

## Продукция инкретинов и обмен глюкозы у больных патологическим ожирением в раннем и отдаленном периоде после билиопанкреатического шунтирования

И.И. ДЕДОВ<sup>1,2</sup>, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО<sup>1</sup>, Е.А. ТРОШИНА<sup>1</sup>, Е.В. ЕРШОВА<sup>1</sup>, Н.В. МАЗУРИНА<sup>1</sup>, Н.А. ОГНЕВА<sup>1</sup>, Ю.И. ЯШКОВ<sup>3</sup>, А.В. ИЛЬИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>3</sup>ЗАО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить показатели углеводного обмена и продукцию инкретинов у пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) по поводу патологического (морбидного) ожирения (ПО), в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** В проспективную часть исследования включили 22 пациента с индексом массы тела от 35,8 до 68,4 кг/м<sup>2</sup> и сахарным диабетом 2-го типа (СД-2). Всех пациентов обследовали до операции, через 3 нед и 3 мес после БПШ. В ретроспективной части обследованы 23 пациента, перенесшие БПШ по поводу ПО, послеоперационный период составил 4,7 (2,3; 7,2) года. Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца с нормальной массой тела. Во всех группах проведен пероральный тест на толерантность к глюкозе с 75 г глюкозы с исследованием уровней глюкозы, иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), глюкозозависимого инсулиноподнополипептида (ГИП) и глюкагона исходно и через 30, 60 и 120 мин.

**Результаты.** У пациентов с СД-2 улучшение состояния углеводного обмена наблюдалось уже через 3 нед после БПШ, через 3 мес отмечена нормализация уровня глюкозы в крови натощак — 5,6 ммоль/л (5,0; 6,0). За 3 мес произошло снижение уровня гликированного гемоглобина с 7,5 (6,6; 8,5) до 5,7 (5,3; 5,9) %. В раннем периоде после БПШ выявлено повышение базального и стимулированного уровня ГПП-1, ассоциированного с пиковой концентрацией ИРИ. В отдаленном периоде после БПШ, сохранялась повышенная секреция ИРИ и ГПП-1, что сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови после приема пищи у 4 из 23 пациентов.

**Заключение.** Ремиссия СД-2 в раннем периоде после БПШ не зависит от снижения массы тела. Значительное улучшение показателей углеводного обмена у больных ожирением и СД-2 в раннем послеоперационном периоде после БПШ ассоциировано с повышением уровня ГПП-1. Изменение инкретинового ответа является стойким эффектом хирургического вмешательства и сохраняется в отдаленном периоде после БПШ.

*Ключевые слова:* патологическое (морбидное) ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инкретины, глюкагоноподобный пептид 1-го типа, глюкозозависимый инсулиноподнополипептид, глюкагон, билиопанкреатическое шунтирование, гипогликемия.

## Incretin secretion and glucose metabolism in morbidly obese patients in the early and late periods after biliopancreatic diversion

I.I. DEDOV<sup>1,2</sup>, G.A. MELNICHENKO<sup>1</sup>, E.A. TROSHINA<sup>1</sup>, E.V. ERSHOVA<sup>1</sup>, N.V. MAZURINA<sup>1</sup>, N.A. OGNEVA<sup>1</sup>, Yu.I. YASHKOV<sup>3</sup>, A.V. ILYIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia

**Aim.** To estimate the parameters of glucose metabolism and to assess the secretion of incretins in patients after biliopancreatic diversion (BPD) for morbid obesity (MO) in the early and late postoperative periods.

**Subjects and methods.** The prospective part of the investigation included 22 patients with a body mass index of 35.8 to 68.4 kg/m<sup>2</sup> and type 2 diabetes mellitus (T2DM). All the patients were examined before, 3 weeks and 3 months after BPD. The retrospective part covered 23 patients who were examined after BPD for MO; the postoperative period was 4.7 [2.3; 7.2] years. A control group consisted of 22 healthy, normal weight volunteers. A 75-g oral glucose tolerance test was carried out in all the groups to study the levels of glucose, immunoreactive insulin (IRI), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon at 0, 30, 60, and 120 min.

**Results.** T2DM patients showed improvement in glucose metabolism just 3 weeks after BPD; following 3 months, they had normalized fasting blood glucose levels (5.6 [5.0; 6.0] mmol/l). During 3 months, glycated hemoglobin decreased from 7.5 [6.6; 8.5] to 5.7 [5.3; 5.9]%. In the early period following BPD, there was an increase in basal and postprandial GLP-1 levels associated with the peak IRI concentration. In the late period after BPD, the enhanced secretion of IRI and GLP-1 persisted, which was followed by a reduction in postprandial glucose levels in 4 of the 23 patients.

**Conclusion.** T2DM remission does not depend on weight loss in the early period after BPD. In this period, the significant improvement of glucose metabolic parameters in patients with obesity and T2DM is associated with elevated GLP-1 levels. The altered incretin response is a stable effect of BPD and remains in its late period.

*Keywords:* morbid obesity, type 2 diabetes mellitus, incretins, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, biliopancreatic diversion, hypoglycemia.

БЖ — бандажирование желудка  
 БО — бариатрические операции  
 БПШ — билиопанкреатическое шунтирование  
 ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид  
 ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1-го типа  
 ГШ — гастрощунтирование  
 ИР — инсулинорезистентность  
 ИРИ — иммунореактивный инсулин  
 МТ — масса тела

НТГ — нарушение толерантности к глюкозе  
 ОТ — округлость талии  
 ПО — патологическое (морбидное) ожирение  
 ПССП — пероральные сахароснижающие препараты  
 ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе  
 СД-2 — сахарный диабет 2-го типа  
 ТСЗ — тест со стандартным завтраком  
 АUC (area under a curve) — площадь под кривыми  
 HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин

При патологическом (морбидном) ожирении (ПО) сахарный диабет 2-го типа (СД-2) выявляется в 20–30% случаев, а частота пограничных нарушений углеводного обмена, таких как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенный уровень глюкозы крови натощак, достигает 25–50% [1–3].

