

# Состояние углеводного обмена и качество жизни пациентов после хирургического лечения инсулиномы

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Кривко А.А.\*, Кузнецов Н.С., Трошина Е.А.

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

**Цель.** Изучить качество жизни и состояние углеводного обмена у пациентов после хирургического лечения инсулиномы.

**Методы.** Обследовано 20 пациентов, 1 группа с длительностью катамнеза до 5 лет, 2 группа более 5 лет, группы сопоставимы. Изучались антропометрические параметры, показатели углеводного обмена, проводилось психологическое анкетирование пациентов с использованием опросника SF-36. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Тяжелые сочетанные послеоперационные осложнения чаще отмечались в первой группе (63,6% против 22,2%,  $p=0,07$ ), что было обусловлено большими объемами хирургического вмешательства. До хирургического лечения адренергическая симптоматика выявлялась в 90,9% случаев в 1-й группе, в 77,7% случаев – во 2-й, в то время как после лечения в 36,4% и 11,1% соответственно ( $p=0,039$  и  $0,026$ ). Нейрогликопеническая симптоматика до лечения выявлялась в 90,9% случаев в 1-й группе и у всех пациентов во 2-й, в то время как после лечения в 45,5% и 33,3% соответственно ( $p=0,045$  и  $0,036$ ). Углеводный обмен нормализовался у подавляющего большинства пациентов. У 2 больных (18,2%) из 1-й группы была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе. Улучшение углеводного обмена сопровождалось снижением массы тела пациентов обеих групп. Результаты психологического анкетирования были сопоставимы с данными, полученными при обследовании жителей РФ.

**Выводы.** Хирургическое лечение инсулиномы является высокоэффективным. Физический и психологический статус пациентов в большинстве случаев соответствует показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ. Отдаленные результаты лечения не зависят от длительности катамнеза. Основное влияние на состояние пациентов в будущем оказывают осложнения, развившиеся после проведения хирургического лечения.

*Ключевые слова:* инсулинома, отдаленные результаты хирургического лечения инсулиномы.

## Carbohydrate metabolism and quality of life in patients after surgical treatment of insulinoma

Dedov I.I., Melnichenko G.A., Krivko A.A.\*, Kuznetsov N.S., Troshina E.A.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

**Objectives.** To study the quality of life and status of carbohydrate metabolism in patients after surgical treatment of insulinoma.

**Methods:** The study involved 20 patients divided in two groups: the first group with a catamnesis duration of up to five years; the second group with a catamnesis duration of more than five years. We studied anthropometric parameters and carbohydrate metabolism as well as psychological questioning of patients using SF-36 questionnaire, the data was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Severe combined postoperative complications were more frequent in the first group (63.6% vs. 22.2%,  $p=0.07$ ), due to extent of the performed surgery. Adrenergic symptoms prior to the surgery were detected in 90.9% of cases in the first group and in 77.7% of cases in the second group. After treatment these numbers decreased to 36.4% and 11.1% respectively ( $p=0.039$  and  $0.026$ ). Neuroglycopenic symptoms before treatment were detected in 90.9% of cases in the first group and for all patients in the second, while after treatment persisted only in 45.5% and 33.3% of cases respectively ( $p=0.045$  and  $0.036$ ). Carbohydrate metabolism have normalized for the majority of patients. Two patients (18.2%) of the first group showed impaired glucose tolerance. Improved carbohydrate metabolism was associated with a decrease in body weight in both groups. Results of psychological questionnaires were comparable with the survey data obtained in general population in the Russian Federation.

**Conclusion.** Surgical treatment of insulinoma is highly effective. Physical and psychological status of patients in most cases corresponds with those typical for this age-sex group of the population of the Russian Federation. Long-term treatment results do not depend on duration of the catamnesis. Complications that developed from surgical treatment have the main influence on the health of patients.

*Keywords:* insulinoma, surgical treatment.

