

# Эффекты бариатрических операций на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха?

Бабенко А.Ю.<sup>1</sup>, Неймарк А.Е.<sup>1,2\*</sup>, Анисимова К.А.<sup>2</sup>, Гринева Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им.В.А.Алмазова», Санкт-Петербург (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Шляхто Е.В.)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова», Санкт-Петербург (ректор – академик РАН, профессор, д.м.н. Багненко С.Ф.)

Растущая заболеваемость ожирением и сахарным диабетом 2 типа сделала бариатрическую хирургию широко распространенным методом лечения. Эффективность бариатрических операций в лечении ожирения и сопутствующих метаболических нарушений хорошо освещена в литературе. Тем не менее, результаты этих вмешательств не всегда коррелируют с типом операции. По-прежнему до конца не изучены механизмы влияния бариатрических вмешательств на инсулинорезистентность, энтеро-инсулярную ось, адипокины. Понимание этих механизмов позволит более точно определять показания к хирургическому лечению и повысить эффективность операции у конкретного пациента. Обзор посвящен влиянию различных типов бариатрических операций на уровень гормонов жировой ткани и желудочно-кишечного тракта, участвующих в регуляции аппетита, жирового и углеводного обмена. В статье рассмотрены современные представления о воздействии бариатрических вмешательств на метаболические нарушения при ожирении.

*Ключевые слова: ожирение, бариатрическая хирургия, инкретины, гормоны жировой ткани.*

## Effects of bariatric surgery on the level of hormones that regulate body weight. What is the basis of success?

Babenko A.Yu.<sup>1</sup>, Neymark A.E.<sup>1,2\*</sup>, Anisimova K.A.<sup>2</sup>, Grinyova E.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Almazov Medical Research Centre; Akkuratova St., 2, St. Petersburg, Russia, 197341

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Lva Tolstogo St., 6/8, St. Petersburg, Russia, 197022

The growth of obesity and type 2 diabetes incidence has made bariatric surgery a widespread method of treatment. The effectiveness of bariatric operations in the treatment of obesity and related metabolic diseases is thoroughly highlighted in medical literature. However, the results of surgery do not always correlate with type of operation. As before, the mechanisms have not been fully studied of how the bariatric surgery influence on insulinresistance, entero-insulin axes, adipokines. Understanding such mechanisms will allow us to determine more precisely the indications relating to surgical treatment, and enhance the effectiveness of surgery in specific patient. The review is focusing on the influence of various types of bariatric surgery on the level of adipokines and incretines that participate in regulation of appetite and of fat and carbohydrate metabolism. The article elaborates modern concepts related to the impact of bariatric operations on metabolic disorders in obesity.

*Keywords: obesity, bariatric surgery, incretins, hormones adipose tissue.*

\*Автор для переписки/Correspondence author – sas\_spb@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET201443-11

Ожирение и сахарный диабет (СД) представляют собой две эпидемии XXI века, тесно связанные между собой. Четверть населения экономически развитых стран мира имеет массу тела, превышающую норму [1]. Согласно прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), к 2015 г. примерно 2,3 млрд взрослых людей будут иметь избыточную массу тела и более чем у 700 млн будет наблюдаться ожирение [2]. В России у 30% населения имеется избыточный вес (ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup>), у 25% – ожирение (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>).

СД страдают 285 млн людей в мире, 85–95% из них – пациенты с СД 2 типа (СД2). Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. количество больных диабетом практически удвоится и достигнет 438 млн [2]. По данным экспертов Международной федерации диабета, в России 9 624 900 больных СД, 90% из них – СД 2 [3].

Висцеральное ожирение является важнейшим фактором, лежащим в основе развития инсулинорезистентности (ИР), которая, в свою очередь, является ключевым звеном развития СД2.

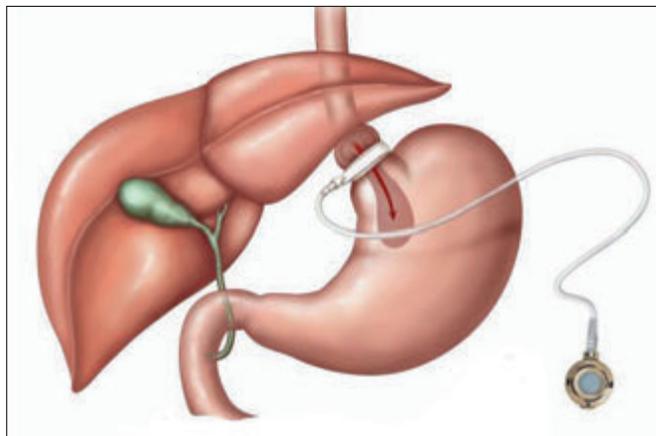


Рис. 1. Лапароскопическое бандажирование желудка.

Анализируя современные подходы к лечению этих патологий, следует отметить, что лечение диетой, изменение образа жизни и медикаментозные препараты эффективны лишь у 5–10% больных ожирением и не способны остановить распространение болезни.

СД2 до настоящего времени остается медленно прогрессирующим заболеванием, при котором целевой контроль достигается лишь у 30% больных, а ремиссия, если и развивается, то лишь на доклинических стадиях и у незначительной части больных.

В связи с этим бариатрическая хирургия является клинически значимой альтернативой в лечении данных заболеваний.

Бариатрическая хирургия, зародившаяся в 50-х годах XX века, стала неотъемлемой частью лечения ожирения и вошла в стандарты медицинской помощи во всем мире [2].

Первоначально бариатрическая хирургия считалась методом, снижающим массу тела. В последние годы появляется все больше работ о положительном воздействии бариатрических операций на различные звенья патофизиологических процессов нарушения углеводного и других видов обмена. Открытие гормональной активности клеток жировой ткани, клеток желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), «инкретинового эффекта» изменило наше представление о роли этих операций, обозначив их как высокоэффективный метод лечения СД [4]. Так, по данным метаанализа, после бариатрических вмешательств отмечалось снижение массы тела в среднем на 61,2%. При этом ремиссия диабета наблюдалась у 76,8% больных, дислипидемий – у 70%, а артериальной гипертензии – у 61,7%. Синдром обструктивного апноэ разрешился у 85,7% больных [4].