В последние десятилетия отмечено, что бариатрические операции (БО), выполняемые при ПО, часто приводят к существенному улучшению показателей углеводного обмена. Улучшение или нормализация показателей углеводного обмена отмечаются у 80–100% больных, нередко уже спустя несколько суток после гастрощунтирования (ГШ) или билиопанкреатического шунтирования (БПШ), т.е. задолго до клинически значимого снижения массы тела (МТ) [4, 5]. Напротив, после рестриктивных вмешательств, таких как бандажирование желудка (БЖ), снижение уровня глюкозы крови является прямым следствием снижения МТ [6]. Метаанализ, включивший в общей сложности 135 тыс. пациентов, перенесших БО, продемонстрировал полную ремиссию СД-2 у 78,1% из них [7]. При этом после БПШ и ГШ наблюдалось более выраженное, чем у больных, перенесших БЖ, снижение уровня глюкозы крови. Это послужило поводом для изучения механизмов положительного влияния шунтирующих БО, в том числе БПШ, на обмен глюкозы, липидов и продукцию инкретинов у пациентов с ожирением и СД-2.

Как известно, в основе действия мальабсорбтивных и комбинированных БО лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, уменьшающее абсорбцию пищи. При БПШ из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка. Однако до сих пор до конца не изучены механизмы положительного влияния БО на параметры метаболического контроля. Предполагается, что выраженный метаболический эффект БПШ может быть обусловлен следующими факторами: [8].

— форсированным переходом в послеоперационном периоде на сверхнизкокалорийную диету;

— исключением двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой, что приводит к ингибированию диабетогенных веществ, так называемых антиинкретинов, высвобождающихся в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи и противодействующих продукции или действию инсулина;

— ускоренным поступлением пищи в дистальную часть тонкой кишки, что способствует быстрому высвобождению вещества, так называемого инкретина, обладающего антидиабетогенными свойствами;

— изменением взаимодействия кишечных пептидов, обладающих свойствами инкретинов и антиинкретинов (глюкагоноподобный пептид 1-го типа — ГПП-1, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид — ГИП, глюкагона);

— постепенным уменьшением висцеральной жировой массы;

— селективной мальабсорбцией жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатических ферментов. Это способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и соответственно уменьшению инсулинорезистентности (ИР), что является важнейшим фактором, способствующим улучшению течения СД-2.

Основным эффектом инкретинов — кишечных пептидов, вырабатываемых в ответ на прием пищи, является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина. «Инкретиновый эффект» снижен у пациентов с ожирением, НТГ и СД-2 и является одним из патофизиологических механизмов, приводящих к неадекватной секреции инсулина [4, 5, 8]. У здоровых людей почти 70% секреции инсулина после приема пищи обусловлено эффектом инкретинов, у больных СД-2 — лишь 40% [9–11].

По мнению большинства исследователей, при СД-2 наблюдается снижение секреции ГПП-1 на 20–30% при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия [11]. В отношении концентрации ГИП у больных СД-2 результаты исследований противоречивы: некоторые авторы не выявили различий по уровню ГИП по сравнению со здоровыми лицами [12], другие отмечали повышение секреции ГИП [13, 14], ряд авторов — ее снижение [15]. В то же время мнения об уменьшении инсулиноотропного эффекта ГИП при СД-2 придерживаются большинство исследователей. Однако, несмотря на все имеющиеся в настоящее время противоречия, большинство исследователей подтверждают клинически значимую роль инкретинов, особенно ГПП-1, в улучшении метаболического

*Контактная информация:*

*Огнева Наталья Анатольевна — врач-эндокринолог; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; тел.: +7(495)668-2073*

*Сведения об авторах:*

*Дедов Иван Иванович — акад. РАН, директор ФГБУ ЭНЦ*

*Мельниченко Галина Афанасьевна — чл.-корр. РАМН, дир. института Клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ*

*Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., проф., зав. отд.-нием терапии с группой ожирения*

*Ершова Екатерина Владимировна — н.с. отд.-ния терапии с группой ожирения*

*Мазурина Наталья Валентиновна — к.м.н., в.н.с. отд.-ния терапии с группой ожирения*

*Яшков Юрий Иванович — д.м.н., проф., врач-хирург*

*Ильин Александр Викторович — зав. лаб. клинической биохимии*

контроля у пациентов с ожирением и СД-2 после шунтирующих БО.

Поскольку в настоящее время окончательно не определен потенциал направленного на изменение продукции инкретинов действия шунтирующих БО, в частности БПШ, у пациентов с ожирением и СД-2, изучение механизмов, лежащих в основе их положительного влияния на обмен глюкозы и продукцию инкретинов на разных этапах реабилитации, представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования: оценить показатели углеводного обмена и продукцию инкретинов у пациентов, перенесших БПШ по поводу ПО, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

**Структура исследования.** Проведенное исследование состояло из 2 частей:

1. Проспективное исследование по изучению секреции гормонов инкретинового ряда и показателей углеводного обмена у больных ПО и СД-2 до хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

2. Ретроспективное исследование по оценке продукции инкретинов и особенностей углеводного обмена у пациентов, перенесших БПШ более 2 лет назад.

В проспективную часть исследования включили 22 пациентов — 13 (59%) женщин и 9 (41%) мужчин в возрасте от 21 года до 59 лет, в среднем 44 [38,0; 55,0] года с ИМТ от 35,8 до 68,4 кг/м<sup>2</sup> (50,1 [41,3; 53,8]) и СД-2: 7 (32%) больных на диетотерапии, 15 (68%) получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Продолжительность СД-2 до операции составила от впервые выявленного до 15 лет, в целом по группе 2 (0; 6,0) года. В качестве ПССП пациенты получали производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глиниды и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз. Все пациенты обследованы до операции, через 3 нед и 3 мес после БПШ.

Обследование пациентов проводили в ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ (дир. — акад. И.И. Дедов) на базе отделения терапии с группой ожирения (зав. — д.м.н. проф. Е.А. Трошина). Хирургическое вмешательство в объеме БПШ в модификации Hess-Margseau проведено в многопрофильной клинике ЦЭЛТ руководителем службы «Хирургия ожирения» д.м.н. Ю.И. Яшковым.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, проведение обследования и хирургического лечения. В исследование не включали пациентов с другими типами СД, находящихся на терапии инсулином или агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами ДПП-4; имеющих противопоказания к проведению хирургического лечения. Для исключения влияния принимаемых ПССП на уровень гормонов инкретинового ряда ПССП отменяли за 5 дней до лабораторного обследования. Контроль гликемии до операции и в день операции осуществляли (при необходимости) посредством инсулинотерапии, которую в послеоперационном периоде постепенно отменяли у всех пациентов.

В данной когорте пациентов определяли уровни глюкозы, инсулина (иммунореактивного инсулина — ИРИ), С-пептида,

суммарного ГПП-1, суммарного ГИП и панкреатического глюкагона натощак (0-я минута) и через 30, 60 и 120 мин после стандартного завтрака. Стандартный завтрак включал сбалансированную смесь для энтерального питания Nutrison Energy (Nutricia Advanced Medical Nutrition, Netherlands), объемом 250 мл (375 ккал, 16% белков, 35% жиров и 49% углеводов), которую пациенты выпивали через трубочку. Тест со стандартным завтраком (ТСЗ) выбран вместо перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы во избежание риска развития демпинг-синдрома после БПШ. Кроме того, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

В ретроспективной части исследования для оценки продукции инкретинов в отдаленном периоде после БПШ сформированы 2 группы пациентов — всего 45 человек (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет без СД в анамнезе). В 1-ю группу (БПШ) вошли 23 пациента, перенесшие БПШ по поводу ПО. Длительность периода с момента проведения операции варьировала от 2,3 до 7,2 года, медиана 4,7 года, ИМТ пациентов 1-й группы до операции соответствовал ПО — 50,8 [46,5; 60,8] кг/м<sup>2</sup>. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 22 здоровых добровольца с нормальной МТ. Пациенты обеих групп не различались по полу и возрасту (табл. 1).

В указанных группах в ходе проведения ПТТГ с 75 г глюкозы на 0, 30, 60 и 120-й минутах определяли уровни глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона в плазме крови.

Для оценки секреции гормонов инкретинового ряда после стандартного завтрака в первой части исследования и после приема 75 г глюкозы во второй части исследования выбраны данные временные отрезки, так как пик секреции ГПП-1 и ГИП приходится на 30–60-ю минуту после пищевой нагрузки [8, 11, 15]. В нашей работе определялись суммарные уровни гормонов инкретинового ряда, дающие представление о степени их секреции. Интактный уровень гормонов является маркером их активности в периферической циркуляции, но в связи с коротким периодом полураспада (1,5–2 мин у ГПП-1 и 5–7 мин у ГИП) и небольшого количества гормонов, достигающих системной циркуляции, определение активных фракций ГПП-1 и ГИП не представлялось целесообразным.

**Лабораторная диагностика.** Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак (после 12 ч голодания) и в ходе нагрузочных тестов в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировали при температуре 4 °С на скорости 3000 об/мин в течение 15–20 мин, затем пускали в работу (в клинично-диагностическую лабораторию ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ).

Уровень глюкозы в плазме определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе, HbA<sub>1c</sub> методом жидкостной хроматографии высокого разрешения на анализаторе Д-10 («BioRad»), ИРИ в плазме крови методом электрохемиллюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas 601 («Roche»).

В проспективной части исследования уровни суммарного ГПП-1, суммарного ГИП и панкреатического глюкагона определяли методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах BioVendor, USCN и BioVendor соответственно. В ретроспективной части работы уровни ГПП-1, ГИП и глюкагона определяли с использованием коммерческих наборов GLP-1 EIA, GIP («Total») EIA, Glucagon EIA («Peninsula Laboratories LLC», США).

**Таблица 1.** Основные характеристики пациентов, обследованных в отдаленном периоде после БПШ

Параметр	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
Число больных	23	22
Пол	М — 6, Ж — 17	М — 6, Ж — 16
Возраст, годы	44,0 (40,0; 51,0)	44,0 (42,0; 51,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,8 (27,5; 38,7)	22,3 (20,0; 23,5)
ОТ, см	106,0 (94,0; 122,0)	71,0 (68,0; 73,0)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2–9: данные представлены в виде медиан (25-й процентиль; 75-й процентиль). ОТ — окружность талии.

Диагностику нарушений углеводного обмена проводили в соответствии с критериями ВОЗ (1999—2006 гг.). Концентрацию глюкозы в плазме ниже 2,8 ммоль/л расценивали как гипогликемию. Оценку уровня ИР проводили с помощью математической модели с вычислением индекса НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{ИРИ} \cdot (\text{ед/л}) \cdot \text{ГПН} \cdot (\text{ммоль/л}) / 22,5$ . Значения  $\text{НОМА-IR} < 2,77$  расценивали как нормальную чувствительность к инсулину (отсутствие ИР).

Расчет площади под кривыми (area under a curve — AUC) концентрации глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона производили по методу трапеции:  $0,5 \cdot (y_1 + y_2) \cdot (x_2 - x_1) + 0,5 \cdot (y_2 + y_3) \cdot (x_3 - x_2) + 0,5 \cdot (y_3 + y_4) \cdot (x_4 - x_3)$ , где  $x$  — время ( $\cdot 1 - 4$  — на 0, 30, 60 и 120-й минутах ПТТГ соответственно),  $y$  — показатель, исследуемый в ходе ПТТГ ( $y_{1-4}$  — его значения на 0, 30, 60 и 120-й минутах соответственно).

**Статистический анализ.** Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 8.0 («StatSoft, Inc.», США). Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для оценки достоверности различий между группами использованы критерий Крускала—Уоллиса для непрерывных переменных, критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Сравнение зависимых групп осуществляли с помощью непараметрического теста Вилкоксона. Оценку взаимосвязи изучаемых признаков выполняли с использованием метода ранговой корреляции Спирмена ( $r$  — коэффициент корреляции). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, значения  $0,05 < p < 0,1$  оценивали как тенденцию к различию.

## Результаты

**Продукция инкретинов и обмен глюкозы в раннем периоде после БПШ.** Несмотря на незначительное уменьшение МТ и ОТ за первые 3 нед после БПШ, отмечено уменьшение уровня глюкозы в крови на 0, 30, 60 и 120-й минутах ТСЗ и соответственно  $\text{AUC}_{\text{глюкозы}}$ . По истечении 3 мес наблюдалось дальнейшее улучшение показателей углеводного обмена: нормализация в целом по группе уровня глюкозы в крови натощак до 5,2 (4,3; 6,0) ммоль/л ( $p=0,002$ ) и значительное ее снижение на 30, 60 и 120-й минутах ТСЗ и соответственно  $\text{AUC}_{\text{глюкозы}}$  (табл. 2). Пиковые уровни глюкозы крови как до операции, так и на ранних сроках после нее наблюдались на 60-й минуте ТСЗ.

Через 3 мес после БПШ значительно увеличилось число больных с оптимальным [16] уровнем гликемического контроля: число пациентов, достигших целевого уровня глюкозы в крови натощак, увеличилось с 7 (32%) до 18 (82%;  $p=0,002$ ); после приема пищи — с 5 (23%) до 18 (82%;  $p=0,0003$ ); целевого уровня  $\text{HbA}_{1c}$  — с 8 (36%) до 18 (82%;  $p=0,003$ ). По предложенным экспертами IDF [17] более строгим критериям оптимального метаболического контроля у пациентов с ожирением и СД-2 после БО выявлено, что целевых уровней  $\text{HbA}_{1c} \leq 6,0\%$  уже через 3 мес достигли 14 (64%) больных, а нормальный [16] уровень  $\text{HbA}_{1c} < 6\%$  12 (55%). Эти изменения позволили провести соответствующую коррекцию проводимой сахароснижающей терапии. Случаи развития гипогликемии натощак и после приема пищи у пациентов после операции отсутствовали.

При анализе взаимосвязей улучшения показателей углеводного обмена с изменением антропометрических параметров на ранних сроках после БПШ показано, что снижение  $\text{HbA}_{1c}$  и уровня глюкозы в крови натощак и после приема пищи не зависело от уменьшения МТ, ИМТ и ОТ.

На фоне снижения МТ/ИМТ и уменьшения ОТ через 3 нед после операции отмечено уменьшение ИР на 68% ( $p < 0,05$ ) и соответственно компенсаторной гиперинсулинемии, направленной на ее преодоление, на 0,30 и 60-й минутах ТСЗ. Кроме того, выявлена тенденция к уменьшению гиперинсулинемии на 120-й минуте ТСЗ и С-пептида на 0, 30, 60 и 120-й минутах ТСЗ. Через 3 мес на фоне продолжающегося снижения МТ и уменьшения ИМТ и ОТ отмечено дальнейшее снижение ИР на 85% и сопутствующей ей гиперинсулинемии на 0, 30, 60 и 120-й минутах ТСЗ (табл. 3). Эти изменения отражает кривая концентрации ИРИ, которая до операции имела более пологий характер и не возвращалась к исходным значениям, а через 3 мес после БПШ при выраженном уменьшении  $\text{AUC}_{\text{ИРИ}}$  имела более крутой характер (к 120-й минуте уровень ИРИ возвращался к исходному), что отражает уменьшение гиперинсулинемии. Пик концентрации ИРИ

**Таблица 2.** Динамика антропометрических параметров и показателей углеводного обмена

Параметр	Исходно	Через 3 нед	Через 3 мес
Масса тела, кг	139,0 (130,0; 185,0)	128,5 (119,3; 158,0) $p=0,002$	117,0 (105,3; 142,5) $p=0,002$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	50,1 (41,3; 53,8)	45,9 (38,0; 48,4) $p=0,002$	40,9 (33,6; 44,4) $p=0,002$
ОТ, см	133,5 (123,0; 151,0)	128,5 (121,0; 136,5) $p=0,018$	121,0 (114,0; 128,5) $p=0,012$
Глюкоза, ммоль/л:			
на 0-й минуте	8,7 (6,7; 13,7)	5,8 (5,2; 9,7) $p=0,003$	5,2 (4,3; 6,0) $p=0,002$
на 30-й минуте	13,8 (11,6; 19,0)	11,1 (7,8; 15,0) $p=0,01$	8,7 (6,8; 10,5) $p=0,008$
на 60-й минуте	17,2 (12,2; 23,4)	12,8 (8,0; 15,7) $p=0,004$	9,0 (6,7; 10,5) $p=0,002$
на 120-й минуте	14,0 (9,3; 20,0)	11,1 (6,8; 14,1) $p=0,007$	6,1 (5,7; 8,2) $p=0,008$
$\text{AUC}_{\text{глюкозы}}$ , ммоль/л·ч	21,9 (17,3; 26,4)	15,0 (10,9; 20,5) $p=0,005$	11,5 (9,2; 14,1) $p=0,003$
$\text{HbA}_{1c}$ , %	7,0 (6,6; 9,3)	—	5,9 (5,4; 6,2) $p=0,003$

*Примечание.*  $p$  — для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем.

Таблица 3. Динамика НОМА-IR, ИРИ, С-пептида и глюкагона

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

Примечание. \* —  $p$  для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ; # $p$  — для теста Вилкоксона при сравнении с результатами ТСЗ на 0-й минуте на соответствующем сроке наблюдения.

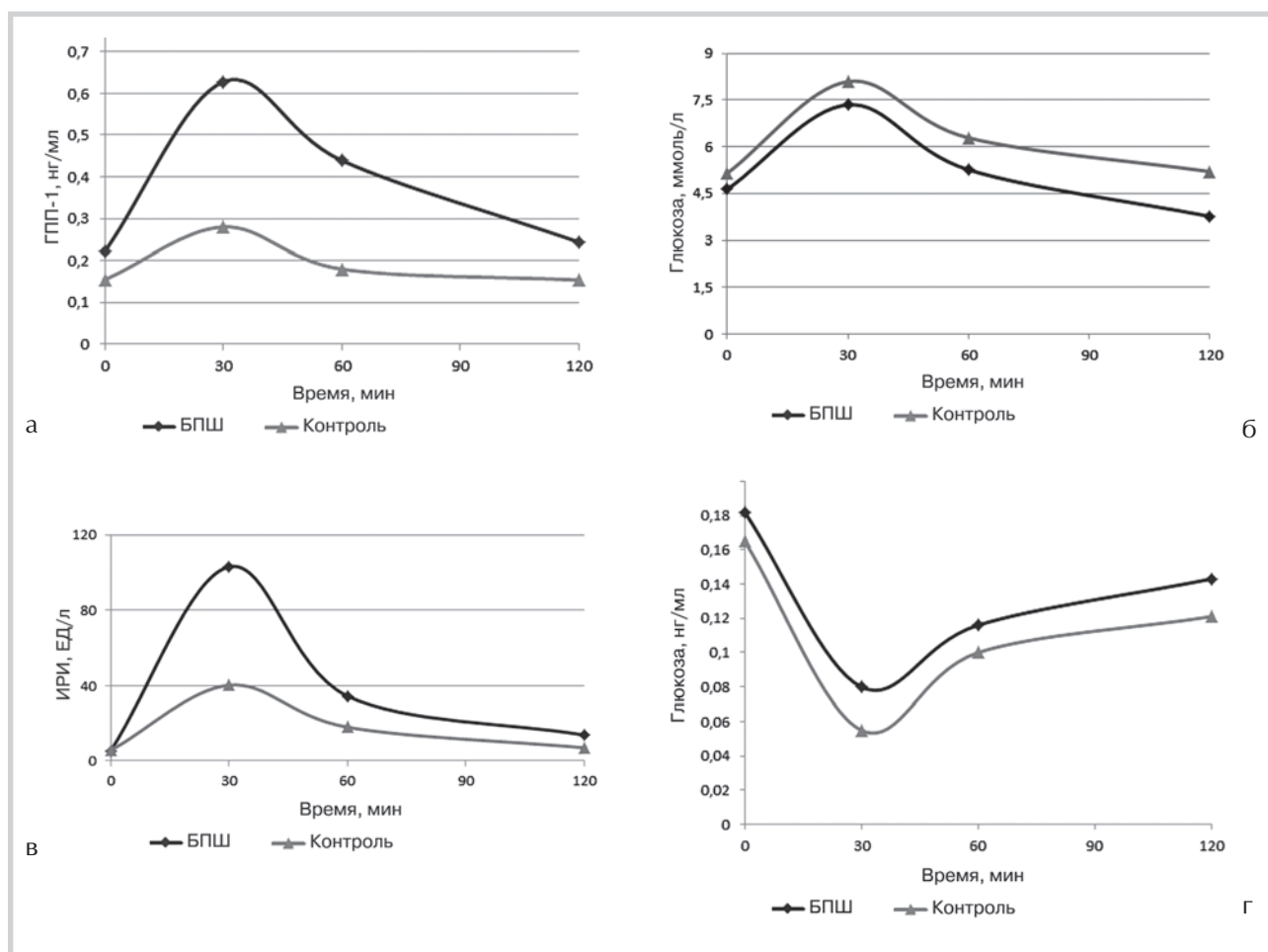
определялся на 60-й минуте ТСЗ на всех этапах лабораторного контроля и был значительно выше до БПШ, чем после нее.

На фоне стимулирующего ТСЗ до БПШ отмечалось парадоксальное повышение секреции глюкагона (см. табл. 3) с пиковым значением на 60-й минуте. После БПШ как через 3 нед, так и через 3 мес наметилась тенденция к снижению секреции глюкагона на фоне ТСЗ с минимальным его значением на 60-й минуте и соответственно к снижению AUC<sub>глюкагона</sub>\*

Гиперинсулинемия натощак исходно выявлена у 12 (55%) больных, высокий индекс НОМА-IR — у всех обследованных. Через 3 нед после операции гиперинсулинемия натощак отмечалась лишь у 2 (9%) больных ( $p=0,02$ ); кроме того, значительно снизился индекс НОМА-IR, но сохранялся все же повышенным у 20 (91%) больных ( $p=0,142$ ). Однако через 3 мес после БПШ (см. рисунок, а) гиперинсулинемия натощак не определялась ни у одного пациента ( $p=0,004$ ), при этом число больных с повышен-

ным индексом НОМА-IR уменьшилось до 4 (18%;  $p<0,0001$ ).

До операции наблюдалось незначительное увеличение уровня ГПП-1 на 30-й и 60-й минутах стимулирующего ТСЗ с пиковым значением 1,9 (1,3; 2,6) нг/мл на 30-й минуте (прирост концентрации ГПП-1 в плазме крови в 1,5 раза по сравнению с таковым на 0-й минуте; табл. 4, см. рисунок, а). Через 3 нед после БПШ отмечено большее увеличение уровня ГПП-1 на 30-й и 60-й минутах стимулирующего ТСЗ с пиковым значением 3 (1,2; 5,4) нг/мл на 30-й минуте (увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови в 3 раза по сравнению с таковой на 0-й минуте). Через 3 мес после операции выявлено еще большее увеличение уровня ГПП-1 на 30, 60 и 120-й минутах ТСЗ с пиковым значением 3,6 (3,2; 5,2) нг/мл на 30-й минуте (увеличение концентрации ГПП-1 в плазме крови в 2,4 раза по сравнению с таковой на 0-й минуте). Эти изменения концентрации преимущественно стимулированного (пост-прандиального) ГПП-1 относительно его базальной се-



Изменение уровней ГПП-1 (а), глюкозы (б), ИРИ (в) и глюкагона (г) в ходе ПТТГ в обследованных группах.

крекции сопровождалась увеличением  $AUC_{\text{ГПП-1}}$  в послеоперационном периоде в 1,8 раза.

Через 3 нед после БПШ выявлено повышение базального уровня ГПП-1 в 1,3 раза по сравнению с дооперационным, стимулированного на 30-й минуте — в 1,6 раза, на 60-й минуте — в 1,9 раза и на 120-й минуте — в 1,1 раза. Через 3 мес после операции наблюдалось увеличение базального уровня ГПП-1 в 1,5 раза по сравнению с его дооперационным уровнем, стимулированного на 30-й минуте — в 1,9 раза, на 60-й минуте — в 2,3 раза и на 120-й минуте — в 1,6 раза (см. табл. 4, см. рисунок, а). Таким образом, повышение секреции ГПП-1 после БПШ происходило преимущественно после приема пищи.

Через 3 нед после операции четко прослеживалась сильная положительная ассоциация  $AUC_{\text{ГПП-1}}$  с  $AUC_{\text{ИРИ}}$  ( $r=0,7$ ;  $p=0,01$ ) и  $AUC_{\text{ГПП-1}}$  с  $AUC_{\text{С-пептида}}$  ( $r=0,7$ ;  $p=0,005$ ), а также между концентрацией ГПП-1 и ИРИ на 120-й минуте ТСЗ ( $r=0,7$ ;  $p=0,02$ ). Через 3 мес после операции выявлена сильная положительная ассоциация уровня ГПП-1 с уровнем ИРИ в ходе стимулирующего ТСЗ на 60-й ( $r=0,7$ ;  $p=0,03$ ), на 120-й минуте ( $r=0,8$ ;  $p=0,02$ ), с С-пептидом на 120-й минуте ( $r=0,8$ ;  $p=0,01$ ). Эти результаты свидетельствуют о выраженном стимулирующем влиянии ГПП-1 на секрецию инсулина, которое у больных ожирением и СД-2 проявилось после БПШ. Сильная отрицательная ассоциация уровня  $HbA_{1c}$  с концен-

трацией ГПП-1 на 120-й минуте ТСЗ ( $r=-0,7$ ;  $p=0,04$ ) и с  $AUC_{\text{ГПП-1}}$  ( $r=-0,8$ ;  $p=0,02$ ) через 3 мес после БПШ может свидетельствовать о роли усиления секреции ГПП-1 в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с ожирением и СД-2 на ранних сроках после БПШ.

**Продукция инкретинов и обмен глюкозы в отдаленном периоде после БПШ. Показатели гликемии.** Базальные и стимулированные уровни глюкозы в ходе ПТТГ статистически значимо 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 ПТТГ 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. Уровни глюкозы представлены в табл. 5 и на рисунке, б.

Значение  $AUC_{\text{глюкозы}}$  минимальны у больных, подвергшихся хирургическому лечению, однако выявленные различия не достигли статистической значимости ( $p=0,651$ ).

**Секреция ИРИ.** В обследованных группах также оценивался уровень инсулина натощак и после пероральной нагрузки глюкозой (табл. 6, см. рисунок, в). Базальный уровень ИРИ (5,2 и 5,7 мЕд/мл соответственно) и значения индекса НОМА-IR (1,0 и 1,3 соответственно) достоверно не различались.

Таблица 4. Динамика ГПП-1 и ГИП в ходе ТСЗ

Параметр	Исходно	Через 3 нед	Через 3 мес
ГПП-1, нг/мл:			
на 0-й минуте	1,3 (0,8; 1,9)	1,0 (0,7; 2,4) * $p=0,07$	1,5 (1,1; 2,6) * $p=0,021$
30-й минуте	1,9 (1,3; 2,6) # $p=0,001$	3,0 (1,2; 5,4) * $p=0,012$ # $p=0,006$	3,6 (3,2; 5,2) * $p=0,005$ # $p=0,005$
60-й минуте	1,5 (0,8; 2,1) # $p=0,035$	2,9 (2,0; 5,2) * $p=0,002$ # $p=0,004$	3,4 (2,4; 5,7) * $p=0,007$ # $p=0,013$
120-й минуте	1,4 (0,7; 1,9) # $p=0,326$	1,6 (1,3; 2,6) * $p=0,008$ # $p=0,061$	2,2 (1,7; 2,8) * $p=0,011$ # $p=0,028$
AUC <sub>ГПП-1</sub> , нг/мл·ч	2,4 (1,9; 3,4)	4,3 (2,6; 5,4) * $p=0,003$	4,3 (4,0; 5,1) * $p=0,012$
ГИП, пг/мл:			
на 0-й минуте	34,9 (12,4; 44,5)	41,6 (31,8; 58,6) * $p=0,69$	69,0 (52,6; 80,3) * $p=0,047$
на 30-й минуте	19,8 (9,2; 50,0) # $p=0,94$	48,2 (33,6; 68,2) * $p=0,35$ # $p=0,86$	61,4 (37,1; 85,8) * $p=0,06$ # $p=0,39$
на 60-й минуте	35,1 (14,9; 52,6) # $p=0,35$	41,5 (35,1; 62,2) * $p=0,75$ # $p=0,35$	72,4 (44,6; 96,5) * $p=0,06$ # $p=0,8$
на 120-й минуте	35,8 (16,4; 63,0) # $p=0,15$	41,5 (30,0; 61,8) * $p=0,48$ # $p=0,81$	68,1 (43,7; 98,4) * $p=0,4$ # $p=0,68$
AUC <sub>ГИП</sub> , пг/мл·ч	58,5 (22,8; 71,7)	66,6 (53,8; 86,1) * $p=0,13$	98,5 (75,6; 135,0) * $p=0,05$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  для теста Вилкоксона при сравнении с дооперационным уровнем на соответствующей минуте ТСЗ; # —  $p < 0,05$  для теста Вилкоксона при сравнении с ТСЗ на 0-й минуте на соответствующем сроке наблюдения.

Таблица 5. Уровни глюкозы в обследованных группах

Показатель	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
Глюкоза, ммоль/л:		
на 0-й минуте	4,8 (4,4; 5,0)	5,1 (4,9; 5,4)
на 30-й минуте	7,4 (6,7; 8,0)	8,0 (7,6; 8,4)
на 60-й минуте	5,2 (4,7; 5,9)	6,0 (5,8; 6,5)
на 120-й минуте	3,9 (3,0; 4,3)	5,2 (4,8; 6,6)
AUC <sub>глюкозы</sub>	647,1 (576,0; 690,0)	744,0 (726,0; 780,0)

В обеих группах пик концентрации ИРИ определялся на 30-й минуте ПТТГ и был значительно выше в группе оперированных больных (98,1 и 39,0 ед/л соответственно;  $p=0,026$ ). Кроме того, отмечалось значительное снижение ИРИ к 120-й минуте.

Сравнение AUC<sub>ИРИ</sub> также продемонстрировало различие между группами ( $p < 0,001$ ), при этом AUC<sub>ИРИ</sub> в группе БПШ оказалась достоверно больше ( $p=0,008$ ).

**Секреция ГПП-1.** Оценка секреции ГПП-1 в ходе ПТТГ выявила различия в обследованных группах (табл. 7).

Базальные (0,23 и 0,16 нг/мл соответственно) и стимулированные (на 30-й минуте) (0,63 и 0,28 нг/мл соответственно) уровни ГПП-1 достоверно выше у пациентов, перенесших БПШ, чем у здоровых добровольцев ( $p=0,037$  и  $p=0,022$  на 0-й и 30-й минутах соответственно); кроме того, у оперированных больных пик секреции ГПП совпал с пиком секреции ИРИ на 30-й минуте ПТТГ ( $r=0,653$ ;  $p=0,013$ ).

AUC<sub>ГПП-1</sub> достоверно больше у оперированных пациентов ( $p=0,043$ ); кроме того, прослеживалась слабая корреляция между AUC<sub>ГПП-1</sub> и AUC<sub>ИРИ</sub> ( $r=0,215$ ;  $p=0,025$ ). Не обнаружено существенной корреляции между AUC<sub>ГПП-1</sub> и уровнем глюкозы в крови, однако стоит отметить, что суммарный ответ (AUC) ГПП-1 и ИРИ на пероральную углеводную нагрузку более выражен у лиц с гипогликемией.

**Секреция ГИП.** В ходе проведения ПТТГ исследовались уровни ГИП (табл. 8). Базальные (0-я минута) уровни ГИП в группе оперированных лиц (2,3 нг/мл) были ниже, чем в группе здоровых добровольцев (2,9 нг/мл), однако эти различия не достигали статистической значимости ( $p=0,082$ ). В обеих группах отмечалось пиковое повышение (на 30-й минуте) уровня ГИП с последующим их снижением к 120-й минуте теста.

**Секреция глюкагона.** Базальные уровни глюкагона в хирургической и контрольных группах не различались (0,18 и 0,17 нг/мл соответственно) (табл. 9, см. рисунок, г).

Таблица 6. Уровни ИРИ в обследованных группах

Показатель	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
ИРИ, ед/л:		
на 0-й минуте	5,2 (3,9; 6,0)	5,7 (4,3; 6,0)
на 30-й минуте	98,1(87,0; 111,0)	39,0 (35,0; 47,0)
на 60-й минуте	34,0 (27,0; 42,1)	17,5 (15,0; 21,0)
на 120-й минуте	12,0 (9,0; 19,0)	7,0 (6,0; 9,0)
AUC <sub>ИРИ</sub>	4894,5 (4381,5; 5863,5)	2298,7 (1987,5; 2565,0)
НОМА-IR	1,0 (0,8; 1,1)	1,3 (1,0; 1,5)

Таблица 7. Уровни ГПП-1 в обследованных группах

Показатель	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
ГПП-1, нг/мл:		
на 0-й минуте	0,23 (0,22; 0,23)	0,16 (0,15; 0,16)
на 30-й минуте	0,63 (0,61; 0,65)	0,28 (0,28; 0,29)
на 60-й минуте	0,44 (0,42; 0,47)	0,18 (0,17; 0,19)
на 120-й минуте	0,24 (0,22; 0,26)	0,16 (0,15; 0,16)
AUC <sub>ГПП-1</sub>	49,56 (48,03; 51,37)	23,33 (22,80; 23,76)

Таблица 8. Уровни ГИП в обследованных группах

Показатель	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
ГИП, нг/мл:		
на 0-й минуте	2,3 (2,1; 2,4)	2,9 (2,8; 3,0)
на 30-й минуте	3,2 (3,1; 3,3)	3,5 (3,3; 3,6)
на 60-й минуте	2,7 (2,6; 2,8)	3,2 (3,0; 3,3)
на 120-й минуте	2,3 (2,1; 2,4)	2,9 (2,8; 3,0)
AUC <sub>ГИП</sub>	318,0 (304,5; 334,5)	374,1 (358,3; 393,4)

Таблица 9. Уровни глюкогона в обследованных группах

Показатель	1-я группа (БПШ)	2-я группа (контроль)
Глюкогон, нг/мл:		
на 0-й минуте	0,18 (0,17; 0,19)	0,17 (0,16; 0,17)
на 30-й минуте	0,08 (0,08; 0,08)	0,05 (0,051; 0,06)
на 60-й минуте	0,12 (0,11; 0,12)	0,10 (0,10; 0,12)
на 120-й минуте	0,15 (0,14; 0,15)	0,12 (0,12; 0,13)
AUC <sub>глюкогона</sub>	14,82 (14,34; 15,18)	12,49 (11,97; 13,09)

В ходе проведения ПТТГ у пациентов, подвергшихся бариатрическому лечению, и контрольной группы отмечалось подавление уровня глюкогона на 30-й минуте после приема глюкозы (0,08 и 0,05 нг/мл соответственно) с последующим постепенным увеличением его к концу теста (0,15 и 0,12 нг/мл соответственно).

Корреляции между уровнями глюкогона, ИРИ, ГИП и ИМТ в ретроспективной части исследования проследить не удалось.

## Обсуждение

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

Результаты нашей работы продемонстрировали влияние декомпенсации углеводного обмена у больных СД-2 на снижение секреторной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на фоне стимулирующего теста с пищевой нагрузкой. Повышение уровня стимулированного С-пептида после операции свидетельствует об улучшении чувствительности  $\beta$ -клеток к стимулирующему влиянию глюкозы.

Нами отмечено значительное уменьшение ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, необходимой для ее преодоления, у больных ожирением и СД-2 через 3 мес после операции. Отсутствие корреляции между снижением ИР/ИМТ и ИР в раннем послеоперационном периоде может свидетельствовать о значительном вкладе выраженного ограничения калорийности питания в улучшение чувствительности к инсулину.

Наши результаты показали значительное повышение секреции ГПП-1, преимущественно после приема пищи, уже на ранних сроках послеоперационного наблюдения, а



также его выраженный инсулинотропный эффект и благоприятное воздействие на компенсацию углеводного обмена. Кроме того, тенденция к повышению секреции ГИП и уменьшению секреции глюкагона в ранние сроки после БПШ позволяет предположить вклад этих изменений наряду с повышением секреции ГПП-1 в улучшение гликемического контроля еще до существенного снижения МТ.

Послеоперационные изменения в секреции ГПП-1 обусловлены анатомическими изменениями желудочно-кишечного тракта в результате БО. После шунтирующих БО (БПШ, ГШ) отмечено раннее (начиная со 2-х суток), значительное (до 20 раз) и стойкое (до 10 лет) увеличение секреции ГПП-1 [16–21]. По нашим данным, у больных, перенесших БПШ, в отдаленном периоде также зафиксированы более высокие базальные и постпрандиальные уровни ГПП-1.

БО оказывают влияние и на секрецию глюкагона [20, 22]. Можно предполагать, что восстановление чувствительности  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы на фоне снижения МТ, а также улучшение чувствительности к инсулину и изменение инкретинового ответа, приводящие к нормализации углеводного обмена, могут способствовать нивелированию гиперглюкагонемии. Именно такие результаты получены в нашем исследовании — в отдаленном периоде после БПШ секреция глюкагона не отличалась от таковой контрольной группы лиц с нормальной МТ.

Выявленная тенденция к снижению секреции глюкагона в течение 3 мес после хирургического вмешательства также совпадает с результатами других авторов [19], хотя есть работы, демонстрирующие противоположный результат [23].

Данные, касающиеся изменения секреции ГИП после БО, достаточно противоречивы. Так, по данным одних авторов, не отмечено изменений в уровнях ГИП после шунтирующих операций [23], другие исследователи продемонстрировали снижение концентрации ГИП в послеоперационном периоде [15], а в ряде работ, наоборот, отмечено увеличение секреции ГИП после шунтирующих процедур [5].

Полученные нами данные о более низких уровнях ГИП у пациентов с ожирением и СД-2 до операции и о повышении его уровня после шунтирующей БО совпадают с результатами других авторов [5], несмотря на то что шунтирующие операции предполагают выключение из пищеварения проксимального отдела тонкой кишки, где преимущественно синтезируется ГИП. В отдаленном периоде после БПШ уровни ГИП в хирургической группе сопоставимы с таковыми в контрольной группе.

Следует отметить, что восстановление чувствительности к инсулину в сочетании с гиперсекрецией ГПП-1 и

ИРИ, наблюдаемые после шунтирующих вмешательств, в ряде случаев могут способствовать развитию гипогликемических состояний после приема пищи [24, 25]. Так, А. Goldfine и соавт. [26] продемонстрировали 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 значительно выше.

В нашем исследовании на 120-й минуте ПТТГ у 4 из 23 пациентов выявлена гипогликемия (менее 2,8 ммоль/л), которая только в одном случае сопровождалась адренергическими симптомами, у остальных протекали бессимптомно, при этом у всех пациентов с постпрандиальной гипогликемией отмечались гиперсекреция ГПП-1 и ИРИ, а также снижение уровня глюкагона. Бессимптомные гипогликемии у пациентов, перенесших ГШ, также подтверждены и другими исследователями [27–30], при этом частота развития бессимптомных гипогликемий у больных этой категории варьирует от 12 до 33%.

Тем не менее, несмотря на многочисленные публикации, физиология инкретиновой системы в настоящее время изучена не до конца. Многие вопросы остаются спорными и противоречивыми. Наиболее актуальным является изучение различных прогностических факторов относительно достижения удовлетворительного гликемического контроля.

## Заключение

СД-2 типа при ПО характеризуется базальной гиперинсулинемией, гиперглюкагонемией, повышением уровня ГИП и снижением секреции ГПП-1. Ремиссия СД-2 в раннем периоде после БПШ не зависит от снижения МТ или отмечается на фоне незначительного снижения МТ.

Значительное улучшение показателей углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде ассоциировано с повышением уровня ГПП-1 и указывает на положительное воздействие ГПП-1 на состояние углеводного обмена у больных ожирением и СД-2 после БПШ. Изменение инкретинового ответа является стойким эффектом хирургического вмешательства и сохраняется в отдаленном периоде после БПШ. Значительно повышенная секреция ГПП-1 и ИРИ в ответ на прием глюкозы после БПШ является причиной риска развития эпизодов гипогликемии после приема пищи.

**Работа выполнена в рамках Государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова.**

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- 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):62-69.  
doi:10.1007/s11695-011-0545-4
- Schinner S, Kempf K, Overmann H et al. Association of impaired glucose metabolism in morbid obesity with hypoadiponectinaemia. *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2008;116(Suppl 1):S64-69.  
doi:10.1055/s-2008-1081490

3. 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): 443-449.  
doi:10.1007/s00592-013-0460-3
4. 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.  
doi:10.1016/j.soard.2007.02.003
5. 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;240:236-242.  
doi:10.1097/01.sla.0000133117.12646.48
6. 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;299:316-323.  
doi:10.1001/jama.299.3.316
7. 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):248-256.  
doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.041
8. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. *Ожирение и метаболизм.* 2011;3:65-68.  
doi:10.14341/2071-8713-4831
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа.* М.: Дипак; 2010.
10. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. *Ожирение и метаболизм.* 2012;2:3-10.  
doi:10.14341/omet201223-10
11. Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131-2157.  
doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
12. Fukase N, Manaka H, Sugiyama K et al. Response of truncated glucagon-like peptide-1 and gastric inhibitory polypeptide to glucose ingestion in non-insulin dependent diabetes mellitus. Effect of sulfonylurea therapy. *Acta Diabetologia.* 1995;32:165-169.  
doi:10.1007/bf00838486
13. Jones I, Owens D, Luzio S et al. The glucose dependent insulinotropic polypeptide response to oral glucose and mixed meals is increased in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1989;32(9):668-677.  
doi:10.1007/bf00274255
14. Шестакова Е.А. *Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов, у лиц с различными нарушениями углеводного обмена:* Дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ ЭНЦ; 2014.
15. Faerch K, Vaag A, Holst J et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008;51:853-861.  
doi:10.1007/s00125-008-0951-x
16. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-е издание.* Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.; 2015.
17. IDF taskforce on the epidemiology and prevention, 2011.
18. Falkén Y, Hellström P, Holst J and Näslund E. 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(7):2227-2235.  
doi:10.1210/jc.2010-2876
19. 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.  
doi:10.1016/j.soard.2007.08.004
20. Promintzer-Schifferl 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;19:1420-1426.  
doi:10.1038/oby.2011.92
21. 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;96:2525-2531.  
doi:10.1210/jc.2011-0165
22. Umeda L, Silva E, Carneiro G et al. Early improvement in glycaemic 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.  
doi:10.1007/s11695-011-0412-3
23. 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;93:2479-2485.  
doi:10.1210/jc.2007-2851
24. Patti M, McMahon G, Mun E et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia.* 2005;48:2236-2240.  
doi:10.1007/s00125-005-1933-x
25. Service FJ, Thompson G, Service F et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:249-254.  
doi:10.1056/nejmoa043690
26. 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;92:4678-4685.  
doi:10.1210/jc.2007-0918
27. 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;94:884-891.  
doi:10.1210/jc.2008-1620
28. Swarbrick M, Stanhope K, Austrheim-Smith I et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia.* 2008;51(10):1901-1911.  
doi:10.1007/s00125-008-1118-5
29. Scavini M, Pontiroli A, Folli F. Asymptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric banding. *N Engl J Med.* 2005;353:2822-2823.  
doi:10.1056/nejmc052356
30. Мазурина Н.В., Огнева Н.А., Яшков Ю.И., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Развитие гипогликемических состояний после билиопанкреатического шунтирования по поводу морбидного ожирения: клинический случай. *Ожирение и метаболизм.* 2013;3:44-49.  
doi:10.14341/2071-8713-3864

Поступила 23.05.2016