

Показатели углеводного обмена и продукция инкретинов у больных морбидным ожирением, в том числе перенесших билиопанкреатическое шунтирование

Дедов И.И.¹, Мельниченко Г.А.¹, Трошина Е.А.¹, Мазурина Н.В.¹, Огнева Н.А.^{1*}, Яшков Ю.И.², Ильин А.В.¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва
(руководитель – академик РАЕН, проф. А.С.Бронштейн)

Резюме. Проведено исследование показателей углеводного обмена при морбидном ожирении (МО), в том числе после бариатрических вмешательств. Первую группу составили пациенты с ИМТ > 40 кг/м² (n=22); 2-ю группу – пациенты, перенесшие билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) (n=23); 3-ю (контрольную) группу – здоровые добровольцы, не имеющие ожирения и избыточной массы тела (n=22). Во всех группах проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы с исследованием уровней глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагона исходно и через 30, 60 и 120 минут. Больные МО имели самые высокие уровни глюкозы натощак, при этом у 68,2% обследованных (15 человек) были выявлены нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак (НГН) у 4 чел. и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у 11 чел.). В группе БПШ отмечена тенденция к более низким постпрандиальным значениям уровня глюкозы, причем у 4 человек (17,4%) были зафиксированы гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л). В группе МО уровень ИРИ натощак и значение индекса НОМА были самыми высокими (p<0,001). Во 2-й и 3-й группах пик концентрации ИРИ определялся на 30-й минуте ОГТТ и был выше в группе оперированных больных (p=0,026). В группе МО наибольшие значения ИРИ определялись на 60-й минуте и к моменту завершения теста не возвращались к исходному уровню. У больных МО отмечалось снижение базального уровня ГПП-1, а также отсутствие пикового повышения ГПП-1 в ответ на пероральный прием глюкозы. Базальные и пиковые уровни ГПП-1 были достоверно выше после БПШ (p=0,037 и p=0,022). В группе МО значения ГИП во всех исследуемых точках превосходили соответствующие значения, полученные в двух других группах. Базальная концентрация глюкагона не различалась в хирургической и контрольных группах, в то время как лица с МО имели исходно более высокие уровни глюкагона (p=0,013) и не отмечалось его подавление в ходе ОГТТ (p=0,076). Таким образом, у больных МО чаще выявляются инсулинорезистентность и пограничные нарушения углеводного обмена. Нарушение регуляции углеводного обмена при МО характеризуется гиперглюкагонемией, повышением уровня ГИП и снижением секреции ГПП-1. У пациентов, перенесших БПШ, секреция ИРИ и ГПП-1 в ответ на пероральный прием глюкозы значительно повышена, что обуславливает высокий риск постпрандиальных гипогликемий. *Ключевые слова:* морбидное ожирение, инкретины, глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1), глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), глюкагон, билиопанкреатическое шунтирование, гипогликемия.

Glucose metabolism and incretins level in morbidly obese patients and in patients after biliopancreatic diversion performed for morbid obesity
Dedov I.I.¹, Melnichenko G.A.¹, Troshina E.A.¹, Mazurina N.V.¹, Ogneva N.A.^{1*}, Yashkov Y.I.², Ilin A.V.¹

¹Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova, 11, Moscow, Russia, 117036

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

Abstract. We've studied a carbohydrate metabolism in morbidly obese (MO) patients and the patients after bariatric surgery. The patients of the 1st group had BMI>40 (n=22) and no history of diabetes mellitus. Patients after biliopancreatic diversion (BPD) performed for MO were included in the 2nd group (n=23). The 3rd group was a control group of normal weight healthy subjects (n=22). Blood glucose levels, insulin, GLP-1, GIP and glucagon during the OGTT (with 75 g of glucose) at 0, 30, 60 and 120 minutes were measured in all patients. In MO group fasting glucose levels were the highest. Impaired glucose metabolism was revealed in 68.2% of patients (n=10). Impaired fasting glucose (IFG) was diagnosed in 4 cases (18.2%), impaired glucose tolerance (IGT) in 11 patients (50%). In the BPD postprandial blood glucose levels (120 min) were lower if compared to the other groups. In 4 individuals (17.4%) we found postprandial hypoglycemia (<2.8 mmol/l). Patients of the MO group had the highest fasting insulin levels and HOMA-IR (p<0.001). The maximum of insulin concentration was seen on minute 30 of the OGTT in the 2nd and 3rd groups, and it was significantly higher in the post-bariatric patients (p=0.026). In MO group the maximum of the plasma insulin levels were on the 60th minute and were still elevated after 120 minutes. Fasting and stimulated (on the 30th minute) levels of GLP-1 were significantly higher after BPD (p=0.037 and p=0.022 at 0 and 30 min, respectively). Morbidly obese

patients had higher fasting and stimulated GIP. Fasting glucagon concentrations were similar in the surgical and control groups, while the people with MO had higher initial levels of glucagon ($p=0.013$) and it was not suppressed during the OGTT ($p=0.076$). Glucose intolerance and insulin resistance incidence was higher in MO patients. Hyperglucagonemia, increased GIP and decreased GLP-1 levels are observed in MO patients. Stimulated plasma insulin and GLP-1 concentrations were significantly increased in patients who underwent BPD, and may cause postprandial hypoglycemia. *Keywords: biliopancreatic diversion, obesity, GLP-1, GIP, glucagon, hypoglycemia.*

*Автор для переписки/Correspondence author – OgnevaNA@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2014124-31

Введение

Морбидное ожирение (МО) ассоциировано с целым рядом тяжелых заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), ИБС, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрозы [12, 18, 26, 49]. При этом наиболее сильная взаимосвязь прослеживается именно между индексом массы тела (ИМТ) и развитием СД2: риск развития диабета увеличивается на 20% при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 [14, 25, 44]. Среди пациентов с ИМТ >40 СД2 выявляется в 20–30% случаев, а частота пограничных нарушений углеводного обмена, таких как нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), достигает 25–50% [17, 38, 48].

Основой для разработки новых лекарственных средств и новых подходов к лечению СД2 в течение последних 10 лет стали результаты исследований, посвященных роли инкретинов в регуляции углеводного обмена [20, 27]. Наиболее выраженное влияние на постпрандиальный уровень глюкозы оказывают глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) [20, 27].

В то же время, было отмечено, что бариатрические операции, выполняемые при МО, часто приводят к существенному улучшению показателей углеводного обмена. Улучшение или нормализация показателей углеводного обмена отмечается у 80–100% больных, нередко уже спустя несколько суток после гастрошунтирования (ГШ) или билиопанкреатического шунтирования (БПШ), то есть задолго до значимого снижения массы тела [7, 34]. Напротив, после рестриктивных вмешательств, таких как бандажирование желудка (БЖ), снижение уровня гликемии является прямым следствием потери массы тела [9]. Мета-анализ [2], включивший в общей сложности 135 тысяч пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, продемонстрировал полную ремиссию СД2 у 78,1% больных, а еще у 8,5% пациентов наблюдалось значительное улучшение углеводного обмена. При этом после БПШ и ГШ наблюдалось более выраженное снижение показателей гликемии по сравнению с больными, перенесшими БЖ.

Механизмом, во многом определяющим нормализацию гликемии после шунтирующих операций, является изменение продукции инкретинов, прежде всего ГПП-1 и ГИП, модулирующих инсулиновый ответ и обладающих множественными внепанкреатическими эффектами [24].

Изменение продукции ГПП-1 и ГИП после репозиции кишечника может быть связано как с прямой стимуляцией L-клеток при быстром поступлении пищи в подвздошную кишку, так и с выключением двенадцатиперстной кишки из процесса пищеварения. До на-

стоящего времени в Российской Федерации не было проведено ни одного исследования по изучению продукции инкретинов при морбидном ожирении, в том числе после бариатрических вмешательств.

Цель исследования

Оценить показатели углеводного обмена и продукцию инкретинов у пациентов, страдающих МО, и у пациентов, перенесших БПШ по поводу МО.

Материалы и методы

В исследование были включены 3 группы пациентов – всего 67 человек (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет без СД в анамнезе).

Первую группу (МО) составили 22 пациента с ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$, страдающие морбидным ожирением и имеющие стабильную массу тела в течение последнего года. Критериями исключения были: наличие сахарного диабета в анамнезе, попытки целенаправленного снижения массы тела в течение предшествующего года.

Во 2-ю группу (БПШ) вошли 23 пациента (без СД в анамнезе), перенесшие билиопанкреатическое шунтирование по поводу морбидного ожирения. Длительность периода с момента проведения БПШ в группе варьировала от 2,3 до 7,2 лет, медиана 4,7 года. ИМТ пациентов 2-й группы до операции соответствовал морбидному ожирению – $50,8 \text{ кг/м}^2$ [46,5; 60,8]. Длина алиментарной (всасывающей) петли после реконструкции тонкого кишечника составила $248,4 \pm 9,4$ см, общей петли – $70,5 \pm 2,3$ см.

В 3-ю (контрольную) группу вошли 22 здоровых добровольца, не имеющие ожирения и избыточной массы тела.

Пациенты 3 обследованных групп не различались по полу и возрасту. ИМТ в группе больных МО был сопоставим с дооперационным ИМТ пациентов 2-й группы. Краткая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

В каждой группе в ходе проведения орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) на 0, 30, 60 и 120-й минутах определялись плазменные уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), ГПП-1, ГИП и глюкагона.

Определение уровня глюкозы в плазме проводилось на биохимическом анализаторе HITACHI 912 (Roche) гексокиназным методом в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ. Определение ИРИ в плазме крови проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом иммуноэлектрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 601 (Roche).

Таблица 1

Основные характеристики обследованных пациентов (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Количество, n	22	23	22
Пол	М – 6 Ж – 16	М – 6 Ж – 17	М – 6 Ж – 16
Возраст, полных лет	44,5 [40,0; 50,0]	44,0 [40,0; 51,0]	44,0 [42,0; 51,0]
ИМТ, кг/м ²	50,8 [48,0; 56,0]	32,8 [27,5; 38,7]	22,3 [20,0; 23,5]
Окружность тали, см	134,5 [120,0; 140,0]	106,0 [94,0; 122,0]	71,0 [68,0; 73,0]

Иммуноферментным методом, с использованием коммерческих наборов, в плазме крови определялись уровни ГПП-1 (GLP-1 EIA, Peninsula Laboratories LLC, США), ГИП (GIP (Total) EIA, Peninsula Laboratories LLC, США) и глюкагона (Glucagon EIA, Peninsula Laboratories LLC, США) в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ.

Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в соответствии с критериями ВОЗ (1999–2006). Отсутствием нарушений углеводного обмена считались уровни глюкозы венозной плазмы менее 6,1 ммоль/л натощак и менее 7,8 ммоль/л через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (ОГТТ) соответственно. Нарушенная гликемия натощак диагностировалась при уровне глюкозы венозной плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л, но менее 7,0 ммоль/л натощак и менее 7,8 ммоль/л на 120-й минуте ОГТТ. Уровень глюкозы натощак $< 7,0$ ммоль/л, с повышением $> 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л на 120-й минуте ОГТТ расценивался как нарушенная толерантность к глюкозе. Концентрация глюкозы в плазме ниже 2,8 ммоль/л трактовалась как гипогликемия.

Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью математической модели на основе определения ИРИ и глюкозы плазмы натощак (ГПН) с вычислением индекса НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance):

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{ИРИ (ЕД/л)} * \text{ГПН (ммоль/л)}}{22,5}$$

Значения НОМА-IR $< 2,77$ расценивались как нормальная чувствительность к инсулину (т.е. отсутствие инсулинорезистентности).

Расчет площади под кривыми (area under a curve; AUC) глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона производился 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 ($x_1 - 0, x_2 - 30, x_3 - 60$ и $x_4 - 120$ мин ОГТТ соответственно), y – показатель, исследуемый в ходе ОГТТ ($y_1 - 4$ – его значения на 0, 30, 60 и 120-й минутах соответственно).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для оценки достоверности различий между группами был использован критерий Крускала-Уоллиса для непрерывных переменных и критерий χ^2 и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. За критический уровень значимости принимали значение $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели уровня глюкозы в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
Глюкоза, ммоль/л	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
0 мин	5,9 [5,5; 6,2]	4,8 [4,4; 5,0]	5,1 [4,9; 5,4]
30 мин	10,1 [9,2; 11,7]	7,4 [6,7; 8,0]	8,0 [7,6; 8,4]
60 мин	9,5 [8,2; 10,3]	5,2 [4,7; 5,9]	6,0 [5,8; 6,5]
120 мин	7,3 [5,9; 8,9]	3,9 [3,0; 4,3]	5,2 [4,8; 6,6]
AUC глюкозы	1015,4 [918,0; 1140,0]	647,1 [576,0; 690,0]	744,0 [726,0; 780,0]

Результаты

Показатели гликемии

В трех группах пациентов в ходе ОГТТ была проведена оценка гликемии. Значения уровня глюкозы представлены в таблице 2.

В группе больших МО уровень глюкозы натощак был самым высоким (5,9 ммоль/л vs 4,8 и 5,1 соответственно), при этом у 68,2% обследованных в этой группе (15 человек) в ходе проведения ОГТТ были выявлены нарушения углеводного обмена, расцененные как НГН (4 человека) и НТГ (11 человек).

Постпрандиальные плазменные уровни глюкозы статистически не различались между группами ($p = 0,09$), однако в группе БПШ прослеживалась тенденция к более низким значениям, причем у 4 оперированных пациентов на 120-й минуте ОГТТ была зафиксирована гипогликемия (2,1, 2,2, 2,5 и 2,6 ммоль/л соответственно), при этом характерная, преимущественно адренергическая симптоматика (сердцебиение, тремор, бледность, тревожность) определялась только у 1 больного.

Значения AUC глюкозы были наибольшими у лиц, страдающих ожирением, и минимальны у больных, подвергшихся хирургическому лечению, однако выявленные различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,651$ и $p = 0,9$ соответственно) (рис. 1).

Секреция ИРИ

В 3 группах также оценивался уровень инсулина натощак и после пероральной нагрузки глюкозой (табл. 3, рис. 2).

У пациентов, страдающих МО, по сравнению с двумя другими группами, базальный уровень ИРИ (44,9 ЕД/л vs 5,2 и 5,7 соответственно) и значения ин-

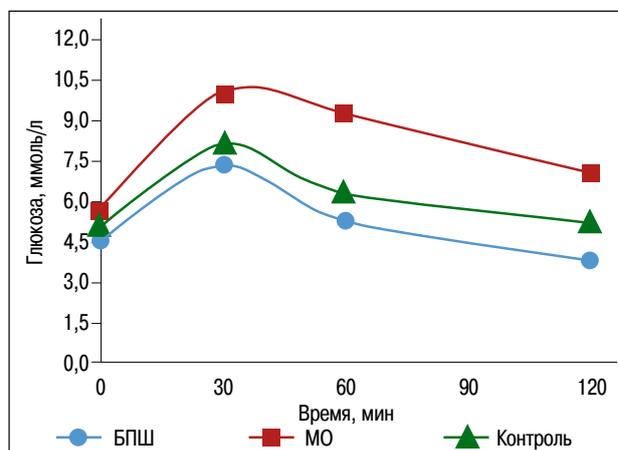


Рис. 1. Изменение гликемии в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах

Таблица 3

Показатели уровня ИРИ в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
Показатель	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ИРИ, ЕД/л 0 мин	44,9 [39,0; 50,0]	5,2 [3,9; 6,0]	5,7 [4,3; 6,0]
ИРИ, ЕД/л 30 мин	100,0 [91,0; 130,0]	98,1 [87,0; 111,0]	39,0 [35,0; 47,0]
ИРИ, ЕД/л 60 мин	111,5 [100,0; 120,0]	34,0 [27,0; 42,1]	17,5 [15,0; 21,0]
ИРИ, ЕД/л 120 мин	68,0 [59,0; 80,0]	12,0 [9,0; 19,0]	7,0 [6,0; 9,0]
АУС ИРИ	10783,5 [10170,0; 11985,0]	4894,5 [4381,5; 5863,5]	2298,7 [1987,5; 2565,0]
НОМА-IR	11,9 [9,5; 13,5]	1,0 [0,8; 1,1]	1,3 [1,0; 1,5]

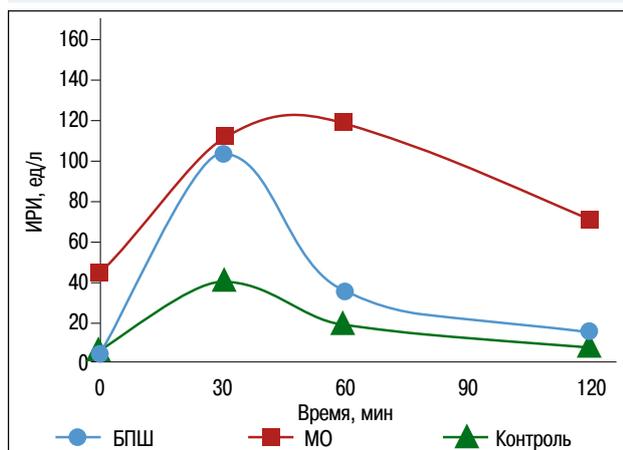


Рис. 2. Изменение уровней ИРИ в ходе ОГТТ в 3 обследованных группах

декса НОМА-IR (11,9 vs 1,0 и 1,3 соответственно) были самыми высокими ($p < 0,001$ во всех случаях).

В группах БПШ и в группе контроля пик концентрации ИРИ определялся на 30-й минуте ОГТТ и был значительно выше в группе оперированных больных (98,1 ЕД/л vs 39,0 ЕД/л соответственно) ($p = 0,026$). В группе МО кривая концентрации ИРИ имела в целом более пологий характер, при этом наибольшие значения ИРИ определялись на 60-й минуте ОГТТ (111,5 ЕД/л) и к моменту завершения теста не возвращались к исходному уровню, в то время как в двух группах отмечалось значительное снижение ИРИ к 120-й минуте.

Сравнение АУС ИРИ также продемонстрировало различие между группами ($p < 0,001$), при этом АУС ИРИ в группе МО была достоверно больше ($p = 0,008$).

Секреция ГПП-1

Оценка секреции ГПП-1 в ходе ОГТТ выявила различия в трех обследованных группах (табл. 4).

У больных МО по сравнению с группой здоровых добровольцев отмечалось снижение уровня ГПП-1 натощак (0,08 нг/мл vs 0,16 нг/мл), а также отсутствие пикового повышения ГПП-1 в ответ на пероральный прием глюкозы.

Базальные (0,23 нг/мл vs. 0,08 нг/мл и 0,16 нг/мл соотв.) и стимулированные (на 30 мин) (0,63 нг/мл vs. 0,12 нг/мл и 0,28 нг/мл соответственно) уровни ГПП-1 были достоверно выше у пациентов, перенесших БПШ, чем у лиц с ожирением и здоровых добровольцев ($p = 0,037$ и $p = 0,022$ на 0 и 30 мин соответственно), кроме того, у оперированных больных пик секреции ГПП совпадал с пиком секреции ИРИ на 30-й минуте ОГТТ ($r = 0,653$, $p = 0,013$).

Таблица 4

Показатели уровня ГПП-1 в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
Показатель	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ГПП-1, нг/мл 0 мин	0,08 [0,05; 0,09]	0,23 [0,22; 0,23]	0,16 [0,15; 0,16]
ГПП-1, нг/мл 30 мин	0,12 [0,10; 0,14]	0,63 [0,61; 0,65]	0,28 [0,28; 0,29]
ГПП-1, нг/мл 60 мин	0,09 [0,07; 0,11]	0,44 [0,42; 0,47]	0,18 [0,17; 0,19]
ГПП-1, нг/мл 120 мин	0,08 [0,06; 0,10]	0,24 [0,22; 0,26]	0,16 [0,15; 0,16]
АУС ГПП-1	11,17 [10,56; 11,83]	49,56 [48,03; 51,37]	23,33 [22,80; 23,76]

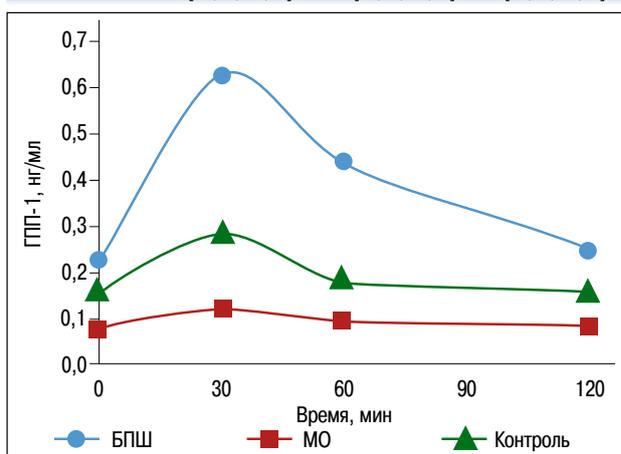


Рис. 3. Изменение уровней ГПП-1 в ходе ОГТТ в группах

АУС ГПП-1 была достоверно больше у оперированных пациентов ($p = 0,043$), также прослеживалась слабая корреляция между АУС ГПП-1 и АУС ИРИ ($r = 0,215$, $p = 0,025$). Не обнаружено существенной корреляции между АУС ГПП-1 и уровнем гликемии, однако стоит отметить, что суммарный ответ (АУС) ГПП-1 и ИРИ на пероральную углеводную нагрузку был более выражен у лиц с документированной гипогликемией.

Секреция ГИП

В трех группах в ходе проведения ОГТТ также исследовались уровни ГИП (табл. 5, рис. 4).

Базальные (0 мин) значения ГИП (3,9 нг/мл) в группе МО были достоверно выше по сравнению с оперированными лицами (2,3 нг/мл) и здоровыми добровольцами (2,9 нг/мл) ($p = 0,027$). У пациентов, перенесших БПШ, значения ГИП натощак были минимальными, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,082$).

Во всех группах отмечалось пиковое повышение (30 мин) уровня ГИП с последующим его снижением к 120-й минуте теста, при этом в группе МО значения ГИП во всех исследуемых точках превосходили соответствующие значения, полученные в двух других группах. При сравнении АУС ГИП также отмечалось увеличение этого параметра в группе страдающих морбидным ожирением ($p = 0,041$).

Секреция глюкагона

Также проведена оценка секреции глюкагона в ходе проведения теста с пероральной нагрузкой глюкозой в 3 группах (табл. 6, рис. 5).

Таблица 5

Показатели уровня ГИП в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
Показатель	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
ГИП, нг/мл 0 мин	3,9 [3,7; 4,1]	2,3 [2,1; 2,4]	2,9 [2,8; 3,0]
ГИП, нг/мл 30 мин	4,9 [4,6; 5,2]	3,2 [3,1; 3,3]	3,5 [3,3; 3,6]
ГИП, нг/мл 60 мин	4,6 [4,4; 4,8]	2,7 [2,6; 2,8]	3,2 [3,0; 3,3]
ГИП, нг/мл 120 мин	4,4 [4,0; 4,6]	2,3 [2,1; 2,4]	2,9 [2,8; 3,0]
AUC ГИП	548,6 [505,8; 571,1]	318,0 [304,5; 334,5]	374,1 [358,3; 393,4]

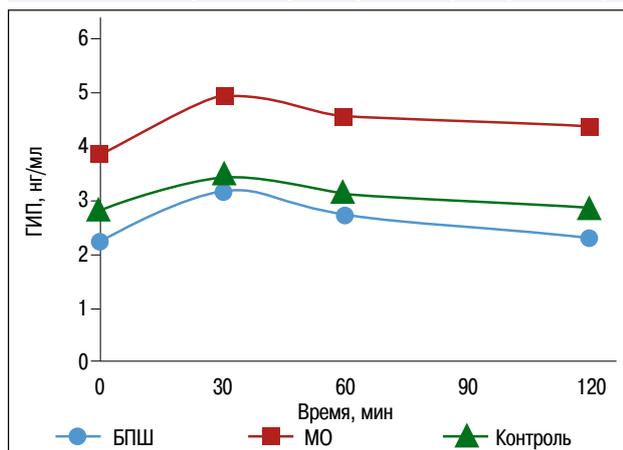


Рис. 4. Изменение уровней ГИП в ходе ОГТТ в группах

Таблица 6

Показатели уровня глюкогона в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)			
Показатель	1-я группа (МО)	2-я группа (БПШ)	3-я группа (контроль)
Глюкогон, нг/мл 0 мин	0,25 [0,24; 0,27]	0,18 [0,17; 0,19]	0,17 [0,16; 0,17]
Глюкогон, нг/мл 30 мин	0,23 [0,21; 0,25]	0,08 [0,08; 0,08]	0,05 [0,051; 0,06]
Глюкогон, нг/мл 60 мин	0,23 [0,22; 0,25]	0,12 [0,11; 0,12]	0,10 [0,10; 0,12]
Глюкогон, нг/мл 120 мин	0,23 [0,21; 0,25]	0,15 [0,14; 0,15]	0,12 [0,12; 0,13]
AUC глюкогона	28,05 [26,10; 30,01]	14,82 [14,34; 15,18]	12,49 [11,97; 13,09]

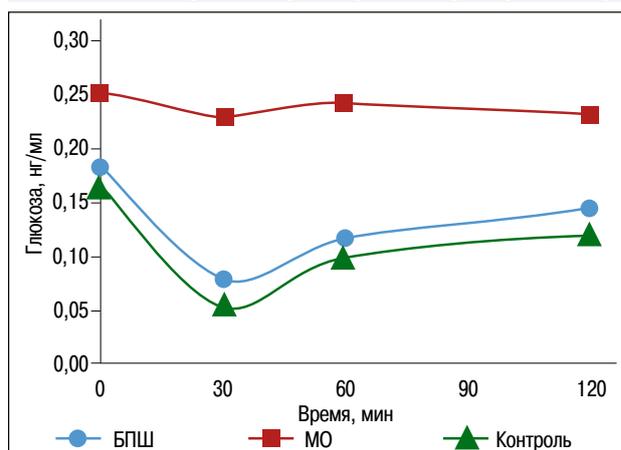


Рис. 5. Изменение уровней глюкогона в ходе ОГТТ в группах

Базальные показатели уровня глюкогона в хирургической и контрольных группах не различались (0,18 нг/мл и 0,17 нг/мл соответственно), в то время как лица с МО имели исходно более высокие его уровни (0,25 нг/мл) ($p=0,013$), при этом стоит отметить, что гиперглюкогонемия, а также повышение уровня ГИП и снижение секреции ГПП-1, были наиболее ярко выражены у лиц с НТГ и НГН.

В ходе проведения ОГТТ у пациентов, подвергшихся бариатрическому лечению, и контрольной группы отмечалось подавление уровня глюкогона на 30-й минуте после перорального приема глюкозы (0,08 и 0,05 нг/мл соответственно) с последующим постепенным увеличением его уровня к концу теста (0,15 и 0,12 нг/мл соответственно). В группе же лиц, страдающих МО, уровень глюкогона оставался практически неизменным в течение всего периода наблюдения ($p=0,076$). AUC глюкогона в группе МО была также достоверно больше ($p=0,003$).

Корреляционной взаимосвязи между уровнями глюкогона, ИРИ, ГИП или ИМТ в данном исследовании проследить не удалось.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования в группе пациентов, страдающих МО, была выявлена высокая частота нарушений углеводного обмена: НГН и НТГ у 68,2% больных. При этом следует отметить, что наличие СД в анамнезе являлось критерием исключения при формировании этой группы больных.

По данным когортных исследований, около 7,9–34,1% взрослых в общей популяции имеют нару-

шения метаболизма глюкозы [1, 8, 36], среди лиц с ожирением распространенность НТГ и/или НГН достигает 20–34% [5, 48], а при МО – 50% [6, 42, 48]. Так, исследование, проведенное в Норвегии, в которое были включены 1253 пациента с МО (ИМТ от 40 до 48, возраст от 34 до 50 лет), выявило наличие СД2 у 31% обследованных, а у 24% определялись пограничные нарушения углеводного обмена (8% – НГН и 16% – НТГ) [15].

Группа итальянских ученых [48], обследовав 938 пациентов с ИМТ от 30,0 до 84,2 кг/м² (средний возраст 40,2±13,4 лет), продемонстрировала значительно более высокую частоту изменений метаболизма глюкозы при ожирении. Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы в группы в зависимости от индекса массы тела: умеренное ожирение (ИМТ 30–39,9 кг/м²), морбидное ожирение (ИМТ 40–49,9 кг/м²) и супер-ожирение (ИМТ≥50 кг/м²). Распространенность нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентность прогрессивно увеличивались по мере увеличения ИМТ. Впервые выявленный СД2 был диагностирован у 6,5% больных с умеренным ожирением, у 15,5% пациентов из группы МО и у 20,5% лиц с супер-ожирением ($p<0,0001$). Аналогично увеличивалась распространенность НГН и/или НТГ: 34,3%, 41,2% и 50,0% соответственно ($p<0,0001$).

Высокая распространенность нарушений углеводного обмена при ожирении обусловлена инсулинорезистентностью и наличием секреторного дефекта инсулина, при этом, помимо генетических факторов и прямой липотоксичности, нарушение секреции инсулина при ожирении обусловлено изменением инкретинового ответа.

ГПП-1 и ГИП – основные инкретины, которые вносят наибольший вклад в стимуляцию постпрандиальной секреции инсулина. При ожирении определяется снижение уровня ГПП-1 [4, 28, 29, 45]. Кроме того, выявлено снижение концентрации ГПП-1 у лиц без ожирения с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Так, Rask и коллеги [32] в ходе обследования 35 мужчин с различной массой тела (от нормального ИМТ до ожирения) и различной чувствительностью к инсулину (измеренной клемп-методом) выявили корреляцию между уровнем ГПП-1 и инсулинорезистентностью ($r=0,47$, $p<0,01$). Множественная линейная регрессия показала, что резистентность к инсулину, но не ожирение, была независимым предиктором снижения ГПП-1.

Muscelli и соавт. [28] оценили секрецию ГПП-1 в ответ на внутривенное и пероральное введение глюкозы у 51 пациента с ИМТ от 20 до 61 кг/м² (у 17 из которых определялась НТГ, а 10 человек страдали СД2). В итоге концентрация ГПП-1 была снижена в большей степени у больных СД2 по сравнению с лицами с нормальным углеводным обменом или НТГ ($p\leq 0,05$). Аналогичные результаты были получены, когда испытуемые были стратифицированы в зависимости от ИМТ ($p\leq 0,05$). В целом, снижение секреции ГПП-1 было обратно пропорционально связано как с толерантностью к глюкозе, так и с ИМТ ($r=0,27-0,59$, $p\leq 0,05$).

Таким образом, ожирение и нарушение углеводного обмена независимо друг от друга негативно влияют на продукцию ГПП-1.

В нашем исследовании в группе МО также выявлено снижение уровней ГПП-1, как базальных, так и стимулированных пероральным приемом глюкозы, что, вероятно, объясняется не только выраженным ожирением (медиана ИМТ – 50,8), но и наличием у большинства больных нарушений углеводного обмена (50% пациентов данной группы имели НТГ и 18,2% – НГН).

По нашим данным, у больных МО (по сравнению с двумя другими группами) отмечено увеличение базального и постпрандиального уровня ГИП, что полностью согласуется с литературными источниками.

Так, T. Vilsbøll и соавт. [47] изучали продукцию инкретинов в ходе 2 нагрузочных пищевых тестов (260 ккал и 520 ккал) у пациентов с СД1 и СД2, больных ожирением с нормальной толерантностью к углеводам и в контрольной группе здоровых лиц с нормальной массой тела. В результате лица с ожирением имели более высокий базальный уровень ГИП и более высокий стимулированный уровень ГИП по сравнению с контрольной группой и больными СД. Сагг и соавт. [4] также отметили значительное повышение постпрандиальных уровней ГИП при ожирении.

Стоит отметить, что помимо формирования ИР и изменений инкретинового ответа при ожирении нарушается продукция глюкагона. Хорошо известно, что все формы СД характеризуются повышением уровня глюкагона, однако у лиц с ожирением и нормальной толерантностью к углеводам также определяется гиперглюкагонемия (преимущественно тошачковая), которая рассматривается как ранний предиктор нарушений углеводного обмена [11, 21].

Так, F. Knop и соавт. [21] при проведении перорального и внутривенного тестов с глюкозой у больных с различным ИМТ (от нормальной массы тела до ожирения) и различной толерантностью к углеводам (от нормы до СД2) выявили, что пациенты с нормальной массой тела без нарушений углеводного обмена имеют самый низкий уровень глюкагона. В то время как в группе пациентов с СД2 и у пациентов с ожирением и нормальной толерантностью к углеводам отмечалось повышение базального уровня глюкагона и более выраженный его подъем на фоне ОГТТ.

В нашем исследовании в группе больных МО также определялась гиперглюкагонемия натощак и не происходило снижения уровня глюкагона при пероральном приеме глюкозы.

Послеоперационные изменения в секреции ГПП-1 обусловлены анатомическими изменениями ЖКТ в результате бариатрических вмешательств. После проведения БПШ и ГШ отмечено раннее (начиная со 2 суток), значительное (до 20 раз) и стойкое (до 10 лет) увеличение секреции ГПП-1 [10, 22, 31, 33, 43, 46]. По нашим данным, у больных, перенесших БПШ, также зафиксированы более высокие базальные и постпрандиальные уровни ГПП-1.

В результате более быстрой доставки питательных веществ к L клеткам подвздошной кишки, дополнительной стимуляции энтероэндокринных клеток желчью, отводимой в дистальные отделы кишечника при ГШ и БПШ, отмечается повышение секреции ГПП-1, что, в свою очередь, потенцирует постпрандиальную секрецию инсулина, ингибирует секрецию глюкагона, замедляет желудочную моторику, обладает анорексигенным эффектом, способствуя тем самым улучшению гликемического статуса у лиц с СД2 и пограничными нарушениями углеводного обмена [10, 22].

Данные, касающиеся изменения секреции ГИП после бариатрических вмешательств, достаточно противоречивы. Так, по данным одних авторов, не было отмечено изменений в уровнях ГИП в течение 12 недель после ГШ [3, 16], другие исследователи продемонстрировали снижение концентрации ГИП в послеоперационном периоде [10, 19], а в ряде работ, наоборот, отмечено увеличение секреции ГИП после шунтирующих процедур [23, 24].

В нашем исследовании уровни ГИП в хирургической группе были сопоставимы с контрольной группой (т.е. значительно ниже, чем группе МО).

Изменение концентрации ГИП после шунтирующих вмешательств вполне закономерно и также объясняется выключением из пищеварения проксимальных отделов тонкого кишечника – места основного синтеза ГИП. Однако, в исследовании Rudnicki и соавт. [35], проведенном на крысах, было установлено, что наличие желчи является обязательным фактором, стимулирующим секрецию ГИП. Таким образом, отведение желчи в терминальные отделы тонкого кишечника при БПШ может рассматриваться как самостоятельный фактор снижения секреции ГИП в послеоперационном периоде.

Такое изменение продукции инкретинов, происходящее после шунтирующих вмешательств, меняет инсулиновый ответ – отмечается значительное увеличе-

ние постпрандиальной секреции ИРИ и появление выраженного раннего пика. Тем не менее, общая площадь под кривой ИРИ, как правило, остается неизменной (соответствует дооперационному уровню) или даже уменьшается [10, 43]. Так, в нашем исследовании определялась тощаковая гиперинсулинемия и слабый смещенный (к 60 минуте) пик секреции ИРИ в ответ на пероральное поступление глюкозы у больных МО и нормальные значения базальных показателей инсулина с мощным пиковым повышением (на 30-й мин) в группе БПШ.

Бариатрические вмешательства оказывают влияние и на секрецию глюкагона. Можно предполагать, что восстановление чувствительности α -клеток поджелудочной железы на фоне снижения массы тела, а также улучшение чувствительности к инсулину и изменение инкретинового ответа, приводящие к нормализации углеводного обмена, могут способствовать нивелированию гиперглюкагонемии [22, 41]. Именно такие результаты получены в нашем исследовании – в группе БПШ секреция глюкагона не отличалась от контрольной группы лиц с нормальной массой тела.

Стоит отметить, что восстановление чувствительности к инсулину в сочетании с гиперсекрецией ГПП-1 и ИРИ, наблюдаемые после шунтирующих вмешательств, в ряде случаев могут способствовать развитию постпрандиальных гипогликемических состояний [30, 39]. Так, Goldfine [13] продемонстрировал значительное повышение уровня ГПП-1 у пациентов, подвергшихся ГШ, по сравнению с контрольной группой больных с ожирением. При этом у больных с нейрогликопеническими симптомами, перенесшими ГШ, уровни ГПП-1, инсулина и С-пептида были значительно выше.

В нашем исследовании на 120-й минуте ОГТТ у 4 из 23 пациентов была выявлена гипогликемия (менее 2,8 ммоль/л), которая только в одном случае сопровождалась адренергическими симптомами, остальные гипогликемии протекали бессимптомно, при этом у всех пациентов с постпрандиальной гипогликемией отмечалась гиперсекреция ГПП-1 и ИРИ, а также снижение

уровня глюкагона. Бессимптомные гипогликемии у пациентов, перенесших ГШ, также были подтверждены и другими исследователями, при этом частота бессимптомных гипогликемий у этой категории больных варьирует от 12 до 33% [13, 37, 46].

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили, что при МО отмечается изменение инкретинового ответа (в первую очередь, снижение секреции ГПП-1) и повышение уровня глюкагона, что, вероятно, можно рассматривать как ранние предикторы нарушений углеводного обмена.

Улучшение показателей углеводного обмена вследствие шунтирующих бариатрических операций обусловлено не только снижением массы тела, но и изменением продукции инкретинов, что в ряде случаев может провоцировать развитие гипогликемических состояний.

На основании полученных данных можно заключить, что все пациенты, перенесшие бариатрические операции, нуждаются в пожизненном послеоперационном мониторинге не только с целью профилактики и лечения метаболических расстройств, связанных с синдромом мальабсорбции, но и для своевременной диагностики и коррекции возможных гипогликемий.

Выводы

- 1) Морбидное ожирение характеризуется высокой частотой нарушений углеводного обмена: среди пациентов, не имеющих СД2, НТГ и НГН выявлены в 68,2% случаев.
- 2) Нарушение регуляции углеводного обмена при МО характеризуется базальной гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, повышением уровня ГИП и снижением секреции ГПП-1.
- 3) У пациентов, перенесших БПШ, секреция ГПП-1 и ИРИ в ответ на пероральный прием глюкозы значительно повышена, что является причиной высокого риска постпрандиальных гипогликемий.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-00946 а).

Литература

1. Anjana R, Pradeepa R, Deepa M et al. Prevalence of diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance) in urban and rural India: Phase I results of the Indian Council of Medical Research–India DIABetes (ICMR–INDIAB) study. *Diabetologia*. 2011; 54(12): 3022–7.
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122(3): 248–56.
3. Campos G, Rabl C, Peeva S et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 15–23.
4. Carr R, Larsen M, Jelic K et al. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2): 872–8.
5. Cossou E, Hamo-Tchatchouang E, Banu I et al. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/orHbA_{1c} are measured in overweight or obese patients. *Diabetes Metab*. 2010; 36(4): 312–8.
6. Cowie C, Rust K, Ford E et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. Population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009; 32: 287–94.
7. Cummings D, Overduin J, Foster-Schubert K et al. Role of the bypassed proximal intestine in the antidiabetic effects of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2007; 3: 109–115.
8. *Diabetes atlas*. 4th edition. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2009. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed October 9, 2010.
9. Dixon J, O'Brien P, Playfair J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 316–23.
10. Falkén Y, Hellstrom P, Holst J et al. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2227–35.
11. Ferrannini E, Muscelli E, Natali A et al. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007; 50: 2342–7.
12. Freedman D, Ron E, Ballard-Barbash R et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30: 822–9.
13. Goldfine A, Mun E, Devine E et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4678–85.
14. Guh D, Zhang W, Bansback N et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009; 9: 88.
15. Hofso D, Jenssen T, Hager H et al. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. *Obes Surg*. 2010; 20(3): 302–7.

16. Isbell J, Tamboli R, Hansen E et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1438–42.
17. Jankovic D, Wolf P, Anderwald C et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effect of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg*. 2012; 22(1): 62–9.
18. Kanell W, D'Agostino R, Cobb J. Effect of weight on cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1996; 63(Suppl), 419S–22S.
19. Kashyap S, Daud S, Kelly K et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: 462–71.
20. Kim W, Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008; 60: 470–512.
21. Knop F, Aaboe K, Vilsboll T. et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(6): 500–10.
22. Korner J, Bessler M, Inabnet W. et al. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2007; 3: 597–601.
23. Laferrere B, Heshka S, Wang K. et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1709–16.
24. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J. et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2479–85.
25. Lenz M, Richter T, Muhlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(40): 641–8.
26. Manson J, Willett W, Stamfer M. et al. Body weight and mortality among women. *New England Journal of Medicine*. 1995; 333: 677–85.
27. Murphy K, Dhillo W, Bloom S. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocrine Reviews*. 2006; 27(7): 719–27.
28. Muscelli E, Mari A, Casolaro A. et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57: 1340–8.
29. Neary M, Batterham R. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 124: 44–56.
30. Patti M, McMahon G, Mun E. et al. Severe hypoglycaemia postgastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005; 48: 2236–40.
31. Promintzer-Schiffel M, Prager G, Anderwald C. et al. Effects of gastric bypass surgery on insulin resistance and insulin secretion in nondiabetic obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19: 1420–6.
32. Rask E, Olsson T, Soderberg S. et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. 2004; 53: 624–31.
33. Reed M, Pories W, Chapman W. et al. Roux-en-Y gastric bypass corrects hyperinsulinemia implications for the remission of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 2525–31.
34. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P. et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones is involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004; 240: 236–42.
35. Rudnicki M, Patel D, McFadden D. et al. Proximal jejunal and biliary effects on the enteroinsular axis. *Surgery*. 1990; 107: 455–60.
36. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28: 169–80.
37. Scavini M, Pontiroli A, Folli F. Asymptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric banding. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2822–3.
38. Schinner S, Kempf K, Overmann H et al. Association of impaired glucose metabolism in morbid obesity with hypo adiponectinaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116(Suppl 1): S64–9.
39. Service F, Thompson G, Service F et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005; 353: 249–54.
40. Shaper A, Wannamethee S, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *British Medical Journal*. 1997; 314: 1311–7.
41. Swarbrick M, Stanhope K, Austheim-Smith I et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia*. 2008; 51(10): 1901–11.
42. The DECODE study group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003; 26: 61–9.
43. Umeda L, Silva E, Carneiro G et al. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. 2011; 21: 896–901.
44. Vazquez G, Duval S, Jacobs D et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta analysis. *Epidemiol Rev*. 2007; 29: 115–28.
45. Verdich C, Toubro S, Buemann B et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety – effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25: 1206–14.
46. Vidal J, Nicolau J, Romero F et al. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on plasma glucagon-like peptide-1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 884–91.
47. Vilsboll T, Krarup T, Sonne J 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 2706–13.
48. Vinciguerra F, Baratta R, Farina M et al. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2013; 50(3): 443–9.
49. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva:WHO.

Дедов И.И.	академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Мельниченко Г.А.	член-корр. РАМН, директор института Клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: melnich@endocrincentr.ru
Трошина Е.А.	д.м.н., профессор, зав. отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: troshina@inbox.ru
Мазурина Н.В.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: natalyamazurina@mail.ru
Огнева Н.А.	аспирант отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: OgnevaNA@yandex.ru
Яшков Ю.И.	д.м.н., проф., врач-хирург, ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии» E-mail: ya@yashkov.ru
Ильин А.В.	заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: alexilin2005@yandex.ru