Эти результаты послужили основанием к включению бариатрических операций в алгоритмы лечения СД2 [36], где их место определено следующим образом: Бариатрическая хирургия может быть рекомендована взрослым с ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> и СД2, особенно если диабет или ассоциированные с ним коморбидные состояния плохо контролируются изменением образа жизни и фармакологической терапией.

Пациенты с СД2, которые перенесли бариатрическую операцию, нуждаются в пожизненном поддержании здорового образа жизни и медицинском контроле.

Медицинский контроль у этих пациентов должен осуществляться комплексно врачами разных специ-



Рис. 2. Продольная гастропластика.

альностей (эндокринолог, хирург, диетолог, психолог) и обязательно должен включать психологическое консультирование как на этапе подготовки к операции, так и в послеоперационный период. Необходимость дооперационного консультирования диктуется прежде всего тем, что около 2,7% больных с морбидным ожирением имеют психологические противопоказания к операции. Дооперационное консультирование в значительной степени позволяет уточнить группу больных, способных получить хороший результат от вмешательства, и тех, кто вряд ли сохранит долговременный эффект. Это во многом зависит от типа пищевого поведения. Наилучший результат от бариатрических вмешательств способны получить больные с ограничительным типом пищевого поведения, так как причиной переедания у этих больных является избыточное чувство голода и замедленное наступление чувства насыщения и, соответственно, уменьшение уровня орексигенных гормонов, повышение анорексигенных и уменьшение объема желудка способно обеспечить этим пациентам ликвидацию причин переедания. При экстернальном и эмоциогенном типах пищевого поведения смысл в бариатрическом вмешательстве будет только после предварительной успешной психологической коррекции причин переедания. Предоперационное консультирование также должно четко сориентировать пациента в его ожиданиях от вмешательства, так как в противном случае высока вероятность депрессивных расстройств и рецидива ожирения. Соответственно, послеоперационное консультирование призвано своевременно выявить первые признаки депрессивных расстройств и обеспечить адекватную коррекцию.

Между тем, различные типы бариатрических операций существенно отличаются по своим эффектам

DOI: 10.14341/ОМЕТ201443-11

на нарушения углеводного и/или жирового обмена, что в конечном итоге может стать определяющим при выборе вида бариатрической операции в том или ином случае.

В бариатрической хирургии выделяют следующие виды операций по механизму действия на следующие группы.

- Рестриктивные (гастроограничительные) операции, уменьшающие объем желудка и лимитирующие объем поступающей пищи (установка внутрижелудочного баллона (ВВ), бандажирование желудка (БЖ) (рис. 1), продольная резекция желудка (рис. 2)).
- Шунтирующие, или мальабсорбтивные операции (еюноилеошунтирование (ЕИШ) (рис. 3)), исключают из пищеварения часть кишечника, ограничивая взаимодействие с ферментами и всасывание пищи.
- Комбинированные операции (гастрошунтирование (ГШ) (рис. 4), в том числе гастрошунтирование по Ру (ГШ по Ру), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) (рис. 5)) сочетают в себе оба описанных выше механизма.

Различные виды операций оказывают различное воздействие на гормональный баланс, прежде всего гормонов ЖКТ. Можно выделить несколько основных органов-мишеней, воздействуя на которые, хирургические операции влияют на метаболические нарушения.

Наиболее общим результатом бариатрических операций является уменьшение объема жировой ткани. Жировая ткань (ЖТ) является эндокринным органом и вырабатывает гормоны – адипокины. К ним относятся: лептин, адипонектин, резистин, ангиотензин, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и другие. Выраженность метаболических нарушений зависит не столько от объема ЖТ, сколько от гормональной активности адипоцитов [5].

Лептин (от гр. *leptos* – тощий), гормон «голода», был одним из первых открытых адипокинов. Это белок с молекулярным весом 16,5 кДа, обеспечивающий афферентную сигнализацию в центральную нервную систему (ЦНС) о количестве ЖТ. Специфическая транспортная система лептина позволяет ему легко проходить гематоэнцефалический барьер, оказывая свое влияние как на ЦНС, так и на периферии [5]. В норме лептин регулирует чувство голода/насыщения, стимулируя центр насыщения и тормозя центр голода в гипоталамусе. Повышение уровня лептина обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных про-



Рис. 3. Еюноилеошунтирование.

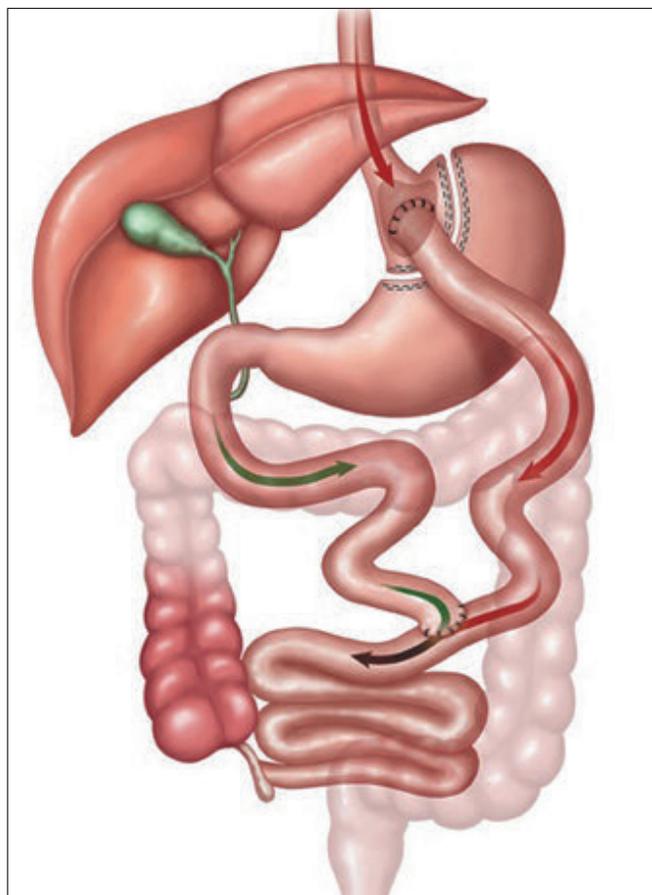


Рис. 4. Гастрошунтирование.