\*Автор для переписки/Correspondence author – alena\_krivko@mail.ru

DOI: 10.14341/ОМЕТ2014318-22

**И**нсулинома – нейроэндокринная опухоль, клинические проявления которой обусловлены неконтролируемой гиперпродукцией инсулина. Это заболевание встречается с частотой от 1 до 3 случаев на миллион населения в год [1, 2]. У больных с инсулиномами повышенная секреция инсулина обусловлена не только избыточным его синтезом опухолью, но и нарушением регуляции секреторной функции  $\beta$ -клеток, не прекращающих высвобождать инсулин даже при низкой концентрации глюкозы в крови [1–5]. В результате этого недостаточное снабжение головного мозга углеводами не обеспечивает его энергетические затраты и, как следствие, приводит к энцефалопатии. Эти факторы также являются причиной возбуждения симпатической нервной системы и увеличения содержания в крови катехоламинов [1–6]. В итоге, все симптомы, возникающие при инсулиноме, могут быть объединены в две группы. Первая группа, как результат нейрогликопении, включает в себя головную боль, двоение в глазах, расплывчатость зрительных контуров, дезориентацию, головокружение, поведенческие отклонения, спутанность сознания, амнезию и, редко, кому. Вторая группа, как результат расстройств вегетативной системы, включает в себя потливость, слабость, голод, тремор, тошноту, ощущение жара, страха и дрожи во всем теле [2, 3, 5, 7, 8]. Таким образом, наличие инсулиномы и ее осложнений крайне негативно влияет на качество жизни пациентов и может приводить к инвалидизации.

В настоящее время разработаны эффективные и безопасные методы раннего выявления, топической диагностики и хирургического лечения этого заболевания. Однако отдаленные результаты терапии продемонстрированы лишь в небольшом числе работ [9–14]. В связи с этим нами было предпринято исследование, посвященное изучению качества жизни и состояния углеводного обмена у пациентов после хирургического лечения инсулиномы.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с диагнозом «инсулинома», обследованные и прооперированные в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) в период с 1989 по 2010 год. В динамике было обследовано 20 пациентов, из них 11 с длительностью катамнеза от 1 года до 5 лет – 1 группа (1 мужчина, 10 женщин) и 9 с длительностью катамнеза более 5 лет – 2 группа (1 мужчина, 8 женщин). В процессе исследования летальных исходов не отмечалось. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Возраст пациента на момент операции	46 [44;54]	43 [34;48]	0,16
Возраст пациента на момент обследования	48 [47;56]	53 [46;55]	0,70
Длительность катамнеза	5 [4;11]	13 [10;15]	<b>0,009</b>
Катамнез после операции	3 [1;3]	8 [7;10]	<b>0,004</b>
Диаметр инсулиномы	1,5 [1,5;1,8]	1,2 [1,2;1,5]	0,13
Локализация в головке ПЖ	1 (9,1%)	3 (33,3%)	0,28
Локализация в теле ПЖ	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
Локализация в хвосте ПЖ	7 (63,6%)	2 (22,2%)	<b>0,07</b>

В первой группе преобладали инсулиномы с локализацией в хвосте поджелудочной железы, что определяло характер применяемого хирургического лечения (табл. 2). По гистологической структуре инсулиномы первой и второй групп не различались.

При исследовании катамнеза изучались антропометрические параметры (динамика массы тела, индекса массы тела (ИМТ)), показатели углеводного обмена (уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), С-пептида, гликированного гемоглобина). Проводилось психологическое анкетирование пациентов с использованием опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), опросника CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression), а также опросника госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. Ильин А.В.) и лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (зав. – д.м.н., профессор Гончаров Н.П.). Больные обследовались натощак в утренние часы (8.00–9.00 ч). Концентрации ИРИ (референсные значения 2,3–26,4 мкЕд/мл) и С-пептида (референсные значения 1,1–4,4 нг/мл) в крови определялись методом электрохемилюминесценции с использованием закрытой аналитической системы Hitachi Cobas-6000 (Roche).

Уровни глюкозы (референсные значения 3,1–6,1 ммоль/л) определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect plus с 4000 (Abbott) гексокиназным методом с помощью стандартных наборов Abbott.

