



Обзор

Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1)

Юкина М.Ю.¹ • Чернова М.О.¹ • Трошина Е.А.¹ • Евдошенко В.В.^{2,3} • Платонова Н.М.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Чернова Мария Олеговна – ординатор по специальности «Эндокринология»¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института клинической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Евдошенко Владимир Викторович – д-р мед. наук, руководитель Клинического центра хирургии лишнего веса и метаболических нарушений²; профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

В настоящее время ожирение представляет собой одну из главных проблем здравоохранения во всем мире. Оперативное вмешательство – наиболее перспективный метод лечения морбидного ожирения. Различают два варианта бариатрических операций: направленные на уменьшение объема потребления пищи и ограничивающие всасывание питательных веществ. На фоне неоспоримых преимуществ бариатрической хирургии в снижении веса следует помнить о потенциальном риске тяжелых осложнений, таких как развитие гипогликемического синдрома через 2–3 часа после приема легкоусвояемых углеводов с адренергическими и нейрогликопеническими симптомами. По данным источников, распространенность постбариатрических постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ) варьирует от 10 до 75%. ПГГ у постбариатрических пациентов следует дифференцировать с синдромом неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии и с инсулиномой, однако отметим, что случаи этих заболеваний описаны и у пациентов после бариатрических операций.

Механизмы развития ПГГ в исходе шунтирующих бариатрических операций на данный момент не ясны. Согласно последним исследованиям, ведущую роль в неадекватной избыточной выработке инсулина поджелудочной железой играет гиперсекреция инкретинов

в ответ на ускоренное поступление углеводов в тонкую кишку. Существуют также предположения о более медленной нормализации выработки инсулина на фоне более быстрого снижения массы тела и регрессии инсулинорезистентности, роли дисфункции альфа-клеток, нарушении отрицательной связи между инсулином и грелином, компенсаторной гиперплазии и гипертрофии оставшихся энтероцитов (в том числе L-клеток), изменении характера кишечной микрофлоры, уровня и состава желчных кислот. Кроме того, предполагается ряд других механизмов, но они пока недостаточно хорошо изучены.

Ключевые слова: бариатрические операции, гастрощунтирование, постпрандиальные гипогликемии, демпинг-синдром, инсулин

Для цитирования: Юкина МЮ, Чернова МО, Трошина ЕА, Евдошенко ВВ, Платонова НМ. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: распространенность и патогенез (часть 1). Альманах клинической медицины. 2021;49(4):285–296. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.

Поступила 29.04.2021; доработана 16.05.2021; принята к публикации 17.05.2021; опубликована онлайн 08.06.2021

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, Российская Федерация

² АО «Институт пластической хирургии и косметологии»; 105066, г. Москва, ул. Ольховская, 27, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

В клинической практике врача недиабетические гипогликемии обычно ассоциируются с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. Однако генез гипогликемических состояний крайне разнообразен. В нашей работе мы рассматриваем гипогликемии как следствие оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, в первую очередь бариатрических при лечении ожирения. Учитывая отсутствие значимого влияния консервативных методов лечения на его течение, все большую актуальность приобретает бариатрическая хирургия, которая наряду с неоспоримыми преимуществами имеет ряд недостатков. Один из них – развитие так называемых постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ).

В первой части обзора оценена распространенность ПГГ в зависимости от вариантов бариатрических операций и применяемых диагностических подходов. Освещены основные клинические проявления и вопросы дифференциально-диагностического поиска. Рассмотрены ключевые механизмы, а также ряд теорий патогенеза, требующих дальнейшего изучения.

Бариатрические операции как метод лечения морбидного ожирения

В настоящее время ожирение представляет собой одну из главных проблем здравоохранения во всем мире. Распространенность ожирения, в том числе морбидного, неуклонно растет. Более 30% населения имеют избыточную массу тела или ожирение [1]. По современным оценкам, при сохранении имеющихся тенденций к 2030 г. 60% мировой популяции, то есть 3,3 млрд человек, будут страдать избыточным весом (2,2 млрд) или ожирением (1,1 млрд) [2]. С ожирением часто ассоциируются такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром ночного апноэ, а также некоторые формы рака (эндометрия, молочной железы, толстой кишки) [3]. Еще в 1988 г. установлено, что ожирение, особенно морбидное, связано с прогрессивным ростом заболеваемости и смертности [4] и, соответственно, влечет за собой снижение ожидаемой продолжительности жизни [5].

В ходе долгосрочных исследований доказано отсутствие значимого влияния изменения образа жизни и консервативных методов лечения ожирения на основные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6–8], тогда как хирургическое вмешательство однозначно доказало

свою эффективность [9–11]. Сегодня хирургический метод признается наиболее перспективным способом лечения морбидного ожирения [12, 13]. Проведенное в Швеции нерандомизированное исследование SOS (Swedish Obese Subjects), наблюдавшее пациентов в течение 15 лет после бариатрических вмешательств, показало выраженное и стойкое снижение массы тела, а также положительный эффект на течение ассоциированных с ожирением заболеваний, в том числе снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий на 30 и 50% соответственно (при этом абсолютное снижение риска общей смертности было статистически незначимо – 1,26%; 95% доверительный интервал -0,17 – 2,69) [14–16]. В последние десятилетия число проводимых бариатрических вмешательств неуклонно растет [17–19].

Различают два варианта бариатрических операций: 1) гастроограничительные, или рестриктивные, направленные на уменьшение объема желудка (регулируемый желудочный бандаж, англ. adjustable gastric band, AGB), к которым относятся рукавная гастропластика (слив-резекция, продольная резекция, лапароскопическая вертикальная гастрэктомия), гастропликация и другие виды гастропластик, и 2) шунтирующие, ограничивающие всасывание питательных веществ за счет исключения части тонкой кишки: гастрощунтирование с анастомозом по Ру (англ. Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), минигастрощунтирование, или гастрощунтирование с одним анастомозом (англ. one anastomosis gastric bypass, OAGB), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), одноанастомозное дуоденоилеощунтирование с продольной резекцией желудка (англ. single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy, SADI-S).

При БПШ из процесса пищеварения практически полностью исключаются вся двенадцатиперстная, тощая, часть подвздошной кишки [20]. Именно при этом варианте достигается наиболее выраженный и пролонгированный эффект: потеря до 75% массы тела и клинически значимое снижение уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В то же время БПШ является технически самой сложной из бариатрических операций и характеризуется наибольшим количеством ранних и поздних осложнений [21].

RYGB было разработано в 1960-х для снижения массы тела на смену подвздошно-тощекишечному шунтированию и бандажированию желудка. С тех пор методика получила широкое распространение, на данный момент она составляет более половины всех шунтирующих операций по поводу ожирения



в мире [13]. Методика RYGB заключается в реконструкции желудочно-кишечного тракта путем создания анастомоза между сформированным желудочным мешком («малый желудок» объемом 20–50 мл) и участком тощей кишки в обход большей части желудка и двенадцатиперстной кишки. В отсутствие функционирования сфинктерного аппарата пилорического отдела желудка наблюдается быстрое поступление химуса в тонкую кишку. Предполагается, что снижение массы тела происходит за счет сокращения объема потребляемой пищи и снижения ее абсорбции в тонкой кишке, а также формирования раннего чувства насыщения в связи с выключением грелинпродуцирующей зоны желудка.

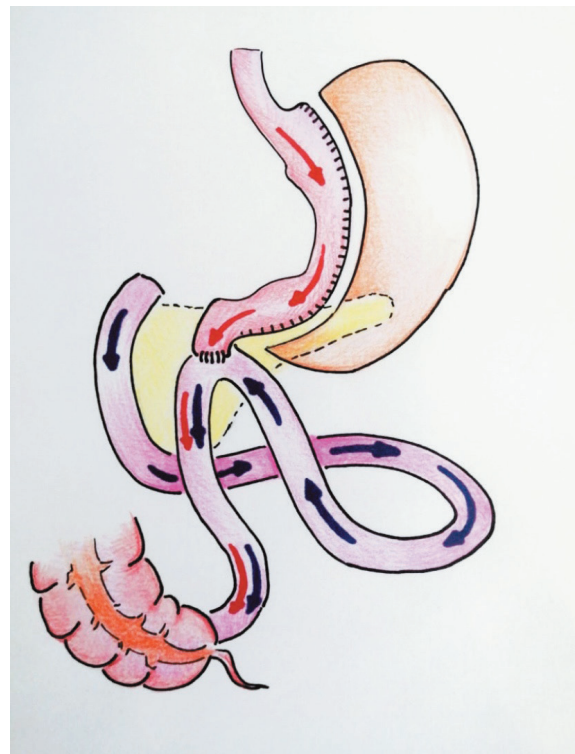
Техника SADI-S, внедренная в 2007 г. А. Sánchez-Pernaute и соавт., почти в 100% случаев обеспечивает компенсацию сахарного диабета 2-го типа [22] и ликвидацию коморбидных состояний [23]. Есть данные о том, что выполнение слив-резекции желудка снижает секрецию грелина, тем самым усиливая потенциальный метаболический эффект операции, а сохранение привратника минимизирует развитие раннего и позднего демпинг-синдромов [24, 25]. В настоящее время относительно несложная операция SADI-S (рисунок) показала свою высокую эффективность, сопоставимую с другими видами БПШ при меньшей частоте побочных эффектов и осложнений. Однако необходимо большее количество и длительность наблюдений для дальнейшего суждения о долгосрочном прогнозе [26].

Все пациенты, перенесшие бариатрические операции с шунтирующим компонентом, а также подобные операции по поводу рака желудка и осложненной язвенной болезни желудка, нуждаются в особенно тщательном послеоперационном наблюдении, пожизненной витаминно-минеральной терапии ввиду наличия синдрома мальабсорбции. Именно поэтому на фоне неоспоримых преимуществ бариатрической хирургии в снижении веса нельзя забывать о потенциальном риске развития тяжелых осложнений, о которых пациент должен быть информирован на этапе обсуждения операции. Увеличение количества проводимых бариатрических операций в мире приводит к росту случаев различных осложнений, таких как синдром мальабсорбции, дефицит витаминов, ранний демпинг-синдром.

Ранний демпинг-синдром развивается более чем у половины пациентов, перенесших гастрощунтирующие операции (прежде всего RYGB, при OAGB он практически отсутствует), и представляет собой характерный симптомокомплекс,

возникающий в течение 15 минут после употребления легкоусвояемых углеводов [27]. Механизм развития данного варианта демпинг-синдрома связан с ускоренной эвакуацией гиперосмолярных углеводов, в частности глюкозы, в тонкую кишку с последующим перемещением жидкости по градиенту концентрации из сосудистого русла в полость тонкой кишки, что обуславливает транзиторное падение артериального давления и компенсаторную активацию симпатической нервной системы с развитием нейрогенной симптоматики: тахикардии, болей в животе, тошноты и иногда диареи [28, 29]. Гипогликемия и, соответственно, тяжелые признаки нейрогликопении при раннем демпинг-синдроме отсутствуют.

Другое серьезное осложнение бариатрических операций – развитие через 2–3 часа после приема легкоусвояемых углеводов гипогликемического синдрома, который может протекать с адренергическими и, в тяжелых случаях, нейрогликопеническими симптомами. Данное состояние называют ПГГ, или поздним демпинг-синдромом [30]. Поздний демпинг-синдром развивается на фоне ускоренного недозированного поступления углеводсодержащей пищи из желудка в тонкую кишку (подвздошную кишку) по сформированному



Двенадцатиперстно-подвздошное шунтирование с одним анастомозом и рукавной гастрэктомией (SADI-S)



Клинические проявления гипогликемии

Нейрогенные проявления		Нейрогликопенические проявления
адренергические	ваготонические	
Учащенное сердцебиение	Потливость	Зрительные, речевые, двигательные, чувствительные нарушения Нарушения координации Фокальные или генерализованные судороги Снижение концентрации внимания Поведенческие нарушения Кома
Тремор	Чувство голода	
Возбуждение	Тошнота	
Раздражительность	Парестезии	

в результате оперативного вмешательства шунту, что приводит к избыточной стимуляции рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) бета-клеток поджелудочной железы возросшим пулом инкретинных гормонов, в частности ГПП-1, и как следствие – неадекватной гиперсекреции инсулина.

Гипогликемический синдром – симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с возникновением гипогликемии и купирующийся введением глюкозы [31]. Клинические проявления гипогликемии неспецифичны и разделяются на вегетативные и нейрогликопенические симптомы (таблица). Вегетативные (автономные) симптомы возникают вследствие выброса, главным образом, адреналина [28]. Развитие нейрогликопенических симптомов связано с поражением головного мозга, для которого глюкоза служит главным источником энергии. Для подтверждения гипогликемии документируется триада Уиппла: симптомы, соответствующие гипогликемии, низкая концентрация глюкозы плазмы и устранение симптомов после повышения концентрации глюкозы [28].