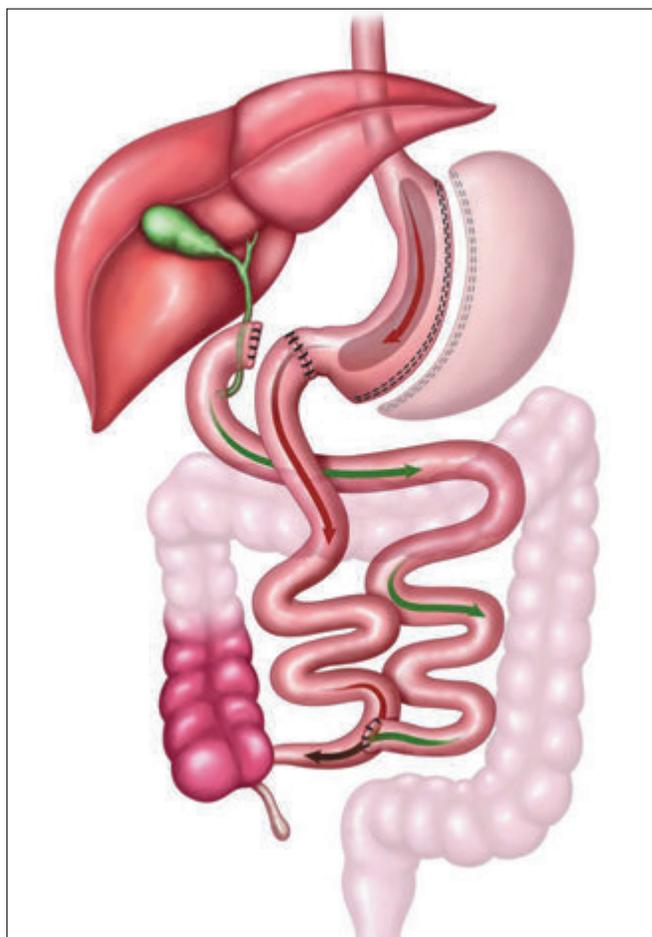


Рис. 5. Билиопанкреатическое шунтирование.

цессов, повышает глюконеогенез в печени, повышает утилизацию глюкозы тканями. Таким образом, он участвует в регуляции не только адипостата, но и углеводного обмена, усиливая липолиз и снижая уровень глюкозы в крови. В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что биологическая роль лептина более разнообразна. Он обладает рядом эффектов на сердечно-сосудистую систему: влияет на синтез оксида азота эндотелием [6], способствует накоплению реактивного кислорода [7], регулирует синтез эндотелина-1 в эндотелии [8], усиливает ангиогенез [9] и кальцификацию клеток сосудистой стенки [10], потенцирует агрегацию тромбоцитов и стабилизирует образование тромба [11]. Также он оказывает влияние на формирование кости, фертильность, артериальное давление, регулирует функцию иммунной системы [6, 12]. Несмотря на то, что у лиц с ожирением, как правило, уровень лептина в крови высок, он не оказывает свойственных ему эффектов. Такой парадокс объясняется резистентностью к лептину, возможно, возникающей в результате нарушения его прохождения через гематоэнцефалический барьер.

Адипонектин – коллагеноподобный белок, который повышает чувствительность тканей к инсулину и, соответственно, толерантность к глюкозе. Он обладает антигипертензивным, антиатерогенным, гипогликемизирующим, антидиабетическим, противоопухолевым действием. В ряде исследований показано, что при дефиците адипонектина усиливается ИР [13], нарушается эндотелий-независимая вазодилатация, развивается ишемическая неоваскуляризация и диастолическая дисфункция левого желудочка [14]. Адипонектин ингибирует воспалительные процессы, связанные с атеросклерозом, подавляя экспрессию цитокинов в эндотелиоцитах. Его уровень в плазме крови обратно пропорционален массе ЖТ и индексу «окружность талии/окружность бедер». Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с индексом атерогенности [15]. Адипонектин, в отличие от других адипокинов, снижается при ожирении [16].

Еще один гормон ЖТ – резистин представляет собой белок с молекулярным весом 12,5 кДА. Он тормозит действие инсулина на ткани и снижает утилизацию глюкозы тканями. Соответственно, он способствует нарастанию ИР и гиперинсулинемии. У больных с ожирением уровень резистина повышен.

Таким образом, у больных с висцеральным ожирением развивается дисбаланс адипоцитокинов, способствующий развитию ИР, нарушению толерантности к глюкозе и СД2, усилению атерогенеза.

При сравнении влияния различных операций на уровень гормонов ЖТ было отмечено, что динамика уровня адипоцитокинов зависела, в большей степени, от степени снижения массы тела, а не от типа операции.

Любая из операций, уменьшающая объем желудка, приводит к ограничению поступления калорий с пищей. Формируемый отрицательный энергетический баланс приводит к снижению избыточной массы тела, главным образом, за счет потери ЖТ. Средние показатели потери массы тела (МТ) после хирургического лечения ожирения – не менее 40%. После бариатри-

ческих операций в результате уменьшения объема ЖТ изменяется ее гормональная активность, в частности, отмечается снижение уровня лептина, коррелирующее со снижением массы тела [17, 18], что объясняется нормализацией чувствительности к нему. Так, после комбинированной операции, вертикальной гастропластики и гастрощунтирования уровень лептина снизился с  $73,9 \pm 8,7$  до  $16,9 \pm 10,2$  нг/мл в течение года и сильно положительно коррелировал с динамикой ИМТ ( $r=0,78$ ;  $p<0,001$ ) [17]. Степень снижения уровня лептина также коррелировала с уровнем глюкозы, триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты и инсулина. Следует отметить, что в подгруппе пациентов с СД уровень лептина мало влиял на уровень глюкозы. В исследовании J.Nijhuis et al. (2004) [18] также отмечено достоверное снижение уровня лептина и инсулина в течение 2-летнего наблюдения после рестриктивных операций на желудке.

В экспериментальном исследовании C.Hu et al. [19] было показано, что дуодено-еюнальное шунтирование значительно улучшает гликемию и чувствительность к инсулину независимо от снижения МТ. Оно также улучшало метаболизм липидов, снизив уровень свободных жирных кислот (СЖК) и ТГ. Сывороточные уровни лептина и ИЛ-6 значительно снизились через 12 недель после операции, а уровень адипонектина повысился.

