

УДК 612.43; 616.43

## НАРУШЕНИЯ ДИНАМИКИ ГЛЮКОЗЫ, ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА В КРОВИ ПОСЛЕ НОРМИРОВАННОГО ПРИЕМА СМЕШАННОЙ ПИЩИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© 2024 г. Е. М. Леднев<sup>1,2</sup>, А. О. Гаврилова<sup>2</sup>, Т. Ф. Вепхвалдзе<sup>1,3</sup>,  
П. А. Махновский<sup>1</sup>, М. В. Шестакова<sup>2</sup>, Д. В. Попов<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГНЦ РФ ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\*E-mail: danil-popov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.

После доработки 07.07.2023 г.

Принята к публикации 28.07.2023 г.

Цель исследования — изучить динамику глюкозы, инсулина и С-пептида венозной крови в ответ на прием пищи, нормированный на массу тела, у пациентов с ожирением с и без сахарного диабета 2-го типа. Пробы венозной крови брали у 7 здоровых добровольцев, 9 пациентов с ожирением и 10 пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (средняя длительность диабета 7 лет) до и через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после приема смешанной пищевой смеси (6 ккал/кг массы тела); дополнительно 9 пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и 3 здоровых добровольца выполнили гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест. Калорийность пищи у пациентов не различалась, но была в 1.8 раза выше, чем в контроле. Прирост глюкозы через час после приема пищи был максимальный у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а прирост инсулина и С-пептида — у пациентов с ожирением, что отражает нарушения как в инсулинозависимом захвате глюкозы тканями, так и в скорости секреции инсулина (дисфункция β-клеток) у пациентов. При этом прирост площади под кривой “С-пептид-время” за тест показывает, что максимальный секреторный ответ β-клеток сопоставим у пациентов с ожирением без и с сахарным диабетом 2-го типа. Абсолютный уровень глюкозы крови через 90 мин после приема пищи тесно коррелировал с М-индексом — показателем системной чувствительности к инсулину ( $r_s = -0.82, p = 0.002$ ). Полученные результаты характеризуют особенности регуляции углеводного обмена при приеме пищи, нормированном на массу тела, у людей с различной выраженностью метаболических нарушений, и открывают перспективы для более широкого применения этого теста в практике.

**Ключевые слова:** скелетная мышца, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, тест со смешанной пищей, инсулинорезистентность.

**DOI:** 10.31857/S0131164624010119

В Российской Федерации, по данным диспансерного и регистрового учета, численность пациентов с сахарным диабетом составляет более 3% населения, из них сахарным диабетом 2-го типа болеют 92.5% пациентов [1]. Средняя продолжительность жизни пациентов после установления диагноза сахарного диабета 2-го типа составляет 11.4 года. В подавляющем большинстве случаев основной причиной развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа является ожирение. Одним из методов оценки нарушений углеводного обмена является пероральный глюкозотолератный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы или 82.5 г моногидрата глюкозы, растворенными в 250–300 мл воды. Динамика содержания глю-

козы и инсулина в венозной крови в ходе ПГТТ хорошо охарактеризована [2–4], что обуславливает широкое распространение этого теста в клинической практике для диагностики предиабета и сахарного диабета 2-го типа [5]. Однако ПГТТ не воспроизводит всасывание и переваривание сложных пищевых продуктов, то есть не имитирует физиологический постпрандиальный метаболизм, как например, тест со смешанной пищей.

В ряде работ изучали динамику содержания глюкозы, инсулина и С-пептида в тесте со стандартной дозой (300–500 ккал) смешанной пищи [3, 6, 7]. Очевидно, что стандартизация количества принимаемой глюкозы/пищи затрудняет сопоставление и интерпретацию результатов для

людей, значительно различающихся по массе тела [8]. Обычно тучные люди, по сравнению с худыми, ежедневно съедают значительно большее количество пищи, поэтому важно изучать динамику глюкозы и инсулина крови при типовом приеме пищи. Для моделирования типового приема пищи используют тест со смешанной пищей, нормированной на массу тела или основной обмен [9, 10], или неограниченный доступ к пище [11]. Однако до сих пор не разработано рекомендаций по интерпретации результатов таких тестов.

Цель исследования — изучить нарушения динамики содержания глюкозы, инсулина и С-пептида крови в ответ на типовой прием пищи у пациентов с “метаболически здоровым ожирением” и у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Для этого авторы настоящей статьи сопоставили динамики содержания глюкозы, инсулина и С-пептида венозной крови после приема смешанной пищи, нормированной на массу тела, у здоровых худых добровольцев, пациентов с ожирением с или без сахарного диабета 2-го типа. Для части добровольцев было проведено сопоставление этих показателей с М-индексом, определенным в гиперинсулинемическом эугликемическом клэмп-тесте — “золотом стандарте” для оценки инсулинорезистентности.

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 7 здоровых добровольцев (*H*), 9 пациентов с ожирением (*Ob*) и 10 пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (*Ob + T2D*; средняя продолжительность заболевания 7 (2.5–8.0) лет (медиана и межквартильный размах)). Характеристики добровольцев представлены в табл. 1. Пациенты с *Ob + T2D* находились на сахароснижающей терапии; прием препаратов был приостановлен за 1–2 дня (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, производные сульфонилмочевины, бигуанид (метформин)) и/или за 7 дней (агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (семаглутид)) до теста со смешанной пищей. Все добровольцы прошли анкетирование (опросник *SF-12* [12]) для субъективной оценки своих физических возможностей.

Исследование добровольцев проводили утром (09:00) натощак. Во время теста добровольцы находились в положении лежа на спине; венозную кровь брали из *v. cephalica* до и через 30, 60, 90, 120 и 180 мин после теста со смешанной пищей (пищевая смесь *Resource 2.0* (*Nestle Health Science*, Франция), 3 мл или 6 ккал/кг массы тела, соотношение белков/жиров/углеводов — 3/3/7, калорийность 200 ккал/100 мл). Гликированный гемоглобин (*HbA1c*) в цельной крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хро-

матографии на анализаторе *D10* (*BioRad*, США), уровень глюкозы в сыворотке определяли на автоматическом анализаторе *Architect c8000* (*Abbott Diagnostics*, США); иммунореактивный инсулин и С-пептид определяли в сыворотке крови на электрохемилюминесцентном анализаторе *Cobas 6000* (*Roche*, Швейцария).

Для оценки степени инсулинорезистентности в отдельный день у части добровольцев с сахарным диабетом 2-го типа ( $n = 9$ ) и у здорового контроля ( $n = 3$ ) проводили гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест натощак по классической методике [13]. Прием метформина был отменен за 48 ч до клэмп-теста, а других сахароснижающих препаратов не позже, чем за 12 ч. Рекомбинантный человеческий инсулин (Актрапид НМ, *Novo Nordisk*, Дания) вводили внутривенно со скоростью 1 мМЕ/кг массы тела в минуту (инфузионная система *Perfusor Compact*; *B. Braun*, Германия) до достижения уровня 100 мМЕ/л. Одновременно вводили 20% глюкозу (волюметрический насос *Infusomat fmS*; *B. Braun*, Германия) со скоростью, необходимой для поддержания уровня глюкозы 5.1–5.6 ммоль/л. Содержание глюкозы в венозной крови оценивали каждые 5–10 мин (глюкометр *OneTouch Verio Pro+*, *LifeScan*, Швейцария). После достижения равновесия между скоростью введения глюкозы и ее поглощением тканями (120–180 мин) полученное состояние поддерживали в течение 30–40 мин. М-индекс рассчитывали, как среднюю скорость инфузии глюкозы при равновесном состоянии, нормированную на массу тела.

Данные представлены как медиана и межквартильный размах. Для оценки различий между выборками использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с коррекцией на множественное сравнение (тест Данна) при уровне значимости 0.05. Взаимосвязь между переменными оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмана ( $r_s$ ) при уровне значимости 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как и ожидалось, индекс массы тела, индекс *НОМА-IR*, уровень инсулина и С-пептида натощак были значительно повышены в обеих группах пациентов. Уровень гликированного гемоглобина и содержание глюкозы натощак были повышены в группе *Ob + T2D* относительно остальных групп. Помимо этого, в группе *Ob + T2D*, относительно контроля, было повышено содержание триглицеридов натощак, а субъективная оценка физических возможностей была снижена (табл. 1).

Калорийность принимаемой пищи у пациентов не различалась, но была в 1.8 раза выше,

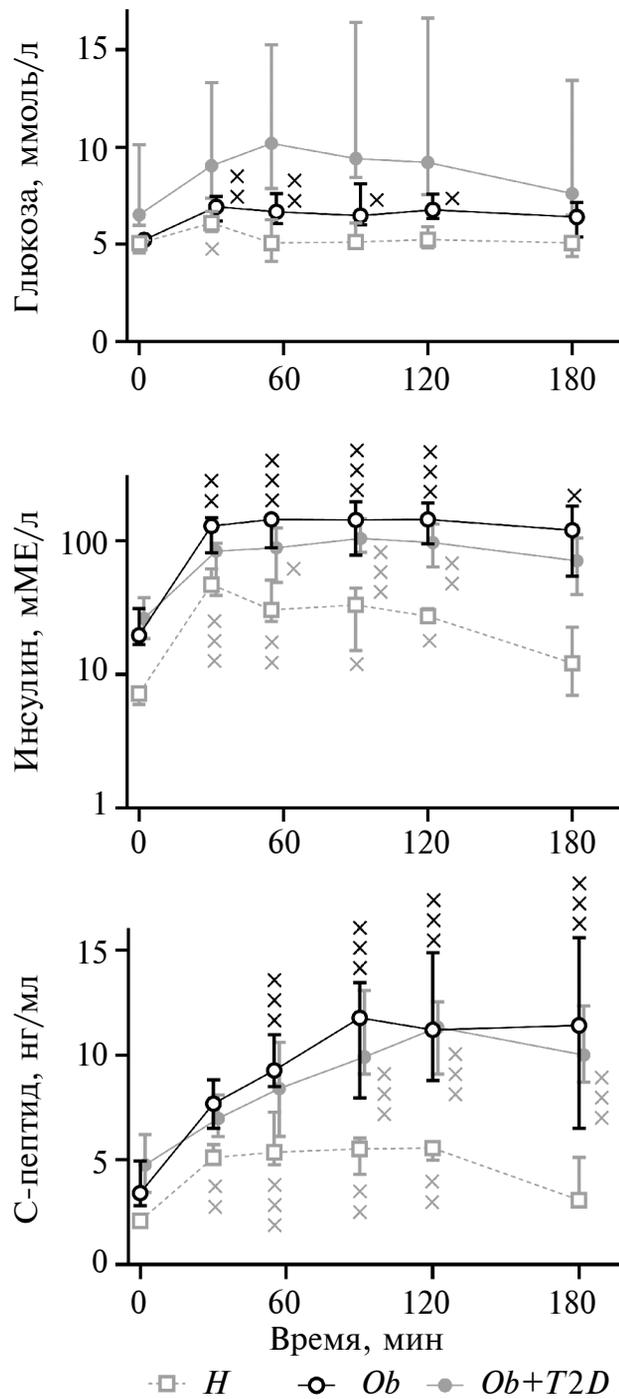
Таблица 1. Характеристика добровольцев

Параметры	Норма	<i>H</i>	<i>Ob</i>	<i>Ob + T2D</i>
Мужчины/женщины		(4/3)	(3/6)	(5/5)
Возраст, лет		41.0 (38.5–45.,5)	42.0 (25.0–51.0)	58.0*.# (50.3–61.8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	18.5–25	23,1 (20.8–23.8)	40.6** (36.9–47.2)	39,3** (38.2–45.1)
Длительность сахарного диабета 2-го типа, лет		–	–	7.0 (2.5–8.0)
Обмен глюкозы				
Глюкоза, ммоль/л	<6.1	5.1 (4.6–5.2)	5.2 (5.0–5.4)	6.5**.# (6.1–9.9)
Инсулин, мМЕ/л	2.6–24.9	7.2 (6.5–7.5)	19.6* (17.5–28.8)	26,3** (20.7–35.7)
С-пептид, нг/мл	1.1–4.4	2.1 (1.9–2.3)	3.4* (3.2–4.9)	6.3*** (5.8–7.9)
HbA1c, %	4.0–6.0	5,3 (5.3–5.5)	5,3 (5.0–5.5)	6,3*.,## (5.8–7.9)
Индекс <i>HOMA-IR</i>	<2.7	1.6 (1.4–1.8)	4.5* (3,9 – 7,8)	7,9*** (6,6 – 10,6)
Обмен жиров				
Общий холестерин, ммоль/л	3.3–5.2	5.4 (4.7–5.9)	4.9 (4.9–5.3)	5.2 (4.5–5.8)
Триглицериды, ммоль/л	0.1–1.7	0.9 (0.8–1.2)	1.2 (1.0–1.3)	1.7* (1.4–2.0)
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1.1–3.0	3,7 (2.9–3.8)	3.1 (2.9–3.6)	3.6 (2.4–4.2)
Качество жизни				
Физические возможности, баллы	40–60	58.4 (57.1–58.9)	50.2 (39.5–55.9)	40.0*** (23.9–47.1)
Калорийность питания				
Калорийность, ккал		402 (357–432)	737** (606–751)	697** (623–733)

Примечание: представлены медиана и межквартильный размах; \* – отличие от контроля, # – отличие от пациентов с ожирением (*Ob*); один, два и три символа —  $p \leq 0.05$ ,  $\leq 0.01$  и  $\leq 0.001$  соответственно.

чем в контрольной группе (табл. 1). Динамика биохимических показателей после приема пищи значительно различалась между группами, при этом выраженных различий между мужчинами и женщинами не было найдено (данные не представлены). В группе *Ob* уровень глюкозы был повышен в 2 раза в течение 2 ч после приема пищи. В группе *Ob + T2D* постпрандиальный уровень глюкозы был наибольший, но он не отличался от исходного значения из-за высокого исходного уровня и больших внутригрупповых разбросов (рис. 1). Однако прирост глюкозы за 1 ч теста, ее максимальный прирост и прирост площади под кривой “глюкоза-время” за тест (*iAUC*) были наибольшие в группе *Ob + T2D* (рис. 2), что свидетельствует о выраженной инсулиновой резистентности и согласуется с результатами, полученными в ПГТТ [2], а также тесте со смешанной пищей в стандартной для всех участников дозировке [3, 6].

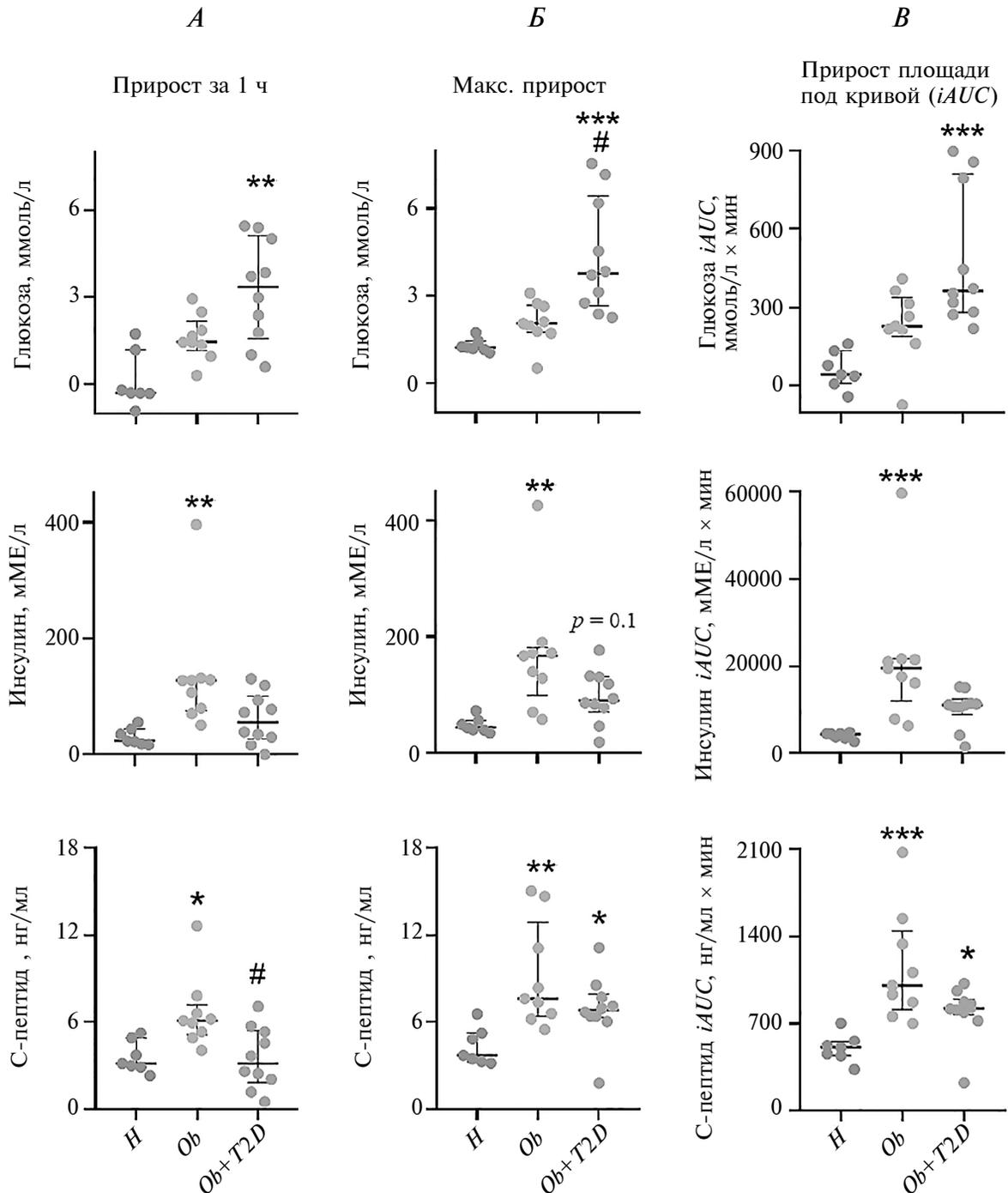
Постпрандиальные значения инсулина и С-пептида были выше у пациентов, чем в контроле (рис. 1). При этом скорость прироста инсулина и С-пептида за час после приема пищи была увеличена относительно контроля только в группе *Ob* (рис. 2, А), что связано с компенсаторным увеличением секреции инсулина при развитии инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Отсутствие отличий этого показателя от контроля в группе *Ob + T2D* объясняется дисфункцией  $\beta$ -клеток, вызванной многолетним сахарным диабетом 2-го типа [14]. Однако максимальный прирост инсулина и С-пептида за тест и увеличение площади под кривой “С-пептид-время” — полуколичественного маркера секретирующей активности  $\beta$ -клеток — оказались сопоставимы между группами пациентов и были больше, чем в контроле (рис. 2, Б и В). Такой ответ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отличается от того, что обычно наблюдают в ходе ПГТТ [2,



**Рис. 1.** Динамика глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после приема смешанной пищи (6 ккал/кг массы тела) у худых добровольцев (*H*), пациентов с ожирением без (*Ob*) и с сахарным диабетом 2-го типа (*Ob + T2D*). Представлены медиана и межквартильный размах; x, xx и xxx – отличие от исходного уровня при  $p \leq 0.05$ ,  $\leq 0.01$  и  $\leq 0.001$  соответственно.

4] или в тесте со стандартной дозой смешанной пищи [3, 6], где получен меньший прирост этих показателей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа относительно пациентов с ожирением.

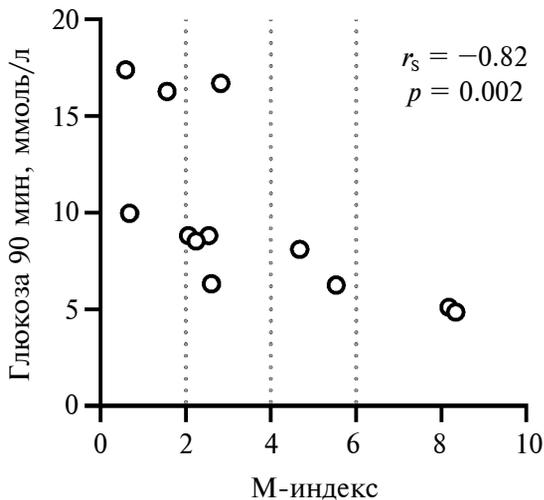
По-видимому, отличие от тестов со стандартной дозой потребляемой глюкозы/пищи связано с тем, что в нашем исследовании пациенты получали большее количество пищи, что вызвало зна-



**Рис. 2.** Прирост глюкозы, инсулина и С-пептида в крови после приема смешанной пищи (6 ккал/кг массы тела) у худых добровольцев (*H*), пациентов с ожирением без (*Ob*) и с сахарным диабетом 2-го типа (*Ob + T2D*). Представлены медиана, межквартильный размах и индивидуальные значения; \* – отличие от контроля, # – отличие от *Ob*; один, два и три символа –  $p \leq 0.05$ ,  $\leq 0.01$  и  $\leq 0.001$  соответственно.

чительное повышение глюкозы крови и секреции инсулина в группе *Ob + T2D*. Отличие от ПГТТ может объясняться тем, что смешанная пища сильнее стимулирует продукцию инсулина [6], что частично связано с большей секрецией инкрети-

нов [3]. Следует обратить внимание, что в группе *Ob + T2D* были пациенты, у которых прирост площади под кривыми “инсулин/С-пептид-время” был значительно ниже среднего значения (рис. 2, *B*); оказалось, что эти пациенты имели наи-



**Рис. 3.** Взаимосвязь между содержанием глюкозы в крови через 90 мин после приема смешанной пищи (6 ккал/кг массы тела) и М-индексом — системный показатель чувствительности к инсулину. Градация инсулинорезистентности по М-индексу:  $\leq 2$  — тяжелая,  $>2-4$  — средняя;  $>4-6$  — легкая,  $>6$  — нет инсулинорезистентности (вертикальный пунктир).

большую по группе длительность сахарного диабета 2-го типа (11 и 14 лет против 7 лет в среднем по группе).

Анализ всех полученных данных выявил наиболее тесные корреляции М-индекса с содержанием глюкозы ( $r_s = -0.82$  —  $-0.69$ ;  $p = 0.002$  —  $0.02$ ) и с площадью под кривой “глюкоза-время” (AUC;  $r_s = -0.78$  —  $-0.76$ ;  $p = 0.004$  —  $0.01$ ) на 30, 60, 90, 120 и 180 мин. Важно отметить, что снижение М-индекса (чувствительности к инсулину) тесно связано с увеличением содержания глюкозы крови через 90 мин после приема пищи (рис. 3); при этом при значении М-индекса менее 3 (выраженная инсулинорезистентность) содержание глюкозы значительно варьируется и может достигать очень высоких концентраций ( $>17$  ммоль/л). Наличие тесной взаимосвязи между этими показателями показывает, что тест со смешанной пищей, нормированной на массу тела, может быть использован для непрямой оценки системной инсулинорезистентности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тест с нормированным приемом смешанной пищи выявляет значительные нарушения в динамике глюкозы, инсулина и С-пептида в крови при ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Прирост глюкозы и С-пептида через час после приема пищи хорошо разделяет пациентов с ожирением без и с сахарным диабетом 2-го типа, что

отражает нарушения как в инсулинозависимом захвате глюкозы тканями, так и в скорости секреции инсулина. При этом прирост площади под кривой “С-пептид-время” за тест косвенно показывает, что максимальный секреторный ответ  $\beta$ -клеток сопоставим у пациентов с ожирением без и с сахарным диабетом 2-го типа (средняя длительность диабета 7 лет). При этом пациенты с наибольшим стажем сахарного диабета 2-го типа демонстрируют значительно меньший прирост этого показателя, что косвенно свидетельствует о выраженной дисфункции  $\beta$ -клеток. Абсолютный уровень глюкозы крови через 90 мин после приема пищи тесно коррелирует с М-индексом — показателем системной чувствительности к инсулину. Приведенные в статье результаты, а также надежность (воспроизводимость) теста со смешанной пищей [15, 16] и слабая зависимость от белково-углеводного состава различных коммерческих пищевых смесей [15], открывает перспективы для более широкого использования этого теста в практике.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комитетом по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва), протокол № 613 от 29.03.2022 г. и Локальным этическим комитетом “Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии” (Москва), протокол № 4 от 14.02.2022 г.

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

**Финансирование работы.** Исследование было поддержано РФФ (грант № 21-75-10146).

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность к.м.н. И.А. Склянику (Институт диабета ГНЦ РФ ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России, Москва) за его помощь в работе с пациентами.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 204.

2. Wang Q., Jokelainen J., Auvinen J. et al. Insulin resistance and systemic metabolic changes in oral glucose tolerance test in 5340 individuals: an interventional study 2 // BMC Med. 2019. V. 17. № 1. P. 217.
3. Shankar S.S., Vella A., Raymond R.H. et al. Standardized Mixed-Meal Tolerance and Arginine Stimulation Tests Provide Reproducible and Complementary Measures of beta-Cell Function: Results From the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series // Diabetes Care. 2016. V. 39. № 9. P. 1602.
4. Tura A., Morbiducci U., Sbrignadello S. et al. Shape of glucose, insulin, C-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance? // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. № 4. P. R941.
5. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. 2022. V. 45. № 1. P. S17.
6. Rijkkelijkhuizen J.M., Girman C.J., Mari A. et al. Classical and model-based estimates of beta-cell function during a mixed meal vs. an OGTT in a population-based cohort // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. V. 83. № 2. P. 280.
7. van Bussel I.P.G., Fazlzadeh P., Frost G.S. et al. Measuring phenotypic flexibility by transcriptome time-course analyses during challenge tests before and after energy restriction // FASEB J. 2019. V. 33. № 9. P. 10280.
8. Воротников А.В., Попов Д.В., Махновский П.А. Сигнализация и генная экспрессия в скелетной мышце при диабете 2 типа: текущие результаты и перспективы широкозахватных подходов // Биохимия. 2022. Т. 87. № 9. С. 1260.
9. McQuaid S.E., Hodson L., Neville M.J. et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? // Diabetes. 2011. V. 60. № 1. P. 47.
10. Bastarrachea R.A., Laviada-Molina H.A., Nava-Gonzalez E.J. et al. Deep Multi-OMICS and Multi-Tissue Characterization in a Pre- and Postprandial State in Human Volunteers: The GEMM Family Study Research Design // Genes (Basel). 2018. V. 9. № 11. P. 532.
11. Small L., Brandon A.E., Parker B.L. et al. Reduced insulin action in muscle of high fat diet rats over the diurnal cycle is not associated with defective insulin signaling // Mol. Metab. 2019. V. 25. P. 107.
12. Ware J., Jr., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // Med. Care. 1996. V. 34. № 3. P. 220.
13. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. 1979. V. 237. № 3. P. E214.
14. Cerf M.E. Beta cell dysfunction and insulin resistance // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2013. V. 4. P. 37.
15. Kossler T., Bobrov P., Strassburger K. et al. Impact of mixed meal tolerance test composition on measures of beta-cell function in type 2 diabetes // Nutr. Metab. (Lond). 2021. V. 18. № 1. P. 47.
16. Pagliarunga S., Guerrero A., Roessig J.M. et al. Adding to the spectrum of insulin sensitive populations for mixed meal tolerance test glucose reliability assessment // J. Diabetes Metab. Disord. 2016. V. 15. P. 57.

## REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021 // Diabetes Mellitus. 2021. V. 24. № 3. P. 204.
2. Wang Q., Jokelainen J., Auvinen J. et al. Insulin resistance and systemic metabolic changes in oral glucose tolerance test in 5340 individuals: an interventional study 2 // BMC Med. 2019. V. 17. № 1. P. 217.
3. Shankar S.S., Vella A., Raymond R.H. et al. Standardized Mixed-Meal Tolerance and Arginine Stimulation Tests Provide Reproducible and Complementary Measures of beta-Cell Function: Results From the Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Investigative Series // Diabetes Care. 2016. V. 39. № 9. P. 1602.
4. Tura A., Morbiducci U., Sbrignadello S. et al. Shape of glucose, insulin, C-peptide curves during a 3-h oral glucose tolerance test: any relationship with the degree of glucose tolerance? // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. № 4. P. R941.
5. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. 2022. V. 45. № 1. P. S17.
6. Rijkkelijkhuizen J.M., Girman C.J., Mari A. et al. Classical and model-based estimates of beta-cell function during a mixed meal vs. an OGTT in a population-based cohort // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. V. 83. № 2. P. 280.
7. van Bussel I.P.G., Fazlzadeh P., Frost G.S. et al. Measuring phenotypic flexibility by transcriptome time-course analyses during challenge tests before and after energy restriction // FASEB J. 2019. V. 33. № 9. P. 10280.
8. Vorotnikov A.V., Popov D.V., Makhnovskii P.A. Signaling and Gene Expression in Skeletal Muscles in Type 2 Diabetes: Current Results and OMICS Perspectives // Biochemistry (Moscow). 2022. V. 87. № 9. P. 1021.
9. McQuaid S.E., Hodson L., Neville M.J. et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking

- in obesity: a driver for ectopic fat deposition? // *Diabetes*. 2011. V. 60. № 1. P. 47.
10. *Bastarrachea R.A., Laviada-Molina H.A., Nava-Gonzalez E.J. et al.* Deep Multi-OMICs and Multi-Tissue Characterization in a Pre- and Postprandial State in Human Volunteers: The GEMM Family Study Research Design // *Genes (Basel)*. 2018. V. 9. № 11. P. 532.
  11. *Small L., Brandon A.E., Parker B.L. et al.* Reduced insulin action in muscle of high fat diet rats over the diurnal cycle is not associated with defective insulin signaling // *Mol. Metab.* 2019. V. 25. P. 107.
  12. *Ware J., Jr., Kosinski M., Keller S.D.* A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // *Med. Care*. 1996. V. 34. № 3. P. 220.
  13. *DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* 1979. V. 237. № 3. P. E214.
  14. *Cerf M.E.* Beta cell dysfunction and insulin resistance // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013. V. 4. P. 37.
  15. *Kossler T., Bobrov P., Strassburger K. et al.* Impact of mixed meal tolerance test composition on measures of beta-cell function in type 2 diabetes // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2021. V. 18. № 1. P. 47.
  16. *Paglialunga S., Guerrero A., Roessig J.M. et al.* Adding to the spectrum of insulin sensitive populations for mixed meal tolerance test glucose reliability assessment // *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016. V. 15. P. 57.

## **Disturbances in Dynamics of Glucose, Insulin and C-Peptide in Blood after a Normalized Intake of Mixed Meal in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus**

**E. M. Lednev<sup>a, b</sup>, A. O. Gavrilova<sup>b</sup>, T. F. Vepkhvadze<sup>a, c</sup>,  
P. A. Makhnovskii<sup>a</sup>, M. V. Shestakova<sup>b</sup>, D. V. Popov<sup>a, c, \*</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Moscow State University, Moscow, Russia*

<sup>\*</sup>*E-mail: danil-popov@yandex.ru*

The aim of the study is to investigate the dynamics of venous blood glucose, insulin, and C-peptide in response to intake a meal normalized to body mass in obese patients without and with type 2 diabetes mellitus. Venous blood samples were taken from 7 healthy subjects, 9 obese patients, and 10 obese patients with type 2 diabetes mellitus (mean period of diagnosed diabetes 7 years) before and 30, 60, 90, 120, and 180 min after a mixed meal (6 kcal/kg of body mass); additionally, 9 patients with obesity and type 2 diabetes mellitus and 3 healthy volunteers completed a hyperinsulinemic euglycemic clamp test. In patient groups the energy content of food did not differ, but was 1.8 times higher than in the control. An increase in glucose level one hour after a meal was maximal in patients with type 2 diabetes, but an increase in insulin and C-peptide — in obese patients, that related to impairment of insulin-dependent glucose uptake by tissues and of the rate of insulin secretion (dysfunction of  $\beta$ -cells) in patients. At the same time, an increase in the total area under the curve “C-peptide–time” shows that the maximum secretory response of  $\beta$ -cells is comparable in obese patients without and with type 2 diabetes mellitus. The absolute blood glucose level 90 minutes after a meal was closely correlated with the M-index — the marker of systemic sensitivity to insulin ( $r_s = -0.82$ ,  $p = 0.002$ ). Our results characterize the features in the regulation of carbohydrate metabolism after intake a mixed meal, normalized to body mass, in people with the varying severity of metabolic disorders, and open up prospects for a wider application of this test in practice.

*Keywords:* skeletal muscle, type 2 diabetes mellitus, obesity, mixed meal test, insulin resistance.