ПГГ характеризуются развитием гипогликемических симптомов (см. таблицу) с подтвержденным снижением уровня глюкозы венозной крови менее 3,0 ммоль/л (< 55 мг/дл), обычно в течение 3 часов после приема углеводсодержащей пищи (часто с предшествующим подъемом гликемии). Известно, что рецидивирующие гипогликемии служат причиной энцефалопатии, деменции, снижают качество жизни, повышают общую смертность [32]. Кроме того, у людей, перенесших шунтирующие бариатрические операции, отмечается увеличение случаев внезапной смерти, что, предположительно, может быть результатом тяжелых гипогликемий [33].

Впервые случаи ПГГ были описаны в 1930-е гг. как осложнение резекции желудка и наложения гастроэнтероанастомоза по поводу язвенной болезни желудка, получив название позднего

демпинг-синдрома. В течение длительного времени, до появления блокаторов H2-гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы, гастрэктомия была основным методом лечения язвенной болезни желудка и ее осложнений [34].

Постпрандиальные гиперинсулинемические гипогликемии после бариатрических операций

Распространенность

По данным различных источников, распространенность постбариатрических ПГГ варьирует от 10 до 75%. Значительная вариативность данных об их распространенности связана с тем, что симптомы гипогликемии часто носят неспецифический характер, а пациенты могут быть и вовсе не осведомлены лечащим врачом о возможности развития данного осложнения и его признаках. Кроме того, отсутствуют единые диагностические стандарты определения ПГГ, включая лабораторные методы, референсные значения и пр. Принципиальное значение также имеет длительность послеоперационного периода [35–37].

C.J. Lee и соавт., используя опросник Эдинбургской шкалы гипогликемии, обнаружили, что более 30% пациентов, перенесших билиопанкреатическое шунтирование или гастрощунтирование, испытывали какие-либо симптомы гипогликемии, а 11,6% имели тяжелые эпизоды гипогликемии [36].

M. Pigeure и соавт. проводили пероральный глюкозотолерантный тест до и через 12 месяцев после бариатрических операций. ПГГ (глюкоза сыворотки крови менее 2,8 ммоль/л) была обнаружена в 10,4% случаев после RYGB и не выявлена у пациентов, перенесших бандажирование желудка [35]. В аналогичном исследовании, проведенном S.H. Kim и соавт. среди пациентов после RYGB с симптомами ПГГ и без них, выявлено снижение гликемии менее 2,8 ммоль/л у приблизительно 30% пациентов независимо от наличия или отсутствия симптомов гипогликемии [38]. M. Pigeure



и соавт. выполняли измерение глюкозы сыворотки крови двукратно: натощак и на 120-й минуте теста, а S.H. Kim и соавт. – через каждые 30 минут от начала теста до 180-й минуты после углеводной нагрузки. Различия во времени и частоте измерений глюкозы сыворотки крови отчасти объясняют расхождение в полученных результатах [39].

Применение системы непрерывного мониторинга (СНМ) глюкозы в интерстициальной жидкости у пациентов с шунтирующими бариатрическими операциями помогло выявить большее количество гипогликемий, в том числе бессимптомных, – в 33 и 75% случаев соответственно [37, 40].

R. Kefurt и соавт. провели скрининг на ПГГ у 40 прооперированных пациентов с помощью СНМ и теста со смешанной пищей (ТСП). В ходе ТСП уровень глюкозы сыворотки крови менее 3,0 ммоль/л был зафиксирован в 29% случаев, в то же время по данным СНМ в течение 5 суток гипогликемические значения выявлены у 75% пациентов [37]. N. Abrahamsson и соавт. выяснили, что только 22% эпизодов гипогликемий, зафиксированных СНМ, проявлялись симптоматически [32]. Данный факт указывает на широкую вариативность чувствительности к гипогликемическим значениям.

В исследовании R. Marsk и соавт. заболеваемость ПГГ после RYGB составила всего 0,2% [33]. Стоит отметить, что данные результаты отражают регистрацию случаев госпитализации по поводу тяжелых гипогликемий, проявлявшихся симптомами нейрогликопении. H. Sarwar и соавт. в ходе анкетирования 145 тыс. пациентов, перенесших RYGB, выявили ПГГ только у 0,1% случаев [41]. При этом данные опроса не были подтверждены лабораторными показателями глюкозы. C.J. Lee и соавт. проанализировали выборку из 1206 пациентов, перенесших RYGB, принимая за гипогликемию значение глюкозы крови менее 3,3 ммоль/л. Распространенность ПГГ через 1 год после операции составила 2,7%, через 5 лет – 13,3% [42]. В исследовании V. Raverdy и соавт. в ходе перорального глюкозотолерантного теста до бариатрического шунтирования распространенность гипогликемии составляла 0,5% от общего числа пациентов, через 1 год после операции – 9,1%, а через 5 лет – 7,9% ($p < 0,001$) [43].

Таким образом, распространенность ПГГ у пациентов после гастрощунтирующих операций повышается с увеличением длительности послеоперационного периода и может достигать 75% при условии использования для диагностики непрерывного мониторинга глюкозы, которое

в большинстве случаев фиксирует бессимптомные эпизоды.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать поздний демпинг-синдром с заболеваниями, протекающими с ПГГ: синдромом неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии (англ. noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS) и инсулиномой.

NIPHS обусловлен автономной гиперфункцией всех бета-клеток поджелудочной железы с гистологически верифицированной их пролиферацией и гипертрофией (вплоть до развития множественного микроаденоматоза). Описаны случаи NIPHS у пациентов и после шунтирующих бариатрических операций как с постпрандиальными, так и с тощачовыми гипогликемиями [44, 45]. Обычно данный синдром у таких пациентов в начале проявляется только эпизодами постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии (поздний демпинг-синдром) с последующим присоединением гипогликемии натощак [45]. Патогенетически манифестация заболевания связана с длительной стимуляцией рецепторов ГПП-1 бета-клеток островков поджелудочной железы с последующим развитием автономии. NIPHS иногда ошибочно диагностируется как незидиобластоз [46, 47].

Следует отметить, что термин «незидиобластоз» в последние годы вышел из употребления. Он был предложен в 1938 г. G. Laidlaw (греч. *nesidio* – островки и *blastos* – росток) для обозначения трансформации протокового эпителия поджелудочной железы в бета-клетки. Гистологически незидиобластоз помимо бета-клеточной трансформации протокового эпителия характеризуется пролиферацией бета-клеток с увеличением и гиперхромией ядер, а также увеличением количества островков Лангерганса [48–50]. С 1975 г. описано менее 100 случаев незидиобластоза у взрослых (преимущественно у мужчин), при этом, в отличие от детской популяции, данных за ассоциированные генетические нарушения получено не было [28, 51]. Однако еще в 1999 г. F.J. Service и соавт., обнаружив признаки незидиобластоза в 36% случаев аутопсий без анамнестических данных о гипогликемии, высказали предположение о том, что незидиобластоз может быть вариантом нормы [49]. Кроме того, доказано, что подобная морфологическая картина является нормальной в младенческом возрасте и не служит причиной гиперинсулинизма.

Гипердиагностика незидиобластоза подтверждена рядом исследований. Так, B. Únal и соавт. при гистологическом и иммуногистохимическом

исследовании ткани поджелудочной железы пациентки после субтотальной панкреатэктомии по поводу тяжелых гипогликемий в исходе бариатрической операции определили наличие бета-клеток с большими гиперхромными ядрами с отрицательной реакцией на эпителиальный мембранный антиген, что исключало трансформацию протокового эпителия и диагноз незидиобластома [52].

Х. Chen и соавт. подробно описали случай ПГГ через 6 месяцев после бариатрического шунтирования с последующим развитием через 3 года гиперинсулинемических гипогликемий натощак. Консервативные методы лечения и реконструктивная операция имели кратковременный эффект. В ходе визуализирующего обследования была исключена инсулинома. По данным артериальностимулированного забора крови наблюдалось двукратное повышение уровня инсулина в печеночной вене при введении кальция в селезеночную и верхнюю брыжеечную артерии. Было выдвинуто предположение о незидиобластома и проведена 80% резекция поджелудочной железы с положительным эффектом. В ходе гистологического исследования полученного материала выявлено диффузное увеличение островков поджелудочной железы, бета-клетки с большими гиперхромными ядрами с неправильными контурами [53]. Иммуногистохимическое исследование показало положительную реакцию на инсулин и отрицательную на глюкагон и соматостатин.

Инсулинома – редкая опухоль из бета-клеток, в большинстве случаев локализуемая в поджелудочной железе. Для этой опухоли патогномичны гипогликемии натощак, однако описаны и постпрандиальные гипогликемии [54]. Инсулинома служит самой частой причиной развития эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии во взрослом возрасте, однако у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции, встречается крайне редко. Описано всего несколько подобных случаев [55–58].

В 2005 г. G.J. Service и соавт. из клиники Майо впервые описали у 6 пациентов после RYGB частую ПГГ с симптомами глубокой нейрогликопении, рефрактерную к модификации питания и медикаментозной коррекции. По данным визуализирующих исследований (трехфазная компьютерная томография и трансабдоминальное ультразвуковое исследование поджелудочной железы, сравнительный селективный забор крови из вен поджелудочной железы со стимуляцией кальцием, интраоперационное ультразвуковое исследование) у 5 пациентов диагностирована функциональная автономия бета-клеток поджелудочной железы

(авторами описана как незидиобластома) и у 1 – инсулинома. Всем пациентам выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с последующей гистохимической оценкой полученного материала, которая подтвердила наличие множественной инсулиномы в одном случае и функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы у остальных [47].

NIPHS и инсулинома имеют сходные лабораторные маркеры: повышенный уровень инсулина, С-пептида в сочетании с низким уровнем гликемии [49]. Но есть и некоторые отличительные признаки, описанные экспертами. Так, Е.Р. Серра и соавт. предложили в качестве дифференциальной диагностики рассматривать измерение проинсулина: для инсулиномы >5 пмоль/л, а для NIPHS (незидиобластома) <5 пмоль/л [59]. Однако большинство экспертов к таким параметрам относятся скептически.

Для инсулиномы в 78% случаев характерна гипогликемия натощак (для 56% – исключительно гипогликемия натощак и для 22% – сочетание). Особенность NIPHS заключается в присоединении гипогликемии натощак к ранее возникшим постпрандиальным гипогликемиям.

Пациенты с инсулиномой отличаются набором массы тела, однако у больных после бариатрических операций распознавание данного клинического симптома затруднительно. Постбариатрические пациенты с инсулиномой характеризуются меньшим снижением или отсутствием снижения, а иногда и увеличением массы тела [60, 61]. Это обусловлено как анаболическим эффектом инсулина, так и увеличением потребления пищи для купирования гипогликемий. Однако довольно часто встречается постепенное восстановление массы тела после бариатрических операций, что не специфично для гиперсекреции инсулина [62, 63].

Таким образом, дифференциальная диагностика ПГГ не представляет трудности с учетом известных анамнестических данных, однако для принятия решения о тактике дальнейшего ведения пациента все же необходимо исключить автономную секрецию инсулина (тощаковую гипогликемию), которая также может встречаться у постбариатрических пациентов. В связи с этим стандартная проба с голоданием, по нашему мнению, должна проводиться у всех пациентов.

Патогенез

Механизмы развития ПГГ в исходе шунтирующих бариатрических операций до конца не ясны. Согласно последним исследованиям, ведущую роль в неадекватной избыточной выработке



инсулина поджелудочной железой с последующим развитием постпрандиальной гипогликемии играет гиперсекреция инкретиннов в ответ на ускоренное поступление углеводов в тонкую кишку, где располагаются L-клетки, продуцирующие пептид YY и ГПП-1 [64–66]. При наличии глюкозы ГПП-1 воздействует на специфические рецепторы бета-клеток островков поджелудочной железы, стимулируя секрецию инсулина, и на альфа-клетки поджелудочной железы, тормозя секрецию глюкагона [46, 67].

Для подтверждения данного факта М. Salehi и соавт. вводили антагонист рецепторов ГПП-1 эксендин пациентам, перенесшим БПШ желудка, с постпрандиальными гипогликемиями и без них. На фоне введения эксендина прекратились эпизоды гипогликемий и значительно снизился уровень постпрандиальной гиперинсулинемии [68]. Кроме того, было показано, что уровень постпрандиального глюкагона повышается после БПШ и еще больше возрастает под действием эксендина, что подчеркивает влияние рецепторов ГПП-1 и на секрецию глюкагона [68]. Предполагается, что в условиях гиперстимуляции бета-клеток проглюкагоновыми пептидами, в частности ГПП-1, и развития гипогликемии реализуется контррегуляторный механизм, представляющий собой повышение секреции глюкагона в ответ на низкий уровень глюкозы для поддержания гомеостаза [69].

Существует также гипотеза о роли дисфункции альфа-клеток в развитии ПГГ. Есть мнение, что повышение уровня глюкагона обусловлено не гиперфункцией альфа-клеток поджелудочной железы, а кишечным (гастроинтестинальным) пулом глюкагона [70], поскольку глюкагон не является гормоном исключительно поджелудочной железы [71].

Свой вклад в развитие гипогликемии у постбариатрических пациентов вносит более медленная нормализация выработки инсулина на фоне более быстрого снижения массы тела и регрессии инсулинорезистентности. Это подтверждает исследование Т.А. Kellogg и соавт., в котором у пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией и операцией желудочного шунтирования в анамнезе по данным гистологического исследования выявлено увеличение диаметра ядер бета-клеток, коррелировавшее с индексом массы тела до операции. На основании этих данных можно предположить, что гиперфункция бета-клеток, имеющая место до операции, сохраняется в послеоперационном периоде [72].

Вопрос относительно снижения инсулинорезистентности и его вклада в развитие

постбариатрических гипогликемий остается дискуссионным. Так, в исследовании J.P. Mordes и L.C. Alonso оценивались функция бета-клеток и чувствительность тканей к инсулину натощак с помощью индексов НОМА-IR, НОМА-2В и НОМА-2S [30, 73]. Результаты показали нормальный и высокий уровень чувствительности к инсулину, что согласуется с данными других авторов [64]. Однако М.Е. Patti и соавт. не обнаружили значимых различий в чувствительности тканей к инсулину у пациентов с ПГГ и без нее [74].

Кроме того, способствовать развитию гипогликемии также может нарушение отрицательной связи между инсулином и грелином (контринсулярный гормон, стимулирующий аппетит) в результате снижения уровня грелина после выключения грелинпродуцирующего фундального отдела желудка в рамках рестриктивного компонента желудочного шунтирования [47]. Этим можно объяснить более высокую частоту гипогликемий после шунтирующих бариатрических операций по сравнению с шунтированиями по поводу рака или язвенной болезни желудка.

Г. Tharakan и соавт. оценивали характер изменений углеводного обмена и гормонального статуса у пациентов с постпрандиальными гипогликемиями в исходе шунтирующих бариатрических операций. В ходе исследования проводили контроль глюкозы СНМ, ТСП и измерение концентрации инсулина, пептида YY, ГПП-1, глюкозозависимого инсулилотропного полипептида (ГИП), глюкагона и окситомодулина. Оценивался уровень секреции гормонов у пациентов с наличием/отсутствием признаков ПГГ в ходе ТСП. Кроме того, проводился сравнительный анализ вышеизложенных показателей с двумя контрольными группами: пациенты с ожирением без бариатрических операций и с перенесенными бариатрическими операциями без признаков ПГГ. Была обнаружена высокая вариабельность гликемии, а также статистически значимый ранний выраженный подъем инсулина, С-пептида, ГПП-1 и глюкагона у пациентов с гипогликемиями в ответ на углеводную нагрузку [66, 69]. Статистически значимых различий в уровне секреции окситомодулина, ГИП и пептида YY у пациентов с наличием/отсутствием гипогликемий в ответ на нагрузку выявлено не было [69]. Отсутствие значимого изменения секреции ГИП можно объяснить тем, что ГИП вырабатывается К-клетками преимущественно в слизистой оболочке двенадцатиперстной и в меньшей степени в проксимальной части тощей кишки, в которые пища в результате формирования обходного шунта не попадает.

М.Е. Patti и соавт. показали, что уровень стимулированной секреции инсулина у пациентов, перенесших БПШ, выше в ответ на пероральный прием углеводов (глюкозы), чем на внутривенную инфузию глюкозы в эквивалентной дозе. Данный факт указывает на ведущую роль в развитии неадекватного гормонального ответа именно пероральной стимуляции [74].

Несколько групп исследователей изучали различия в характере гормонального ответа у пациентов, перенесших БПШ, при пероральном приеме пищи и при кормлении через гастростому [75, 76]. Т. McLaughlin и соавт. показали, что при кормлении через гастростому снижается гиперсекреция инсулина, ГПП-1 и глюкагона и не отмечаются эпизоды ПГГ [75]. Аналогичный эффект при кормлении через гастростому был отмечен и в исследовании М. Salehi и соавт., однако снижения уровня постпрандиального ГПП-1 по сравнению с пероральным приемом пищи зафиксировано не было [76]. Исследование Т. McLaughlin и соавт. проводилось через 3 года после операции БПШ, а М. Salehi и соавт. – через 8 лет. Данный факт, предположительно, может объяснить различия в полученных результатах, поскольку проведенная резекция тонкой кишки приводит со временем к компенсаторной гиперплазии и гипертрофии оставшихся энтероцитов, в том числе L-клеток, а также к увеличению высоты кишечных ворсинок и глубины кишечных крипт [77].

В качестве механизма ускорения кишечной абсорбции глюкозы и, соответственно, этиологического фактора развития ПГГ описывают изменения характера кишечной микрофлоры, уровня и состава желчных кислот [78, 79]. Использование глюкозы с U^{13} -меченым углеродом в качестве углеводной нагрузки продемонстрировало ее ускоренное поступление в системный кровоток у пациентов с постбариатрическими ПГГ в отличие от неоперированных пациентов и лиц без признаков постбариатрических гипогликемий [68].

Иногда единственным эффективным методом коррекции тяжелых гипогликемий с нейрогликопеническими проявлениями в исходе бариатрического шунтирования выступает панкреатэктомия. При гистологическом исследовании послеоперационного материала выявляется увеличение размеров островков поджелудочной железы и диаметра ядер бета-клеток. М.Е. Patti и соавт. проанализировали показатели пролиферации, апоптоза и клеточного цикла, а также экспрессии фактора транскрипции в ткани поджелудочной железы у пациентов с тяжелыми постбариатрическими гипогликемиями, у пациентов

с нормогликемией, перенесших операцию на поджелудочной железе по поводу доброкачественных поражений, а также у больных с инсулиномой. Исследование показало, что уровни Ki-67, фосфогистона H3, маркеров апоптоза и клеточного цикла (M30, p27 и p21), PDX1 (фактор 1 промотора инсулина) и менина у пациентов с постбариатрическими гипогликемиями не превышали значений аналогичных показателей в контрольной группе пациентов с нормогликемией, тогда как уровень ядерного антигена пролиферирующих клеток (англ. proliferating cell nuclear antigen, PCNA) в инсулинпозитивных бета-клетках был в 4,5 раза выше при ПГГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и коррелировал с массой бета-клеток. Следует отметить, что показатели PCNA и Ki-67 были значительно ниже при ПГГ и в контрольной группе, чем в инсулиномах [80].