По данным сравнительного исследования [20], наиболее значимое повышение концентрации адипонектина и снижение лептина было отмечено после комбинированных бариатрических вмешательств (ГШ по Ру) и продольной гастропластики, что может быть связано с наиболее выраженным снижением массы тела и изменением метаболической активности адипоцитов.

Вторым важным эффектом бариатрических операций является изменение гормональной активности ЖКТ. Внимание к этим эффектам было привлечено тем фактом, что после операции ГШ отмечалась очень быстрая нормализация уровня глюкозы в крови, наступающая до какой-либо динамики МТ. Объяснить этот факт резким ограничением калорийности питания невозможно, так как оно имеет место после всех бариатрических вмешательств. Метаанализ 136 исследований по бариатрической хирургии, включавших 22 094 пациентов, подтвердил полную ремиссию СД2 (сохранение нормогликемии после отмены всех сахароснижающих препаратов) у 84% больных после ГШ по Ру, по сравнению с 48% после регулируемого бандажирования желудка (РБЖ) [4]. Объясняются эти различия именно разной динамикой уровня гормонов ЖКТ. Известно, что клетки ЖКТ выделяют биологически активные вещества в ответ на пищевую стимуляцию. Некоторые из этих веществ, получившие название инкретины, оказывают влияние на глюкозозависимую секрецию инсулина. Эти гормоны секретируются эндокринными клетками слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки после стимуляции пищей. Основными инкретинами являются: гормон, выделяемый L-клетками подвздошной кишки, – глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и гормон, выделяе-

мый К-клетками тощей кишки, — глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП). В отличие от клеток эндокринных желез, эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя.

ГПП-1 и ГИП, как уже отмечено, стимулируют глюкозо-зависимую секрецию инсулина, а также оказывают цитопротективным действием. В частности, для них *in vitro* доказана способность повышать дифференцировку и пролиферацию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и ингибировать их апоптоз. Важной особенностью действия этих гормонов является зависимость их эффекта на секрецию инсулина и глюкагона от уровня глюкозы в крови — при уровне глюкозы выше базального эти гормоны усиливают продукцию инсулина и тормозят продукцию глюкагона. При снижении уровня глюкозы ниже нижней границы нормы они перестают стимулировать секрецию инсулина, а секреция глюкагона повышается. Таким образом, под воздействием этих гормонов уменьшается вариабельность гликемии, что способствует снижению риска гипогликемий и риска развития сосудистых осложнений СД [4]. К эффектам ГПП-1, способствующим снижению массы тела, также относят замедление эвакуации пищи из желудка, что препятствует развитию гипогликемии после приема пищи, ингибирование выработки соляной кислоты и глюкагона, ускорение наступления чувства насыщения [21]. Показано, что ГПП-1, действуя через свои рецепторы на кардиомиоцитах и клетках сосудов, улучшает функции миокарда (сократимость, устойчивость к ишемии) и эндотелия у пациентов с СД2 [22].

ГИП, как уже отмечено, продуцируется К-клетками, главным образом, в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Стимулом для его секреции является поступление пищи в эти отделы кишки, преимущественно жиров. ГИП стимулирует синтез ЖК из глюкозы, а также отложение ЖТ, за счет активации липопротеинлипазы. ГИП в значительно большей степени, чем ГПП-1, вовлечен в метаболизм липидов, стимулируя их депонирование в жировой, мышечной и печеночной тканях, и может в значительной степени способствовать развитию ожирения. Имеются исследования, продемонстрировавшие, что введение антагонистов рецептора ГИП предотвратило развитие ожирения или полностью нормализовало МТ у тучных мышей и уменьшило депонирование липидов в печени и мышцах [23]. У людей болюсное введение раствора ГИП увеличило кровотоки в подкожной ЖТ и реэстерификацию СЖК [24].

К гормонам ЖКТ, влияющим на адипостат и углеводный обмен, относится еще несколько пептидов.

Полипептид YY (РYY) — гормон, выделяемый, так же как и ГПП-1, L-клетками подвздошной кишки и состоящий из 36 аминокислот (АК). Интересен факт, что в проксимальном отделе кишки клетки секретируют ГПП-1 вместе с ГИП [25], в то время как в дистальном отделе кишки ГПП-1 секретируется вместе с РYY [26]. У РYY есть много общих черт с ГПП-1. Как и ГПП-1, он секретируется L-клетками, вместе с ним в ответ на стимуляцию пищей (вероятно, и пря-

мым контактом ворсинок с питательными веществами и через нервные и эндокринные механизмы). Его секрецию стимулируют питательные вещества, в большей степени жиры. Воздействуя на многочисленные рецепторы, он уменьшает чувство голода и количество потребляемой пищи [27]. Центральное действие РYY осуществляется путем воздействия на рецепторы Y2 дугообразных ядер гипоталамуса его активной формы РYY 3–36. Она свободно проходит через гематоэнцефалический барьер, связывается с Y-2 нейронными рецепторами и ингибирует освобождение нейропептида Y, что приводит к снижению аппетита. Влияние РYY на пищеварение заключается в замедлении моторики ЖКТ и снижении желудочной и желчной секреции [28].

Оксинтомодулин, как и ГПП-1 и РYY, секретируется L-клетками кишечника в ответ на прием пищи. Он также является подавляющим аппетит гормоном, тормозит моторику желудка и секрецию соляной кислоты [29].

Глюкагоноподобный пептид 2 (ГПП-2) — гормон, состоящий из 33 АК. Он также секретируется L-клетками подвздошной кишки как в ответ на прием пищи, так и в ответ на нервные и гормональные факторы. ГПП-2 непосредственно не влияет на аппетит и чувство насыщения. Однако ГПП-2 играет важную энтеротрофическую роль, увеличивая *in vitro* пролиферацию клеток и клеточную массу слизистой оболочки путем ингибирования апоптоза [30]. Возможно, что ГПП-2 может способствовать долгосрочной поддержке потери МТ через увеличение количества клеток, продуцирующих ГПП-1 и РYY.

Анализируя гормональную функцию кишечника, следует отметить, что в дистальном отделе кишки секретируется целый ряд гормонов, способствующих снижению веса и нормализации уровня глюкозы крови — ГПП-1, РYY, оксинтомодулин, ГПП-2, в то время как в проксимальном отделе вырабатывается преимущественно ГИП, способствующий увеличению веса. Этим объясняется выраженный позитивный эффект как на вес, так и на углеводный обмен шунтирующих операций, при которых проксимальный отдел кишки выключается из пищеварения, и пища по укороченному пути достигает дистальных отделов, оказывая, соответственно, более интенсивное стимулирующее воздействие на секрецию L-клетками перечисленных гормонов, в то время как секреция ГИП в проксимальном отделе не стимулируется, так как пища не проходит через этот отдел кишечника.

Грелин — пептидный гормон, состоящий из 28 АК, вырабатывается преимущественно эндокринными клетками слизистой дна желудка — P- и D-клетками. В меньшем количестве эти клетки имеются в двенадцатиперстной кишке. Этот гормон играет важную роль как в регуляции пищевого поведения, так и в регуляции инсулиновой секреции и чувствительности к инсулину. Грелин идентифицирован как эндогенный лиганд для рецепторов соматотропина. Он функционирует как орексигенный (стимулирующий аппетит) сигнал от желудка [31]. Грелин регулирует синтез и секрецию нескольких нейропептидов в гипоталамусе (NPY/

AgRP). В частности, стимуляция аппетита грелином вовлекает нейропептид Y в дугообразном ядре гипоталамуса. Секретия грелина стимулируется голодной моторикой желудка и гормонами, такими как холецистокинин и гастрин, а ингибируется приемом пищи, соматостатином и гормоном роста [31]. Грелин увеличивает желудочную секрецию, моторику. У людей с ожирением и, особенно, с СД на фоне ожирения базальные уровни грелина достоверно повышены, а физиологическое его снижение в постпрандиальном периоде нарушено [5], что может представлять собой один из механизмов поддержания ожирения. Наибольшего эффекта в отношении снижения уровня грелина можно ожидать от вмешательств, при которых ликвидируется контакт дна желудка с пищей (продольная гастропластика, ГШ по Ру).

Таким образом, разные бариатрические операции оказывают различные эффекты на уровни гастроинтестинальных гормонов.

### Рестриктивные операции

Различные варианты рестриктивных вмешательств отличаются эффектами на уровень гормонов ЖКТ.

*Регулируемое бандажирование желудка.* При этом типе операции сохраняется естественный пассаж пищи по всем отделам ЖКТ и сохранен контакт пищи с грелин-продуцирующей зоной желудка. Этим, видимо, и объясняется тот факт, что большинство исследований не обнаружили увеличения постпрандиального уровня ГПП-1 [32] и уровня PYY [33] после БЖ. Показано, что другие гормональные продукты L-клеток (оксинтомодулин, ГПП-2) также не имеют существенной динамики после данного вмешательства [33]. Поэтому снижение МТ, ИР и улучшение показателей углеводного обмена после БЖ происходит более медленно и отмечается через несколько месяцев после операции. Нормализация гликемии отмечается только у 56,7% пациентов [4] и четко связана с нормализацией МТ в результате уменьшения количества потребляемой пищи.

Не было обнаружено снижения уровня ГИП после РБЖ или после ВГ. Так, J.R.Shak et al. [34] не выявили изменений в уровне ГИП натощак через 6 и 12 мес после БЖ, а M.Guldstrand et al. [35] нашли, что через 1 год после операции у больных, перенесших ВГ, уровень ГИП в плазме после нагрузки глюкозой был достоверно выше по сравнению с пациентами, перенесшими ЕИШ.

После БЖ долгое время отмечается увеличение уровня грелина натощак [18]. Это усиление продукции грелина индуцируется снижением количества и калорийности поступающей пищи. Аналогичные изменения уровня грелина отмечены у людей, снижающих МТ на гипокалорийной диете. Учитывая, что грелин стимулирует центр голода в гипоталамусе, происходит повышение аппетита. Это объясняет трудности в соблюдении рекомендаций по питанию. В частности, больные переходят на прием сладкой, жидкой и высококалорийной пищи, которая при малом объеме, за счет высокого содержания углеводов, тормозящих продукцию грелина, способствует его снижению и уменьшению чувства голода. Однако высокая кало-

рийность этой пищи приводит к утрате эффекта от БЖ и восстановлению избыточной массы тела [36].

*Вертикальная гастропластика* также характеризуется сохранением нормального пассажа пищи по ЖКТ и контакта грелин-продуцирующей зоны с пищей. Только одно исследование показало увеличение постпрандиального уровня PYY через 6 и 12 мес после ВГ по сравнению с исходным уровнем [28], в других работах изменений его уровня не отмечено [33]. Данных по динамике уровня других гормонов L-клеток (оксинтомодулин, ГПП-2) после данной операции в литературе не обнаружено.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что уровень грелина натощак увеличивается после ВГ [18].

*Продольная гастропластика (ПГ)* (рис. 2) представляет собой особый случай рестриктивной хирургии в отношении влияния на уровень гормонов ЖКТ. При этом типе вмешательства удаляется грелин-продуцирующая зона. При этом сохраняется физиологический пассаж пищи по кишечнику, однако скорость ее продвижения увеличивается из-за уменьшения времени пребывания в желудке. Как уже отмечалось, этот гормон секретруется клетками дна желудка и двенадцатиперстной кишки [37], и при выполнении ПГ вследствие удаления грелин-продуцирующей зоны (дна желудка) происходит снижение уровня грелина натощак [38]. По данным В. et al. [39], ПГ сопровождалась снижением уровня грелина с  $698,4 \pm 312,4$  пг/мл до  $414,1 \pm 226,3$  ( $p < 0,0001$ ). В динамике, к 3, 6 и 12 мес продолжалось снижение его уровня, сопровождающееся уменьшением аппетита и коррелирующее со снижением МТ в течение первого года после операции [39]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [38]. S.N. Karamanakos et al. [40] также показали, что не только уровень грелина натощак был уменьшен через 1, 3, 6 и 12 мес после ПГ, но и постпрандиальное снижение секреции грелина увеличилось. В исследовании A. Bohdjalian et al. [41] было показано, что уровень грелина натощак остается низким спустя 5 лет после ПГ.

ПГ также отличается от других вариантов рестриктивных операций по влиянию на уровень гормонов, продуцируемых L-клетками кишечника, в частности PYY. После ПГ отмечалось повышение постпрандиального уровня PYY либо сопоставимое с таковым после ГШ по Ру [40], либо несколько меньшее [42].

Этот факт объясняют следующим образом: при БЖ и ВГ замедляется пассаж питательных веществ, а при ПГ увеличивается скорость опорожнения желудка, что ускоряет доставку питательных веществ в дистальные отделы кишечника и усиливает стимуляцию расположенных там L-клеток [42]. Никаких данных относительно эффектов ПГ на уровень ГИП у людей в доступной литературе не обнаружено. Теоретически, исходя из ускорения продвижения пищи по ЖКТ при ПГ, можно ожидать увеличения продукции ГИП.

### Мальабсорбтивные операции

*Еюноилеозунтирование (ЕИШ)* практически не используется в настоящее время из-за многочисленных и иногда довольно серьезных побочных эффектов,

таких как белковая недостаточность, дефицит витаминов и минералов, почечная недостаточность, патология печени. Так как при этом типе операции значительно ускоряется попадание пищи в дистальные отделы кишечника, можно ожидать существенной динамики гормонов, продуцируемых L-клетками. В то же время, так как дно желудка не затронуто при данном вмешательстве, снижение уровня грелина маловероятно. По данным большинства исследователей, уровень ГПП-1 натощак увеличивается после ЕИШ. Уровни ГПП-1 и РУУ после еды также существенно повышаются, и это повышение может нарастать в дальнейшем. Имеются данные о существенно повышенном уровне ГПП-1 и РУУ после еды через 20 лет после ЕИШ [42].

Были неожиданными результаты, представленные E.Näslund et al. [42], которые нашли достоверное увеличение уровня ГИП спустя 20 лет после ЕИШ по сравнению с уровнем, оцененным через 9 месяцев после операции, но эти данные не были подтверждены в других исследованиях. K.V.Lauritsen et al. [43] обнаружили, что после ЕИШ уровень ГИП в плазме был значительно снижен по сравнению с дооперационным.

Наибольшей эффективностью обладают **комбинированные операции**. Это *гастрошунтирование* (ГШ) и *билиопанкреатическое шунтирование* (БПШ). Их эффективность объясняется совокупностью следующих эффектов: а) уменьшение объема желудка, а следовательно, количества потребляемой пищи; б) выключение грелин-продуцирующей зоны из контакта с пищей; в) мальабсорбция с уменьшением всасывания, прежде всего жиров; г) ускорение продвижения пищи по кишечнику с усилением соответственно стимуляции L-клеток дистального отдела и изменением постпрандиального уровня гастроинтестинальных гормонов, прежде всего инкретинов. Так, достижение нормогликемии после ГШ и БПШ отмечено у 80,3% и 95,1% пациентов, соответственно [11]. После ГШ и БПШ достоверно повышается послепрандиальный уровень РУУ и ГПП-1 [44]. Это увеличение происходит уже через 2 дня после операции и, вероятно, связано с более быстрым попаданием пищевых масс в подвздошную кишку и более ранней и мощной стимуляцией L-клеток [44]. Увеличение уровней РУУ, ГПП-1 после ЕИШ и БПШ сопровождается гипертрофией L-клеток подвздошной кишки [44]. Значительно более высокий уровень этих гормонов является одним из механизмов, способствующих достижению стабильной ремиссии СД2, с одной стороны, но чревато развитием тяжелых гипогликемий в отдаленном периоде, с другой стороны, из-за развития гиперстимуляции бета-клеток поджелудочной железы под воздействием избытка ГПП-1.

Недавние исследования ясно показывают, что стимулируемая смешанной пищей секреция ГПП-1 и других пептидов L-клеток, таких как РУУ, наиболее существенно и длительно увеличивается после ГШ по Ру [34, 42, 44].

Уровень оксинтомодулина увеличивался в 2 раза на нагрузке глюкозой спустя 1 месяц после ГШ. Изменения уровня оксинтомодулина коррелировали с изменениями уровней ГПП-1 и РУУ [19].

Большинство авторов отмечают, что уровень ГИП в плазме достоверно уменьшается после ГШ по Ру; однако результаты различных исследований противоречивы. В обзоре S. Kashyap [45] проанализированы данные нескольких исследований. Так, В. Laferrère et al. нашли увеличение уровня ГИП в ответ на нагрузку глюкозой через месяц после ГШ по Ру у пациентов с СД. В.А. Whitson et al. не обнаружили изменений в уровне ГИП натощак спустя 6 месяцев после ГШ по Ру у тучных пациентов как с СД, так и без диабета, в то время как F. Rubino et al. выявили снижение уровня ГИП натощак через 3 недели после операции у пациентов с СД, но не выявили никаких изменений у пациентов без диабета. J. Korner et al. нашли, что уровень ГИП после еды снизился после ГШ по Ру по сравнению с РБЖ.

Следующие изменения ГИП были выявлены после БПШ. S. Salinari et al. [46] показали, что через месяц после БПШ уровень ГИП в плазме на нагрузке глюкозой был уменьшен в четыре раза. Подобные результаты были представлены и другими исследователями [45].

Имеются противоречивые данные по изменению уровня грелина после ГШ: в некоторых работах представлены результаты, подтверждающие уменьшение его уровня не только натощак [38], но и после приема пищи [47], в других отмечалось отсутствие изменений уровней грелина натощак и постпрандиально [40], а в части исследований получены данные о повышении уровня грелина натощак [48] по сравнению с исходным. Между тем, большинство исследователей сходятся во мнении, что ГШ по Ру, как и ПГ обладает выраженным эффектом на уровень грелина. Четыре перекрестных исследования подтвердили неадекватно низкие уровни грелина как натощак, так и после еды у пациентов после ГШ по Ру.

По данным G. Mingrone et al. [49], уровень грелина был увеличен после БПШ. Однако вариант БПШ, при котором резецируется дно желудка, приводил к уменьшению грелина в плазме. Другие исследователи также обнаружили снижение уровня грелина после БПШ [50].

Предполагается, что снижение уровня грелина занимает важное место в сохранении нормальной массы тела на отдаленных сроках после хирургического лечения.

Подводя итог, следует отметить:

- 1) при шунтирующих операциях (ГШ по Ру, БПШ и ЕИШ) быстрая доставка питательных веществ в дистальный отдел подвздошной кишки может стимулировать L-клетки с увеличением, в результате, уровней ГПП-1, РУУ, оксинтомодулина, ГПП-2 и других гормонов в значительно большей степени по сравнению с рестриктивными операциями (РБЖ и ВГ) [35]. При операциях, которые сопровождаются значительным увеличением ГПП-1 и РУУ (ГШ по Ру, БПШ), также отмечается большая потеря массы тела.
- 2) Снижение ГИП, вероятно, имеет потенциально важную роль в поддержании потери МТ после ГШ-операций. При шунтирующих операциях исключение верхней части кишечника, где распо-

ложены К-клетки, продуцирующие ГИП, уменьшает их стимуляцию питательными веществами, что, в итоге, приводит к снижению уровня ГИП. Низкая концентрация ГИП может улучшать потерю МТ и долгосрочную поддержку ее потери.

- 3) Вмешательства, которые сохраняют контакт питательных веществ с дном желудка (РБЖ, БПШ) или потеря МТ при соблюдении гипокалорийной диеты не сопровождаются снижением уровня грелина, в то время как те операции, при которых резецируется дно желудка (ГШ по Ру, ПГ), приводят к уменьшению уровня грелина натощак. При этом имеет значение не только контакт с пищей, но и сохранность вагусной иннервации. Между тем, хотя

ГШ по Ру и ПГ обычно приводят к лучшей потере МТ, чем РБЖ, при котором грелин увеличивается, потеря МТ на этих вмешательствах может быть идентичной, несмотря на существенно отличающийся уровень грелина [51].

Бариатрическая хирургия способствует развитию новых подходов и направлений в лечении метаболического синдрома и СД, основанных на регуляции и коррекции патогенетических механизмов нарушения различных видов обмена. Изучение этих механизмов позволяет повысить эффективность бариатрических операций за счет индивидуального отбора больных на определенный вид хирургического вмешательства.

## Литература

1. Oecd. Health at a Glance: Europe. OECD Publishing; 2013.
2. TOS/AHA/ACC Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Practice Guidelines and The Obesity Society Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. 2013.
3. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013;36(1):11–66.
4. Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2009;122(3):248–256. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
5. Kim J, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest* 2007;117(9):2621–2637. Available from: PMID: 17717599. doi: 10.1172/JCI31021.
6. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2000;49(2):293–297. doi: 10.2337/diabetes.49.2.293.
7. Bouloumie A, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999;13(10):1231–8.
8. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, et al. Leptin Induces Endothelin-1 in Endothelial Cells In Vitro. *Circulation Research* 2002;90(6):711–718. PMID: 11934840. doi: 10.1161/01.RES.000014226.74709.90.
9. Bouloumie A, Drexler HCA, Lafontan M, Busse R. Leptin, the Product of Ob Gene, Promotes Angiogenesis. *Circulation Research* 1998;83(10):1059–1066. PMID: 9815153. doi: 10.1161/01.RES.83.10.1059.
10. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin Enhances the Calcification of Vascular Cells: Artery Wall as a Target of Leptin. *Circulation Research* 2001;88(9):954–960. doi: 10.1161/hh0901.090975.
11. Bodary PF, Westrick RJ, Wickenheiser KJ, Shen Y, Eitzman DT. Effect of Leptin on Arterial Thrombosis Following Vascular Injury in Mice. *JAMA* 2002;287(13):1706–1709. PMID: 11926895. doi: 10.1001/jama.287.13.1706.
12. Shek E, W, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* 1998;31(1 Pt 2):409–14.
13. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7): 731–7. Epub 2002.
14. K1 O, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hige A, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6): 1108–16. Epub 2006;47(6):1108-16.
15. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *International Journal of Inflammation* 2011;2011:1–8. PMID: 21941676. doi: 10.4061/2011/376909.
16. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;257(1):79–83. doi: 10.1006/bbrc.1999.0255.
17. Geloneze B, Tambascia MA, Repetto EM, Pereira SG, Pareja JC, Magna LA. Serum Leptin Levels After Bariatric Surgery Across a Range of Glucose Tolerance from Normal to Diabetes. *Obes Surg* 2001;11(6):693–698. PMID: 11775566. doi: 10.1381/09608920160558623.
18. Nijhuis J, van Dielen FMH, Buurman WA, Greve JWM. Ghrelin, Leptin and Insulin Levels after Restrictive Surgery: a 2-Year Follow-up Study. *Obes Surg* 2004;14(6):783–787. PMID: 15318982. doi: 10.1381/0960892041590980.
19. Hu C, Zhang G, Sun D, Han H, Hu S. Duodenal–Jejunal Bypass Improves Glucose Metabolism and Adipokine Expression Independently of Weight Loss in a Diabetic Rat Model. *OBES SURG* 2013;23(9):1436–1444. doi: 10.1007/s11695-013-0976-1.
20. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, Peters T, Borbély Y, Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy—a prospective randomized trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2011;7(5):561–568. doi: 10.1016/j.soard.2011.01.044.
21. Mortensen K, Petersen LL, Ørskov C. Colocalization of GLP-1 and GIP in Human and Porcine Intestine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;921(1):469–472. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb07017.x.
22. Thrainsdóttir I, Malmberg K, Olsson A, Gutniak M, Ryden L. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1(1):40–43. PMID: 16305055. doi: 10.3132/dvdr.2004.005.
23. Irwin N, Flatt PR. Evidence for beneficial effects of compromised gastric inhibitory polypeptide action in obesity-related diabetes and possible therapeutic implications. *Diabetologia* 2009;52(9):1724–1731. PMID: 19533083. doi: 10.1007/s00125-009-1422-8.
24. Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, Bulow J. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide May Enhance Fatty Acid Re-esterification in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in Lean Humans. *Diabetes* 2010;59(9):2160–2163. PMID: 20547981. doi: 10.2337/db10-0098.
25. Acitores A, González N, Sancho V, Arnés L, Valverde I, Malaisse WJ, et al. Participation of protein kinases in the stimulant action of GLP-1 upon 2-deoxy-D-glucose uptake by normal rat skeletal muscle. *Horm Metab Res*. 2005;37(5):275–80.
26. Chaikomin R, Doran S, Jones KL, Feinle-Bisset C, O' Donovan D, Rayner CK, et al. Initially more rapid small intestinal glucose delivery increases plasma insulin, GIP, and GLP-1 but does not improve overall glycemia in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Sep;289(3): E504–7. Epub 2005.
27. Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 2002;23(2):251–261. doi: 10.1016/S0196-9781(01)00601-5.
28. Batterham RL, Bloom SR. The Gut Hormone Peptide YY Regulates Appetite. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;994(1):162–168. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03176.x.
29. Eissele R, Göke R, Willemer S, Harthus HP, Vermeer H, Arnold R, et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992;22(4):283–291. PMID: 1499644. doi: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01464.x.
30. Zac-Varghese S, Tan T, Bloom SR. Hormonal interactions between gut and brain. *Discov Med* 2010;10(55):543–52.
31. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*. 2010;50:185–205. doi: 10.1007/400\_2009\_28.
32. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:391–411.
33. Bose M, Teixeira J, Olivan B, Bawa B, Arias S, Machineni S, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes* 2010;2(1):47-55. PMID: 20676394. doi: 10.1111/j.1753-0407.2009.00064.x.

DOI: 10.14341/OMET201443-11

34. Shak JR, Roper J, Perez-Perez GI, Tseng C, Francois F, Gamagaris Z, et al. The Effect of Laparoscopic Gastric Banding Surgery on Plasma Levels of Appetite-Control, Insulinotropic, and Digestive Hormones. *OBES SURG* 2008;18(9):1089–1096. PMID: 18408980. doi: 10.1007/s11695-008-9454-6.
35. Guldstrand M, Åhrén B, Näslund E, Holst JJ, Adamson U. Dissociated incretin response to oral glucose at 1 year after re-strictive vs. malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(11):1027–1033. PMID: 19614945. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01089.x.
36. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50(4):707–9.
37. English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JPH. Food Fails to Suppress Ghrelin Levels in Obese Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(6):2984–2984. doi: 10.1210/jcem.87.6.8738.
38. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2009;33 Suppl 1:1–33. PMID: 19363506. doi: 10.1038/ijo.2009.15.
39. Anderson B, Switzer NJ, Almamar A, Shi X, Birch DW, Karmali S. The Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Plasma Ghrelin Levels: a Systematic Review. *OBES SURG* 2013;23(9):1476–1480. PMID: 23794092. doi: 10.1007/s11695-013-0999-7.
40. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-YY Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Annals of Surgery* 2008;247(3):401–407. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012.
41. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve Gastrectomy as Sole and Definitive Bariatric Procedure: 5-Year Results for Weight Loss and Ghrelin. *OBES SURG* 2010;20(5):535–540. PMID: 20094819. doi: 10.1007/s11695-009-0066-6.
42. Näslund E, Grybäck P, Hellström PM, Jacobsson H, Holst JJ, Theodorsson E, et al. L Gastrointestinal hormones and gastric emptying 20 years after jejunoileal bypass for massive obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;–5.
43. Lauritsen KB, Christensen KC, Stokholm KH. Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) Release and Incretin Effect after Oral Glucose in Obesity and after Jejunoileal Bypass. *Scand J Gastroenterol* 1980;15(4):489–495. PMID: 7001614. doi: 10.3109/00365528009181506.
44. Vincent RP, le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery. *Clinical Endocrinology* 2008;69(2):173–179. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03164.x.
45. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: Weighing the impact for obese patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77(7):468–476. PMID: 20601620. doi: 10.3949/ccjm.77a.09135.
46. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-Phase Insulin Secretion Restoration and Differential Response to Glucose Load Depending on the Route of Administration in Type 2 Diabetic Subjects After Bariatric Surgery. *Diabetes Care* 2008;32(3):375–380. PMID: 19033407. doi: 10.2337/dc08-1314.
47. Morinigo R, Casamitjana R, Moizé V, Lacy AM, Delgado S, Gomis R, et al. Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obes Res* 2004;12(7):1108–1116. PMID: 15292475. doi: 10.1038/oby.2004.139.
48. Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Gallego-Perales JL, Rivas-Marin J, et al. Different Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Open Biliopancreatic Diversion of Scopinaro on Serum PYY and Ghrelin Levels. *OBES SURG* 2008;18(11):1424–1429. PMID: 18542849. doi: 10.1007/s11695-008-9560-5.
49. Mingrone G, Granato L, Valera-Mora E, Iaconelli A, Calvani MF, Bracaglia R, et al. Ultradian ghrelin pulsatility is disrupted in morbidly obese subjects after weight loss induced by malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1017–1024. PMID: 16685041.
50. Garb J, Welch G, Zagarins S, Kuhn J, Romanelli J. Bariatric Surgery for the Treatment of Morbid Obesity: A Meta-analysis of Weight Loss Outcomes for Laparoscopic Adjustable Gastric Banding and Laparoscopic Gastric Bypass. *OBES SURG* 2009;19(10):1447–1455. doi: 10.1007/s11695-009-9927-2.
51. Frühbeck G, Rotellar F, Hernández-Lizoaín JL, Gil M, Jesús, Gómez-Ambrosi J, Salvador J, et al. Fasting Plasma Ghrelin Concentrations 6 Months after Gastric Bypass are not Determined by Weight Loss or Changes in Insulinemia. *Obes Surg* 2004;14(9):1208–1215. doi: 10.1381/0960892042386904.

Бабенко Алина Юрьевна

д.м.н., доцент кафедры ФГБУ «ФМИЦ им.В.А. Алмазова»

E-mail: alina\_babenko@mail.ru

Неймарк Александр Евгеньевич

к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ФМИЦ им.В.А. Алмазова». Доцент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

E-mail: sas\_spb@mail.ru

Гринева Елена Николаевна

д.м.н., профессор, директор института эндокринологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»

E-mail: grineva\_e@mail.ru

Анисимова Кристина Александровна

клинический ординатор кафедры факультетской хирургии ФГБУ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

E-mail: anisimova-k-a@mail.ru