

# 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 extend 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 insulinomas 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](mailto: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 популяционной группы населения РФ, и незначительно отличался у пациентов с разной длительностью катмнеза. 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 катмнеза. 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