

# Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций

<sup>1</sup>Дедов И.И., <sup>2</sup>Яшков Ю.И., <sup>1</sup>Ершова Е.В.\*

<sup>1</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ, Москва  
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва  
(директор – академик РАЕН А.С. Бронштейн)

**Резюме.** Большинство исследователей подтверждают значимую роль инкретинов, особенно глюкагон-подобного пептида-1, в улучшении метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) после бариатрических операций, в основном шунтирующих. О положительном влиянии бариатрических операций на течение СД2 известно из многочисленных публикаций, посвященных результатам хирургического лечения морбидного ожирения. *Ключевые слова:* морбидное ожирение, сахарный диабет 2 типа, бариатрические операции, инкретины.

**Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric operations**  
Dedov I.I., Yashkov Yu.I., Ershova E.V.\*

**Resume.** Most researchers support the important role of incretins, particularly glucagon-like peptide-1 in improving metabolic control in patients with type 2 diabetes after bariatric operations, mostly involving shunting. A positive effect of bariatric surgery for type 2 diabetes is known from numerous publications on the results of surgical treatment of morbid obesity and in this review we try to analyze the mechanisms of this effect. *Keywords:* morbid obesity, type 2 diabetes, bariatric surgery, incretins.

\*Автор для переписки/Correspondence author – Yu99pol06@rambler.ru

Первые публикации о позитивном влиянии бариатрических операций на течение сахарного диабета 2 типа (СД2) стали появляться с середины XX века. Сформулированная в 1978 г. Н. Buchwald и R. Varco концепция метаболической хирургии «как хирургическое управление нормальным органом или системой с целью достижения биологического результата улучшения здоровья» была основана на выраженном положительном эффекте бариатрических операций при нарушении углеводного и липидного обменов [10].

Одними из первых трудов в области метаболической хирургии стали работы W. Pories и соавт. [31, 33, 35, 36], в которых обсуждалась возможность стойкой компенсации СД2 у пациентов с ожирением после операции гастрощунтирования (ГШ).

Бариатрические методы лечения морбидного ожирения (МО), т.е. хирургические вмешательства, целью которых является снижение массы тела, приводя к выраженной потере жировой массы, способствуют улучшению течения такого серьезного заболевания, как СД2, более чем у 75% больных [1, 9, 19, 38]. Эти наблюдения послужили стимулом к изучению механизмов, лежащих в основе улучшения метаболического контроля

у больных ожирением и СД2 после бариатрических вмешательств.

В настоящее время бариатрические операции широко применяются при МО (ИМТ $\geq$ 40 кг/м<sup>2</sup>) или при ожирении с ИМТ $>$ 35 кг/м<sup>2</sup> в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Все бариатрические операции, в зависимости от их влияния на анатомию ЖКТ, можно разделить на 3 группы: рестриктивные, шунтирующие и смешанные. Рестриктивные операции (вертикальная гастропластика (ВГП), регулируемое бандажирование желудка (БЖ) и продольная резекция желудка (ПРЖ)) направлены на уменьшение размеров желудка, что ускоряет насыщение и способствует уменьшению потребления пищи. Механизм влияния рестриктивных операций на метаболические параметры сводится изначально к устойчивому количественному ограничению в приеме пищи и, таким образом, к последующему снижению избыточной массы тела, в т.ч. висцеральной локализации, и, соответственно, уменьшению инсулинорезистентности (ИР).

В основе шунтирующих и комбинированных операций лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, существенно снижающее абсорбцию пищи.

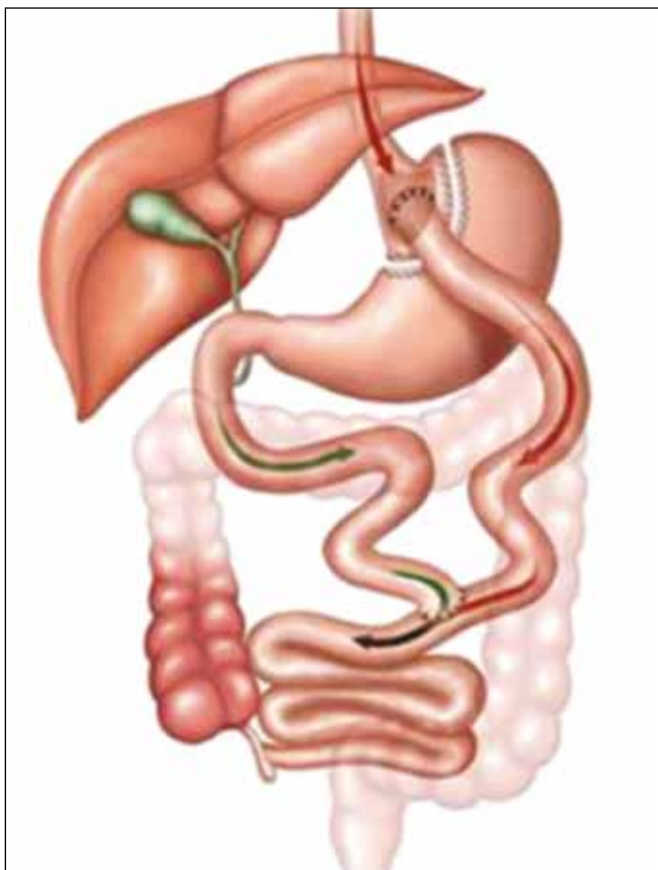
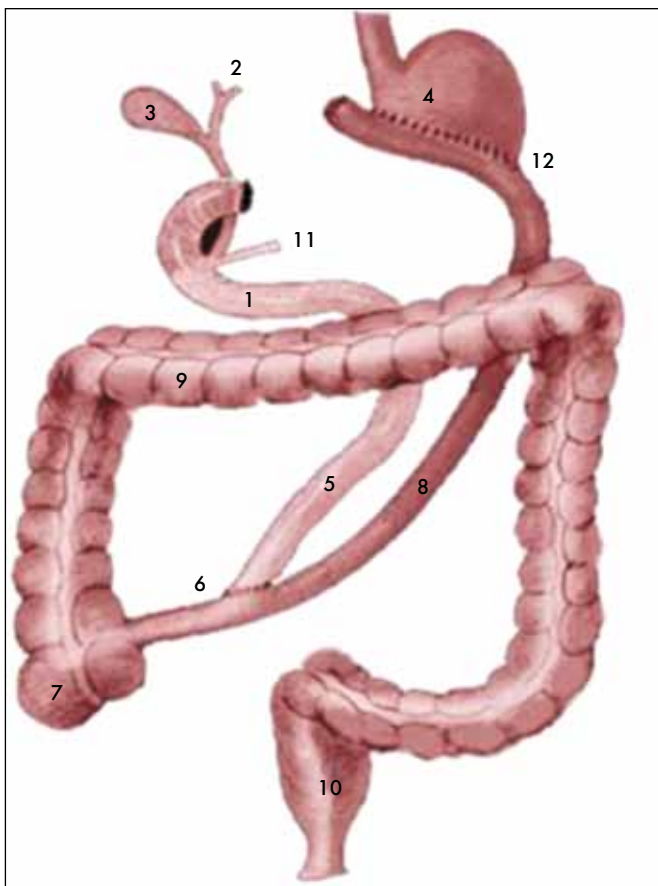


Рис. 1. Гастрошунтирование

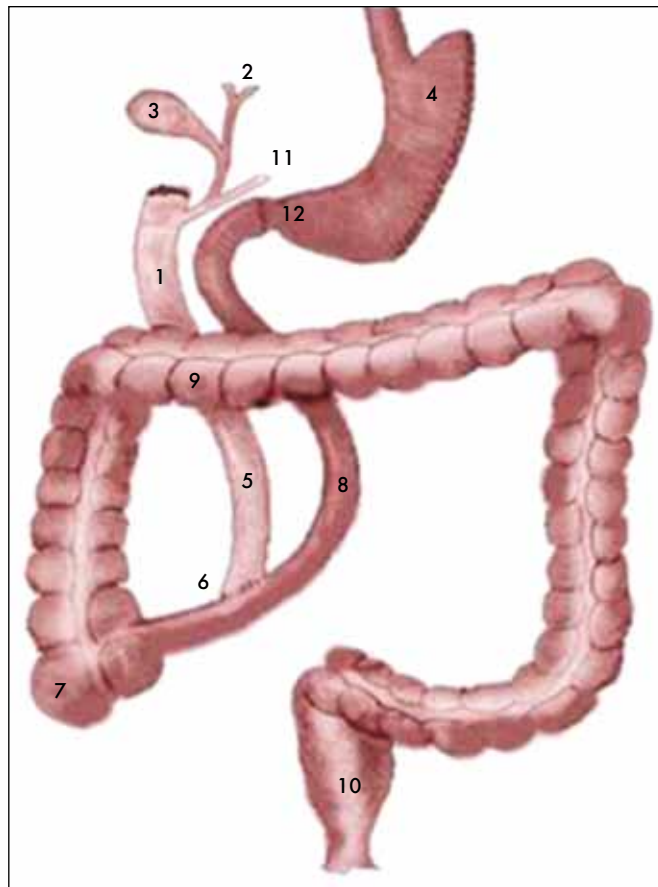
При ГШ (рис. 1) происходит выключение из пассажа пищи большей части желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тонкой кишки, а при билиопанкреатическом шунтировании (БПШ) — практически всей тонкой кишки (рис. 2). Подобные операции в сравнении с рестриктивными более эффективны относительно снижения массы тела. Они способствуют более благоприятному течению сопутствующих ожирению заболеваний, в частности СД2, что объясняется селективной мальабсорбцией жиров и углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатического сока (применительно к БПШ) и вовлечением дополнительных механизмов, регулирующих углеводный обмен: изменением взаимодействия гормонов ЖКТ за счет выключения из пассажа пищи двенадцатиперстной кишки и раннего достижения пищевой массой подвздошной кишки, что из-за возможного развития демпинг-синдрома — наиболее яркой клинической манифестации так называемого инкретинного эффекта — ограничивает пациентов в приеме легкоусвояемых углеводов.

Множество наблюдений показало, что у больных ожирением и СД2 после бариатрических операций довольно быстро — задолго до клинически значимой потери массы тела — наступает снижение или нормализация показателей гликемии. Причем после



- |                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. Двенадцатиперстная кишка | 4. Резецированный желудок    |
| 2. Общий печеночный проток  | 5. Билиопанкреатический лимб |
| 3. Желчный пузырь           | 6. Тощеподвздошный анастомоз |

2а – Модификация Scopinaro



- |                    |                            |
|--------------------|----------------------------|
| 7. Слепая кишка    | 10. Прямая кишка           |
| 8. Тонкая кишка    | 11. Панкреатический проток |
| 9. Ободочная кишка | 12. Гастроэнтероанастомоз  |

2б – Модификация Hess and Hess

Рис. 2. Билиопанкреатическое шунтирование

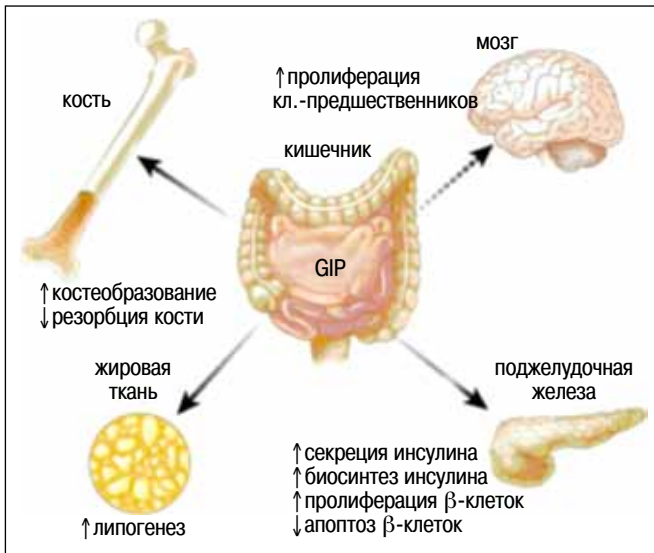


Рис. 3. Действия ГИП в периферических тканях (Baggio L., Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132:2131-57)

шунтирующих операций (ГШ, БПШ) гликемия возвращалась к норме у 84–98% пациентов, после рестриктивных — у 48–72% и, в отличие от шунтирующих, наступала преимущественно после снижения массы тела [7–9]. Как показали исследования, применительно к ГШ и БПШ речь идет о так называемом «инкретиновом» эффекте [12, 16, 17, 24].

Хотя, казалось бы, гормоны ЖКТ открыты совсем недавно, концепция роли инкретинов в метаболизме появилась еще в начале XX столетия, с момента опубликования в 1902 г. статьи W. Bayliss и E. Starling «Механизм панкреатической секреции» [4]. Авторы сообщили, что введение кислоты в ЖКТ способствует экзокринной секреции поджелудочной железы за счет субстанции, которая синтезируется слизистой кишечника и поступает сразу в кровь. Эта субстанция получила название «секретин». Далее W. Bayliss и E. Starling предположили, что существует вещество, стимулирующее эндокринную секрецию поджелудочной железы. Спустя 4 года, в 1906 г., В. Мооре с соавт. [22] сообщили о попытках лечения больных СД2 экстрактом слизистой кишечника. В 1932 г. La Barre первый ввел термин «инкретин» для экстракта слизистой кишечника, вызывающего снижение гликемии, но не влияющего на экзокринную функцию поджелудочной железы. А уже в 60-х годах Н. Elrick с соавт. (1964 г.) и М. Perley с соавт. (1967 г.) доказали, что на фоне пероральной нагрузки глюкозой происходит более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое наблюдается после внутривенной инфузии, сопровождающейся идентичным повышением гликемии [15, 30]. Это стимулирующее влияние оральной глюкозы на секрецию инсулина было названо «инкретиновым эффектом» и демонстрировало вклад инкретинов в постпрандиальную регуляцию секреции инсулина.

В 1971 г. J. Brown с соавт. выделили из слизистой кишечника и описали структуру пептида, обладавшего ингибирующим влиянием на желудочную секрецию, назвав его гастроингибирующим полипептидом (ГИП), gastric inhibitory polypeptide (GIP) [6]. После открытия инсулинотропной активности этого пептида, его главного биологического эффекта, в 1973 г. он был переименован в **глюкозозависимый инсулиотропный полипептид** (glucose-dependent insulintropic polypeptide), сохранив при этом аббревиатуру ГИП (GIP). ГИП состоит из 42 аминокислотных остатков (17q21.3-q22), вырабатывается К-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки (рис. 3). Основными его функциями являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферации β-клеток и повышение их резистентности к апоптозу, а также стимуляция липогенеза в печени, мышечной и жировой тканях [2, 3, 18, 47].

Позднее, в 80-х гг., стали появляться сообщения о другом кишечном пептиде [42], который также обладал инсулинотропной активностью, и, представляя собой посттрансляционный продукт гена проглюкагона (2q36-q37), был назван **глюкагоноподобным полипептидом-1** (ГПП-1), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (в настоящее время известно, что в семейство глюкагоновых пептидов, кроме ГПП-1, входят также глюкагон, глюкагоноподобный пептид-2, ГИП и экзендин-4, но глюкагоноподобный пептид-2 инсулинотропной активностью не обладает). Последовательность ГПП-1 была выделена в 1983 г. G. Bell и соавт. ГПП-1 состоит из 30 аминокислотных остатков, представлен двумя биологически активными формами ГПП-1-(7-37) и ГПП-1-(7-36)NH<sub>2</sub> (80% всего пула ГПП-1), синтезируется из молекулы проглюкагона L-клетками,



Рис. 4. Действия ГПП-1 в периферических тканях (Baggio L., Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132:2131-57)

локализованными преимущественно в дистальном отделе тонкого кишечника, а также в толстом кишечнике. ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию мРНК внутриклеточных транспортеров глюкозы — глюкокиназы и GLUT2, обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает положительное влияние на  $\beta$ -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы  $\beta$ -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени; замедляет опорожнение желудка и вызывает снижение аппетита (рис. 4). Однако наиболее значимым является его инсулинотропный эффект. Причем ГПП-1 повышает секрецию инсулина только при высоких значениях гликемии и не влияет на нее при нормальном или низком уровне глюкозы крови, то есть не вызывает гипогликемии [2, 18, 29].

Таким образом, основным действием ГИП и ГПП-1 является стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина [12, 13, 17, 18, 24], так называемый «инкретиновый эффект», обеспечивающий большую (на 25–50%) стимуляцию секреции инсулина в ответ на пероральное введение глюкозы по сравнению с ее внутривенным введением [15, 27, 30]. До 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей, как показали исследования [13, 26], обусловлено именно эффектом инкретинов, который снижен у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и СД2.

Как известно, ИР, лежащая в основе развития СД2, изначально преодолевается увеличением секреции инсулина  $\beta$ -клетками. С течением времени популяция  $\beta$ -клеток уменьшается в результате нарушения баланса между апоптозом и неогенезом,  $\beta$ -клетки уже не в состоянии компенсировать ИР и развивается относительная или абсолютная инсулинопения. Поэтому стимулирующее воздействие ГИП и ГПП-1 на пролиферацию и подавляющее на апоптоз  $\beta$ -клеток имеет важное прогностическое значение для больных СД2.

Следует заметить, что влияния ГИП и ГПП-1 на секрецию глюкагона противоположны: ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина. Это важно, поскольку при СД2 секреция глюкагона увеличена и ослаблено супрессивное влияние гипергликемии на его секре-

*Таблица 1*

| Действия ГПП-1 и ГИП в периферических тканях                                           |          |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| Действия инкретинов                                                                    | ГПП-1    | ГИП     |
| <b>Поджелудочная железа</b>                                                            |          |         |
| Стимуляция глюкозозависимой секреции инсулина                                          | +        | +       |
| Стимуляция транскрипции гена инсулина и его биосинтеза                                 | +        | +       |
| Торможение секреции глюкагона                                                          | +        | -       |
| Стимуляция секреции глюкагона                                                          | -        | +/- (?) |
| Стимуляция секреции соматостатина                                                      | +        | -       |
| Улучшение ответа $\beta$ -клеток на глюкозу                                            | +        | +       |
| Усиление неогенеза и пролиферации $\beta$ -клеток                                      | +        | +       |
| Торможение апоптоза $\beta$ -клеток                                                    | +        | +       |
| Увеличение экспрессии ключевых генов, ответственных за дифференцировку $\beta$ -клеток | +        | +       |
| <b>Желудок</b>                                                                         |          |         |
| Замедление опорожнения желудка                                                         | +        | -       |
| Уменьшение желудочной секреции                                                         | +        | +       |
| <b>ЦНС</b>                                                                             |          |         |
| Ингибирование потребления пищи                                                         | +        | -       |
| Ускорение насыщения и снижение массы тела                                              | +        | -       |
| Индукция пролиферации клеток-предшественников                                          |          | +       |
| <b>Сердце</b>                                                                          |          |         |
| Кардиопротективный эффект                                                              | +        | -       |
| <b>Жировая ткань</b>                                                                   |          |         |
| Стимуляция липогенеза                                                                  | -/+ (?)  | +       |
| <b>Печень</b>                                                                          |          |         |
| Уменьшение глюконеогенеза                                                              | +        | -       |
| Уменьшение гликогенолиза                                                               | +        | -       |
| <b>Мышечная ткань</b>                                                                  |          |         |
| Усиление синтеза гликогена                                                             | +        | -       |
| Повышение поглощения глюкозы                                                           | +        | -       |
| <b>Костная ткань</b>                                                                   |          |         |
| Повышение костеобразования                                                             | -        | +       |
| Уменьшение костной резорбции                                                           | - /+ (?) | +       |

цию. Данные же о влиянии ГИП на секрецию глюкагона неоднозначны: ряд авторов свидетельствуют о его стимулирующем действии в отношении секреции глюкагона [2, 3], другие — об отсутствии такого эффекта [16].

В печени ГПП-1 снижает глюконеогенез и гликогенолиз, в мышечной ткани — повышает потребление глюкозы и усиливает синтез гликогена, тем самым способствует уменьшению ИР и повышению чувствительности к эндогенному инсулину. В отношении липогенеза ГИП оказывает стимулирующее действие [2, 27], тогда как ГПП-1, по данным одних авторов [2, 27], обладает стимулирующим действием, других [13] — не имеет такого действия.

Стимуляция рецепторов ГПП-1, локализованных в пилорическом сфинктере, приводит к замедлению эвакуации пищи из желудка и ускорению наступления насыщения [2, 23].

Гипоталамус, гипофиз и дно IV желудочка (центры, регулирующие аппетит и энергозатраты) богаты рецепторами к ГПП-1, при стимуляции которых снижается аппетит, быстрее наступает насыщение, что способствует снижению массы тела. Стимуляция же ГИП-рецепторов оказывает противоположный эффект [27].

Имеются работы, свидетельствующие о возможных кардиопротективных эффектах ГПП-1, заключающихся в увеличении сердечного выброса, уменьшении зоны инфаркта миокарда и улучшении кровоснабжения миокарда [28], а также о стимулирующем влиянии ГИП на пролиферацию остеобластов [5].

Данные различных авторов [2, 3, 5, 12, 13, 16–18, 23, 24, 27–29, 37] о влиянии инкретинов, помимо поджелудочной железы, на различные органы и ткани, как содружественном, так и разнонаправленном, можно представить следующим образом (табл. 1).

ГИП и ГПП-1 секретируются в ответ на прием пищи, причем максимальным стимулирующим действием обладают углеводы. Секретция инкретинов начинается в среднем через 10–15 минут после приема пищи, достигает максимума через 30–45 минут и возвращается к базальному уровню через 2–3 часа. Период полужизни ГПП-1 составляет менее 2 минут, ГИП – 5–7 минут, быстрая инактивация инкретинов происходит ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) и другими эндопептидазами [2, 16, 17, 24, 27, 39]. На секрецию инкретинов оказывают влияние: нутриентный состав пищи, скорость поступления пищи в кишечник и скорость ее абсорбции, а также нейрогенные и гормональные стимулы.

У пациентов как с ожирением, так и с СД2 инкретиновый эффект значительно снижен [2, 25, 46]. По мнению большинства исследователей, это обусловлено более низкой секрецией ГПП-1 (при неизменной секреции ГИП) и является скорее следствием, а не причиной СД2.

В 1993 г. впервые были опубликованы результаты исследования М. Nauck и соавт. [25], в котором изучался сахароснижающий эффект ГПП-1 у десяти пациентов с СД2. Пациентам, не достигшим нормогликемии на фоне диеты и приема препаратов сульфонилмочевины, внутривенно натошак вводили ГПП-1, что приводило к значительному усилению секреции инсулина и С-пептида, а также подавлению секреции глюкагона. Как только были достигнуты нормальные значения глюкозы крови натошак, секреция инсулина стабилизировалась, а при низких значениях гликемии – снижалась, свидетельствуя о глюкозозависимом эффекте ГПП-1. С момента публикации этого исследования начинается новый этап в лечении больных СД2, основанный на эффектах инкретинов.

Таблица 2

| Влияние различных видов бариатрических операций на потерю МТ и клиническое течение СД2 |       |      |      |      |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Эффекты                                                                                | Всего | БЖ   | ВГП  | ГШ   | БПШ  |
| Потеря МТ, %                                                                           | 55,9  | 46,2 | 55,5 | 59,7 | 63,6 |
| Больные с отсутствием клинич. и лаборат. симптомов СД2, %                              | 78,1  | 47,9 | 71   | 83,7 | 98,9 |

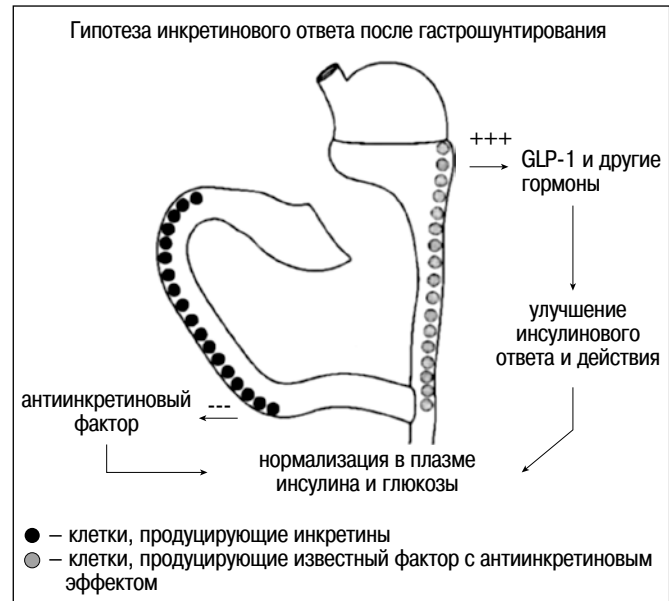


Рис. 5. Инкретиновый эффект

(Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2002; 236:554-59)

М. Toft-Nielsen с соавт. [45] и J. Ehses с соавт. [14] продемонстрировали, что у больных СД2 уровень ГИП натошак близок к нормальным значениям, однако снижено его стимулирующее влияние на β-клетки поджелудочной железы. Тогда как секреция ГПП-1 при СД2 снижена на 20–30% при сохранении в целом его инсулиностимулирующего действия.

Наряду с интенсивным изучением терапевтического потенциала инкретинов в отношении лечения СД2, многочисленные исследования, анализирующие результаты применения бариатрических операций, продемонстрировали их эффективность у больных ожирением и СД2, более выраженную после шунтирующих операций (ГШ, БПШ) по сравнению с рестриктивными (табл. 2) [9], и значимую роль инкретинов в компенсации углеводного обмена у этой категории больных [11, 19, 34, 39].

Так, длительное, в течение 14 лет, наблюдение W. Rories больных ожирением и СД2 после ГШ [34] демонстрирует стойкую компенсацию углеводного обмена у 83% пациентов (из 146), наблюдение N. Scopinaro больных ожирением и СД2 в течение 10 лет после БПШ [43] – стойкую компенсацию СД2 у 97% пациентов (из 312). Рестриктивные операции

Таблица 3

Сравнение распространенности и частоты встречаемости СД2 среди пациентов с ожирением после бариатрических операций и пациентов, продолжающих консервативное лечение

| Показатели                         | Основная | Контроль |
|------------------------------------|----------|----------|
| Частота СД2 через 2 года (% б-х)   | 1        | 8        |
| Частота СД2 через 10 лет (% б-х)   | 8        | 24       |
| Ремиссия* СД2 через 2 года (% б-х) | 72       | 21       |
| Ремиссия СД2 через 10 лет (% б-х)  | 36       | 13       |

\* – под ремиссией авторы подразумевали гликемию натошак менее 7 ммоль/л при отсутствии сахароснижающей терапии

также способствуют компенсации СД2: улучшение показателей углеводного обмена в течение первых двух недель после операции обусловлено переводом пациентов на сверхнизкокалорийную диету, и лишь в дальнейшем, по мере ликвидации висцеральных жировых депо, возможна стойкая компенсация СД2, однако степень компенсации пропорциональна степени потери массы тела, в отличие от шунтирующих операций, после которых стойкий эффект в отношении нормализации гликемии проявляется еще до значимого уменьшения массы тела в силу так называемого «инкретинового эффекта» [36, 40]. Большее количество больных с отсутствием клинических и лабораторных симптомов СД2 после БПШ по сравнению с ГШ (табл. 2) может являться свидетельством того, что не только взаимодействие инкретинов, но и мальабсорбция липидов со снижением концентрации СЖК в портальной системе и устранение ИР является важнейшим фактором, действующим на компенсацию СД2.

По данным S. Salinari и соавт. [41], у больных СД2 нарушено высвобождение и действие ГПП-1, при этом после БПШ уровень ГПП-1 значительно увеличивался, причем восстановление 1-й фазы секреции инсулина и улучшение чувствительности к нему происходило уже спустя месяц после операции.

Таким образом, многочисленный опыт применения бариатрических шунтирующих операций позволил предположить, что исключение двенадцатиперстной кишки из контакта с пищевой массой (после ГШ и БПШ) может приводить к ингибированию гипотетического антиинкретина, который высвобождается в обычных условиях в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее пищи. Возможными кандидатами на роль таких антиинкретиновых субстанций рассматриваются ГИП и глюкагон [40]. Согласно этому предположению (рис. 5), в проксимальной части тонкой кишки высвобождаются диabetогенные субстанции. Однако полученные результаты исследований в этом направлении достаточно противоречивы. По данным одних авторов [19], уровень ГИП после шунтирующих операций увеличивается, по данным других [41] — снижается.

Согласно другой гипотезе, ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки после шунтирующих операций способствует быстрому высвобождению, наоборот, антидиабетогенного фактора. Кандидатом на роль такого медиатора выступает ГПП-1 [11, 21]. Таким образом, все исследователи подтверждают значимую роль инкретинов, особенно ГПП-1, в улучшении метаболического контроля у пациентов с СД2 после бариатрических операций.

Представляет интерес исследование SOS (Swedish Obesity Study) [44], в котором проводилось сравнение распространенности и частоты встречаемости

СД2 среди пациентов с ожирением после бариатрических операций (основная группа) и пациентов с ожирением, которые не были прооперированы и продолжали консервативное лечение (контрольная группа). Результаты представлены в таблице 3.

Невысокий процент (36%) больных с ремиссией СД2 через 10 лет после хирургических операций (по данным исследования SOS), возможно, связан с применением в основном рестриктивных методик, в меньшей степени влияющих на улучшение течения СД2 по сравнению с шунтирующими.

В исследовании K. MacDonald и соавт. [20] под наблюдением в течение 10 лет были две группы пациентов с МО и СД2, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ, при этом 154 пациента основной группы были прооперированы (ГШ), а 78 пациентов контрольной группы — нет (по не медицинским причинам). За время наблюдения количество больных, принимающих противодиабетические препараты, в группе неоперированных больных увеличилось в 1,5 раза (с 56,4% до 87,5%), в отличие от основной группы, в которой количество больных, вынужденных принимать противодиабетическую терапию, уменьшилось почти в 3,5 раза (с 31,8% до 8,6%). Уровень смертности в контрольной группе составил 28%, а в основной — 9%. Авторы сделали вывод о значимом снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также о повышении качества жизни больных с МО и СД2 после ГШ.

В 1999 г. на 8-м Международном конгрессе по ожирению W. Pories с соавт. представили результаты применения ГШ при МО в сочетании с СД2: у 82,9% больных с СД2 и у 99% больных с НТГ в раннем послеоперационном периоде восстановилась нормогликемия и спустя несколько месяцев нормализовался уровень гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>. Гипергликемия после операции, хотя и менее выраженная по сравнению с дооперационным уровнем, сохранялась лишь у незначительной части больных старшей возрастной группы, с более длительным анамнезом диабета, а также у больных с неудовлетворительным результатом ГШ, обусловленным реканализацией скрепочного шва [32]. Полученные результаты позволили W. Pories с соавт. рекомендовать ГШ больным, страдающим МО в сочетании с СД2.

В целом же, при определении показаний к бариатрической операции пациентам с ожирением и СД2 необходимо учитывать факторы, предрасполагающие к декомпенсации СД2 в долгосрочном прогнозе: длительность диабета более 10 лет, длительная инсулинотерапия, С-пептид исходно <1,0 нг/дл и его незначительное увеличение (менее чем в 2 раза) на фоне стимулирующих тестов.

В настоящее время концепция применения бариатрических операций у больных ожирением

с различными нарушениями углеводного обмена, в первую очередь, с СД2, основанная на ведущей роли инкретинов, находится в фокусе научно-ис-

следовательского интереса и представляет собой новое перспективное направление в диабетологии.

## Литература

1. Яшков ЮИ. Эффективность хирургических методов лечения ожирения при сахарном диабете II типа. Хирургия 2000;12:49–54.
2. Baggio L, Drucker D. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132:2131–57.
3. Bailey C, Wilkes L, Conlon J. et al. Effects of gastric inhibitory polypeptide, vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine on the secretion of hormones by isolated mouse pancreatic islets. J Endocrinology 1990;125:375–79.
4. Bayliss W, Starling E. The mechanism of pancreatic secretion. J Physiol 1902;28:325–53.
5. Bollag R, Zhong Q, Ding K. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. Mol Cell Endocrinol 2001;177:35–41.
6. Brown J, Dryburgh J. Gastric Inhibitory Polypeptide. II. The complete amino acid sequence. Can. J. Biochem 1971;49:867–72.
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724–37.
8. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K. et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surgery 2007;142:621–32.
9. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K. et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:249–61.
10. Buchwald H, Varco R. Metabolic Surgery. New York: Grune & Stratton 1978. chap 11.
11. Cummings D, Overduin J, Foster-Schubert K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2608–15.
12. Drucker D. The biology of incretin hormones. Cell Metabolism 2006;3:153–65.
13. Drucker D. The role of gut hormones in glucose homeostasis. J Clin Invest 2007;117:24–32.
14. Ehses J, Casilla V, Doty T. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide promotes beta-cell survival via cyclic adenosine monophosphate-mediated caspase-3 inhibition and regulation of p-38 mitogen-activated protein kinase. Endocrinology 2003;144:4433–45.
15. Erick H, Stimmler L, Hlad C, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1964;24:1076–82.
16. Holst J, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E199–E206.
17. Holst J, Vislboll T, Deacon C. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol 2009;297:127–36.
18. Kim W, Egan J. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. Pharmacol Rev 2008;60:470–512.
19. Laferrere B, Heshka S, Wang K et al. Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:1709–16.
20. MacDonald K, Long S, Swanson M et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Gastrointest Surg 1997;1:213–20.
21. Mason E. The mechanism of type 2 diabetes. Obes Surg 2005;15:459–61.
22. Moore B, Edie E, Abram J. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucosa membrane. Biochem J 1906;1:28–38.
23. Naslund E, Bogefors J, Skogar S et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. Am J Physiol 1999;277:R910–16.
24. Nauck M. Unraveling the science of incretin biology. Am J Med 2009;122:S3–S10.
25. Nauck M, Kleine N, Ůrskov C. et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1993;36:741–44.
26. Nauck M, Stockmann F, Ebert R. et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1986;29:46–52.
27. Neumiller J. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. J Am Pharm Assoc 2009;49(1):S16–29.
28. Nikolaidis L, Mankad S, Sokos G et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004;109(8):962–65.
29. Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of the islet cell mass. Medscape Diabet Endocrinol 2004;6(2):134–38.
30. Perley M, Kipins D. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J Clin Invest 1967;46:1954–62.
31. Pories W. Prevention and control of type 2 diabetes mellitus with gastric bypass surgery. International J Obesity 1998;22:S85.
32. Pories W. Remission of type 2 diabetes mellitus following the gastric bypass operation: timing and magnitude of weight loss. Progress in obesity research: 8, Edited by B.Guy-Grand and G. Ailhaud Lohm Libbey & Company Ltd. 8th International Congress on Obesity 1999:511–16.
33. Pories W, Caro J, Flickinger E et al. The control of diabetes mellitus in the morbidly obese with the Greenville Gastric Bypass. Ann Surg 1987;206:316–23.
34. Pories W, Dohm G. Full and Durable Remission of Type 2 Diabetes? Through Surgery? Surg Obes Relat Dis 2009;5(2):285–88.
35. Pories W, MacDonald K, Flickinger E et al. Is type II diabetes mellitus a surgical disease? Ann Surg 1992;215(6):633–42.
36. Pories W, Swanson M, MacDonald K et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult onset diabetes mellitus. Ann Surg 1995;222:339–52.
37. Ranganath L. The enteroinsular axis: implications for human metabolism. Clin Chem Lab Med 2008;46:43–56.
38. Rodieux F, Giusti V, D' Alessio D et al. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. Obesity (Silver Spring) 2008;16:298–305.
39. le Roux C, Welbourn R, Werling M et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. Annals of Surgery 2007;246(5):780–85.
40. Rubino F, Gagner M. Potencial of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2002;236:554–59.
41. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care 2009;32:375–80.
42. Schmidt W, Siegel E, Creutzfeld W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. Diabetologia 1985;28:704–7.
43. Scopinaro N, Papadia F, Camerini G et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. Obes Surg 2008;18:1035–38.
44. Sjostrom L, Lindroos A, Peltonen M et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Eng J Med 2004;351: 2683–93.
45. Toft-Nielsen M, Damholt M, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3717–23.
46. Vilsboll T, Krarup T, Deacon C et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. Diabetes 2001;50:609–13.
47. Wideman R, Kieffer T. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a regulator of beta cell function and fate. Hormone and metabolic research 2004;36:782–86.

---

|             |                                                                                                                                                            |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дедов И.И.  | президент РАМН, академик РАН и РАМН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России<br>E-mail: libr@endocrincentr.ru         |
| Яшков Ю.И.  | д.м.н., профессор-хирург ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, член совета Международной федерации хирургии ожирения (IFSO)<br>E-mail: Yashkov@celt.ru     |
| Ершова Е.В. | научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России<br>E-mail: Yu99pol06@rambler.ru |

---