Уровни гликированного гемоглобина (норма до 6%) определялись на анализаторе D-10 (BIO-RAD, США), методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось с использованием U-критерия Манна-Уитни, а зависимых – теста Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось путем анализа таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера, а зависимых – критерия МакНемара. Статистически значимыми считали

Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Энуклеация опухоли	3 (27,3%)	3 (33,3%)	1,0
Гемипанкреатэктомия с опухолью	1 (9,1%)	2 (22,2%)	0,85
Субтотальная резекция ПЖ с опухолью	0 (0%)	2 (22,2%)	0,15
Дистальная резекция хвоста ПЖ с опухолью	7 (63,6%)	2 (22,2%)	<b>0,07</b>
G1 (Grade1) низкая степень злокачественности	8 (72,7%)	8 (88,8%)	1,0
G2 (Grade2) – промежуточная степень злокачественности	3 (27,3%)	1 (11,1%)	0,59

Таблица 3

Осложнения, развившиеся в раннем послеоперационном периоде			
Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Без осложнений	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
Сахарный диабет	2 (18,2%)	0 (0%)	0,48
Панкреонекроз	4 (36,4%)	1 (11,1%)	0,32
Панкреатит	3 (27,3%)	4 (44,4%)	0,64
Абсцесс	2 (18,2%)	1 (11,1%)	1,0
Свищ	4 (36,4%)	2 (22,2%)	0,64
Сердечно-сосудистые осложнения	2 (18,2%)	1 (11,1%)	1,0
Нижнедолевая пневмония	0 (0%)	1 (11,1%)	0,45
Тяжелые сочетанные осложнения (панкреонекроз, свищи, абсцессы)	7 (63,6%)	2 (22,2%)	<b>0,07</b>

различия при  $p < 0,05$ . Результаты исследований представлены в виде медиан, интерквартильных отрезков и процентов.

### Результаты исследования и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде для пациентов обеих групп были характерны различные осложнения (табл. 3).

При анализе встречаемости отдельных осложнений не было выявлено статистически значимых различий между группами исследования, однако отмечалась тенденция к увеличению частоты тяжелых сочетанных осложнений (свищи, панкреонекрозы, абсцессы) в первой группе, что было обусловлено большими объемами хирургического вмешательства, проводимыми в этой группе пациентов (табл. 2).

При этом, отдаленное обследование пациентов обеих групп продемонстрировало хорошие результаты лечения. Так, до проведения терапии адренергическая симптоматика выявлялась в 90,9% случаев в первой группе пациентов и в 77,7% случаев – во второй, в то время как после лечения в 36,4% и 11,1% соответственно ( $p=0,039$  и  $0,026$ ). Нейрогликопеническая симптоматика также до лечения выявлялась в 90,9% случаев в первой группе и у всех пациентов во второй, в то время как после лечения в 45,5% и 33,3% соответственно ( $p=0,045$  и  $0,036$ ). Следует отметить, что на момент выписки из стационара у всех пациентов обеих групп присутствовали те или иные жалобы, связанные и не связанные с основным заболеванием и его осложнениями, а на момент исследования отдаленных результатов 54,5% пациентов первой группы и 66,6% второй не предъявляли никаких жалоб, при этом 45,5% пациентов первой группы и 66,6% второй считали себя полностью здоровыми. Тем не менее, у 45,5% пациентов первой группы и 66,6% второй сохранялась дисциркуляторная энцефалопатия (различия статистически не значимы,  $p=0,40$ ), также отмечались случаи постгипоксической энцефалопатии и психогении в первой группе – 9,1% и 18,2% соответственно.

Углеводный обмен, который в наибольшей степени страдает при инсулиноме, также улучшился у подавляющего большинства пациентов. Только у 2 больных (18,2%) из первой группы была выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (именно у этих пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось развитие вторичного сахарного диабета). В целом, для пациентов обеих групп были характерны позитивные

Таблица 4

Показатели углеводного обмена			
Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Вес до хирургического лечения	85 [82,3;89,0]	84 [70;86]	0,18
Вес после хирургического лечения	76 [66;86]	75 [70;78]	0,73
p	<b>0,016</b>	0,5	
ИМТ до хирургического лечения	32,0 [30,6;33,5]	29,6 [29,0;32,0]	0,30
ИМТ после хирургического лечения	26,0 [24,5;27,3]	26,6 [25,4;31,2]	0,47
p	<b>0,016</b>	0,5	
Уровень ИРИ до хирургического лечения	16,5 [9,6;31,6]	18,9 [12,0;31,2]	0,91
Уровень ИРИ после хирургического лечения	6,5 [4,4;10,6]	6,40 [3,99;9,41]	0,79
p	<b>0,045</b>	<b>0,008</b>	
Уровень глюкозы до хирургического лечения	1,7 [1,1;2,2]	2,0 [1,8;2,3]	0,21
Уровень глюкозы после хирургического лечения	5,0 [4,8;5,8]	5,00 [4,91;5,60]	0,85
p	<b>0,002</b>	<b>0,008</b>	
Уровень С-пептида до хирургического лечения	4,0 [1,8;5,0]	5,0 [4,1;5,8]	0,21
Уровень С-пептида после хирургического лечения	1,9 [1,4;2,1]	1,51 [1,45;2,00]	0,59
p	<b>0,045</b>	<b>0,045</b>	
Показатели гликированного гемоглобина на момент обследования	5,4 [5,3;5,6]	6,0 [5,7;6,4]	0,07

статистически значимые изменения уровней глюкозы, ИРИ, С-пептида вплоть до нормализации. Уровни гликированного гемоглобина также соответствовали нормальным значениям. Показатели углеводного обмена представлены в табл. 4.

Улучшение углеводного обмена сопровождалось снижением массы тела пациентов, которое было отмечено в обеих группах. Во второй группе это снижение не являлось статистически значимым, что было обусловлено образом жизни пациентов, однако у ряда больных из этой группы потеря жировой массы тела оказалась весьма существенной.

Таким образом, отдаленное обследование продемонстрировало значительное улучшение в соматическом статусе пациентов вне зависимости от длительности катамнеза.

Отдельный интерес вызывают результаты психологического анкетирования пациентов, представленные в табл. 5.

Показатели проведенного анкетирования статистически значимо не отличались в обеих группах. Так, оценка по опроснику HADS по шкалам тревоги и депрессии в обеих группах продемонстрировала наличие субклинической тревоги и отсутствие депрессии соответственно, в то время как оценка по шкале депрессии опросника CES-D все же свидетельствовала о наличии субклинической депрессии в обеих группах, при тенденции к ее большей выраженности в первой группе.

По результатам анкетирования опросником SF-36 (шкала ВР), у подавляющего большинства пациентов обеих групп боль не оказывала значительного влияния на способность заниматься повседневной деятельностью. Общее состояние своего здоровья (шкала GH) большинство пациентов оценивали как среднее, хотя в обеих группах присутствовали лица, оценивающие

DOI: 10.14341/OMET2014318-22

Таблица 5

Результаты психологического анкетирования пациентов			
Параметр	1 группа (n=11)	2 группа (n=9)	p
Опросник HADS, подшкала A – «тревога»	8 [6;9]	9 [8;10]	0,22
Опросник HADS, подшкала D – «депрессия»	5 [4;8]	4 [3;6]	0,10
Шкала депрессии опросника CES-D	22 [19;23]	18 [17;21]	0,09
Шкалы опросника SF-36:			
PF	70 [45;80]	80 [70;90]	0,08
RP	0 [0;50]	75 [25;100]	0,07
BP	62 [41;72]	62 [51;84]	0,52
GH	47 [40;70]	45 [30;62]	0,49
VT	50 [35;60]	60 [40;65]	0,42
SF	62 [62;75]	75 [50;75]	0,73
RE	33,3 [0,0;66,6]	33,33 [33,33;33,33]	0,82
MH	56 [44;64]	68 [60;68]	0,09
PHsum	41,659 [36,895;43,330]	45,658 [41,148;50,817]	0,24
MHsum	38,241 [29,201;42,000]	40,741 [38,241;46,543]	0,40

состояние своего здоровья и перспективы лечения как хорошие. Шкала жизненной активности (VT) показала, что большинство пациентов ощущали себя полными сил и энергии, хотя присутствовали люди с незначительным снижением жизненной активности. В обеих группах отмечается высокий уровень социальной активности (шкала SF) пациентов (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе), однако он сочетается с ухудшением эмоционального состояния, ограничивающим повседневную деятельность (шкала RE), выполнение работы или другой обычной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, а также снижение ее качества.

Наибольший интерес вызывают результаты, полученные при интерпретации следующих шкал: PF – оценивающей физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок; RP – показывающей роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности и отражающей степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности; и MH – характеризующей настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивающей общий показатель положительных эмоций. При отсутствии статистически значимых различий отмечалась тенденция к ухудшению показателей анкетирования этими шкалами в первой группе. Так, в первой группе присутствовало умеренное ограничение физической активности и повседневной деятельности пациентов, обусловленное состоянием здоровья, а также отмечалось умеренное снижение психоэмоционального состояния. Во второй группе физическое состояние не ограничивало выполнение физических нагрузок и не влияло на повседневную деятельность, при том, что у пациентов отсутствовали психические и тревожные переживания, сниженное настроение. При этом, показатели, оценивающие общий физический компонент здоровья (шкала PHsum) и общий психологический компонент здоровья (шкала MH sum), у пациентов первой группы

Таблица 6

Показатели анкетирования жителей РФ	
Шкалы опросника SF-36:	Значение
PF	47[41;55]
RP	48[37;61]
BP	47[42;55]
GH	47[41;53]
VT	47[41;57]
SF	47[42;52]
RE	49[36;60]
MH	48[41;57]

являлись низкими, в то время как у пациентов второй группы эти показатели являлись низко-нормальными.

Результаты проведенного анкетирования были сопоставимы с данными, полученными при обследовании жителей из пяти центров РФ [15] (табл. 6).

Результаты оценки общего состояния здоровья (шкала GH) и жизненной активности (шкала VT), характеризующие состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни, а также жизненную активность (т.е. оценку ощущения пациентом полноты сил и энергии), являлись сходными с полученными данными у жителей РФ соответствующей возрастной группы и полового состава. Шкала RE, характеризующая ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества), у обследованных пациентов продемонстрировала худшие результаты, нежели чем у жителей РФ в среднем. При этом, показатели, характеризующие физическое функционирование (шкала PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (шкала RP), интенсивность боли (шкала BP), социальное функционирование (шкала SF) и психическое здоровье (шкала MH), соответственно, были несколько лучше, чем у жителей РФ. Этот факт можно объяснить более пристальным отношением пациентов к своему здоровью, адаптацией к перенесенному в прошлом тяжелому заболеванию, а также более регулярными осмотрами медицинских специалистов.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность хирургического лечения инсулиномы, а также хорошие отдаленные результаты этого лечения. У пациентов отмечается стойкое устранение нейрогликопенической и адренергической симптоматики, регресс энцефалопатии, снижение массы тела, восстановление углеводного обмена вплоть до его полной нормализации в подавляющем большинстве случаев. Физический и психологический статус пациентов также в большинстве случаев соответствовал показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ [15]. При этом, отдаленные результаты лечения не зависели от длительности катамнеза. Основное влияние на состояние пациентов в будущем оказывали осложнения, развившиеся после проведения хирургического лечения инсулиномы. Именно большим чис-

лом осложнений объясняется тенденция к ухудшению показателей психологического анкетирования, а также развитие нарушения толерантности к глюкозе у пациентов первой группы.

Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследователей. Так как и в нашем исследовании, Сгипра S. и соавт. (2012 г.), при наблюдении 198 пациентов с удаленными инсулиномами в течение 5,5 лет летальных исходов не отмечали [12]. В исследовании Jarufe N.P. и соавт. (2005 г.), включавшем 44 пациента, у 14 из них (31,8%) отмечались послеоперационные осложнения, 1 пациент умер интраоперационно, а 5- и 10-летняя выживаемость составила 74,4% и 42,5% соответственно [14]. В исследовании Chen X. и соавт. (2002 г.), включавшем 74 пациента, было показано, что самыми частыми послеоперационными осложнениями являлись свищи ПЖ (27,3%) и панкреатиты (5,2%), а гипергликемия выявлялась у 97,3% пациентов [10]. При этом, Botella Carretero J.I., и соавт. (2002 г.) отмечают, что нарушенная толерантность к глюкозе, как правило, развивается у пациентов с послеоперационным вторичным сахарным диабетом [9], что согласуется с нашими данными. При этом, у большинства пациентов отмечается нормализация гликемии. Espana-Gomez M.N. и соавт. (2009 г.) в своей работе продемонстрировали, что у всех включенных в исследование 34 пациентов, прооперированных по поводу инсулиномы, как результат лечения была достигнута нормогликемия, которая сохранялась в течение от 4–8 лет [13]. Chung J.C. и соавт. (2006 г.)

