

На правах рукописи

Огнева Наталья Анатольевна

**ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ИНКРЕТИНОВ И
ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ
БИЛИОПАНКРЕАТИЧЕСКОЕ ШУНТИРОВАНИЕ**

14.01.02 - эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(директор – академик РАН и РАМН Дедов И.И.)

Научный руководитель:

Дедов Иван Иванович
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН и РАМН

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии ФППОВ
ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России

Бирюкова Елена Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор
кафедры эндокринологии и диабетологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное образовательное
учреждение дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 23 » апреля 2014 года в 14.00 часов на заседании
Диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный
центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан « 28 » декабря 2013 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Отдаленные результаты консервативного лечения морбидного ожирения (МО) остаются неудовлетворительными: только 5-10% больных способны достичь клинически значимого результата и удерживать сниженную массу тела в течение длительного времени. При морбидном ожирении (ИМТ>40) развивается гиперплазия адипоцитов, что делает пациентов практически резистентными к диетотерапии, физическим нагрузкам и фармакотерапии [Anderson J. et al., 2001; Avenell A. et al., 2004; Douketis J. et al., 2005; Summerbell C. et al., 2008].

Вместе с тем, развитие сопутствующих ожирению заболеваний, приводящих в итоге к инвалидности и преждевременной смерти, диктует необходимость эффективного и устойчивого снижения массы тела. На сегодняшний день методом выбора при лечении МО является бариатрическая хирургия [Buchwald H. et al., 2004; Sjostrom L. et al., 2004; Sjostrom L. et al 2007].

К наиболее часто выполняемым сложным видам бариатрических операций относятся гастрощунтирование (ГШ) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) в различных модификациях, при которых помимо резекции желудка выполняется реконструкция тонкой кишки, направленная на создание мальабсорбции, что приводит к потере от 66 до 80% избыточной массы тела [Fried M. et al., 2007; Mechanick J. et al, 2008].

Выключение из пищеварения проксимальных отделов тонкого кишечника и нарушение всасывания после шунтирующих вмешательств ведут к развитию послеоперационного дефицита витаминов и микроэлементов - в первую очередь к гипокальцемии, дефициту витамина D и вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) и, как следствие, к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), что может привести к инвалидизации больных [Skroubis G. et al., 2002; Gasteyger C. et al 2008; Heber D. et al., 2010].

Так, ВГПТ встречается у 15-69% больных (в зависимости от типа перенесённой шунтирующей процедуры) и частота его увеличивается с течением времени [Carlin A. et al., 2006; Johnson J. et al., 2006; Youssef Y. et al, 2006; Balsa J. et al., 2008; Heber D. et al. 2010].

В то же время, было отмечено, что бариатрические операции, выполняемые при МО, способствуют улучшению показателей углеводного обмена у 80-100 % больных, нередко уже спустя несколько суток после ГШ или БПШ, то есть задолго до значимого снижения массы тела [Rubino F. et al., 2004; Cummings D. et al., 2007]. Напротив, после рестриктивных вмешательств, таких как бандажирование желудка (БЖ), снижение уровня гликемии является прямым следствием уменьшения массы тела [Dixon J. et al., 2008].

Механизмом, во многом определяющим нормализацию гликемии после шунтирующих операций, является изменение продукции инкретинов, прежде всего глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП), модулирующих инсулиновый ответ и обладающих множественными внепанкреатическими эффектами [Pories W., et al., 1995; Rubino F. et al., 2004; Beckman L. et al., 2010].

Вместе с тем, в последнее десятилетие появились сообщения о возникновении тяжелых гипогликемических состояний, вплоть до развития незидиобласто́за, у пациентов, подвергшихся шунтирующим вмешательствам, что вызывает серьёзное опасение и требует пристального изучения [Service G. et al., 2005; Patti M. et al., 2005; Vella A. et al., 2007].

До настоящего времени в Российской Федерации не было проведено ни одного исследования по изучению кальциевого обмена, состояния МПКТ и продукции инкретинов при МО, в том числе после бариатрических вмешательств. Таким образом, необходима комплексная оценка отдаленных метаболических осложнений, развивающихся после бариатрических операций, что позволит предотвратить развитие серьезных осложнений в отдаленном периоде и улучшить качество жизни пациентов.

Цель исследования

Изучить показатели кальциевого обмена, МПКТ, углеводный обмен, продукцию инкретинов и оптимизировать алгоритмы обследования и лечения больных, страдающих МО, в том числе, перенесших билиопанкреатическое шунтирование.

Задачи исследования

1. Определить обеспеченность витамином D, уровень ПТГ и состояние МПКТ у больных МО, в том числе, перенесших БПШ.

2. Сравнить показатели обмена кальция у оперированных и неоперированных пациентов, страдающих МО, а также с группой здоровых лиц с нормальной массой тела.

3. Оценить продукцию ИРИ, ГПП-1, ГИП, глюкагона и уровень глюкозы крови в ходе ОГТТ у больных, перенесших БПШ, и у пациентов, страдающих МО.

4. Сопоставить показатели гликемии и продукции инкретинов у больных морбидным ожирением, пациентов, перенесших БПШ по поводу МО, и здоровых лиц с нормальной массой тела.

5. Разработать практические рекомендации по предоперационному мониторингу и реабилитации бариатрических больных

Научная новизна

Впервые в РФ было оценено состояние кальциевого обмена, МПКТ, продукция инкретинов у пациентов, страдающих морбидным ожирением, в том числе у перенесших БПШ.

Продemonстрировано увеличение постпрандиальной продукции ГПП-1 и ИРИ, высокий риск развития постпрандиальных гипогликемий у больных, перенесших БПШ по поводу МО более 2-х лет назад.

Впервые в РФ изучены отдаленные метаболические последствия БПШ (дефицит витамина D, ВГПТ, снижение МПКТ).

Практическая значимость

Доказано, что пациенты с МО, оперированные в объеме БПШ, нуждаются в пожизненном динамическом наблюдении и мультидисциплинарном подходе для формирования оптимальных алгоритмов восполнения нутриентной недостаточности и реабилитации.

Показано, что пациенты-кандидаты на бариатрическое лечение относятся к группе высокого риска по развитию патологических изменений кальциевого обмена и постпрандиальных гипогликемий и должны быть комплексно обследованы на дооперационном этапе.

Разработаны и внедрены в клиническую практику практические рекомендации по периоперационному мониторингу и реабилитации после бариатрических операций.

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с МО характерна неадекватная обеспеченность витамином D.
2. Пациенты, перенесшие БПШ, имеют высокую распространенность ВГПТ.
3. При МО определяется снижение МПКТ. После БПШ изменение МПКТ носит более тяжёлый характер, что позволяет классифицировать пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические вмешательства, как группу высокого риска по развитию нарушений кальциевого обмена.
4. Нарушение регуляции углеводного обмена при МО характеризуется гиперглюкаемией, повышением уровня ГИП, снижением секреции ГПП-1 и выраженной инсулинорезистентностью, что обуславливает высокую распространенность НГН и НТГ.
5. БПШ ассоциировано с повышением секреции ИРИ и ГПП-1 в ответ на пероральный углеводный стимул, что обуславливает высокий риск постпрандиальных гипогликемий.

Внедрение результатов работы

Разработаны практические рекомендации по периоперационному мониторингу и реабилитации после бариатрических операций, которые внедрены в клиническую практику врачей-интернистов.

Апробация диссертации и публикации

Материалы работы представлены на Шестом российском симпозиуме с международным участием «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» (Калининград, 2011), Московской городской ассоциации эндокринологов (Москва, 2012), Первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» (Москва, 2012), Седьмом

российском симпозиуме с международным участием «Хирургическое лечение ожирения и метаболических нарушений» (Екатеринбург, 2013).

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 13.12.2013 года.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 - статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Научное исследование осуществлено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-00946).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), изложения и обсуждения результатов проведенного исследования (глава 3 и 4), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 22 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Институте клинической эндокринологии (директор академик РАМН Г.А.Мельниченко) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор академик РАН и РАМН И.И.Дедов) в отделении терапии с группой ожирения (руководитель профессор, д.м.н. Е.А.Трошина).

Проведено комплексное обследование 67 человек (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет), из них 45 пациентов с МО, в том числе перенесших БПШ, и 22 здоровых добровольца в качестве группы контроля.

В первую группу (БПШ) вошли 23 пациента (6 мужчин и 17 женщин), медиана возраста 44.0 [40; 51], перенесшие билиопанкреатическое шунтирование по поводу морбидного ожирения. Критерием исключения для данной группы было наличие сахарного диабета (СД) до оперативного вмешательства. БПШ выполнялось по методике Hess-Marceau (1993) и включало продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с выключением из пищеварения 12-перстной и тощей кишок и разделением всей тонкой кишки на 3 сегмента: алиментарную, общую и билиопанкреатическую петли. Длина алиментарной (всасывающей) петли после хирургического вмешательства составила 248.4 ± 9.4 см, общей петли - 70.5 ± 2.3 см. Длительность периода с момента проведения БПШ до включения в исследование варьировала от 2.3 до 7.2 лет (4.7 [3,6;6,0]). ИМТ пациентов данной группы до бариатрического вмешательства соответствовал морбидному ожирению - 50.8 кг/м² [46.5; 60.8]. На момент проведения исследования 18 (78%) оперированных пациентов получали поливитаминно-минеральные комплексы и комбинированные препараты, содержащие кальций и витамин D. Суточная доза кальция в составе комбинированных препаратов варьировала от 1000 до 2000 мг, суточная доза холекальциферола - от 800 до 1600 МЕ. Пять пациентов данной группы не получали терапии для коррекции витаминной и микроэлементной недостаточности.

Вторую группу (МО) составили 22 пациента (6 мужчин и 16 женщин) от 25 до 65 лет, медиана 44.5 [40; 50] с ИМТ ≥ 40 кг /м², Ме 50.8 [48.0; 56.0]. Критериями исключения были: наличие СД в анамнезе, попытки целенаправленного снижения массы тела в течение предшествующего года, а также прием поливитаминно-минеральных комплексов или препаратов, содержащих кальций и витамин D, в течение 3-х месяцев до момента включения в исследование.

В 3-ю (контрольную) группу вошли 22 здоровых добровольца (6 мужчин и 16 женщин) от 25 до 65 лет, медиана возраста 44.0 [42; 51], не имеющие ожирения и избыточной массы тела (медиана ИМТ 22.3 [20.0; 23.5]).

Пациенты 3-х обследованных групп не различались по полу и возрасту. ИМТ в группе больных МО был сопоставим с дооперационным ИМТ пациентов 1-ой группы.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
Количество (n)	23	22	22
Пол	М – 6 Ж - 17	М – 6 Ж - 16	М – 6 Ж - 16
Возраст (полных лет)	44.0 [40; 51]	44.5 [40; 50]	44.0 [42; 51]
ИМТ (кг/м ²)	32.8 [27.5;38.7]	50.8 [48.0;56.0]	22.3 [20.0; 23.5]
Окружность талии (см)	106.0 [94.0;122.0]	134.5 [120.0;140.0]	71.0 [68.0;73.0]

Клинические методы исследования

1. Общеклинические методы исследования (сбор жалоб, анамнеза, осмотр больного).

2. Антропометрические измерения (рост, вес, АД, измерение окружности талии).

Рост измерялся при помощи механического ростомера «Holtain Ltd» фирмы «The Harpenden Range of Anthropometric Instruments» (Великобритания) с точностью до 0,1 см.

Вес определялся с точностью до 0,1 кг утром натощак на электронных весах HL120 производства компании Avery-Berkel, Великобритания.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался, как отношение массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах (кг/м²).

Показатели ИМТ оценивались согласно критериям ВОЗ, 1997: ниже 18.5 кг/м² – дефицит массы тела, 18.5-24.9 кг/м² – нормальная масса тела, 25.0-29.9 кг/м² – избыточный вес, 30.0-34.9 кг/м² – ожирение 1 ст., 35.0-39.9 кг/м² – ожирение 2 ст., более 40 кг/м² – ожирение 3 ст.

Окружность талии измерялась сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Замер проводился утром натощак в положении стоя, опустив руки вдоль тела, при

расслабленном животе, в конце нормального выдоха, расположив измерительную ленту строго горизонтально, без натяжения, посередине между краями реберной дуги и гребнями подвздошных костей.

Измерение артериального давления проводилось в положении сидя аускультативным методом Короткова, который предполагал трехкратную регистрацию АД на правой руке в покое с короткими интервалами между измерениями.

Лабораторные методы обследования

Исследование лабораторных показателей проводились в биохимической лаборатории ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (руководитель А.В.Ильин).

1. Исследование кальциевого обмена

В каждой группе одномоментно иммуноферментным способом на автоматическом биохимическом анализаторе HITACHI 912 («Boehringer Mannheim») и автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect I2000 (ABBOT) определялись уровни общего кальция (Са общ), ионизированного кальция (Ca^{+2}), щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора (Р), креатинина, мочевины, общего белка крови.

Референсные значения: кальций общий – 2.15-2.55 ммоль/л, кальций ионизированный – 1,03-1,29 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 62-106 мЕд/л, фосфор – 0.87-1.45 ммоль/л, креатинин – 62-106 мкмоль /л, мочевина – 1.7-8.3 ммоль /л, общий белок – 60-87 г/л.

Определение сывороточных уровней ПТГ (9.4-81.6 пг/мл) и 25(ОН)D (30-80 нг/мл) проводилось хемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом иммуноэлектрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 601 (Roche) и автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Liason» (Tecn) соответственно.

Интерпретация результатов анализа на 25-ОН витамин D: уровень ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) расценивался как нормальное значение, < 9 нг/мл – как дефицит, диапазон от 10 до 30 нг/мл – недостаточность витамина D, а термин «неадекватная обеспеченность» применим при всех значениях 25(ОН)D < 30 нг/мл.

2. Исследование углеводного обмена

Всем пациентам был проведён оральный глюкозотолерантный тест с 75 г безводной глюкозы (ОГТТ), в ходе которого на 0, 30, 60 и 120 минутах определялись плазменные уровни глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона.

ОГТТ выполнялся на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение 3-х дней, предшествующих исследованию. Тест проводился утром натощак после 8-часового ночного голодания, при этом последний прием пищи обязательно содержал 30-50 г углеводов. В процессе проведения теста пациенты сидели. Курение до завершения теста запрещалось. Питье воды не возбранялось. Пациенты, получающие (по медицинским показаниям) лекарственные средства, могущие влиять на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), в день обследования принимали их после окончания теста.

Этапы выполнения теста:

1-й этап: После забора первой пробы венозной плазмы натощак исследуемый в течение 5 минут выпивал раствор глюкозы, состоящий из 75 грамм сухой (безводной)

глюкозы, растворенной в 250–300 мл теплой (37–40°C) питьевой негазированной воды. При использовании моногидрата глюкозы для проведения теста использовалось 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считалось началом теста.

2-й этап: Следующие пробы венозной плазмы брались спустя 30, 60 и 120 минут после нагрузки глюкозой. Забор крови производился в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза, и EDTA, как антикоагулянт. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугировалась для разделения плазмы и форменных элементов. Часть плазмы переносилась в другую пластиковую пробирку для определения в режиме реального времени уровней глюкозы и ИРИ; оставшаяся часть плазмы немедленно замораживалась при температуре -75 °C. Далее (при сборе нужного количества) образцы размораживались при комнатной температуре в течение нескольких часов и иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы, в плазме крови определялись уровни ГПП-1 (GLP-1 EIA, «Peninsula Laboratories LLC» США), ГИП (GIP (Total) EIA, «Peninsula Laboratories LLC», США) и глюкагона (Glucagon EIA, «Peninsula Laboratories LLC» США).

Определение уровня гликемии в плазме проводилось на биохимическом анализаторе «HITACHI 912» (Roche) гексокиназным методом.

Диагностическими критериями (ВОЗ, 1999–2006), свидетельствовавшими об отсутствии нарушений углеводного обмена, считалась гликемия венозной плазмы менее 6.1 ммоль /л и 7.8 ммоль /л натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой соответственно.

Глюкоза венозной плазмы ≥ 6.1 ммоль /л, но < 7.0 ммоль /л натощак и менее 7.8 ммоль /л на 120 минуте ОГТТ расценивалась как нарушенная гликемия натощак (НГН). Уровни глюкозы натощак < 7.0 ммоль /л, а после углеводной нагрузки ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль /л свидетельствовали о нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ).

Концентрация глюкозы в плазме ниже 2,8 ммоль/л трактовалась как гипогликемия.

Определение иммунореактивного инсулина в плазме крови проводилось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом иммуноэлектрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas 601» (Roche).

Оценка уровня инсулинорезистентности осуществлялась с помощью математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак с вычислением индекса HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{ИРИ } 0' (\text{ЕД/л}) * \text{глюкоза плазмы } 0' (\text{ммоль/л})}{22,5}$$

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

Расчёт площади под кривыми (area under a curve; AUC) глюкозы, ИРИ, ГПП-1, ГИП и глюкагона производился по методу трапеции:

$$0.5 * (y_1 + y_2) * (x_2 - x_1) + 0.5 * (y_2 + y_3) * (x_3 - x_2) + 0.5 * (y_3 + y_4) * (x_4 - x_3), \text{ где}$$

x – время ($x_1 - 0$, 30, 60 и 120 мин ОГТТ соответственно),

y – показатель, исследуемый в ходе ОГТТ ($y_1 - 4$ - его значения на 0, 30, 60 и 120 минутах соответственно).

Инструментальные методы исследования

Исследование МПКТ проводилось в отделении рентгенодиагностики и компьютерной томографии (руководитель д.м.н. О.В.Ремизов) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на остеоденситометре HOLOGIC, серия DPX, модель Discovery-A в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и проксимальном отделе бедренной кости (total hip).

Оценка проводилась согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ICSD), по Т-критерию у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше (в остальных случаях для интерпретации использовался Z-критерий). Нормальная МПКТ диагностировалась при Т-критерии от +2.5 SD до -1 SD, остеопения - от -1 SD до -2.5 SD, изменения МПКТ менее -2.5 SD трактовались как остеопороз.

Статистический анализ полученных данных

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft© STATISTICA® 6.0 для Microsoft® Windows XP и программ статистического анализа Microsoft® Office Excel для Microsoft® Windows XP. Для оценки достоверности различий между группами были использованы: критерий Краскела-Уоллиса для непрерывных переменных, критерии χ^2 и точный критерий Фишера для сравнения качественных признаков. Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. За критический уровень значимости принимали значение $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кальциевый обмен

Результаты определения биохимических и гормональных показателей, характеризующие кальциевый обмен в 3-х группах пациентов, суммированы в Таблице 2.

Таблица 2. Показатели обмена кальция, обеспеченность витамином D, уровень ПТГ в группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Референсные значения	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
Кальций общий	2.15-2.55 ммоль/л	2.16 [2.09; 2.30]	2.32 [2.27; 2.42]	2.34 [2.30; 2.39]
Кальций ионизированный	1.03-1.29 ммоль/л	1.05 [0.97; 1.07]	1.05 [1.02; 1.08]	1.06 [1.03; 1.09]
Фосфор	0.87-1.45 ммоль/л	1.3 [1.1; 1.5]	1.15 [1.0; 1.3]	1.2 [1.1; 1.3]
ЩФ	62-106 мЕд/л	169.0 [100.0; 254.0]	182.7 [168.6; 222.0]	115.6 [102.3; 137.0]

Общий белок	60-87 г/л	75.0 [69.1; 79.0]	79.8 [76.8; 81.6]	78.2 [74.8; 81.2]
Креатинин	62-106 ммоль /л	55 [52;70]	70.5 [62;78]	66.5 [59;76]
Мочевина	1.7-8.3 ммоль /л	4.6 [3.7;6.0]	5.4 [4.6;5.7]	4.6 [3.3;5.0]
ПТГ	9.4-81.6 пг/мл	88.0 [56.7; 130.0]	40.4 [33.7; 59.6]	33.9 [23.9; 42.3]
25(ОН)D	30-80 нг/дл	8.6 [5.7; 21.7]	8.8 [5.7; 13.0]	21.8 [17.7; 29.3]

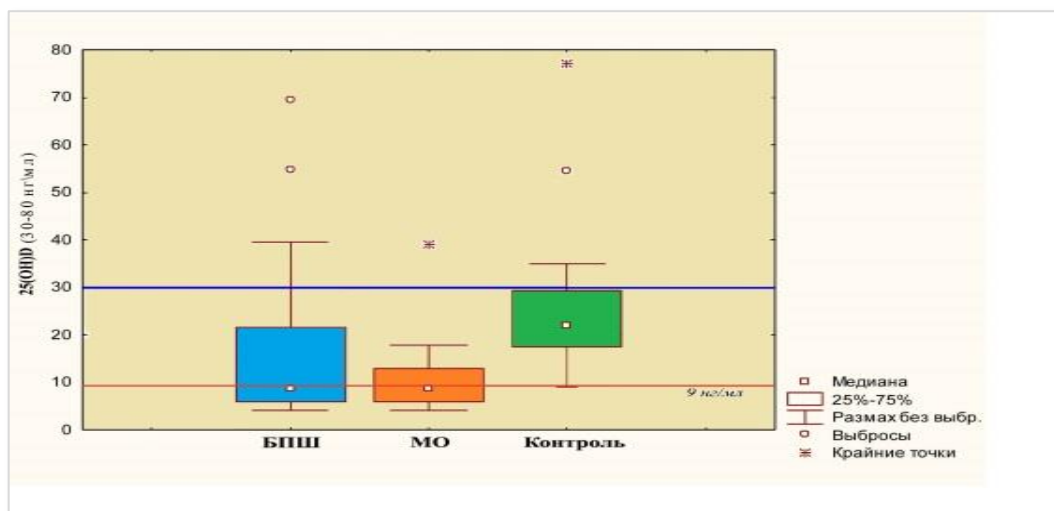
Кальций

В группе пациентов, перенесших БПШ, уровень ионизированного кальция был снижен у 9 больных (39%). Снижение уровня Ca^{+2} в плазме крови было выявлено у 8 (36 %) пациентов, страдающих МО. В контрольной группе в 3 (14 %) случаях также была зафиксирована гипокальциемия. Однако, дальнейшая статистическая обработка показала, что различия между группами по уровню Ca^{+2} не были значимыми ($p=0.276$).

Витамин D

Обследованные группы различались по уровню обеспеченности витамином D ($p<0.001$) (рис. 1).

Рисунок 1. Уровень 25(ОН)D в трех группах пациентов



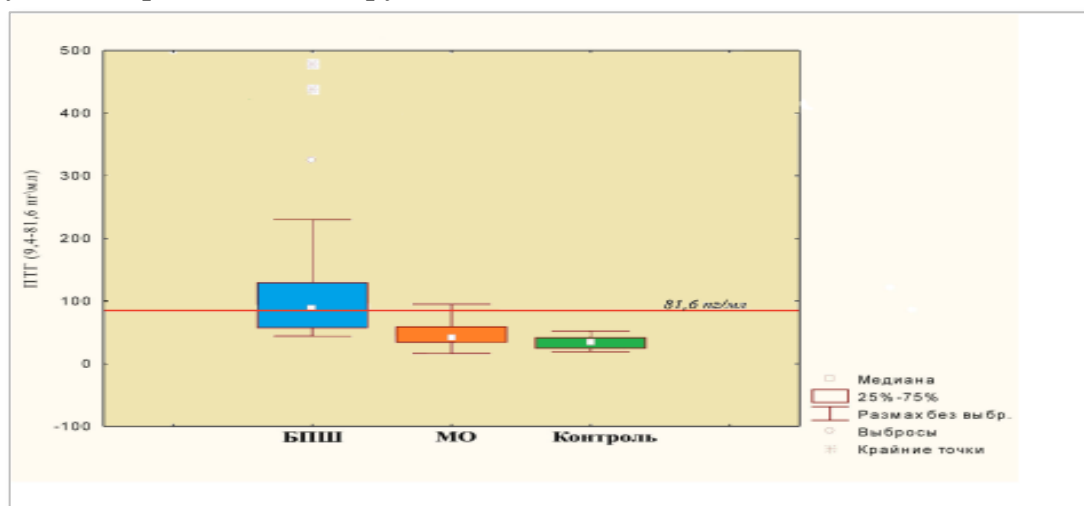
Дефицит витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 9 \text{ нг/мл}$) в группе оперированных пациентов определялся у 52%, в группе больных МО был выявлен у 50% обследованных, в контрольной группе – в 9 % случаев. При этом уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ нг/мл}$, соответствующий оптимальной и адекватной обеспеченности витамином D, определялся только у 13 % пациентов, перенесших БПШ. У пациентов с МО нормальный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ был выявлен только в 5 % случаев, а в контрольной группе – у 23 % обследованных. Однако, при последующем парном сравнении групп пациентов, перенесших БПШ, и больных с МО с помощью точного критерия Фишера значимых различий по такому признаку, как частота дефицита витамина D, не получено ($p=1.0$). При этом была подтверждена более высокая встречаемость

дефицита витамина D среди пациентов с МО по сравнению с контрольной группой ($p=0.007$).

Паратиреоидный гормон

Различия между группами по уровню ПТГ также были значимыми ($p<0.001$) (рис.2).

Рисунок 2. Уровень ПТГ в группах



Повышенный уровень ПТГ определялся у 12 (52 %) больных, перенесших БПШ, 4 (18%) пациентов, страдающих МО, и не был выявлен ни у одного человека из контрольной группы.

Стоит отметить, что повышение уровня паратгормона во всех случаях сочеталось с нормальными или сниженными показателями общего и ионизированного кальция и поэтому было расценено как вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ).

Сравнение частоты ВГПТ в 1-ой и 2-ой группах с помощью точного критерия Фишера подтвердило его более высокую распространенность среди оперированных больных ($p=0.029$). При этом повышение уровня ПТГ в 1-й группе в 8 из 12 случаев было ассоциировано с дефицитом витамина D, в 3 случаях уровень 25(OH)D находился в диапазоне от 10 до 30 нг/мл, а в одном случае – превышал 30 нг/мл. В группе МО дефицит витамина D был отмечен у 3 из 4-х пациентов с ВГПТ, в одном случае уровень кальцидола соответствовал недостаточности витамина D (11,3 нг/мл).

Минеральная плотность костной ткани

Характеристика МПКТ в обследованных группах приведена в Таблице 3.

Таблица 3. Характеристика МПКТ в группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля, min и max значения)

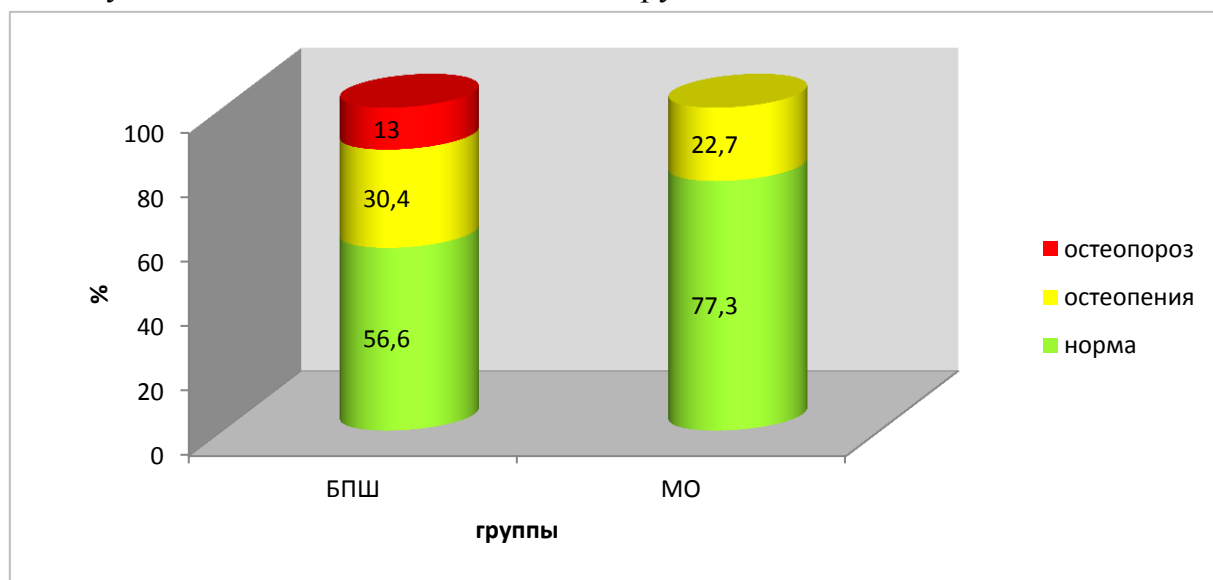
Исследуемый отдел	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)
L2- L4	-0.7 [-1.7; 0.5] [-4.3; 2.3]	0.25 [-0.6; 1.5] [-1.5; 2.5]

Total hip	-0.2 [-0.9; 0.5] [-4.4; 2.3]	0.85 [0.3; 1.8] [-1.8; 3.0]
-----------	------------------------------------	-----------------------------------

При оценке МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и проксимальном отделе бедренной кости (total hip) в группе БПШ изменения в целом (остеопения или остеопороз в одном или двух отделах скелета) были выявлены у 10 больных (43.4%), причём у 3-х (13%) из них снижение МПКТ соответствовало остеопорозу. При этом у 2-х пациентов остеопороз сочетался с ВГПТ на фоне дефицита витамина D, костными деформациями (компрессионные переломы позвонков и /или вколоченные переломы шеек бедренных костей) и характерной клинической картиной (жалобы на выраженную боль в костях, мышцах), что было расценено как остеомалация; у 1 больного с остеопорозом уровень ПТГ был нормальным, однако присутствовал дефицит витамина D. У 7 пациентов послеоперационной группы (30,4%) изменения МПКТ (в одном или 2-х исследуемых отделах) соответствовали остеопении, причём снижение МПКТ у 4-х из них сочеталось с ВГПТ на фоне дефицита витамина D, у 2-х – с дефицитом витамина D и только в одном случае уровень 25(ОН)D соответствовал норме.

В группе МО снижение МПКТ в целом (остеопения или остеопороз в одном или двух отделах скелета) было выявлено всего у 5 пациентов (22.7%) и соответствовало остеопении, связи с ВГПТ отмечено не было, однако у всех больных определялся дефицит витамина D (рис. 3)

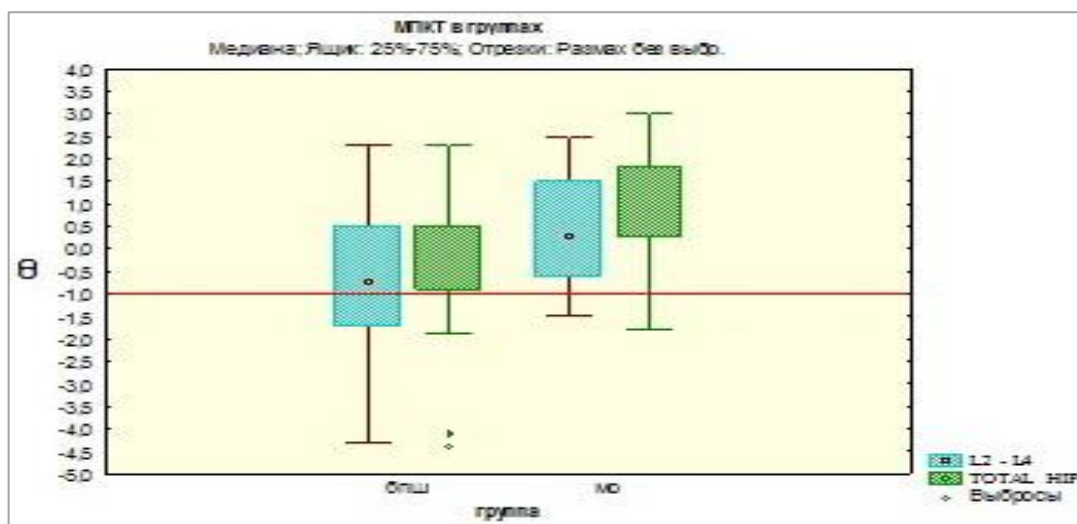
Рисунок 3. Общее изменение МПКТ в группах



Достоверных различий между группами по частоте распространённости сниженной МПКТ (остеопения и /или остеопороз в одном или двух отделах скелета) получено не было ($p=0.1$).

Также был проведен анализ МПКТ в группах больных с учётом исследуемой области скелета (рис.4).

Рисунок 4. МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости в исследуемых группах.



В группе БПШ нормальный уровень МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) определялся у 15 обследованных (65.3%), остеопения - у 5 больных (21.7%), а остеопороз - у 3-х пациентов (13%). В группе МО изменение МПКТ в L2-L4 было выявлено только у 3-х пациентов (13.6%) и соответствовало остеопении. Статистическая обработка данных показала, что различия между группами по уровню МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) не были значимыми ($p=0.54$).

При исследовании МПКТ проксимального отдела бедренной кости (total hip) у больных, страдающих МО, и пациентов, перенёсших бариатрическое вмешательство, выявлены следующие изменения: в группе БПШ остеопения зафиксирована у 3-х больных (13%), остеопороз - у 2-х пациентов (8.7%); в группе МО у большинства больных МПКТ бедра была нормальной и только у 2 пациентов (9.1%) верифицирована остеопения. Группы МО и БПШ достоверно отличались по уровню МПКТ в бедре (total hip) ($p=0.0008$), однако большая частота распространенности остеопении /остеопороза в группе БПШ не подтвердилась ($p=0.41$).

Корреляционных взаимосвязей между уровнем ПТГ, концентрацией 25(OH)D, состоянием МПКТ или ИМТ в данном исследовании установить не удалось.

Углеводный обмен

Глюкоза

Динамика уровня гликемии в трёх группах в ходе ОГТТ суммирована в Таблице 4.

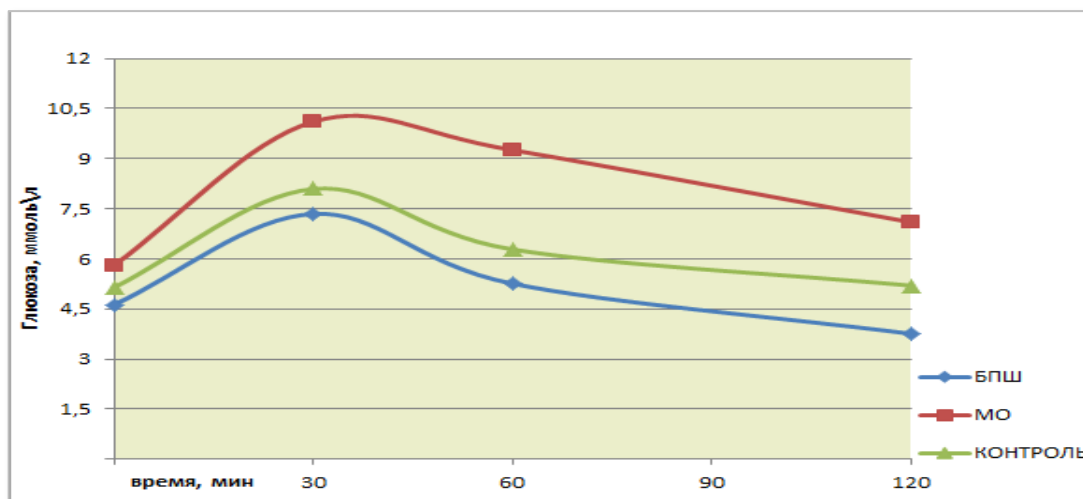
Таблица 4. Показатели уровня глюкозы в ходе ОГТТ в группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Глюкоза, ммоль /л	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
0 мин	4.8 [4.4; 5.0]	5.86 [5.5; 6.2]	5.1 [4.9; 5.4]
30 мин	7.4 [6.7; 8.0]	10.05 [9.2; 11.7]	8.0 [7.6; 8.4]
60 мин	5.2 [4.7; 5.9]	9.45 [8.2; 10.3]	6.0 [5.8; 6.5]
120 мин	3.9	7.3	5.2

	[3.0; 4.3]	[5.9; 8.9]	[4.8; 6.6]
AUC глюкозы	647.1 [576.0; 690.0]	1015.4 [918.0; 1140.0]	744.0 [726.0; 780.0]

Группа МО имела самые высокие базальные уровни глюкозы (5.86 ммоль /л vs 4.8 и 5.1 соответственно), при этом у 68.2 % обследованных (15 человек) в ходе проведения ОГТТ были выявлены нарушения углеводного обмена, соответствовавшие НГН (4 человека) (18.2%) и НТГ (11 человек)(50%). Постпрандиальные плазменные уровни глюкозы статистически не различались между группами ($p=0.09$), однако, в когорте БПШ прослеживалась тенденция к более низким постпрандиальным значениям гликемии, причём у 4 человек (17.4%) хирургической группы на 120 минуте ОГТТ была зафиксирована гипогликемия (2.1, 2.2, 2.5 и 2.6 ммоль /л соответственно), при этом характерная, преимущественно адренергическая симптоматика (сердцебиение, тремор, бледность, тревожность) определялась только у 1 больного (рис. 5).

Рисунок 5.Изменение гликемии в ходе ОГТТ в группах



Значения AUC глюкозы были наибольшими у лиц, страдающих ожирением, и минимальны у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, однако, не достигли статистической значимости ($p=0.651$ и $p=0.9$ соответственно).

ИРИ

В 3-х группах также оценивались инсулинемия натощак и после пероральной нагрузки глюкозой, результаты исследования суммированы в таблице 5.

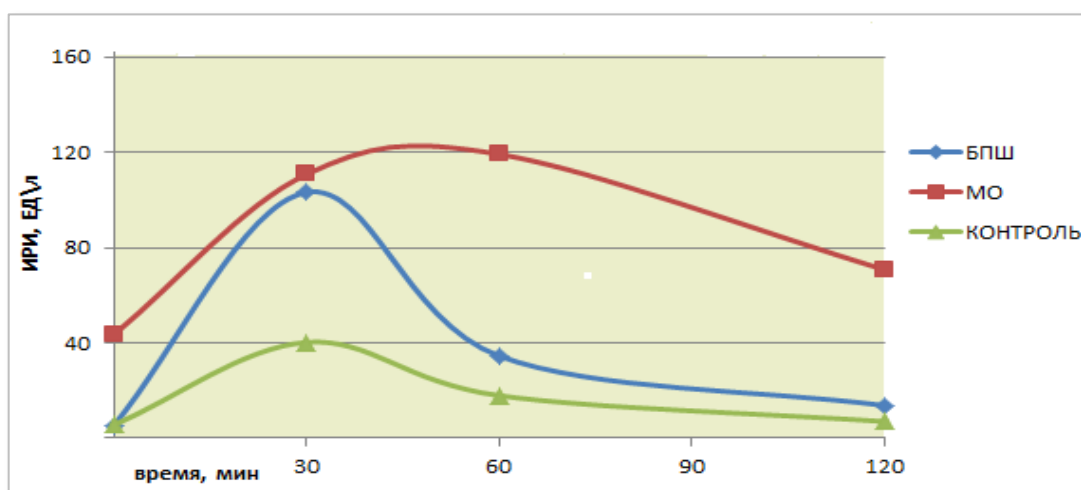
Таблица 5. Показатели уровня ИРИ в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

ИРИ, ЕД /л	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
0 мин	5.2 [3.9; 6.0]	44.9 [39.0; 50.0]	5.7 [4.3; 6.0]
30 мин	98.1 [87.0; 111.0]	100.0 [91.0; 130.0]	39.0 [35.0; 47.0]

60 мин	34.0 [27.0; 42.1]	111.5 [100.0; 120.0]	17.5 [15.0; 21.0]
120 мин	12.0 [9.0; 19.0]	68.0 [59.0; 80.0]	7.0 [6.0; 9.0]
AUC ИРИ	4894.5 [4381.5; 5863.5]	10783.5 [10170; 11985.0]	2298.7 [1987.5; 2565.0]
НОМА-IR	1.01 [0.78; 1.1]	11.85 [9.53; 13.44]	1.27 [0.97; 1.46]

В группе МО, по сравнению с двумя другими когортами, тощаковые уровни ИРИ (44.9ЕД /л vs 5.2 и 5.7 соответственно) и НОМА-IR (11.8 vs 1.0 и 1.2 соответственно) были самыми высокими ($p<0.001$ во всех случаях). В группах БПШ и контроля пик концентрации ИРИ определялся на 30 минуте ОГТТ и был значительно выше у оперированных больных (98.1 ЕД /л vs 39 ЕД /л соответственно)($p=0.026$). У пациентов с МО кривая концентрации ИРИ имела в целом более пологий характер, при этом наибольшие значения ИРИ определялись на 60 минуте теста (111.5 Ед /л) и к моменту завершения ОГТТ не возвращались к исходному уровню, в то время как в двух группах отмечалось значительное снижение ИРИ к 120 мин (рис.6).

Рисунок 6. Изменение уровней ИРИ в ходе ОГТТ в группах



Сравнение AUC ИРИ также продемонстрировало достоверное различие между группами ($p<0.001$), при этом AUC ИРИ в группе МО была достоверно больше, чем в двух других группах ($p=0,008$).

ГПП-1

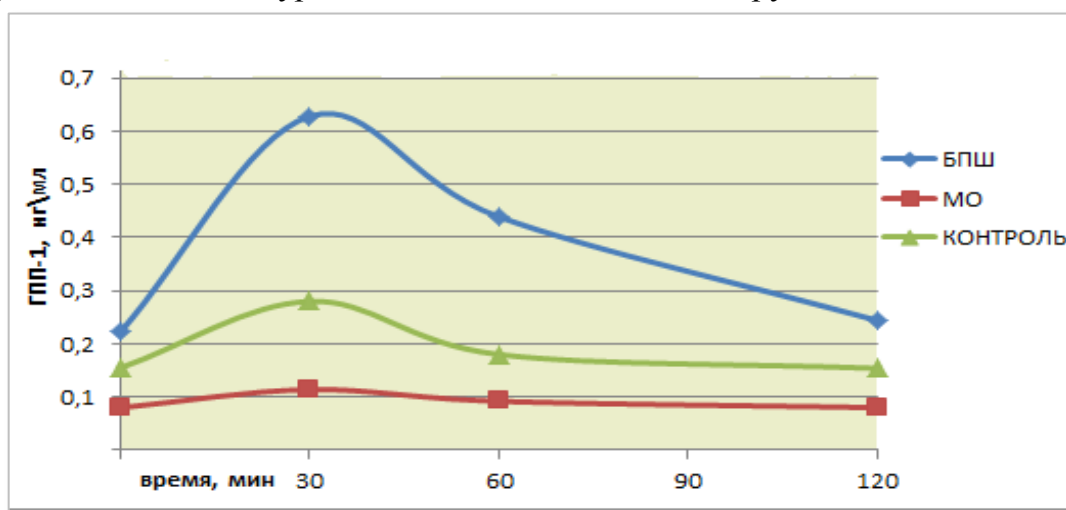
Оценка секреции ГПП-1 на фоне перорального приёма глюкозы выявила различия в трёх обследованных группах, результаты отображены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели уровня ГПП-1 в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

ГПП-1, нг /мл	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
0 мин	0.224 [0.215; 0.231]	0.08 [0.05; 0.09]	0.156 [0.153; 0.161]
30 мин	0.63 [0.61; 0.65]	0.12 [0.1; 0.14]	0.283 [0.278; 0.289]
60 мин	0.437 [0.419; 0.471]	0.09 [0.07; 0.11]	0.18 [0.171; 0.187]
120 мин	0.243 [0.221; 0.26]	0.08 [0.06; 0.1]	0.155 [0.149; 0.16]
AUC ГПП-1	49.56 [48.03; 51.37]	11.17 [10.56; 11.83]	23.33 [22.8; 23.76]

У больных МО по сравнению с группой здоровых добровольцев отмечалось снижение тощаковых уровней ГПП-1 (0.08 нг /мл vs 0.156), а также отсутствие пикового повышения ГПП-1 в ответ на пероральный приём глюкозы. Тощаковые (0.224 нг /мл vs. 0.08 и 0.156 соответственно) и пиковые (на 30 мин) (0.63 vs. 0.12 и 0.283 соответственно) уровни ГПП-1 были достоверно выше у пациентов, подвергшихся БПШ, чем у лиц с ожирением и здоровых добровольцев ($p=0.037$ и $p=0.022$ на 0 и 30 мин соответственно), кроме того, у оперированных больных отмечалась корреляция на 30 минуте уровней ГПП-1 и ИРИ ($r = 0.653$, $p = 0.013$) (рис.7).

Рисунок 7. Изменение уровней ГПП-1 в ходе ОГТТ в группах



AUC ГПП-1 (за 120-минутный период) была достоверно больше у оперированных пациентов ($p=0.043$), также прослеживалась слабая корреляция между AUC ГПП-1 и AUC ИРИ ($r = 0.215$, $p = 0.025$). Не обнаружено существенной корреляции между AUC ГПП-1 и гликемией, однако, стоит отметить, что суммарный ответ (AUC) ГПП-1 и ИРИ на пероральную углеводную нагрузку был более выражен у больных с документированной гипогликемией.

ГИП

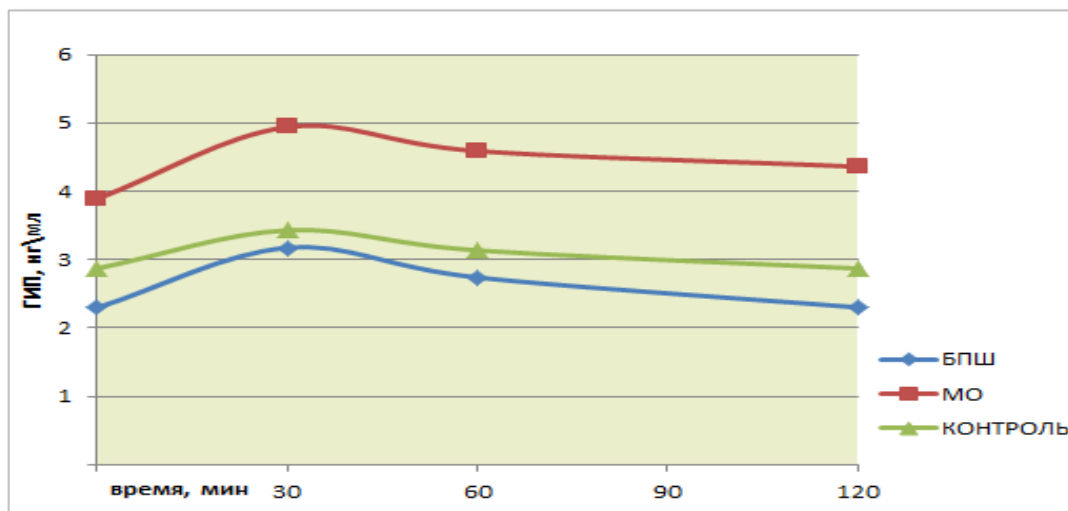
Результаты исследования ГИП в ходе ОГТТ в группах представлены в таблице 7.

Таблица 7. Показатели уровня ГИП в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

ГИП, нг/мл	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
0 мин	2.296 [2.1; 2.4]	3.92 [3.67; 4.1]	2.9 [2.79; 3.0]
30 мин	3.171 [3.1; 3.3]	4.94 [4.6; 5.23]	3.465 [3.29; 3.6]
60 мин	2.7 [2.6; 2.8]	4.63 [4.44; 4.79]	3.154 [2.98; 3.33]
120 мин	2.297 [2.1; 2.41]	4.41 [4.0; 4.6]	2.88 [2.79; 3.0]
AUC ГИП	318.0 [304.5; 334.5]	548.63 [505.8; 571.05]	374.1 [358.3; 393.4]

Исходные (0 мин) значения ГИП (3.92 нг /мл) в группе МО были достоверно выше, по сравнению с оперированными пациентами (2.296 нг /мл) и здоровыми добровольцами (2.9 нг /мл) ($p=0.027$). У больных, перенесших БПШ, значения базальных уровней ГИП были минимальными, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p=0.082$). Во всех группах отмечалось пиковое повышение (30 мин) уровней ГИП с последующим их снижением к 120 минуте теста, при этом в группе МО значения ГИП во всех исследуемых точках превосходили соответствующие значения, полученные в двух других когортах (рис.8).

Рисунок 8. Изменение уровней ГИП в ходе ОГТТ в группах



При сравнении AUC ГИП также отмечалось увеличение этого параметра в группе страдающих морбидным ожирением ($p=0.041$).

Глюкагон

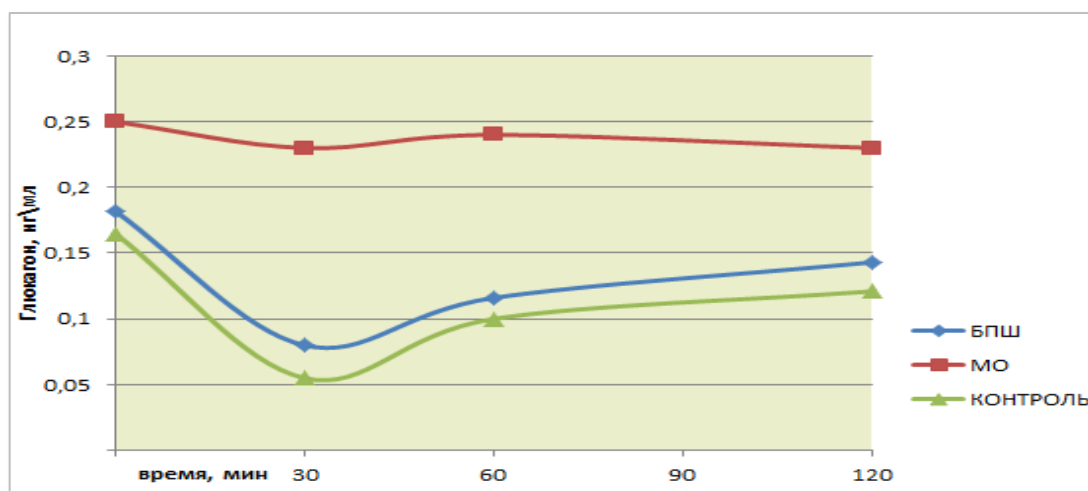
В ходе проведения теста с пероральной нагрузкой глюкозой осуществлена оценка секреции глюкагона в 3-х обследованных группах, результаты отображены в таблице 8.

Таблица 8. Показатели уровня глюкагона в обследованных группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Глюкагон, нг/мл	1-я группа (БПШ)	2-я группа (МО)	3-я группа (контроль)
0 мин	0.182 [0.174; 0.187]	0.25 [0.24; 0.27]	0.166 [0.161; 0.168]
30 мин	0.08 [0.078; 0.082]	0.23 [0.21; 0.25]	0.053 [0.051; 0.061]
60 мин	0.116 [0.114; 0.12]	0.23 [0.22; 0.25]	0.105 [0.096; 0.121]
120 мин	0.15 [0.14; 0.151]	0.23 [0.21; 0.25]	0.12 [0.117; 0.127]
AUC глюкагона	14.82 [14.34; 15.18]	28.05 [26.1; 30.0]	12.49 [11.97; 13.09]

Базальная концентрация глюкагона была подобна в хирургической и контрольной группах (0.182 нг /мл и 0.166 нг /мл соотв.), в то время как больные с МО имели исходно более высокие его уровни (0.25 нг /мл) ($p=0.013$), при этом стоит отметить, что гиперглюкагонемия (а также повышение уровня ГИП и снижение секреции ГПП-1) были наиболее ярко выражены у лиц с НГН и НТГ. В ходе проведения ОГТТ у пациентов, подвергшихся бариатрическому лечению, и контрольной группы отмечалось подавление (на 30 мин) уровня глюкагона после перорального приёма глюкозы (0.08 и 0.053 нг /мл соответственно) с последующим постепенным увеличением его концентрации к концу теста (0.15 и 0.12 нг /мл соответственно). В группе же больных, страдающих МО, уровень глюкагона оставался практически неизменным в течение всего периода наблюдения ($p= 0.076$) (рис.9).

Рисунок 9. Изменение уровней глюкагона в ходе ОГТТ в группах



AUC глюкогона в группе МО была также достоверно больше ($p = 0.003$).

Корреляционных взаимосвязей между уровнями глюкогона, ИРИ, ГИП или ИМТ в данном исследовании установить не удалось.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с МО распространенность неадекватной обеспеченности витамином D (95 %), инсулинорезистентности (100%) и нарушений углеводного обмена (18,2% и 50% НГН и НТГ соответственно) значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

2. При МО нарушение регуляции углеводного обмена характеризуется снижением базальных уровней ГПП-1, гиперглюкагонемией и повышением концентрации ГИП, при этом в ответ на пероральный приём глюкозы не отмечается пикового повышения ГПП-1, подавления уровня глюкогона, а также определяются более высокие стимулированные уровни ГИП.

3. Пациенты, перенесшие БПШ по поводу МО, находятся в группе высокого риска по развитию нарушений кальциевого обмена. Частота ВГПТ среди больных, перенесших БПШ, достигает 52%, что достоверно выше, чем среди пациентов с МО ($p = 0,029$) и лиц с нормальной массой тела ($p < 0,001$). Изменения МПКТ в группе оперированных больных (по сравнению с группой МО) носят более тяжёлый характер (вплоть до развития остеопении) и, помимо дефицита витамина D, в ряде случаев сочетаются с ВГПТ.

4. У пациентов, перенесших БПШ (по сравнению с другими группами), секреция ИРИ и ГПП-1 в ответ на пероральный приём глюкозы значительно повышена, что обуславливает высокий риск постпрандиальных гипогликемий.

5. Учитывая выявленную при МО значительную распространенность патологических изменений минерального обмена (дефицит витамина D - 50 %, ВГПТ - 18% и остеопения - 22,7 %), и вероятность их усугубления после хирургического лечения, всем пациентам-кандидатам на шунтирующие бариатрические операции показано дооперационное исследование состояния кальциевого обмена и коррекция выявленных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1) Всем больным МО, планирующим шунтирующие бариатрические вмешательства, показано определение уровня витамина D, исключение ВГПТ и оценка состояния МПКТ методом рентгеновской денситометрии. Выявленные изменения (дефицит витамина D, ВГПТ, снижение МПКТ) подлежат обязательной медикаментозной коррекции.

2) Для диагностики постпрандиальных гипогликемий у пациентов, перенесших бариатрические операции, целесообразно использовать ОГТТ с 75 глюкозы по стандартной методике.

3) Всем пациентам, перенесшим шунтирующие бариатрические процедуры, показана адекватная медикаментозная персонализированная терапия (в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых, 2011) и регулярный пожизненный послеоперационный мониторинг

полипрофессиональной командой врачей (включая эндокринолога) для предупреждения метаболических осложнений, в том числе развития патологических изменений кальциевого обмена и тяжелой костной патологии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ:

- 1) Дедов И.И., Мазурина Н.В., **Огнева Н.А.**, Трошина Е.А., Рожинская Л.Я., Яшков Ю.И. Нарушение метаболизма витамина D при ожирении (обзор литературы) // Ожирение и метаболизм.- 2011.- №2 (27). - С. 3-10.
- 2) Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Яшков Ю.И., **Огнева Н.А.**, Ильин А.В., Мельниченко Г.А. Обмен кальция и витамина D при морбидном ожирении, в том числе у больных, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // Проблемы эндокринологии - 2011. - №5 (57). - С.3-8.
- 3) Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., **Огнева Н.А.**, Яшков Ю.И. Развитие тяжелой остеопении после билиопанкреатического шунтирования по поводу морбидного ожирения: клинический случай // Проблемы эндокринологии – 2012.- №3(58). - С.16-21.
- 4) Трошина Е.А., Мазурина Н.В., **Огнева Н.А.**, Яшков Ю.И. Патология костной ткани на фоне синдрома мальабсорбции у пациентки, перенесшей билиопанкреатическое шунтирование // Лечение и профилактика – 2012.- №1(2). – С.119-125.
- 5) Яшков Ю.И., Никольский А.В., Бекузаров Д.К., Ершова Е.В., **Огнева Н.А.** Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения в модификации Hess – Magseau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа // Ожирение и метаболизм – 2012.- №2. - С.43-48.
- 6) 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(36). - С.44-49.
- 7) **Огнева Н.А.**, Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Яшков Ю.И. Дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и минеральная плотность костной ткани у больных с морбидным ожирением и пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // VI Всероссийский конгресс эндокринологов - сборник тезисов, Москва - 2012 - С.412.
- 8) **Огнева Н.А.**, Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Дедов И.И. Обмен кальция у пациентов с морбидным ожирением, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // Первая всероссийская научная конференция молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века - материалы конференции, Москва - 2012- С.156-157.
- 9) **Огнева Н.А.**, Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Яшков Ю.И. Продукция инкретинов у больных морбидным ожирением и пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование // VI Всероссийского диабетологического конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий» - сборник тезисов, Москва – 2013, С. 403.
- 10) Трошина Е.А., Мазурина Н.В., **Огнева Н.А.**, Яшков Ю.И. Изменение продукции инкретинов у больных морбидным ожирением, в том числе перенесших билиопанкреатическое шунтирование // Анналы хирургии – 2013. - Приложение. -С. 46-47.

- 11) Troshina E., **Ogneva N.**, Mazurina N. Indicators of calcium and vitamin D metabolism in morbidly obese including patients after biliopancreatic diversion.// Obes Facts – 2012. - № 5 (suppl.1). - P.179 (663 accepted poster).
- 12) Mazurina N.V., **Ogneva N.A.**, Troshina E.A., Yashkov Y.I. Bone mineral density in morbidly obese patients and in patients after biliopancreatic diversion: A cross-sectional study. // Obes Facts - 2013. - № 6 (suppl. 1). – P.105 (T5:P.044).

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

МО - морбидное ожирение

БПШ - билиопанкреатическое шунтирование

ГШ - гастрощунтирование

БЖ - бандажирование желудка

25(OH)D - 25-гидроксивитамин D, витамин D, кальцидол

ПТГ - паратиреоидный гормон, паратгормон

ВГПТ - вторичны гиперпаратиреоз

МПКТ - минеральная плотность костной ткани

DXA - двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия (Dual-energy X-ray absorptiometry)

ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы

НГН - нарушение гликемии натощак

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ИРИ - иммунореактивный инсулин

ИР - инсулинорезистентность

НОМА-IR - индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance)

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид 1 типа (GLP-1)

ГИП - глюкозависимый инсулиотропный полипептид (GIP)

СД - сахарный диабет

ИМТ - индекс массы тела

AUC - площадь под кривой (area under a curve)