J.C. Fournet и С. Junien высказали предположение о возможной генетической основе развития ПГГ. Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия у новорожденных ассоциирована с мутациями в нескольких генах, в том числе в гене *KCNJ11*, который кодирует калиевые каналы, и *ABCC8*, кодирующем рецептор сульфонилмочевины [81]. Однако у взрослых пациентов с неинсулиномой гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей спонтанно или после шунтирования желудка, подобных мутаций не выявлено [46], что может быть связано с недостаточным объемом выборки и их гетерогенностью, в том числе в отношении степени тяжести гипогликемий.

Генетическая причина не исключается и при формировании у постбариатрических пациентов фокальной формы в виде инсулиномы. Возможно, в случае формирования солитарной инсулинпродуцирующей аденомы помимо вышеописанных патогенетических механизмов стимуляции бета-клеток включаются еще дополнительные генетические и эпигенетические факторы. Для верификации этого предположения необходимы долгосрочные наблюдения и тщательное изучение опухолевого материала.

Заключение

Сегодня ожирение, служащее компонентом метаболического синдрома и ассоциированное с массой тяжелых сопутствующих заболеваний, становится одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Учитывая отсутствие значимого влияния изменения образа жизни и консервативных методов лечения на течение ожирения и основные показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, все большее



распространение получает бариатрическая хирургия, которая наряду с неоспоримыми преимуществами имеет ряд существенных недостатков. Один из них – развитие так называемых постбариатрических гипогликемий, характеризующихся высокой вариабельностью распространенности в зависимости от методик бариатрических операций и диагностических подходов, различной тяжестью течения – от бессимптомных вариантов до нейрогликопений, а также сложностью дифференциально-диагностического поиска.

Ключевым патогенетическим механизмом их развития, по мнению большинства специалистов, выступает избыточная стимуляция рецепторов бета-клеток поджелудочной железы возросшим пулом инкретиновых гормонов на фоне ускоренного недозированного поступления углеводсодержащей пищи из желудка в тонкую кишку по сформированному в результате оперативного вмешательства шунту. Кроме того, предполагается ряд других механизмов, но они пока не изучены. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.Ю. Юкина – концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных, написание текста; М.О. Чернова – анализ литературы, сбор

и обработка данных, написание текста; Е.А. Трошина – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; В.В. Евдошенко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.М. Платонова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwar P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH, Cundiff DK, Dabhadkar KC, Dandona L, Davis A, Dayama A, Dharmanratne SD, Ding EL, Durrani AM, Esteghamati A, Farzadfar F, Fay DF, Feigin VL, Flaxman A, Forouzanfar MH, Goto A, Green MA, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hankey GJ, Harewood HC, Havmoeller R, Hay S, Hernandez L, Husseini A, Idrisov BT, Ikeda N, Islami F, Jahangir E, Jassal SK, Jee SH, Jeffreys M, Jonas JB, Kabagambe EK, Khalifa SE, Kengne AP, Khader YS, Khang YH, Kim D, Kimokoti RW, Kinge JM, Kokubo Y, Kosen S, Kwan G, Lai T, Leinsalu M, Li Y, Liang X, Liu S, Logroscino G, Lotufo PA, Lu Y, Ma J, Mainoo NK, Mensah GA, Merriman TR, Mokdad AH, Moschandreas J, Naghavi M, Naheed A, Nand D, Narayan KM, Nelson EL, Neuhouser ML, Nisar MI, Ohkubo T, Oti SO, Pedroza A, Prabhakaran D, Roy N, Sampson U, Seo H, Sepanlou SG, Shibuya K, Shiri R, Shiue I, Singh GM, Singh JA, Skirbekk V, Stapelberg NJ, Sturua L, Sykes BL, Tobias M, Tran BX, Trasande L, Toyoshima H, van de Vijver S, Vasankari TJ, Veerman JL, Velasquez-Melendez G, Vlassov VV, Vollset SE, Vos T, Wang C, Wang X, Weiderpass E, Werdecker A, Wright JL, Yang YC, Yatsuya H, Yoon J, Yoon SJ, Zhao Y, Zhou M, Zhu S, Lopez AD, Murray CJ, Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431–1437. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861–1867. doi: 10.1001/jama.293.15.1861.
- Stunkard AJ. Obesity: risk factors, consequences and control. *Med J Aust*. 1988;148(S1):S21–S28. doi: 10.5694/j.1326-5377.1988.tb101156.x.
- Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med*. 1996;100(2):230–236. doi: 10.1016/S0002-9343(97)89464-8.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricia J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanov-
- ki SZ. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
- James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905–917. doi: 10.1056/NEJMoa1003114.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodés-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, Després JP, Kastelein JJ, Steinhilb SR, Kapadia S, Yasin M, Ruzyllo W, Gaudin C, Job B, Hu B, Bhatt DL, Lincoff AM, Tuzcu EM; STRADIVARIUS Investigators. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547–1560. doi: 10.1001/jama.299.13.1547.
- Gazet JC, Pilkington TR. Surgery of morbid obesity. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):72–73. doi: 10.1136/bmj.295.6590.72.
- Sobel RJ, Gert B. Guidelines for surgery for morbid obesity. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(4):797–799. doi: 10.1093/ajcn/45.4.797.
- Vallis MT, Ross MA. The Role of Psychological Factors in Bariatric Surgery for Morbid Obesity: Identification of Psychological Predictors of Success. *Obes Surg*. 1993;3(4):346–359. doi: 10.1381/096089293765559025.



12. Brechner RJ, Farris C, Harrison S, Tillman K, Salive M, Phurrough S. A graded, evidence-based summary of evidence for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(4): 430–441. doi: 10.1016/j.soard.2005.05.008.
13. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg.* 2009;19(12): 1605–1611. doi: 10.1007/s11695-009-0014-5.
14. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med.* 2013;273(3): 219–234. doi: 10.1111/joim.12012.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17): 1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225.
16. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17): 1577–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1200111.
17. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126–1135. doi: 10.1007/s11695-014-1354-3.
18. Angrisani L, Santonicola A, Hasani A, Nossio G, Capaldo B, Iovino P. Five-year results of laparoscopic sleeve gastrectomy: effects on gastroesophageal reflux disease symptoms and co-morbidities. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(5):960–968. doi: 10.1016/j.soard.2015.09.014.
19. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10): 1822–1832. doi: 10.1007/s11695-015-1657-z.
20. Bult MJ, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2): 135–145. doi: 10.1530/EJE-07-0145.
21. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, Diamond E. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg.* 2004;240(2):236–242. doi: 10.1097/01.sla.0000133117.12646.48.
22. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013;23(4): 427–436. doi: 10.1007/s11695-012-0864-0.
23. Sánchez-Pernaute A, Herrera MA, Pérez-Aguirre ME, Talavera P, Cabrerizo L, Matía P, Díez-Valdadares L, Barabash A, Martín-Antona E, García-Botella A, García-Almenta EM, Torres A. Single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S). One to three-year follow-up. *Obes Surg.* 2010;20(12):1720–1726. doi: 10.1007/s11695-010-0247-3.
24. Frenken M, Cho EY. Metabolic intestinal bypass surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI < 35 kg/m²: comparative analysis of 16 patients undergoing either BPD, BPD-DS, or RYGB. *Obes Facts.* 2011;4 Suppl 1(Suppl 1): 13–17. doi: 10.1159/000327038.
25. Sánchez-Pernaute A, Rubio MÁ, Cabrerizo L, Ramos-Leví A, Pérez-Aguirre E, Torres A. Single-anastomosis duodenoileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) for obese diabetic patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(5): 1092–1098. doi: 10.1016/j.soard.2015.01.024.
26. Бордан НС, Яшков ЮИ. Эволюция билиопанкреатического шунтирования в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017;20(3):201–209. doi: 10.14341/7928. [Bordan NS, Yashkov Yul. [Evolution of biliopancreatic diversion in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(3): 201–209. Russian. doi: 10.14341/7928.]
27. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia – primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4563–4565. doi: 10.1210/jc.2007-2260.
28. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
29. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab.* 2011;37(4):274–281. doi: 10.1016/j.diabet.2011.04.003.
30. Mordes JP, Alonso LC. Evaluation, Medical Therapy, and Course of Adult Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: A Case Series. *Endocr Pract.* 2015;21(3):237–246. doi: 10.4158/EP14118.OR.
31. Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Кузнецов НС, Платонова НМ. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы Эндокринологии.* 2017;63(4):245–256. doi: 10.14341/probl2017634245-256. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Platonova NM. [The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1)]. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):245–256. Russian. doi: 10.14341/probl2017634245-256.]
32. Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, Karlsson FA. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):91–100. doi: 10.1530/EJE-14-0821.
33. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Näslund E. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010;53(11):2307–2311. doi: 10.1007/s00125-010-1798-5.
34. Roth DA, Meade RC. Hyperinsulinism-Hypoglycemia In The Postgastrectomy Patient. *Diabetes.* 1965;14:526–528. doi: 10.2337/diab.14.8.526.
35. Pigeyre M, Vauras C, Raverdy V, Hanaire H, Ritz P, Pattou F. Increased risk of OGTT-induced hypoglycemia after gastric bypass in severely obese patients with normal glucose tolerance. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):573–577. doi: 10.1016/j.soard.2014.12.004.
36. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, Brown TT. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(5):1079–1084. doi: 10.1002/oby.21042.
37. Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(3):564–569. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.003.
38. Kim SH, Liu TC, Abbasi F, Lamendola C, Morton JM, Reaven GM, McLaughlin TL. Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg.* 2009;19(11): 1550–1556. doi: 10.1007/s11695-009-9893-8.
39. Jacobsen SH, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Jørgensen NB, Clausen TR, Wulff BS, Kristiansen VB, Worm D, Hansen DL, Holst JJ, van Hall G, Madsbad S. Effects of gastric bypass surgery on glucose absorption and metabolism during a mixed meal in glucose-tolerant individuals. *Diabetologia.* 2013;56(10):2250–2254. doi: 10.1007/s00125-013-3003-0.
40. Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. *J Obes.* 2011;2011:869536. doi: 10.1155/2011/869536.
41. Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, Ivanescu A, Drake AJ 3rd, Pories WJ, Dar MS. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014;24(7): 1120–1124. doi: 10.1007/s11695-014-1260-8.
42. Lee CJ, Wood GC, Lazo M, Brown TT, Clark JM, Still C, Benotti P. Risk of post-gastric bypass surgery hypoglycemia in nondiabetic individuals: A single center experience. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(6):1342–1348. doi: 10.1002/oby.21479.
43. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantghem MC, Caiazzo R, Pattou F. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg.* 2016;264(5):878–885. doi: 10.1097/SLA.0000000000001915.
44. Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pan-



- creactomy. *JOP*. 2013;14(3):286–288. doi: 10.6092/1590-8577/1352.
45. Choi JE, Noh SJ, Sung JJ, Moon WS. Nesidioblastosis and Pancreatic Non-functioning Islet Cell Tumor in an Adult with Type 2 Diabetes Mellitus. *Korean J Pathol*. 2013;47(5):489–491. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.489.
46. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, Hanto DW, Callery M, Arky R, Nose V, Bonner-Weir S, Goldfine AB. Severe hypoglycemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236–2240. doi: 10.1007/s00125-005-1933-x.
47. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249–254. doi: 10.1056/NEJMoa043690.
48. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol*. 2008;39(1):3–8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.09.010.
49. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, Lorenz E, Terzic A, Lloyd RV. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1582–1589. doi: 10.1210/jcem.84.5.5645.
50. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg*. 2004;28(12):1227–1230. doi: 10.1007/s00268-004-7598-7.
51. Mihai BM, Lăcătușu CM, Arhire LI, Graur M, Scripcariu V, Aniței MG, Radu I, Ferariu D, Danciu M. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia – report of three cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):251–256.
52. Ünal B, Uzun ÖC, Başsorgun Cİ, Erdoğan O, Elpek GÖ. A rare complication of gastric bypass (weight loss) surgery: nesidioblastosis. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(1):68–70. doi: 10.1177/1066896914554833.
53. Chen X, Kamel D, Barnett B, Yung E, Quinn A, Nguyen C. An unusual presentation of post gastric bypass hypoglycemia with both postprandial and fasting hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0089. doi: 10.1530/EDM-18-0089.
54. Placzowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1069–1073. doi: 10.1210/jc.2008-2031.
55. Duff JM, Ghayee HK, Weber M, Thomas RM. Delayed Imaging Presentation of a Symptomatic Insulinoma After Bariatric Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):412–414. doi: 10.1007/s11605-016-3219-7.
56. Abellán P, Cámara R, Merino-Torres JF, Pérez-Lazaro A, del Olmo MI, Ponce JL, Rayón JM, Piñón F. Severe hypoglycemia after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(1):e7–e9. doi: 10.1016/j.diabres.2007.07.017.
57. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinario JC. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):120–123. doi: 10.1381/096089204772787419.
58. Mulla CM, Storino A, Yee EU, Lautz D, Sawney MS, Moser AJ, Patti ME. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obes Surg*. 2016;26(4):874–881. doi: 10.1007/s11695-016-2092-5.
59. Ceppa EP, Ceppa DP, Omotosho PA, Dickerson JA 2nd, Park CW, Portenier DD. Algorithm to diagnose etiology of hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case series and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):641–647. doi: 10.1016/j.soard.2011.08.008.
60. Iglesias P, Ais G, Pastrana M, Etreros J, Salinas S, Díez JJ. Insulinoma-induced hypoglycemia in a patient with nesidioblastosis after vagotomy and pyloroplasty for duodenal ulcer. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):377–380. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181907b06.
61. Seshadri P, Lenhard MJ, Bennett J, Irgau I, Butt W. Rare case of insulinoma diagnosed after laparoscopic gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5(1):123–127. doi: 10.1016/j.soard.2008.03.250.
62. Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23(11):1922–1933. doi: 10.1007/s11695-013-1070-4.
63. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, Bonab AA, Fischman AJ, Yarmush ML, Stylopoulos N. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science*. 2013;341(6144):406–410. doi: 10.1126/science.1235103.
64. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4678–4685. doi: 10.1210/jc.2007-0918.
65. Laurenus A, Werling M, Le Roux CW, Fändriks L, Olbers T. More symptoms but similar blood glucose curve after oral carbohydrate provocation in patients with a history of hypoglycemia-like symptoms compared to asymptomatic patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1047–1054. doi: 10.1016/j.soard.2014.04.007.
66. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered islet function and insulin clearance cause hyperinsulinemia in gastric bypass patients with symptoms of postprandial hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2008–2017. doi: 10.1210/jc.2013-2686.
67. Cummings DE. Gastric bypass and nesidioblastosis – too much of a good thing for islets? *N Engl J Med*. 2005;353(3):300–302. doi: 10.1056/NEJMe058170.
68. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology*. 2014;146(3):669–680. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
69. Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, Chahal H, Kenkre J, Miras AD, Ahmed AR, Holst JJ, Bloom SR, Tan T. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):455–464. doi: 10.1530/EJE-17-0446.
70. Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. *Diabetes*. 2011;60(9):2203–2205. doi: 10.2337/db11-0798.
71. Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ, Christensen M, Grøndahl M, Hartmann B, Mathiesen ER, Hansen CP, Storkholm JH, van Hall G, Rehfeld JF, Hornburg D, Meissner F, Mann M, Larsen S, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Evidence of Extrapancreatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes*. 2016;65(3):585–597. doi: 10.2337/db15-1541.
72. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, Buchwald H, Ikramuddin S. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492–499. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005.
73. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487.
74. Patti ME, Li P, Goldfine AB. Insulin response to oral stimuli and glucose effectiveness increased in neuroglycopenia following gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(4):798–807. doi: 10.1002/oby.21043.
75. McLaughlin T, Peck M, Holst J, Deacon C. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1851–1855. doi: 10.1210/jc.2009-1628.
76. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Evidence from a single individual that increased plasma GLP-1 and GLP-1-stimulated insulin secretion



- after gastric bypass are independent of fore-gut exclusion. *Diabetologia*. 2014;57(7):1495–1499. doi: 10.1007/s00125-014-3258-0.
77. Walther A, Coots A, Nathan J, Kocoshis S, Tiao G. Physiology of the small intestine after resection and transplant. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):153–158. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835c9c9d.
78. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.3005687.
79. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Pihlajamaki J, Auwerx J, Goldfine AB. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671–1677. doi: 10.1038/oby.2009.102.
80. Patti ME, Goldfine AB, Hu J, Hoem D, Molven A, Goldsmith J, Schwesinger WH, La Rosa S, Folli F, Kulkarni RN. Heterogeneity of proliferative markers in pancreatic β -cells of patients with severe hypoglycemia following Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Diabetol*. 2017;54(8):737–747. doi: 10.1007/s00592-017-1001-2.
81. Fournet JC, Junien C. Genetics of congenital hyperinsulinism. *Endocr Pathol*. 2004;15(3):233–240. doi: 10.1385/ep:15:3:233.

Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1)

M.Yu. Yukina¹ • M.O. Chernova¹ • E.A. Troshina¹ • V.V. Evdoshenko^{2,3} • N.M. Platonova¹

Nowadays obesity is a major health problem worldwide. Surgery is the most promising treatment for morbid obesity. There are two types of bariatric procedures, one to reduce the food intake volume and the other to limit the absorption of nutrients. Despite the indisputable advantages of bariatric surgery for weight loss, it is necessary to remember the potential risk of severe complications, such as hypoglycemic syndrome at 2 to 3 hours after ingestion of rapidly absorbable carbohydrates manifested by adrenergic and neuroglycopenic symptoms. According to the literature, the prevalence of post-bariatric postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) varies from 10% to 75%. PHH in post-bariatric patients should be differentiated from the syndrome of non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia and from insulinoma; however, these diseases are described also in patients after bariatric surgery.

The mechanisms of PHH as an outcome of shunting bariatric procedures are currently not fully clear. According to the recent studies, incretin hypersecretion in response to the accelerated flow of carbohydrates into the small intestine plays a leading role in the inappropriate excess production of

insulin by the pancreas. In addition, there are hypotheses on a slower normalization of insulin production during more rapid bodyweight decrease and regression of insulin resistance, the role of alpha-cell dysfunction, disturbed negative feedback between insulin and ghrelin, compensatory hyperplasia and hypertrophy of the remaining enterocytes (including L-cells), changes in gut microflora, bile acids level and composition. A number of other mechanisms have also been proposed that require further studies.

Key words: bariatric surgery, gastric bypass surgery, postprandial hypoglycemia, dumping syndrome, insulin

For citation: Yukina MYu, Chernova MO, Troshina EA, Evdoshenko VV, Platonova NM. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: prevalence and pathophysiology (part 1). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):285–296. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.

Received 29 April 2021; revised 16.05.2021; accepted 17 May 2021; published online 8 June 2021

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions

M.Yu. Yukina, the paper concept and design, data collection and management, text writing; M.O. Chernova, literature analysis, data collection and management, text writing; E.A. Troshina, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.V. Evdoshenko, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.M. Platonova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Marina Yu. Yukina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>
✉ 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: endo-yukina@yandex.ru

Maria O. Chernova – Resident¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Vladimir V. Evdoshenko – MD, PhD, Head of the Clinical Center for Surgery of Overweight and Metabolic Disorders²; Professor, Chair of Experimental and Clinical Surgery, Biomedical Faculty³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4868>

Nadezhda M. Platonova – MD, PhD, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>

¹National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dm. Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

²Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; 27 Ol'khovskaya ul., Moscow, 105066, Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation