

Обмен глюкозы и продукция инкретинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования в модификации Hess-Marceau на ранних сроках послеоперационного наблюдения

Дедов И.И.¹, Трошина Е.А.¹, Ершова Е.В.^{1*}, Яшков Ю.И.²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

²Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва
(директор – академик РАЕН А.С. Бронштейн)

Введение. Показано значительное улучшение метаболического контроля на ранних сроках после билиопанкреатического шунтирования (БПШ), связанное с ГПП-1 и не зависящее от снижения массы тела.

Цель. Изучить секрецию глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), инсулина и глюкагона и их взаимосвязь с показателями углеводного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа (СД2) до и через 3 месяца после БПШ.

Материалы и методы. Обследованы 22 пациента с ожирением (ИМТ 50,1 [41,3;53,8] кг/м²) и СД2. Определялись: глюкоза, HbA_{1c}, инсулин, глюкагон, ГПП-1, ГИП.

Результаты. После операции при уменьшении массы тела на 15,8% выявлено снижение гликемии натощак и постпрандиально, AUC_{глюкоза}, HbA_{1c}, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии; увеличение секреции ГПП-1 с пиком на 30' теста со стандартным завтраком, AUC_{ГПП-1} в 1,8 раз, базальной секреции ГИП почти в 2 раза и AUC_{ГИП} в 1,7 раза; снижение секреции глюкагона с минимумом на 60' и AUC_{глюкагон} (при парадоксальном его повышении до операции с пиком на 60'). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между ГИП и глюкагоном, AUC_{глюкоза} и AUC_{глюкагон}; положительная корреляционная зависимость между ГПП-1 и иммунореактивным инсулином (ИРИ). Снижение массы тела (МТ) сопровождалось обратно пропорциональным увеличением уровня ГПП-1.

Выводы. Более чем 90% обследованных больных добились удовлетворительного гликемического контроля уже через 3 месяца после БПШ; значительное улучшение показателей углеводного обмена ассоциировано с повышенным уровнем ГПП-1 и не зависит от снижения МТ.

Ключевые слова: ожирение, билиопанкреатическое шунтирование, сахарный диабет, инкретины.

Glucose metabolism and production of incretins in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic bypass surgery in the modification of Hess-Marceau the early stages of postoperative monitoring

Dedov I.I.¹, Troshina E.A.¹, Ershova E.V.^{1*}, Yashkov Y.I.²

¹Endocrinology Research Centre; Dmitiya Ulianova st., 11; Moscow, Russia, 117036

²The Center of Endosurgery and Lithotripsy; Shosse Entusiastov, 62; Moscow, Russia, 111123

Introduction. A significant improvement was shown in metabolic control at the early stages after biliopancreatic diversion (BPD), which was associated with GLP-1 and was regardless of weight loss.

Aim. To study the secretion of GLP-1, GIP, insulin and glucagon and their relationship to the parameters of the carbohydrate metabolism among patients with obesity and type 2 diabetes before and 3 months after BPD.

Materials and Methods. The check-up involved 22 patients with obesity (BMI 50.1 [41.3; 53.8] kg/m²) and type 2 diabetes. Determined: glucose, HbA_{1c}, insulin, glucagon, GLP-1, GIP.

Results. After the surgery for weight loss of 15.8% was showed a reduction of fasting and postprandial glycemia, a reduction of AUC_{glucose}, HbA_{1c}, HOMA-IR and hyperinsulinemia. The secretion of GLP-1 with a peak at 30' (test with a standard breakfast) increased, AUC_{GLP-1} – to 1.8-fold, the basal secretion of GIP – almost 2-fold and AUC_{GIP} – to 1.7-fold; decreased of a secretion of glucagon with a minimum at 60' and AUC_{glucagon}. A negative correlation was revealed between GIP and glucagon, AUC_{glucose} and AUC_{glucagon}; a positive correlation was revealed between GLP-1 and insulin. The weight loss was accompanied by an inversely proportional increase of GLP-1.

Conclusion. More than 90% of the surveyed patients achieved a satisfactory glycemic control as early as 3 months after BPD. The significant improvement of the parameters of the glucose metabolism was associated with elevated levels of GLP-1 and this improvement does not depend of weight loss.

Keywords: obesity, biliopancreatic diversion, diabetes, incretins.

*Автор для переписки/Correspondence author – yu99pol06@rambler.ru

DOI: 10.14341/OMET2015129-39

В последние десятилетия, благодаря многочисленным клиническим исследованиям в области метаболической хирургии, стало развиваться новое направление в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) у больных ожирением, базирующееся на использовании инкретинового эффекта бариатрических операций. Однако до сих пор полностью не изучены механизмы положительного влияния бариатрических операций на параметры метаболического контроля, не раскрыт потенциал их инкретин-направленного действия. Это послужило поводом для изучения механизмов положительного влияния одной из них – билиопанкреатического шунтирования (БПШ) – на обмен глюкозы, липидов и продукцию инкретинов у пациентов с ожирением и СД2.

В последние десятилетия были пересмотрены устоявшиеся представления и стереотипы относительно течения СД2 у больных ожирением. В частности, утверждение о том, что определяющим фактором в улучшении гликемического контроля при СД2, развившемся на фоне ожирения, после бариатрических операций является значительная потеря массы тела (МТ), опровергалось тем, что снижение гликемии наблюдалось с первых недель после операций, т.е. задолго до клинически значимого снижения МТ. С широким внедрением в практику сложных видов бариатрических операций, в частности, БПШ, стало очевидным, что снижение МТ является лишь одним, но не единственным фактором, определяющим предсказуемое улучшение углеводного обмена у лиц с ожирением, страдающих СД2.

Как известно, в основе действия мальабсорбтивных и комбинированных бариатрических операций лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. При БПШ (рис. 1) из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка [1].

При модификации Hess-Marceau («Duodenal Switch») производится пилоросохраняющая продольная резекция желудка, а подвздошная кишка анастомозируется не с его культей (как в модификации Scopinaro, основоположника БПШ), а с начальным отделом двенадцатиперстной кишки. Длина кишки, участвующей в пассаже пищи, составляет 40% от всей длины тонкой кишки, из них 10% отводится на общую петлю, 30% – на алиментарную. БПШ обеспечивает выраженное и стабильное снижение МТ при вполне комфортном питании, а вероятность достижения стойкой компенсации СД2 достигает 95% [2].

Предполагается, что выраженный метаболический эффект БПШ может быть обусловлен [3]:

- форсированным переходом в послеоперационном периоде на сверхнизкокалорийную диету;
- исключением двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой, что приводит к ингибированию диabetогенных субстанций, так называемых антиинкретинов, высвобождающихся в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи и противодействующих продукции или действию инсулина;
- ускоренным поступлением пищи в дистальную часть тонкой кишки, что способствует быстрому высвобождению вещества, так называемого инкретина, обладающего антидиабетогенными свойствами;
- изменением взаимодействия кишечных пептидов, обладающих свойствами инкретинов и антиинкретинов (глюкагоно-подобного пептида-1 (ГПП-1), глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), глюкагона);
- постепенным уменьшением висцеральной жировой массы;

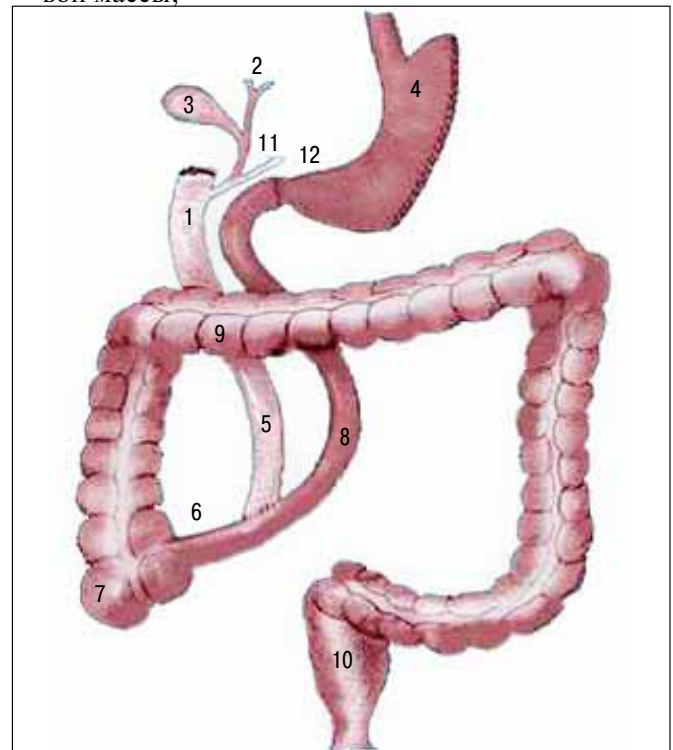


Рис. 1. БПШ в модификации Hess-Marceau («Duodenal Switch»)

1. 12-перстная кишка. 2. Общий печеночный проток. 3. Желчный пузырь. 4. Резецированный желудок. 5. Билиопанкреатическая петля. 6. Тощеподвздошный анастомоз. 7. Слепая кишка. 8. Тонкая кишка. 9. Ободочная кишка. 10. Прямая кишка. 11. Панкреатический проток. 12. Гастроэнтероанастомоз.

DOI: 10.14341/OMET2015129-39

• селективной мальабсорбцией жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатического сока. Это способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и, соответственно, уменьшению ИР, что является важнейшим фактором, способствующим улучшению течения СД2. Однако значение каждого из перечисленных факторов до конца не изучено.

Множество наблюдений показало, что у больных ожирением и СД2 после бариатрических операций довольно быстро – задолго до клинически значимой потери МТ – наступает улучшение или нормализация показателей гликемии. Применительно к БПШ речь может идти о так называемом «инкретиновом» эффекте [4, 5], который демонстрирует большее стимулирующее влияние оральной глюкозы на секрецию инсулина по сравнению с его секрецией после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением гликемии.

Основным эффектом инкретинов (ГПП-1, ГИП) – кишечных пептидов, вырабатывающихся в ответ на прием пищи – является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина [4–6], т.е. так называемый «инкретиновый эффект» [7, 8], который снижен у пациентов с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и СД2 и является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекватной секреции инсулина [4, 9–11]. У здоровых людей до 70% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено эффектом инкретинов, у больных СД2 – лишь 40% [12].

По мнению большинства исследователей, при СД2 наблюдается более низкая (на 20–30%) секреция ГПП-1 при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия [13]. В отношении концентрации ГИП у больных СД2 результаты исследований противоречивы: некоторые авторы не выявили различий в уровне ГИП по сравнению со здоровыми лицами [14], другие отмечали повышение секреции ГИП [10], ряд авторов – ее снижение [15]. В то же время мнения об уменьшении инсулинотропного эффекта ГИП при СД2 придерживается большинство исследователей.

Однако несмотря на все имеющиеся в настоящее время противоречия, большинство исследователей подтверждают значимую роль инкретинов, особенно ГПП-1, в улучшении метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД2 после шунтирующих бариатрических операций.

Опубликованные работы о результатах операции БПШ в модификации Hess-Margseau, в том числе отечественных авторов [2, 16], дали основания считать, что эта операция, несмотря на большую сложность выполнения, имеет ряд преимуществ по сравнению с другими бариатрическими операциями как в плане выраженности и устойчивости снижения МТ, так и метаболической эффективности. Это позволило рассматривать ее как эффективную и перспективную с учетом предсказуемости снижения МТ и достаточной безопасности (при хорошо отработан-

ной технологии), но при обязательном условии – сохраненном пуле функционирующих β -клеток.

Поскольку в настоящее время окончательно не определен потенциал инкретин-направленного действия шунтирующих бариатрических операций, в частности БПШ, у пациентов с ожирением и СД2, изучение механизмов, лежащих в основе их положительного влияния на обмен глюкозы и продукцию инкретинов, представляет собой достаточно актуальную задачу.

Материалы и методы

Проведено изучение секреции гормонов инкретинового ряда (ГПП-1 и ГИП) и поджелудочной железы (иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, глюкагона), а также их взаимосвязи с показателями углеводного обмена у пациентов с ожирением и СД2 до и на протяжении первых 3-х месяцев после БПШ.

Обследование пациентов проводилось в ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ (директор – академик Дедов И.И.) на базе отделения терапии с группой ожирения (зав. отделением д.м.н. проф. Трошина Е.А.). Оперативное вмешательство в объеме БПШ в модификации Hess-Margseau проведено в Многопрофильной клинике ЦЭЛТ руководителем службы «Хирургия ожирения» д.м.н. проф. Яшковым Ю.И.

В исследование было включено 22 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м² и СД2 (по критериям ВОЗ 2006 г.) на диетотерапии и терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) – препаратами сульфонилмочевины, бигуанидами, глинидами и ингибиторами α -глюкозидаз. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, проведение обследования и оперативного лечения. В исследование не включались пациенты, имеющие другие типы сахарного диабета; на терапии инсулином или агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами ДПП-4; имеющие противопоказания к проведению оперативного лечения. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Кратность обследования – до БПШ, далее через 3 недели и через 3 месяца после БПШ.

Для исключения влияния принимаемых ПССП на уровень гормонов инкретинового ряда [17, 18] ПССП были отменены за 5 дней до проведения лабораторного обследования. Управление гликемией до и в день операции осуществлялось (при необходимости) инсулинотерапией в соответствии с требованиями, описанными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под рук. Дедова И.И. и соавт. [19], которая в последующем послеоперационном периоде была постепенно отменена у всех пациентов. Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15–20 минут, затем поступали в работу. Производилось определение следующих показателей:

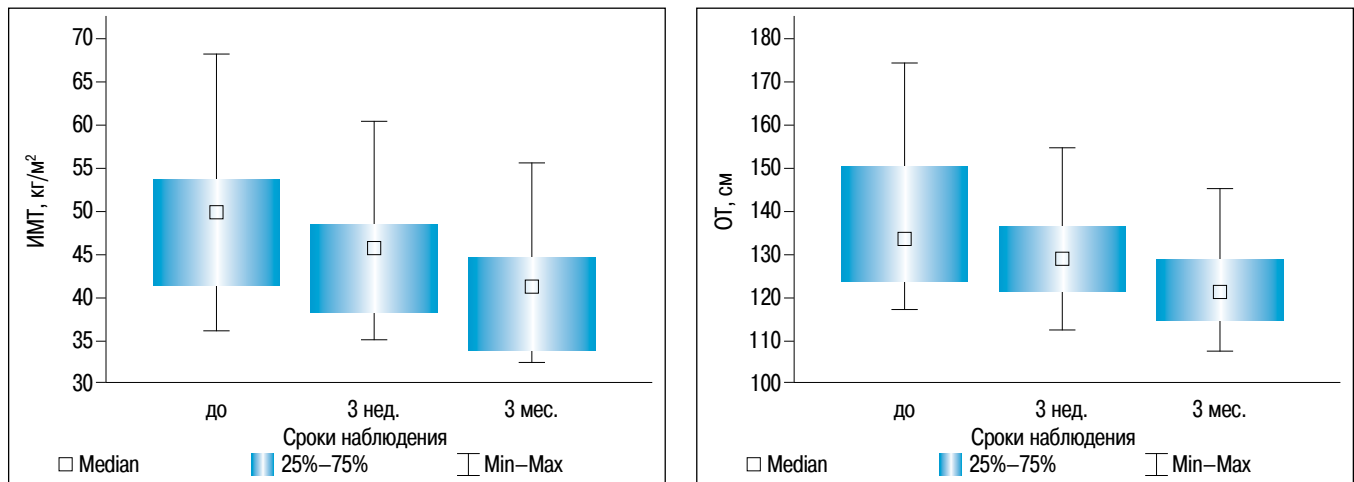


Рис. 2. Динамика антропометрических параметров

p – для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем

- глюкозы (3,1–6,1 ммоль/л) на биохимическом анализаторе Architect (Abbott);
- HbA_{1c} (менее 6%) методом ВЭЖХ на анализаторе Д-10 (BioRad);
- ИРИ (2,3–26,4 мЕд/мл) и С-пептида (1,1–4,4 нг/мл) на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche). Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась по косвенному показателю – индексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), который рассчитывался по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. ИР диагностировалась при индексе НОМА-IR ≥ 2,77;
- определение натощак (0') и через 30', 60' и 120' после стандартного завтрака суммарного ГПП-1, суммарного ГИП и панкреатического глюкагона методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах BioVendor, USCN и BioVendor (соответственно). Для оценки секреции гормонов инкретинового ряда были выбраны данные временные отрезки, т.к. пик секреции ГПП-1 и ГИП приходится на 30–60 минуту после пищевой нагрузки [5, 11]. В нашей работе определялись суммарные уровни гормонов инкретинового ряда, дающие представление о степени их секреции. Интактный уровень гормонов является маркером их активности в периферической циркуляции, но, учитывая короткий период полураспада (1,5–2 минуты у ГПП-1 и 5–7 минут у ГИП) и небольшое количество гормонов, достигающих системной циркуляции, определение активных фракций ГПП-1 и ГИП не представлялось целесообразным. Стандартный завтрак включал сбалансированную смесь для энтерального питания Nutrison Energy (Nutricia Advanced Medical Nutrition, Netherlands), объемом 250 мл (375 ккал, 16% белков, 35% жиров и 49% углеводов), которую пациенты выпивали через трубочку. Тест со стандартным завтраком (ТСЗ) был выбран вместо орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с 75 г глюкозы во избежание риска развития демпинг-синдрома после БПШ.

Для каждого показателя, определяемого в ходе ТСЗ, на основании его концентрации на 0',

30', 60' и 120' теста была рассчитана площадь под кривой (area under curve; AUC) по методу трапеции: $0,5*(y_1+y_2)*(x_2-x_1)+0,5*(y_2+y_3)*(x_3-x_2)+0,5*(y_3+y_4)*(x_4-x_3)$, где: x – время (x₁–x₄ – 0', 30', 60' и 120' ТСЗ соответственно), y – показатель, исследуемый в ходе ТСЗ (y₁–y₄ – его значения на 0', 30', 60' и 120' ТСЗ соответственно).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения изучаемых признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25;75]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Учитывая небольшие размеры выборок, а также тот факт, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты. Сравнение зависимых групп осуществлялось с помощью непараметрического теста Вилкоксона. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена (r – коэффициент корреляции). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, значения $0,05 \leq p < 0,1$ оценивались как тенденция к различию.

Результаты

Обследовано 13 женщин (59%) и 9 мужчин (41%) в возрасте от 21 до 59 лет (44 [38,0;55,0]) с ИМТ от 35,8 до 68,4 кг/м² (50,1 [41,3;53,8]) и СД2 на диетотерапии (32% больных, n=7) и терапии ПССП (68% больных, n=15). Продолжительность СД2 до опе-

Таблица 1

Параметр	Динамика антропометрических параметров и показателей углеводного обмена		
	Исходно Ме [25;75]	3 нед. Ме [25;75]	3 мес. Ме [25;75]
Масса тела, кг	139,0 [130,0;185,0]	128,5 [119,3;158,0] p=0,002	117,0 [105,3;142,5] p=0,002
ИМТ, кг/м ²	50,1 [41,3;53,8]	45,9 [38,0;48,4] p=0,002	40,9 [33,6;44,4] p=0,002
ОТ, см	133,5 [123,0;151,0]	128,5 [121,0;136,5] p=0,018	121,0 [114,0;128,5] p=0,012
Глюкоза-0', ммоль/л	8,7 [6,7;13,7]	5,8 [5,2;9,7] p=0,003	5,2 [4,3;6,0] p=0,002
Глюкоза-30'	13,8 [11,6;19,0]	11,1 [7,8;15,0] p=0,01	8,7 [6,8;10,5] p=0,008
Глюкоза-60'	17,2 [12,2;23,4]	12,8 [8,0;15,7] p=0,004	9,0 [6,7;10,5] p=0,002
Глюкоза-120'	14,0 [9,3;20,0]	11,1 [6,8;14,1] p=0,007	6,1 [5,7;8,2] p=0,008
AUC _{глюкозы} , ммоль/л х ч	21,9 [17,3;26,4]	15,0 [10,9;20,5] p=0,005	11,5 [9,2;14,1] p=0,003
HbA _{1c} %	7,0 [6,6;9,3]	–	5,9 [5,4;6,2] p=0,003

p – для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем, выделены статистически значимые различия

рации составила от впервые выявленного до 15 лет, в целом по группе 2,0 [0;6,0] года.

За первые три недели после БПШ отмечено уменьшение МТ в среднем по группе на 7,5% от исходной, что сопровождалось соответствующим уменьшением ИМТ и окружности талии (ОТ). Через 3 месяца отмечено уменьшение МТ в среднем на 15,8% по сравнению с исходным уровнем, а также ИМТ и ОТ (рис. 2, табл. 1).

Несмотря на незначительное за первые 3 недели после БПШ уменьшение МТ и ОТ как маркеров абдоминального ожирения, было отмечено уменьшение гликемии на 0'–30'–60'–120' ТСЗ и, соответственно, AUC_{глюкозы}. По истечении 3-х месяцев наблюдалось дальнейшее улучшение показателей углеводного обмена: нормализация в целом по группе гликемии натощак до 5,2 [4,3;6,0] ммоль/л (p=0,002) и значительное ее снижение на 30'–60'–120' ТСЗ и, соответственно, AUC_{глюкозы} (рис. 3, табл. 1). Пиковые значения гликемии как до операции, так и на ранних сроках после нее наблюдались на 60' ТСЗ.

Аналогичные тенденции прослежены и в отношении HbA_{1c}: его снижение (p=0,003) с 7,0% [6,6;9,3] до 5,9% [5,4;6,2] наблюдалось уже через 3 месяца после БПШ, диапазон уменьшения уровня HbA_{1c} варьировал от 0,3% до 3,6% (рис. 4, табл. 1).

Значительное улучшение гликемии натощак и постпрандиально способствовало тому, что через 3 месяца после БПШ значительно возросло число

больных с оптимальным [19, 20] уровнем гликемического контроля: количество пациентов, достигших целевого уровня гликемии натощак, увеличилось с 7 (32%) до 18 (82%, p=0,002); постпрандиальной гликемии – с 5 (23%) до 18 (82%, p=0,0003); целевого уровня HbA_{1c} – с 8 (36%) до 18 (82%, p=0,003). По предложенным экспертами IDF [16] более строгим критериям оптимального метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД2 после бариатрических вмешательств выявлено, что целевых значений HbA_{1c} ≤6,0% уже через 3 месяца достигли 14 (64%) больных, а нормальный [19] уровень HbA_{1c} <6% имели 12 пациентов (55%). Эти изменения позволили провести соответствующую коррекцию проводимой сахароснижающей терапии.

Случаев возникновения гипогликемии натощак и постпрандиально у пациентов после операции не было.

При анализе взаимосвязей улучшения показателей углеводного обмена с изменением антропометрических параметров на ранних сроках после БПШ было показано, что снижение HbA_{1c} и гликемии натощак и постпрандиально не зависело от уменьшения МТ, ИМТ и ОТ. Снижение МТ на 15,8% через 3 месяца после операции сопровождалось лишь прямо пропорциональным уменьшением ОТ (r=0,7, p=0,01).

На фоне снижения МТ/ИМТ и уменьшения ОТ через 3 недели после операции отмечено уменьшение ИР (p<0,05) на 68% и, соответственно, компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на ее пре-

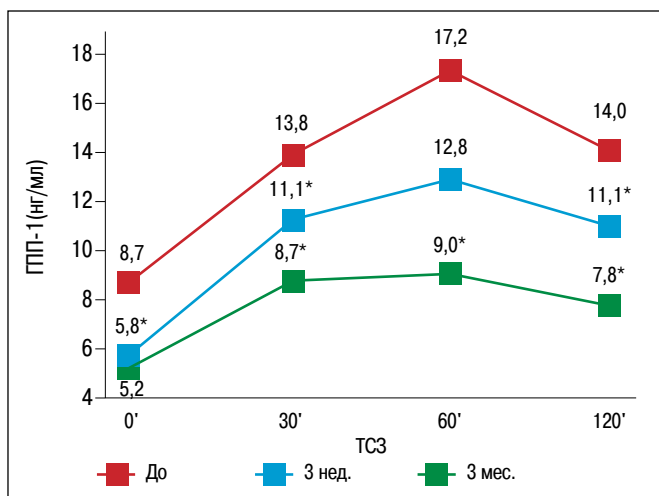


Рис. 3. Динамика гликемии на фоне ТСЗ.

* – p<0,05 для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ.

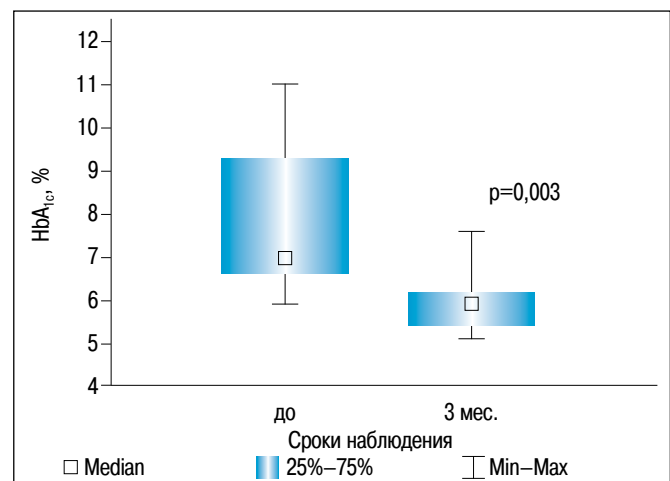


Рис. 4. Динамика уровня HbA_{1c}

p – для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем

Таблица 2

Динамика НОМА-IR, ИРИ, С-пептида и глюкагона			
Параметр	Исходно Ме [25;75]	3 нед. Ме [25;75]	3 мес. Ме [25;75]
НОМА-IR	13,2 [6,9;19,4]	4,2 [3,3;5,3] * p=0,005	2,0 [1,5;2,6] * p=0,002
ИРИ-0', мЕд/мл	29,4 [22,6;39,7]	15,2 [9,9;20,5] * p=0,004	7,7 [6,6;11,9] * p=0,002
ИРИ-30'	60,0 [31,3;72,3]	30,1 [20,6;39,7] * p=0,005	30,4 [19,6;44,0] * p=0,01
ИРИ-60'	71,6 [41,0;110,0]	40,4 [26,6;72,7] * p=0,023	34,2 [26,8;53,7] * p=0,008
ИРИ-120'	64,9 [29,6;85,8]	32,3 [15,8;38,6] * p=0,08	13,8 [7,5;23,6] * p=0,003
AUC _{ИРИ} , мЕд/мл х ч	96,3 [47,4;124,1]	52,0 [27,4;85,2] * p=0,004	39,4 [28,5;58,4] * p=0,005
С-пептид-0', нг/мл	4,8 [3,3;6,1]	3,6 [2,7;4,8] * p=0,05	2,3 [1,7;2,7] * p=0,008
С-пептид-30'	7,1 [4,8;8,3]	6,3 [3,9;7,3] * p=0,054	5,7 [4,0;7,1] * p=0,038
С-пептид-60'	9,1 [5,4;10,6]	7,3 [5,2;10,6] * p=0,061	7,0 [5,4;9,5] * p=0,041
С-пептид-120'	8,6 [5,0;11,0]	7,5 [4,9;8,3] * p=0,721	5,4 [4,0;6,5] * p=0,045
AUC _{С-пептида} , нг/мл х ч	11,9 [7,4;13,5]	9,7 [6,5;12,7] * p=0,4	9,0 [6,4;10,3] * p=0,041
Глюкагон-0', пг/мл	104,4 [74,7;225,5]	88,9 [47,8;119,2] * p=0,64	65,6 [46,5;222,1] * p=0,28
Глюкагон-30'	117,7 [80,4;193,4] # p=0,59	99,3 [75,8;120,4] * p=0,88 # p=0,02	72,8 [51,0;109,5] * p=0,24 # p=0,65
Глюкагон-60'	135,8 [66,4;322,9] # p=0,23	86,3 [64,5;125,5] * p=0,64 # p=0,16	60,3 [52,7;99,1] * p=0,14 # p=0,44
Глюкагон-120'	107,8 [64,1;213,0] # p=0,23	114,2 [51,7;268,4] * p=0,21 # p=0,21	70,3 [44,3;129,7] * p=0,58 # p=0,59
AUC _{глюкагона} , пг/мл х ч	219,5 [120,3;377,0]	160,2 [94,0;214,9] * p=0,48	114,9 [75,5;129,5] * p=0,07

* p – для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ, выделены статистически значимые различия

p – для теста Вилкоксона при сравнении с 0' ТСЗ на соответствующем сроке наблюдения, выделены статистически значимые различия

одоление, на 0'–30'–60' ТСЗ. Также прослежена тенденция к уменьшению гиперинсулинемии на 120' ТСЗ и С-пептида на 0'–30'–60'–120' ТСЗ (рис. 5, табл. 2). Через 3 месяца на фоне продолжающейся потери МТ и уменьшения ИМТ и ОТ отмечено дальнейшее уменьшение ИР на 85% и сопутствующей ей гиперинсулинемии на 0'–30'–60'–120' ТСЗ (рис. 5, табл. 2). Эти изменения отражает кривая концентрации ИРИ, которая до операции имела более пологий характер и не возвращалась к исходным значениям, а через 3 месяца после БПШ при выраженном уменьшении AUC_{ИРИ} имела более крутой характер (к 120' уровень ИРИ возвращался к исходному значению), что отражает уменьшение гиперинсулинемии. Пик концентрации ИРИ определялся на 60' ТСЗ на всех этапах лабораторного контроля и был значительно выше до БПШ по сравнению с послеоперационным уровнем.

На фоне стимулирующего ТСЗ до БПШ отмечалось парадоксальное повышение секреции глюкагона (рис. 5, табл. 2) с пиковым значением на 60'.

Эти данные согласуются с проведенными ранее российскими и зарубежными исследованиями [10, 14]. После БПШ как через 3 недели, так и через 3 месяца наметилась тенденция к снижению секреции глюкагона на фоне ТСЗ с минимальным его значением

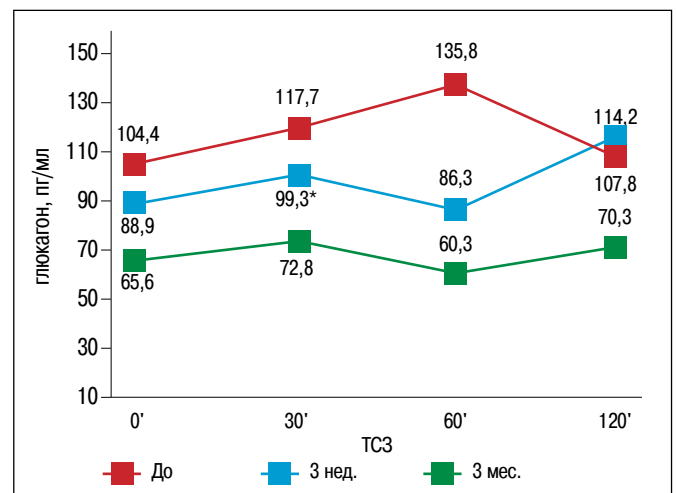
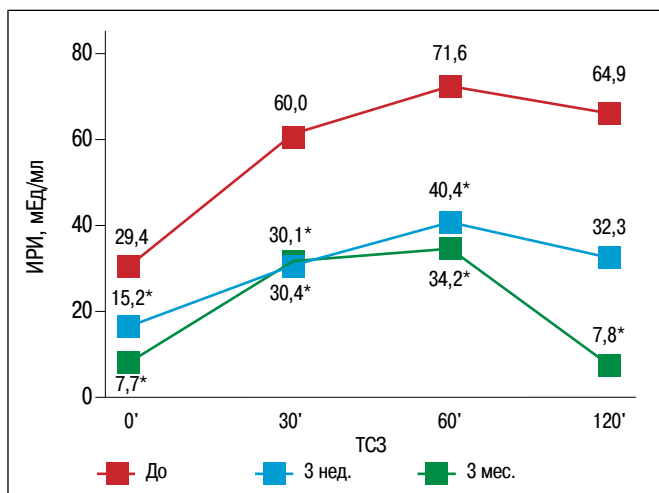
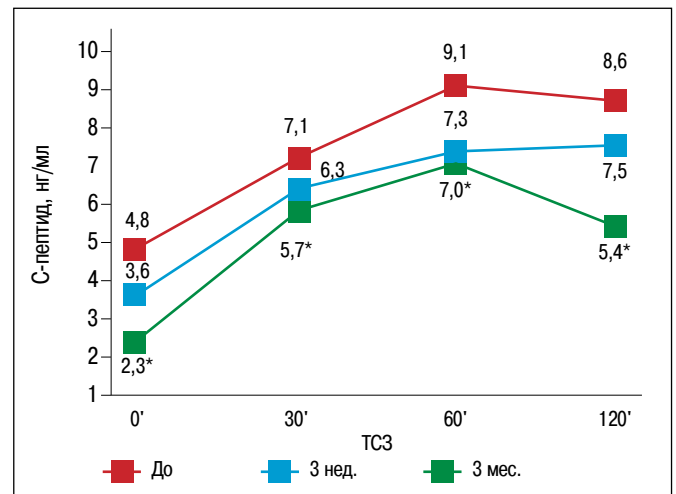


Рис. 5. Динамика ИРИ, С-пептида и глюкагона.

* – p<0,05 для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ

– p<0,05 для теста Вилкоксона при сравнении с 0' ТСЗ на соответствующем сроке наблюдения

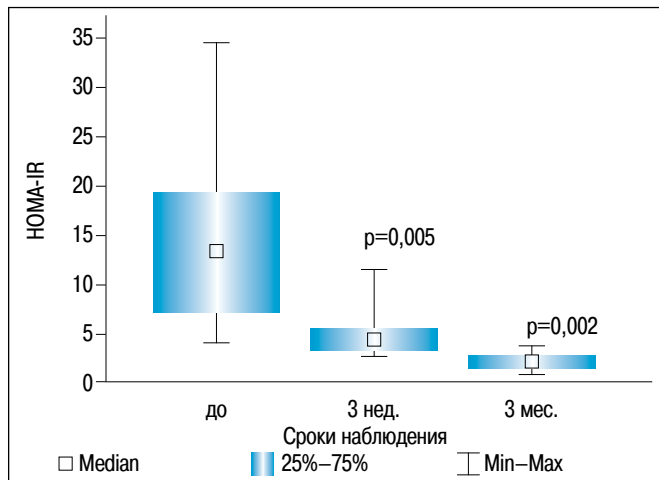


Рис. 6. Динамика уровня HOMA-IR

p – для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем

на 60' и, соответственно, к снижению $AUC_{\text{глюкагона}}$. Полученные нами данные совпали с результатами российских и зарубежных исследований, свидетельствующими о снижении уровня глюкагона после шунтирующих бариатрических операций [9], хотя есть работы, демонстрирующие противоположный результат [22].

Гиперинсулинемия натощак исходно была выявлена у 12 (55%) больных, высокий индекс HOMA-IR – у всех обследованных. Через 3 недели после операции гиперинсулинемия натощак отмечалась лишь у 2 (9%) больных ($p=0,02$), кроме того, значительно снизился индекс HOMA-IR, но сохранялся все же повышенным у 20 (91%) больных ($p=0,142$). Однако через 3 месяца после БПШ (рис. 6) гиперинсулинемия натощак не определялась ни у одного пациента ($p=0,004$), при этом количество больных с повышенным индексом HOMA-IR уменьшилось до 4 (18%) ($p<0,0001$).

Отсутствие в нашем исследовании корреляционной связи между снижением МТ/ИМТ и уменьшением ИР на ранних сроках после операции (в первые 3 месяца) и ее наличие – при более длительном наблюдении (до 5 лет) [16] может свидетельствовать о большем влиянии на ИР выраженного ограничения калорийности питания – в первые недели после операции и снижения МТ – в остальные сроки.

На фоне уменьшения ИР и гиперинсулинемии

отмечено закономерное снижение концентрации С-пептида (рис. 5, табл. 2), однако повышение кратности увеличения стимулированного С-пептида по отношению к базальному уровню на соответствующих временных точках ТСЗ свидетельствует об улучшении чувствительности β -клеток к стимулирующему влиянию глюкозы на их инсулинсекреторную функцию: до операции уровень С-пептида увеличился максимально в 1,9 раза (на 60' ТСЗ), через 3 недели – в 2,1 раза (на 120'), а через 3 месяца – в 3 раза (на 60' ТСЗ).

Полученная нами отрицательная корреляционная связь ($r=-0,7$, $p=0,02$) уровня HbA_{1c} с $AUC_{\text{ири}}$ и $AUC_{\text{С-пептида}}$ подтверждает влияние степени декомпенсации углеводного обмена на снижение секреторной активности β -клеток на фоне стимулирующего теста с пищевой нагрузкой.

До операции наблюдалось (рис. 7, табл. 3) незначительное нарастание уровня ГПП-1 на 30' и 60' стимулирующего ТСЗ с пиковым значением 1,9 [1,3;2,6] нг/мл на 30' (прирост концентрации ГПП-1 в плазме крови – в 1,5 раза по сравнению с 0'). Через 3 недели после БПШ отмечено большее нарастание уровня ГПП-1 на 30' и 60', стимулирующего ТСЗ с пиковым значением 3,0 [1,2;5,4] нг/мл на 30' (увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови в 3 раза по сравнению с 0'). Через 3 месяца после операции выявлено еще большее нарастание уровня ГПП-1 на 30', 60' и 120' ТСЗ с пиковым значением 3,6 [3,2;5,2] нг/мл на 30' (увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови в 2,4 раза по сравнению с 0'). Эти изменения концентрации преимущественно стимулированного (постпрандиального) ГПП-1 относительно его базальной секреции сопровождались увеличением $AUC_{\text{ГПП-1}}$ в послеоперационном периоде в 1,8 раза.

После операции был отмечен не только прирост стимулированного ГПП-1 по отношению к его базальному уровню на соответствующем сроке после операции, но и повышение концентрации ГПП-1 на соответствующей минуте ТСЗ по сравнению с дооперационным уровнем. Через 3 недели после БПШ выявлено повышение базального ГПП-1 в 1,3 раза по сравнению с дооперационным уровнем, стимулированного на 30' – в 1,6 раза, на 60' – в 1,9 раза и на 120' – в 1,1 раза. Через 3 месяца после операции

Таблица 3

Параметр	Динамика ГПП-1 и ГИП в ходе ТСЗ		
	Исходно Ме [25;75]	3 нед. Ме [25;75]	3 мес. Ме [25;75]
ГПП-1-0', нг/мл	1,3 [0,8;1,9]	1,0 [0,7;2,4] * $p=0,07$	1,5 [1,1;2,6] * $p=0,021$
ГПП-1-30'	1,9 [1,3;2,6] # $p=0,001$	3,0 [1,2;5,4] * $p=0,012$ # $p=0,006$	3,6 [3,2;5,2] * $p=0,005$ # $p=0,005$
ГПП-1-60'	1,5 [0,8;2,1] # $p=0,035$	2,9 [2,0;5,2] * $p=0,002$ # $p=0,004$	3,4 [2,4;5,7] * $p=0,007$ # $p=0,013$
ГПП-1-120'	1,4 [0,7;1,9] # $p=0,326$	1,6 [1,3;2,6] * $p=0,008$ # $p=0,061$	2,2 [1,7;2,8] * $p=0,011$ # $p=0,028$
$AUC_{\text{ГПП-1}}$, нг/мл х ч	2,4 [1,9;3,4]	4,3 [2,6;5,4] * $p=0,003$	4,3 [4,0;5,1] * $p=0,012$
ГИП-0', пг/мл	34,9 [12,4;44,5]	41,6 [31,8;58,6] * $p=0,69$	69,0 [52,6;80,3] * $p=0,047$
ГИП-30'	19,8 [9,2;50,0] # $p=0,94$	48,2 [33,6;68,2] * $p=0,35$ # $p=0,86$	61,4 [37,1;85,8] * $p=0,06$ # $p=0,39$
ГИП-60'	35,1 [14,9;52,6] # $p=0,35$	41,5 [35,1;62,2] * $p=0,75$ # $p=0,35$	72,4 [44,6;96,5] * $p=0,06$ # $p=0,8$
ГИП-120'	35,8 [16,4;63,0] # $p=0,15$	41,5 [30,0;61,8] * $p=0,48$ # $p=0,81$	68,1 [43,7;98,4] * $p=0,4$ # $p=0,68$
$AUC_{\text{ГИП}}$, пг/мл х ч	58,5 [22,8;71,7]	66,6 [53,8;86,1] * $p=0,13$	98,5 [75,6;135,0] * $p=0,05$

* – $p<0,05$ для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ, выделены статистически значимые различия

– $p<0,05$ для теста Вилкоксона при сравнении с 0' ТСЗ на соответствующем сроке наблюдения, выделены статистически значимые различия

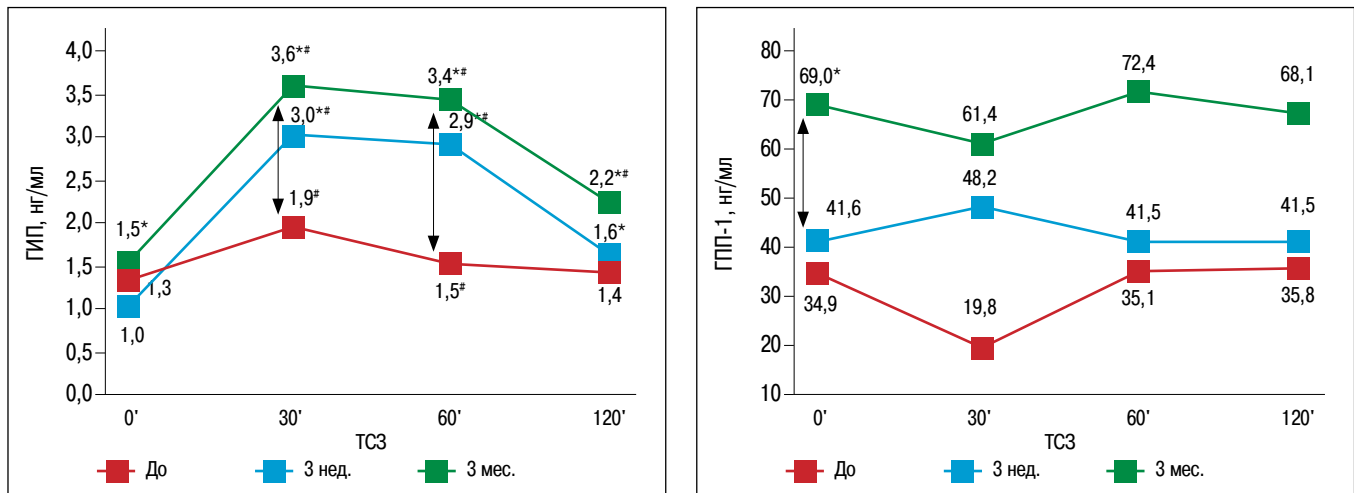


Рис. 7. Динамика ГПП-1 и ГИП

* – $p < 0,05$ для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ# – $p < 0,05$ для теста Вилкоксона при сравнении с 0' ТСЗ на соответствующем сроке наблюдения

наблюдалось увеличение базального ГПП-1 в 1,5 раза по сравнению с его дооперационным уровнем, стимулированного на 30' – в 1,9 раза, на 60' – в 2,3 раза и на 120' – в 1,6 раза (рис. 7, табл. 3). Т.е. повышение секреции ГПП-1 после БПШ происходило преимущественно постпрандиально. Полученные нами данные схожи с результатами российских и зарубежных авторов, зафиксировавших повышение базального уровня ГПП-1 [9, 23] после бариатрических шунтирующих операций, хотя есть исследования, в которых не выявили каких-либо изменений [22]. Что же касается динамики постпрандиального ГПП-1, то подавляющее большинство авторов демонстрирует его повышение после бариатрических шунтирующих операций на фоне ОГТТ или теста с пищевой нагрузкой [9, 22, 23] и отсутствие его повышения после рестриктивных процедур [23].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу теории «задней кишки», согласно которой ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки после шунтирующих бариатрических операций способствует быстрому высвобождению ГПП-1 [1].

В нашем исследовании в ответ на стимулирующий ТСЗ концентрация ГИП не изменялась по отношению к базальному уровню ни до операции, ни после нее. Однако через 3 месяца после БПШ было выявлено увеличение базальной секреции ГИП почти в 2 раза по сравнению с его дооперационным уровнем ($p=0,047$) и отмечена тенденция как к нарастанию стимулированного ГИП на соответствующих временных точках ТСЗ, так и к увеличению $AUC_{ГИП}$ в 1,7 раза ($p=0,05$) (рис. 7, табл. 3). Полученные нами данные о более низких значениях ГИП у пациентов с ожирением и СД2 до операции и о повышении его уровня после шунтирующей бариатрической операции совпадают с результатами зарубежных авторов [22, 24], несмотря на то, что шунтирующие операции предполагают удаление проксимального отдела тонкой кишки, где преимущественно синтезируется ГИП. Можно предположить, что повышение концентрации ГИП после БПШ может быть

следствием его возможной продукции α -клетками поджелудочной железы под действием прогормон-конвертазы-2 [25] или большей чувствительности К-клеток после БПШ к различным стимулам при условии их расположения не только в проксимальном отделе тонкого кишечника.

В противоположность нашим данным, некоторые авторы [9] отметили в своих работах снижение концентрации ГИП после шунтирующих бариатрических операций, другие – отсутствие каких-либо изменений [22]. Такая варибельность изменений ГИП после шунтирующих операций в настоящее время не ясна и, возможно, связана с различной длительностью СД2, сроками послеоперационного наблюдения, видом шунтирующей операции и другими факторами, что доказывает необходимость дальнейших исследований в этой области. После рестриктивных операций изменений уровня ГИП не выявлено [23].

До проведения БПШ корреляционной зависимости между концентрацией глюкозы плазмы крови и концентрацией ГПП-1, ГИП и глюкагона в ходе стимулирующего ТСЗ выявлено не было. Однако были получены данные о подавляющем влиянии ГИП на секрецию глюкагона: выявлена отрицательная ассоциация уровня ГИП с уровнем глюкагона на 0' и 120' стимулирующего ТСЗ ($r=-0,5$, $p=0,02$ и $r=-0,6$, $p=0,008$ соответственно), а также $AUC_{ГИП}$ с концентрацией глюкагона на 120' ($r=-0,6$, $p=0,007$). Эти данные позволяют предположить, что ГИП может оказывать ингибирующее влияние на секрецию глюкагона, а отсутствие нарастания уровня ГИП в ответ на пищевую нагрузку у больных ожирением и СД2 до операции, а на 30' – даже снижение уровня ГИП – может обуславливать отсутствие подавления уровня глюкагона на фоне приема пищи, приводящее к парадоксальной гиперглюкагонемии.

Через 3 недели после операции при проведении корреляционного анализа была выявлена сильная отрицательная ассоциация концентрации глюкозы с концентрацией глюкагона в ходе стимулирующего ТСЗ, а также $AUC_{глюкозы}$ с $AUC_{глюкагона}$ ($r=-0,7$, $p=0,02$),

что может свидетельствовать о восстановлении в раннем послеоперационном периоде чувствительности α -клеток поджелудочной железы к ингибирующему влиянию глюкозы на секрецию глюкагона.

Через 3 недели после операции четко прослеживалась сильная положительная ассоциация $AUC_{\text{ГПП-1}}$ с $AUC_{\text{ИРИ}}$ ($r=0,7$, $p=0,01$) и $AUC_{\text{ГПП-1}}$ с $AUC_{\text{С-пептида}}$ ($r=0,7$, $p=0,005$), а также между концентрацией ГПП-1 и ИРИ на 120' ТСЗ ($r=0,7$, $p=0,02$). Через 3 месяца после операции выявлена сильная положительная ассоциация уровня ГПП-1 с уровнем ИРИ в ходе стимулирующего ТСЗ на 60' ($r=0,7$, $p=0,03$), на 120' ($r=0,8$, $p=0,02$), с С-пептидом на 120' ($r=0,8$, $p=0,01$). Эти результаты свидетельствуют о выраженном стимулирующем влиянии ГПП-1 на секрецию инсулина, которое у больных ожирением и СД2 проявилось после БПШ. Сильная отрицательная ассоциация уровня HbA_{1c} с концентрацией ГПП-1 на 120' ТСЗ ($r=-0,7$, $p=0,04$) и с $AUC_{\text{ГПП-1}}$ ($r=-0,8$, $p=0,02$) через 3 месяца после БПШ может свидетельствовать о роли усиления секреции ГПП-1 в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с ожирением и СД2 на ранних сроках после БПШ.

Снижение МТ на 15,8% через 3 месяца после операции сопровождалось обратно пропорциональным увеличением уровня ГПП-1 ($r=-0,6$, $p=0,04$). Схожие данные об обратной взаимосвязи степени ожирения и секреции ГПП-1 были получены другими исследователями.

С другой стороны, выявленная нами сильная отрицательная ассоциация между потерей МТ и концентрацией ГПП-1 также может свидетельствовать и о роли усиления секреции ГПП-1 после БПШ в генезе снижения МТ за счет известных механизмов воздействия ГПП-1 на МТ [6, 26].

Заключение

Результаты нашей работы продемонстрировали влияние декомпенсации углеводного обмена до проведения БПШ на снижение секреторной активности β -клеток на фоне стимулирующего теста с пищевой нагрузкой. Повышение кратности прироста стимулированного С-пептида по отношению к базальному уровню на соответствующих временных точках ТСЗ после операции свидетельствует об улучшении чувствительности β -клеток к стимулирующему влиянию глюкозы на их инсулинсекретирующую функцию.

Нами отмечено значительное уменьшение ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, необходимой для ее преодоления, у больных ожирением и СД2 через 3 месяца после операции. Отсутствие корреляционной связи между снижением МТ/ИМТ и уменьшением ИР на ранних сроках послеоперационного контроля может свидетельствовать о большем влиянии на ИР в первые недели после БПШ не снижения МТ, а выраженного ограничения калорийности питания.

Значительное улучшение гликемии натощак и постпрандиально, а также уровня HbA_{1c} через 3 месяца после БПШ способствовало значительному увеличению числа больных ($\geq 90\%$) с оптимальным

уровнем гликемического контроля (независимо от изменения антропометрических параметров), что позволило провести соответствующую коррекцию проводимой сахароснижающей терапии.

Полученные нами данные о возможном подавляющем влиянии ГИП на секрецию глюкагона у пациентов с ожирением и СД2 до проведения БПШ могут быть причиной парадоксальной гиперглюкагонемии в ответ на пищевую нагрузку из-за отсутствия нарастания концентрации ГИП. На ранних сроках после БПШ отмечена тенденция к снижению уровня глюкагона на фоне пищевой нагрузки, свидетельствующая о восстановлении чувствительности α -клеток поджелудочной железы к ингибирующему влиянию глюкозы на секрецию глюкагона, что также может быть обусловлено подавляющим влиянием увеличенного после операции ГИП на секрецию глюкагона.

Наши результаты показали значительное повышение секреции ГПП-1, преимущественно постпрандиально, уже на ранних сроках послеоперационного наблюдения, а также его выраженный инсулинотропный эффект и благоприятное воздействие на компенсацию углеводного обмена. Кроме того, тенденция к повышению секреции ГИП и уменьшению секреции глюкагона в ранние сроки после БПШ позволяет предположить вклад этих изменений, наряду с повышением секреции ГПП-1, в улучшение гликемического контроля еще до существенного снижения МТ.

Выявленное другими исследователями стимулирующее воздействие ГИП и ГПП-1 на пролиферацию и подавляющее – на апоптоз β -клеток может иметь важное прогностическое значение для больных СД2, поскольку у этой категории больных с течением времени популяция β -клеток уменьшается в результате нарушения баланса между апоптозом и неогенезом, снижаются возможности β -клеток компенсировать ИР, лежащую в основе развития СД2, и развивается относительная или абсолютная инсулинопения. Поэтому вполне обоснованно можно предположить, что при нормальной чувствительности к инсулину прогноз в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с ожирением и СД2 определяется длительностью анамнеза СД2 с точки зрения апоптоза β -клеток, а также показателями, характеризующими секреторные возможности функционирующих β -клеток (уровнем исходного и стимулированного С-пептида).

Тем не менее, несмотря на многочисленные публикации, физиология инкретиновой системы в настоящее время изучена не до конца. Многие вопросы до сих пор остаются спорными и противоречивыми. Наиболее актуальным является изучение различных прогностических факторов относительно достижения удовлетворительного гликемического контроля. Больше других нуждаются в дополнительном изучении ГИП, глюкагон, а также аспекты их взаимодействия друг с другом, а также с ГПП-1 и ИРИ.

Выводы

1. У подавляющего большинства ($\geq 90\%$) обследованных больных ожирением и СД2 уже через 3 месяца

- после БПШ удалось добиться удовлетворительного гликемического контроля, что позволило провести соответствующую коррекцию проводимой сахаро-снижающей терапии.
2. Не зависящее от снижения МТ значительное улучшение показателей углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде ассоциировано с повышением уровня ГПП-1 и указывает на положительное

воздействие ГПП-1 на состояние углеводного обмена у больных ожирением и СД2 после БПШ.

3. Подавление секреции глюкагона в ответ на пищевую нагрузку у лиц с ожирением и СД2 после БПШ свидетельствует о восстановлении чувствительности α -клеток к ингибирующему влиянию глюкозы уже на ранних сроках послеоперационного наблюдения.

Литература

1. Mason EE. The Mechanisms of Surgical Treatment of Type 2 Diabetes. *Obesity Surgery*. 2005;15(4):459–61. PMID:15946422 doi: 10.1381/0960892053723330.
2. Яшков Ю.И. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа с применением бариатрических операций. // Сахарный диабет. - 2000. - Т.3. - №2 - С. 26-29.
3. Pories WJ, Dohm GL. Full and durable remission of type 2 diabetes? Through surgery? *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2009;5(2):285–8. PMID:19250882 doi: 10.1016/j.soard.2008.12.006.
4. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*. 2006;3(3):153–65. PMID:16517403 doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.004.
5. Holst J, Vilsbøll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;297(1–2):127–36. PMID:18786605 doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012.
6. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. // Ожирение и метаболизм. – 2012. – №. 2. – С. 3–10. [Dedov II, Yashkov YI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric oper. *Obesity and metabolism*. 2012;(2):3–10. doi: 10.14341/omet201223-10]
7. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1964;24(10):1076–82. PMID:14228531 doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
8. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose: Studies in Normal and Diabetic Subjects*. *Journal of Clinical Investigation*. 1967;46(12):1954–62. PMID:6074000 doi: 10.1172/jci105685.
9. Огнева Н.А. Изменение продукции инкретинов и обмена кальция у пациентов с морбидным ожирением, перенесших билиопанкреатическое шунтирование: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва: ФГБУ ЭНЦ, 2014. [Ogneva NA. *Izmenenie produktsii inkretinov i obmena kal'cija u pacientov s morbidnym ozhireniem, perenesshih biliopankreaticheskoe shuntirovanie: [dissertation]*. – Moscow: 2014. (In Russ)]
10. Шестакова Е.А. Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов, у лиц с различными нарушениями углеводного обмена: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва: ФГБУ ЭНЦ, 2014. [Shestakova E.A. *Izuchenie faktorov, vliyajushhih na sekreciju inkretinov, u lic s razlichnymi narushenijami uglevodnogo obmena: [dissertation]*. – Moscow: 2014. (In Russ)]
11. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–57. PMID:17498508 doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054.
12. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(1):46–52. PMID:3514343 doi: 10.1007/bf02427280.
13. Vilsbøll T, Knop FK, Krarup T, Johansen A, Madsbad S, Larsen S, et al. The Pathophysiology of Diabetes Involves a Defective Amplification of the Late-Phase Insulin Response to Glucose by Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide—Regardless of Etiology and Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4897–903. PMID:14557471 doi: 10.1210/jc.2003-030738.
14. Knop FK, Vilsbøll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2007;50(4):797–805. PMID:17225124 doi: 10.1007/s00125-006-0566-z.
15. Færch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia*. 2008;51(5):853–61. PMID:18317726 doi: 10.1007/s00125-008-0951-x.
16. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования. // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №.3. – С. 28–36. Ershova EV, Yashkov YI. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obesity and metabolism*. 2013;(3):28–36. doi: 10.14341/2071-8713-3862]
17. Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*. 2004; 17(6): 336–42. PMID:15887627
18. Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, Srskov C, Creutzfeldt W. Glucagon-like Peptide 1 (7–36) Secretion in Response to Luminal Sucrose from the Upper and Lower Gut: A Study Using α -Glucosidase Inhibition (Acarbose). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995;30(9):892–6. doi: 10.3109/00365529509101597.
19. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е издание/ Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. – М, 2013. [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharным диабетом. 6th edition. Ed by Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow; 2013.]
20. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(11):4823–43. PMID:21051578 doi: 10.1210/jc.2009-2128.
21. IDF taskforce on the epidemiology and prevention, 2011
22. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of Weight Loss by Gastric Bypass Surgery Versus Hypocaloric Diet on Glucose and Incretin Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2479–85. PMID:18430778 doi: 10.1210/jc.2007-2851.
23. Valverde I, Puente J, Martín-Duce A, Molina L, Lozano O, Sancho V, et al. Changes in Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Secretion after Biliopancreatic Diversion or Vertical Banded Gastroplasty in Obese Subjects. *Obesity Surgery*. 2005;15(3):387–97. PMID:15826475 doi: 10.1381/0960892053576613.
24. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, et al. Incretin Secretion in Relation to Meal Size and Body Weight in Healthy Subjects and People with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(6):2706–13. PMID:12788877 doi: 10.1210/jc.2002-021873.
25. Fujita Y, Wideman RD, Asadi A, Yang GK, Baker R, Webber T, et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Is Expressed in Pancreatic Islet α -Cells and Promotes Insulin Secretion. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1966–75.e1. PMID:20138041 doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.049.
26. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №. 3. – С. 13–17. [Yashkov YI, Ershova EV. «Metabolicheskaya» khirurgiya. *Obesity and metabolism*. 2011;(3):13–17. doi:10.14341/2071-8713-4831]

DOI: 10.14341/OMET2015129-39

Дедов Иван Иванович	академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: libr@endocrincentr.ru
Трошина Екатерина Анатольевна	д.м.н., профессор, зав. отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: troshina@inbox.ru
Ершова Екатерина Владимировна	научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: yu99pol06@rambler.ru
Яшков Юрий Иванович	д.м.н., профессор, хирург ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Президент Европейской федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO-EU Chapter) в 2012 – 2014 г. г. E-mail: yu@yashkov.ru
