabetes og HbA1c preoperativt. I tillegg manglet vi preoperativ FG for 82 pasienter, hvor 69 av disse ifølge våre data ikke var diagnostisert med diabetes. Denne informasjonen kunne derfor ikke verifiseres gjennom verken HbA1c eller FG. Til tross for at korteste oppfølgingstid var mer enn ni år, hadde pasientene ulik oppfølgingstid og informasjon om repetert prøvetaking i årene etter operasjon var ikke tilgjengelig i våre data.

Tross begrensningene nevnt er det få tilsvarende studier med like lang oppfølgingstid som vår. I tillegg viser våre funn ved bruk av ROC-analyse akseptabel diskriminativ evne ved bruk av C-peptid som prediktor, og enda høyere dersom man inkluderer BMI-endring. Våre funn understøtter uttalelsen til Rubino et al. som poengterer at indikasjon for metabolsk kirurgi ikke kun kan baseres på BMI alene og Souteiro et al. som etterspør identifikasjon av preoperative prediktorer for diabetes-remisjon, deriblant C-peptid [15, 30]. Det kan derfor være av nytte å følge anbefalingen til Aarts et al., å ytterligere benytte C-peptid før metabolsk kirurgi som remisjonsmarkør for T2DM [22].

Konklusjon

Preoperativ C-peptid er en positiv prediktor for T2DM-remisjon. Ytterligere bruk av C-peptidmålinger som del i vurderingsgrunnlaget for metabolsk kirurgi, som behandling for T2DM, kan være av klinisk prediktiv nytte. Det kreves imidlertid flere studier for å bekrefte våre funn og fastslå en mer eksakt preoperativ grenseverdi for C-peptid.

Referanser

1. Ng, M., et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2014. **384**(9945): p. 766-81.
2. Bellou, V., et al., *Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses*. PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0194127.
3. Committee, A.D.A.P.P., 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Diabetes Care, 2021. **45**(Supplement_1): p. S17-S38.
4. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition*. Diabetes Res Clin Pract, 2019. **157**: p. 107843.
5. Lars Christian Stene, P.L.-D.R., Bjørn Olav Åsvold, Vera Vik Bjarkø, Elin Pettersen Sjørgjerd, Inger Njølstad, Laila Arnesdatter Hopstock, Kåre I. Birkeland, Hanne L. Gulseth, *Hvor mange har diabetes i Norge i 2020?* Tidsskriftet, 2020.
6. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
7. Association, A.D., 7. *Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2016. **40**(Supplement_1): p. S57-S63.
8. Mingrone, G., et al., *Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial*. Lancet, 2021. **397**(10271): p. 293-304.
9. Colquitt, J.L., et al., *Surgery for weight loss in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(8).
10. Sjöström, L., *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. J Intern Med, 2013. **273**(3): p. 219-34.
11. Xu, G. and M. Song, *Recent advances in the mechanisms underlying the beneficial effects of bariatric and metabolic surgery*. Surg Obes Relat Dis, 2021. **17**(1): p. 231-238.
12. Buchwald, H., et al., *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis*. Am J Med, 2009. **122**(3): p. 248-256.e5.
13. Panunzi, S., et al., *Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals undergoing bariatric surgery: do BMI or procedure choice matter? A meta-analysis*. Ann Surg, 2015. **261**(3): p. 459-67.
14. Mason, E.E. and C. Ito, *Gastric bypass in obesity. 1967*. Obes Res, 1996. **4**(3): p. 316-9.

15. Rubino, F., et al., *Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations*. *Obes Surg*, 2017. **27**(1): p. 2-21.
16. Still, C.D., et al., *Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(1): p. 38-45.
17. Stenberg, E., et al., *Factors determining chance of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a nationwide cohort study in 8057 Swedish patients*. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021. **9**(1).
18. Adolfsson, J. and G. Steineck, *Prognostic and treatment-predictive factors—is there a difference?* *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2000. **3**(4): p. 265-268.
19. Clark, G.M., *Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib*. *Mol Oncol*, 2008. **1**(4): p. 406-12.
20. Hills, C.E. and N.J. Brunskill, *Cellular and physiological effects of C-peptide*. *Clin Sci (Lond)*, 2009. **116**(7): p. 565-74.
21. Maddaloni, E., et al., *C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective*. *Diabetes Obes Metab*, 2022. **24**(10): p. 1912-1926.
22. Aarts, E.O., et al., *Preoperative fasting plasma C-peptide level may help to predict diabetes outcome after gastric bypass surgery*. *Obes Surg*, 2013. **23**(7): p. 867-73.
23. de Cleva, R., et al., *C-peptide level as predictor of type 2 diabetes remission and body composition changes in non-diabetic and diabetic patients after Roux-en-Y gastric bypass*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021. **76**: p. e2906.
24. Zhao, L., et al., *Preoperative Fasting C-Peptide Predicts Type 2 Diabetes Mellitus Remission in Low-BMI Chinese Patients After Roux-en-Y Gastric Bypass*. *J Gastrointest Surg*, 2018. **22**(10): p. 1672-1678.
25. Buse, J.B., et al., *How Do We Define Cure of Diabetes?* *Diabetes Care*, 2009. **32**(11): p. 2133-2135.
26. Adams, T.D., et al., *Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(12): p. 1143-1155.
27. Mandrekar, J.N., *Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment*. *J Thorac Oncol*, 2010. **5**(9): p. 1315-6.
28. Sjöholm, K., et al., *Comparison of Preoperative Remission Scores and Diabetes Duration Alone as Predictors of Durable Type 2 Diabetes Remission and Risk of Diabetes Complications After Bariatric Surgery: A Post Hoc Analysis of Participants From the Swedish Obese Subjects Study*. *Diabetes Care*, 2020. **43**(11): p. 2804-2811.
29. Liang, H., et al., *The Predictive Factors for Diabetic Remission in Chinese Patients with BMI > 30 kg/m(2) and BMI < 30 kg/m(2) Are Different*. *Obes Surg*, 2018. **28**(7): p. 1943-1949.

30. Souteiro, P., et al., *Preoperative Beta Cell Function Is Predictive of Diabetes Remission After Bariatric Surgery*. *Obes Surg*, 2017. **27**(2): p. 288-294.
31. Kam, H., et al., *Comparison of Four Risk Prediction Models for Diabetes Remission after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. *Obes Surg*, 2020. **30**(6): p. 2147-2157.
32. Pan, Y., et al., *Nomogram for Predicting 5-Year Diabetes Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Chinese Patients with Obesity*. *Obes Surg*, 2022. **32**(5): p. 1556-1562.
33. Yan, W., et al., *Analysis of Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass in 101 Chinese Patients*. *Obes Surg*, 2019. **29**(6): p. 1867-1873.
34. Purnell, J.Q., et al., *Diabetes Remission Status During Seven-year Follow-up of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. **106**(3): p. 774-788.
35. Arterburn, D.E., et al., *A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass*. *Obes Surg*, 2013. **23**(1): p. 93-102.
36. Pucci, A., 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*. *Diabet Med*, 2018. **35**(3): p. 360-367.
37. Jans, A., et al., *Duration of type 2 diabetes and remission rates after bariatric surgery in Sweden 2007-2015: A registry-based cohort study*. *PLoS Med*, 2019. **16**(11): p. e1002985.
38. Chowbey, P., et al., *Role of DiaRem Score in Preoperative Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus Remission After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: Indian Perspective*. *Obes Surg*, 2021. **31**(3): p. 1265-1270.
39. Debédát, J., et al., *Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(10): p. 2086-2095.
40. Mehaffey, J.H., et al., *Type 2 diabetes remission following gastric bypass: does diarem stand the test of time?* *Surg Endosc*, 2017. **31**(2): p. 538-542.
41. Zhang, R., et al., *Systematic review of risk prediction models for diabetes after bariatric surgery*. *British Journal of Surgery*, 2016. **103**(11): p. 1420-1427.
42. Nagi, D., C. Hambling, and R. Taylor, *Remission of type 2 diabetes: a position statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS)*. *British Journal of Diabetes*, 2019. **19**(1): p. 73-76.
43. Schauer, P.R., et al., *Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(17): p. 1567-76.
44. Gloy, V.L., et al., *Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. *Bmj*, 2013. **347**: p. f5934.