в 10 летнем ретроспективном исследовании также показали, что несмотря на развитие послеоперационной гипергликемии, у пациентов после энуклеации инсулиномы углеводный обмен нормализуется, а при более травматичных операциях в ряде случаев отмечается развитие панкреатогенного сахарного диабета [11].

### Заключение

Таким образом, данные, полученные в результате проведенного нами исследования, продемонстрировали высокую эффективность хирургического лечения инсулиномы, а также хорошие отдаленные результаты этого лечения. У пациентов отмечается стойкое устранение нейрогликопенической и адренергической симптоматики, регрессирование энцефалопатии, снижение массы тела, восстановление углеводного обмена вплоть до его полной нормализации в подавляющем большинстве случаев. Физический и психологический статус пациентов также в большинстве случаев соответствовал показателям, характерным для данной половозрастной группы популяции РФ, и незначительно отличался у пациентов с разной длительностью катамнеза. Это свидетельствует об отсутствии негативного влияния перенесенного заболевания на качество жизни в целом, если не развивались тяжелые послеоперационные осложнения. Отдаленные результаты лечения также не зависели от длительности катамнеза. Основное влияние на состояние пациентов в будущем оказывали осложнения, развившиеся после проведения хирургического лечения опухоли.

### Литература

- de Herder WW, Niederle B, Scoazec J, Pauwels S, Kloppel G et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84(3):183-188. PMID: 17312378. doi: 10.1159/000098010.
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec J, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2007;84(3):183-188. PMID: 17312378. doi: 10.1159/000098010.
- Guettier JM, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5(2):217-227. doi: 10.1586/ee.09.83.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology* 2008;135(5):1469-1492. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010;153:235-252. PMID: 19957228. doi: 10.1007/978-1-4419-0857-5\_13.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39(6):735-752. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181eb168.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 2е изд. – Москва, 2009. – с. 432. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endocrinology*. 2nd edition. Moscow 2009]
- Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am* 2009;89(5):1105-1121. PMID: 19836487. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.009.
- Botella Carretero JI, Valero González MA, Lahera Vargas M, Aréchaga S, de Juan A, Varela Da Costa, (César) , et al. Diagnostic localization of insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia monitoring. *Med Clin (Barc)* 2002;118(6):201-204. PMID: 11864541.
- Chen X, Cai W, Yang W, Li H. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1(3):458-461. Available from: <http://www.hbpdint.com/EN/Y2002/V1/I3/458> PubMed PMID: 14607727.
- Chung JC, Choi SH, Jo SH, Heo JS, Choi DW, Kim YI. Localization and surgical treatment of the pancreatic insulinomas. *ANZ J Surg* 2006;76(12):1051-1055. PMID: 17199688. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03947.x.
- Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, Partelli S, Balzano G, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg* 2012;147(3):261-266. PMID: 22430908. doi: 10.1001/archsurg.2011.1843.
- España-Gómez MN, Velázquez-Fernández D, Bezaury P, Sierra M, Pantoja JP, Herrera MF. Pancreatic Insulinoma: A Surgical Experience. *World J Surg* 2009;33(9):1966-1970. PMID: 19629581. doi: 10.1007/s00268-009-0145-9.
- Jarufe NP, Goldham C, Orug T, Mayer AD, Mirza DF, Buckels JAC, et al. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. *Dig Surg* 2005;22(3):157-162. PMID: 16043962. doi: 10.1159/000087148.
- Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику sf-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №1. – С. 36-48. [Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku sf-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «Mirazh»). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2008; (1):36-48]

Дедов И.И.	академик, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Мельниченко Г.А.	академик, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Кривко А.А.	врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: alena_krivko@mail.ru
Кузнецов Н.С.	проф., д.м.н., заведующий отделом хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Трошина Е.А.	проф., д.м.н. заведующая отделением терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва