



Обзор

Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2)

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»; 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>

Причины возникновения постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (ПГГ) у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, до сих пор служат предметом дискуссий в научных кругах. Определено, что низкий индекс массы тела после операции, высокая постпрандиальная активность бета-клеток до операции и молодой возраст ассоциированы с большим риском развития ПГГ. Предполагают, что инсулиноподобный фактор роста-1 повышает чувствительность тканей к инсулину и опосредованно способствует развитию гипогликемий. В качестве основной причины манифестации ПГГ по-прежнему рассматривают усиление постпрандиальной секреции энтеропанкреатических гормонов, но особое место отводится глицентину, который в перспективе может быть использован как маркер для определения риска развития ПГГ. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике ПГГ. Несомненно, первым шагом в этом направлении должен быть сбор клинического анамнеза. В качестве методов выявления ПГГ предлагаются провокационные пробы. Тест с 72-часовым голоданием все еще считается золотым стандартом диагностики гипогликемии. Но у постбариатрических пациентов в большинстве случаев тощаковая гипогликемия не развивается, а инсулинома встречается крайне редко. Использование пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста в качестве основного метода сопряжено с риском гипердиагностики (снижение гликемии менее 2,8 ммоль/л у 12% здоровых людей), а тест со смешанной пищей пока не стандартизирован. Лучшие результаты в определении вариабельности гликемии показало непрерывное мониторирование гликемии в интерстициальной жидкости в режиме реального времени в течение нескольких суток.

Цель лечения ПГГ – снижение стимулированной секреции инсулина. В первую очередь

пациентам рекомендуется прием пищи малыми порциями, состоящими из углеводов с низким гликемическим индексом в комбинации с белками и липидами с высоким содержанием клетчатки. При неэффективности модификации питания возможно назначение медикаментозной терапии (акарбоза, аналоги соматостатина). В качестве третьей линии терапии можно применять диазоксид и блокаторы медленных кальциевых каналов. В недавнем исследовании высказано предположение, что экзогенные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, формируя более стойкие связи с рецепторами в сравнении с эндогенным глюкагоноподобным пептидом-1, усиливают реакцию глюкагона на гипогликемию, тем самым обеспечивая стабилизирующее действие на уровень глюкозы. При развитии тяжелых рефрактерных ПГГ рассматриваются реконструктивные операции и бандажирование желудка. В случае недостижения ожидаемого снижения гиперсекреции инсулина путем реконструктивных операций единственным возможным методом коррекции гипогликемий остается частичная или полная панкреатэктомия. Однако в силу малого числа и небольшой продолжительности исследований эффективность и безопасность данных методик для коррекции ПГГ все еще не доказаны.

Ключевые слова: бариатрические операции, постпрандиальные гипогликемии, инсулин, реконструктивные операции

Для цитирования: Юкина МЮ, Чернова МО, Трошина ЕА, Евдошенко ВВ, Платонова НМ. Постпрандиальные гипогликемии после оперативных вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение (часть 2). Альманах клинической медицины. 2021;49(5):305–314. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-030.

Поступила 29.04.2021; доработана 06.06.2021; принята к публикации 07.06.2021; опубликована онлайн 21.06.2021

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

Настоящая статья написана в продолжение первой части обзора, в котором была оценена распространенность постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий (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, ожидающих дальнейшего изучения [1].

Во второй части обзора рассматриваются факторы риска и возможные предикторы развития ПГГ у пациентов после бариатрических операций. Проведена сравнительная оценка основных методов выявления постпрандиальных гипогликемий (непрерывное мониторирование гликемии (НМГ), тест со смешанной пищей (ТСП), пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)), изложены их основные преимущества и недостатки. Определена значимость теста с длительным голоданием для диагностики данного варианта гипогликемий. Охарактеризованы современные терапевтические возможности контроля гликемии (диетотерапия, медикаментозная терапия), а также перспективы применения агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Кроме того, освещены особенности реконструктивных операций на желудочно-кишечном тракте и вмешательств на поджелудочной железе при развитии ПГГ, рефрактерной к консервативной терапии.

Факторы риска развития постпрандиальных гиперинсулинемических гипогликемий в послеоперационном периоде

Изменение метаболизма глюкозы, инсулина, ГПП-1 не объясняет, почему у одних пациентов, перенесших гастрощунтирование, развивается ПГГ, а у других – нет. С.Ж. Лее и соавт. выделили в качестве факторов риска женский пол, симптомы гипогликемии до бариатрической операции, длительность послеоперационного периода и отсутствие в анамнезе сахарного диабета [2]. Другие исследования обнаружили, что постбариатрическая гипогликемия не зависит от возраста, пола и индекса массы тела до и после операции [3, 4]. В 2006 г. в Дании было инициировано крупное 5-летнее (2006–2011) исследование по оценке факторов риска развития постбариатрических гипогликемий у 1429 пациентов, перенесших гастрощунтирование с анастомозом по Ру (англ. Roux-en-Y gastric bypass, RYGB). Показано, что низкий индекс массы тела после операции

(<25 кг/м² по сравнению с 25–30 кг/м²) и молодой возраст (<35 лет по сравнению с 40–45 годами) связаны с большим риском развития раннего и позднего демпинг-синдромов [5]. Факт снижения чувствительности к инсулину с возрастом и ее повышения при уменьшении массы тела подтверждается другими авторами [6, 7].

Стоит упомянуть еще одно крупное 5-летнее исследование V. Raverdy и соавт., посвященное в том числе выявлению прогностических факторов риска возникновения постбариатрических гипогликемий у 957 пациентов после RYGB. Перед операцией, через 1 год и через 5 лет пациентам проводили ПГТТ, в ходе которого осуществляли динамическую оценку показателей гликемии, инсулина и С-пептида с последующим определением чувствительности тканей к инсулину и функции бета-клеток. Постпрандиальную активность бета-клеток вычисляли с помощью инсулиногенного индекса, представляющего собой отношение изменений показателей инсулина и глюкозы сыворотки крови от 0-й до 30-й минуты ПГТТ (Insulinogenic index: Ins (30–0)/Glc (30–0)) [8]. Для определения чувствительности к инсулину применяли индекс Мацуда [9]. Массу бета-клеток оценивали по соотношению уровня С-пептида к глюкозе сыворотки крови натощак [10]. Результаты исследования наглядно показали, что постбариатрические гипогликемии ассоциированы с высокой постпрандиальной активностью бета-клеток до операции ($p=0,002$), большей потерей массы тела ($p=0,031$) и, соответственно, большей чувствительностью тканей к инсулину после операции ($p<0,001$), но не с массой бета-клеток ($p=0,381$) [11]. Предоперационное повышение постпрандиальной активности бета-клеток было независимым предиктором возникновения гипогликемии после RYGB. Таким образом, проведение ПГТТ с определением инсулиногенного индекса перед операцией может быть полезным для выявления пациентов с риском развития постпрандиальных гипогликемий [11].

В 2014 г. В.К. Itariu и соавт. предложили использовать повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в предоперационном периоде в качестве фактора риска ПГГ [12], поскольку данный фактор повышает чувствительность тканей к инсулину и опосредованно способствует развитию гипогликемий. Однако других подтверждающих исследований проведено не было.

Установлено, что изменение постпрандиальной секреции энтеропанкреатических гормонов, влияющих на гомеостаз глюкозы, вносит вклад в развитие ремиссии сахарного диабета 2-го типа и возникновение постпрандиальных гипогликемий



у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции [13–15]. ГПП-1 и глюкагон обладают противоположными свойствами, но имеют общего предшественника – проглюкагон. Если альфа-клетки секретируют глюкагон, то кишечные L-клетки продуцируют ГПП-1, ГПП-2, а также глицентин [16]. Секретция кишечных проглюкагоновых пептидов стимулируется питательными веществами и характеризует состояние L-клеток [17]. По-видимому, этот механизм регуляции ослабевает при ожирении и усиливается после проведения бариатрической операции [18].

Наряду с другими кишечными проглюкагоновыми пептидами глицентин принимает участие в регуляции метаболизма глюкозы [19]. С. Poitou и соавт. в ходе ТСП у пациентов, перенесших RYGB, выявляли постпрандиальные гипогликемии и изучали их взаимосвязь с проглюкагоновыми пептидами, в частности глюкагоном и глицентинном. В ходе ROC-анализа установлена обратная корреляция уровня глицентина натощак и постпрандиальной гликемии с разделительной точкой 17,2 пмоль/л для глицентина, превышение которой сопровождается ПГГ, с чувствительностью 85,7% и специфичностью 53,8%. Для ГПП-1, глюкагона, С-пептида подобная корреляция не была выявлена. Таким образом, глицентин натощак в перспективе также может быть использован для определения риска ПГГ [20].

Диагностика

В настоящее время клинические рекомендации по диагностике ПГГ отсутствуют. Характер гипогликемий варьирует от бессимптомных до тяжелых нейрогликопений, сопровождающихся неврологической симптоматикой вследствие нарушения поступления глюкозы в головной мозг.

Первым шагом в диагностике постбариатрических гипогликемий должен быть сбор клинического анамнеза, при этом особое внимание уделяется характеру и времени появления симптомов, а также их связи с приемом углеводсодержащей пищи. Не стоит забывать о лекарственных препаратах, способных спровоцировать падение гликемии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецептора ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, некоторые антибиотики и др.) [21].

Примечательно, что применяемые в качестве методов выявления постпрандиальной гипогликемии НМГ, ТСП и ПГТТ показывают существенные различия в результатах [22]. Провокационные пробы (ПГТТ и ТСП) могут быть использованы для выявления реактивной природы гипогликемий. Однако стандартизированный, легко воспроизводимый ПГТТ демонстрирует снижение гликемии

менее 2,8 ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки (75 грамм глюкозы) у 12% здоровых лиц [23], поэтому его использование в качестве основного метода диагностики ПГГ сопряжено с риском гипердиагностики. ТСП на данный момент не стандартизирован, в качестве пищевой нагрузки используется твердая смешанная пища калорийностью 350 ккал (30% – липиды, 15% – белки, 55% – углеводы), также возможно употребление еды, аналогичной той, что спровоцировала предыдущие эпизоды гипогликемий [24]. ТСП более физиологичен в силу того, что при его выполнении в качестве нагрузки используется комбинация углеводов, белков и липидов [4]. При проведении ПГТТ и теста с жидкой смешанной пищей жидкость транзитом проходит через желудок и тонкую кишку, повышая риск развития раннего демпинг-синдрома, который обладает сходными с гипогликемией симптомами, в результате чего может быть ошибочно верифицирован. В клинической практике предпочтительно определение вариабельности гликемии в течение нескольких суток в привычных условиях, что возможно с помощью метода НМГ [25]. Стоит отметить, что у пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции, отмечается большая вариабельность гликемии с достижением как гипогликемических, так и гипергликемических значений [26, 27].

Ф. Halperin и соавт. провели сравнительный анализ диагностической ценности НМГ и ТСП, в ходе которого выявлены более высокие показатели чувствительности и специфичности НМГ в выявлении гипогликемий [27].

Применение НМГ у пациентов с ПГГ, перенесших шунтирующие бариатрические операции, в работе J.B. Nielsen и соавт. показало высокий уровень вариабельности гликемии и частоты эпизодов гипогликемии, в том числе бессимптомных [28].

В исследовании М. Rodríguez Flores и соавт. применяли НМГ в интерстициальной жидкости для выявления эпизодов гипогликемий, в том числе бессимптомных, в привычных жизненных условиях, а также для оценки эффективности терапии по следующим расчетным показателям: максимальное значение глюкозы, длительность постпрандиального пика глюкозы интерстициальной жидкости, средняя амплитуда вариабельности глюкозы. Так, у пациентки с постпрандиальными гипогликемиями, большими промежутками между основными приемами пищи и частым потреблением легкоусвояемых углеводов по результатам 3-дневного НМГ среднее значение глюкозы было $5,1 \pm 1,5$ ммоль/л (максимальное – 12,0 ммоль/л, минимальное – 2,6 ммоль/л), уровень гликемии от 2,6

до 3,9 ммоль/л составлял 15% времени, средняя длительность постпрандиальных пиков – 39 минут, а средняя амплитуда вариабельности глюкозы – 3,6 ммоль/л. Была рекомендована модификация питания с употреблением углеводов с низким гликемическим индексом и исключением легкоусвояемых углеводов. При повторном мониторинге среднее значение глюкозы было $5,2 \pm 1,3$ ммоль/л (максимальное – 10,2 ммоль/л, минимальное – 3,4 ммоль/л), средняя длительность постпрандиальных пиков – 35 минут и средняя амплитуда вариабельности глюкозы – 2,7 ммоль/л, то есть эпизоды гипогликемий не зафиксированы, отмечена тенденция к сокращению среднесуточной вариабельности гликемии [29].

Таким образом, НМГ в интерстициальной жидкости в привычных условиях обладает большей диагностической ценностью по сравнению с периодическим измерением уровня гликемии глюкометром или ТСП [30]. Кроме того, данная методика позволяет отслеживать и документировать бессимптомные эпизоды гипогликемий, которые, согласно представленным данным, могут составлять более 50% от общего количества ПГГ.

С. Vaurs и соавт. выяснили, что пациенты с показателями глюкозы плазмы крови ниже 2,8 ммоль/л по данным ПГГТ имеют более низкие значения глюкозы в интерстициальной жидкости при проведении НМГ, чем лица с глюкозой плазмы крови более 2,8 ммоль/л [31].

Отметим: исследования, направленные на выявление ПГГ, возникших после оперативного вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, также применяются и в диагностике постпрандиальных аутоиммунных гипогликемий (болезнь Хирата и гипогликемии при моноклональных гаммапатиях). Кроме того, известно, что при инсулиноме могут быть диагностированы гипогликемии после еды, особенно после приема углеводов. В то же время описаны случаи диагностики инсулиномы у постбариатрических пациентов [32]. В связи с этим при подозрении на постпрандиальную гипогликемию важно исключать и тощаковую с помощью пробы с длительным голоданием.

Сегодня тест с 72-часовым голоданием остается золотым стандартом диагностики гипогликемии. У постбариатрических пациентов в большинстве случаев тощаковая гипогликемия не развивается. Критериями гиперинсулинемической гипогликемии служат уровень глюкозы венозной плазмы $< 3,0$ ммоль/л, инсулина плазмы ≥ 3 мкЕ/мл, С-пептида $\geq 0,6$ пг/л и бета-гидроксибутирата $\leq 2,7$ ммоль/л. Помимо этого необходимо исключить искусственную гипогликемию,

обусловленную приемом пероральных сахароснижающих препаратов, и аутоиммунные гипогликемии (инсулиновый аутоиммунный синдром, болезнь Хирата) путем определения субстанций медикаментов в пробе крови на фоне гипогликемии и уровня антител к инсулину [23, 33].

После лабораторного подтверждения гиперинсулинемического характера гипогликемии показаны инструментальные исследования для поиска инсулинпродуцирующей опухоли и/или подтверждения функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы.

Лечение

Цель лечения ПГГ в исходе билиопанкреатического шунтирования желудка – смягчение колебаний уровня постпрандиальной гликемии, снижение стимулированной секреции инсулина, для того чтобы в конечном итоге избежать эпизодов гипогликемий. Терапевтические возможности контроля ПГГ ограничены, обычно пациентам рекомендуют сбалансированное питание, представляющее собой прием пищи малыми порциями. Допускается ограниченное употребление углеводов, но только с низким гликемическим индексом, в комбинации с белками и липидами с высоким содержанием клетчатки [21, 24]. В отсутствие дефицита нутриентов прием пищи более 3–4 раз в день не рекомендован (таблица).

Т.А. Kellogg и соавт. оценили эффективность диетотерапии в борьбе с постбариатрическим поздним демпинг-синдромом: 25% пациентов достигли ремиссии симптомов через 1 месяц после изменения диеты, еще 25% отметили значительное улучшение состояния, более 30% – некоторое ослабление выраженности проявлений [34]. Кроме того, авторы сравнили эффективность приема высокоуглеводной и низкоуглеводной пищи (79 и 2% соответственно) в отношении уровня постпрандиальной гликемии и инсулинового ответа у пациентов с ПГГ и получили ожидаемый результат: снижение колебания гликемии и инсулинового ответа при низкоуглеводной диете [34, 35]. Однако назначение низкоуглеводной диеты не может быть решением проблемы ПГГ в силу низкой приверженности пациентов.

При неэффективности модификации питания возможно назначение медикаментозной терапии. Препаратом первой линии признана акарбоза, ингибитор альфа-глюкозидазы – фермента щеточной каймы кишечного эпителия, ответственного за гидролиз сложных углеводов до простых, что задерживает всасывание углеводов в тонкой кишке. Начальная доза препарата составляет 25 мг перед



едой, обычно 3 раза в сутки; разовая доза может повышаться до 100 мг. Лучший результат терапии акарбозой был показан в комбинации с диетическими рекомендациями в исследованиях P. Ritz и соавт. и J.P. Valderas и соавт. в виде снижения вариабельности гликемии, достоверно зафиксированного системой НМГ [36], а также снижения секреции инсулина и ГПП-1 [37]. Однако нередко акарбоза дает лишь частичный эффект, у пациентов сохраняются стойкие легкие гипо- и гипергликемии [36–38]. Кроме того, прием акарбозы лимитирован побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [33].

При недостаточной эффективности акарбозы могут быть назначены аналоги соматостатина, такие как октреотид и пасиреотид, приводящие к выраженному соматостатин-опосредованному ингибированию как инсулина и, возможно, ГПП-1, так и глюкагона. Октреотид также снижает постпрандиальную вазодилатацию, тем самым опосредованно замедляя перистальтику тонкой кишки. Начальная доза препарата составляет 50 мкг подкожно с титрацией до 500 мкг в сутки. При эффективности приема возможен перевод на пролонгированные формы (по 10–40 мг в месяц). Исследования показали снижение частоты постпрандиальных гипогликемий, но учащение гипергликемий [39, 40].

В качестве третьей линии терапии могут применяться диазоксид и блокаторы медленных кальциевых каналов. Действие диазоксида основано на открытии аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов бета-клеток поджелудочной железы. Это отключает кальциевые каналы, предотвращая поток ионов кальция в клетку, что в конечном счете приводит к ингибированию секреции инсулина [24]. Доза диазоксида составляет 3 мг на 1 кг массы тела в сутки* [33].

Действие блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как нифедипин и верапамил, заключается в прямом ингибирующем влиянии на внутриклеточное поступление ионов кальция через L-тип кальциевых каналов клеточных мембран [41]. Минимальной эффективной дозой нифедипина считается 30 мг в сутки, прием препарата начинают с 10 мг в сутки и титруют до максимально допустимой дозировки. При длительном приеме (более 5 месяцев) могут проявляться побочные эффекты препарата: головокружение, отеки голеней и набор массы тела [33]. Таким образом, вопрос эффективности и безопасности применения данной группы препаратов в лечении ПГГ остается дискуссионным [33].

Стоит отметить, что все вышеперечисленные группы лекарственных препаратов, кроме

Диетические рекомендации для пациентов, перенесших бариатрическую операцию

Диетические рекомендации	Продукты с низким гликемическим индексом
Употребление углеводсодержащих продуктов с низким гликемическим индексом	Крупы: цельнозерновой овес, пшеница, кукурузные отруби, овсяная каша
Употребление углеводов одновременно с белками/жирами	Мясо, рыба, яйца (красное мясо, нежирная рыба, моллюски, курица, индейка без кожи, яичные белки)
Употребление не более 30 г углеводов за один прием пищи	Молочные продукты: нежирное (обезжиренное) молоко, нежирный сыр, йогурт
Медленный прием пищи	Фрукты: яблоки, абрикосы, персики, виноград, вишня, клубника, ежевика, клюква
Отказ от употребления любых сахаросодержащих напитков, в том числе фруктовых соков	Орехи: миндаль, арахис, грецкие орехи, семена подсолнечника
Достаточный питьевой режим с употреблением жидкости не позднее 30 минут до приема пищи и не ранее 30 минут после него	Бобовые: спаржевая фасоль, нут, чечевица, зеленая фасоль
	Овощи: спаржа, капуста, брокколи, сельдерей, огурцы, шпинат, баклажан, тыква

акарбозы, могут также применяться у пациентов с инсулиномой в отсутствие возможности проведения оперативного лечения [42]. Введения глюкагона перед приемом пищи приведут к ранней постпрандиальной гипергликемии, еще большему увеличению стимулированной секреции инсулина и неотвратимому развитию гипогликемии на этом фоне [43]. Точно так же инъекция инсулина перед углеводной нагрузкой в попытке нивелировать раннюю постпрандиальную гипергликемию и последующую избыточную стимулированную секрецию эндогенного инсулина приведет к развитию более тяжелой гипогликемии в сравнении с инъекцией физиологического раствора [44].

Любопытно, что не только антагонисты рецепторов ГПП-1, но и их агонисты снижают частоту и длительность ПГГ. N. Abrahamsson и соавт. после подкожного введения лираглутида и эксенатида пациентам с постбариатрическими ПГГ обнаружили ослабление всех симптомов гипогликемий и снижение вариабельности уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, зафиксированное системой НМГ. Данный факт позволил предположить, что экзогенные агонисты рецепторов ГПП-1, формируя более стойкие связи с рецепторами в сравнении с эндогенным ГПП-1, усиливают реакцию глюкагона на гипогликемию, тем самым обеспечивая стабилизирующий эффект на уровень глюкозы, известный в терапии сахарного диабета [45].

J.P. Mordes и L.C. Alonso отмечают случаи развития стойкой ремиссии без применения медикаментозной терапии, что может быть связано с постепенным набором массы тела, закономерным увеличением инсулинорезистентности и возрастным снижением функции бета-клеток [33].

*Препарат на территории Российской Федерации не зарегистрирован.

У большинства пациентов с классическими проявлениями позднего демпинг-синдрома в исходе бариатрической шунтирующей операции оказывается эффективной модификация диеты и вышеизложенная терапия, при необходимости в разных комбинациях. Однако в случае развития тяжелых рефрактерных постпрандиальных гипогликемий, иногда с присоединением гипогликемий натощак, следует рассмотреть хирургические варианты коррекции данного состояния.

Реконструктивные операции, с успехом применяемые при развитии тяжелого раннего и позднего демпинг-синдромов после шунтирующих операций по поводу рака и язвы желудка, у бариатрических пациентов должны быть детально изучены с оценкой их эффективности и безопасности [46, 47]. Тактика выбора реконструктивной операции напрямую зависит от варианта первичной шунтирующей бариатрической операции. Был проведен ряд исследований по оценке эффективности реконструктивных операций после первичного RYGB у пациентов с развившимися тяжелыми, рефрактерными к комбинированному консервативному лечению постпрандиальными гипогликемиями [48–50]. В ходе ТСП, проводимого до реконструктивной операции и после нее, отмечалось увеличение минимального значения постпрандиальной гликемии выше 4,0 ммоль/л (до 4,4 ммоль/л по данным M.S. Svane), снижение секреции инсулина и ГПП-1 с одновременным повышением секреции глюкозозависимого инсулинопотропного полипептида (ГИП) и грелина. Учитывая сохранность фундального отдела желудка и восстановление его функционирования в результате реконструктивной операции, возрастание секреции грелина закономерно и на фоне изменения характера секреции ГПП-1 и других гастроинтестинальных пептидов способствует набору массы тела. Кроме того, было высказано предположение о влиянии грелина на снижение глюкозозависимой секреции инсулина [51]. Увеличение концентрации ГИП, вероятно, связано с восстановлением пассажа питательных веществ через двенадцатиперстную кишку и проксимальный отдел тощей кишки [52].

Оценку чувствительности периферических тканей к инсулину проводили с помощью эугликемического гиперинсулинемического клэмп, предложенного R. Andres и соавт. в 1966 г. и разработанного K. DeFronzo и соавт. в 1979 г. [53]. Оказалось, что чувствительность периферических тканей к инсулину остается неизменной, несмотря на закономерный набор массы тела до 50% [54, 55].

В качестве оптимальной хирургической тактики при выполнении реконструктивных операций

после первичного бариатрического гастрощунтирования по Ру M.S. Svane и соавт. предлагают выполнение резекции желудочного мешка («малый желудок»), закрытие анастомоза по Ру в сочетании с формированием гастроэзофагеального анастомоза и тоще-тощекишечного анастомоза между проксимальным отделом тощей кишки и алиментарной петлей [54].

Реконструктивные операции, проводимые C.J. Lee и соавт. по методике с резекцией алиментарной петли, оказались неэффективными в отношении коррекции ПГГ. При этом был выявлен подъем уровня ГИП до 1000% после операции, который, несмотря на 70% снижение уровня ГПП-1, мог способствовать развитию неадекватной секреции инсулина и сохранению постпрандиальных гипогликемий на этом фоне [56, 57].

Учитывая данные о снижении гиперсекреции инсулина, ГПП-1, колебаний уровня глюкозы, а также исчезновении эпизодов ПГГ при кормлении через гастростому [55, 58], M.S. Svane и соавт. предлагают осуществлять пробное кормление через гастростомическую трубку для оценки ожидаемой эффективности планируемой реконструктивной операции после RYGB [51, 54, 55]. Быстрое снижение гиперсекреции инсулина при кормлении через гастростому и проведении реконструктивной операции указывает на отсутствие гиперплазии бета-клеток островков поджелудочной железы (функциональной автономии поджелудочной железы) как возможного этиологического фактора возникновения постбариатрических гипогликемий [59–61].

Бандажирование желудка, замедляющее его опорожнение, приводит к некоторому ослаблению симптомов ПГГ [62].

В настоящее время в силу малого числа и небольшой продолжительности исследований эффективность и безопасность данных методик для коррекции постбариатрических гипогликемий не доказаны, кроме того, в 100% описанных случаев наблюдается послеоперационный набор массы тела [63].

При недостижении ожидаемого снижения гиперсекреции инсулина путем реконструктивных операций единственным возможным методом коррекции гипогликемий остается частичная или полная панкреатэктомия. Однако данную операцию в качестве метода борьбы с рефрактерными гипогликемиями следует рассматривать в последнюю очередь, поскольку она не гарантирует прекращения симптомов гипогликемий и сопряжена с риском развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, в том числе инсулинозависимого сахарного диабета [63].



A.L. Macedo и соавт. в 2016 г. впервые опубликовали видеоматериал, демонстрирующий проведение роботизированной субтотальной панкреатэктомии по поводу рефрактерной гипогликемии в исходе бариатрического шунтирования. Данная методика характеризуется минимальной инвазивностью, что позволяет снизить интра- и послеоперационные риски [64]. Другие недавние исследования также показали преимущества минимально инвазивной хирургической тактики в отношении сроков реабилитации и отдаленных послеоперационных прогнозов [65–67].

Оптимальным методом лечения инсулиномы признается ее полное удаление, что может быть достигнуто путем энуклеации небольших очагов поражения, не затрагивающих общий панкреатический проток, а также с помощью частичной или полной панкреатэктомии, в зависимости от локализации и размеров опухоли. При высоких хирургических рисках может применяться радиочастотная, микроволновая абляция и абляция этанолом [68].

Отметим: несмотря на отсутствие рекомендаций по определению объема хирургического вмешательства при инсулиноме у бариатрических пациентов, частичная панкреатэктомия может быть предпочтительнее энуклеации. У пациентов, перенесших шунтирующие бариатрические операции,

вероятность пролиферации и автономной гиперсекреции бета-клеток значительно выше, чем у пациентов со sporadической инсулиномой.

Заключение

Проблему ПГГ нельзя назвать исключительно бариатрической, но именно в хирургии ожирения она приобретает все большую актуальность в силу увеличения распространенности морбидного ожирения и, как следствие, частоты бариатрических операций, а также в связи с наличием ряда особенностей, отличающих постбариатрические постпрандиальные гипогликемии. Постбариатрические гипогликемии представляют собой своеобразный спектр, на одном полюсе которого находится поздний демпинг-синдром, в большинстве случаев купируемый коррекцией диеты, а на другом – тяжелые нейрогликопении с минимальным ответом на диетическую модификацию, этиология которых, как предполагается, связана с развитием функциональной автономии бета-клеток поджелудочной железы вследствие длительной избыточной стимуляции инкретинными гормонами желудочно-кишечного тракта. Необходимо дальнейшее изучение распространенности ПГГ, уточнение всех патогенетических звеньев ее возникновения и прогрессирования. ☺

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

1. 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. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029. [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. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-029.]
2. 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.
3. 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.
4. Pigeyre M, Vauris C, Raverdy V, Hanair 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.
5. Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, Svensson E, Richelsen B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(8):1562–1568. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.017.
6. Karakelides H, Irving BA, Short KR, O'Brien P, Nair KS. Age, obesity, and sex effects on insulin sensitivity and skeletal muscle mitochondrial function. Diabetes. 2010;59(1):89–97. doi: 10.2337/db09-0591.



7. Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, Vittone JL, Klee GG, Arora P, Jensen MD, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance. *Diabetes*. 2003;52(7):1738–1748. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1738.
8. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL Jr, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1967;46(3):323–335. doi: 10.1172/JCI105534.
9. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462–1470. doi: 10.2337/diacare.22.9.1462.
10. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, Müller CA, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE, Schrader H. Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes*. 2009;58(7):1595–1603. doi: 10.2337/db08-1611.
11. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, Thuillier D, Gélé P, Vantuyghem 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.
12. Itariu BK, Zeyda M, Prager G, Stulnig TM. Insulin-like growth factor 1 predicts post-load hypoglycemia following bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94613. doi: 10.1371/journal.pone.0094613.
13. 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. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.044.
14. Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):983–988. doi: 10.1016/j.coph.2013.09.014.
15. Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. 2012;26(8):2231–2239. doi: 10.1007/s00464-012-2166-y.
16. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):513–548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
17. Cavin JB, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, Cluzeaud F, Gillard L, Hourseau M, Mikail N, Ribeiro-Parenti L, Kapel N, Marmuse JP, Bado A, Le Gall M. Differences in Alimentary Glucose Absorption and Intestinal Disposal of Blood Glucose After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy. *Gastroenterology*. 2016;150(2):454–464.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.009.
18. Meyer-Gerspach AC, Wölnerhanssen B, Beglinger B, Nessenius F, Napitupulu M, Schulte FH, Steinert RE, Beglinger C. Gastric and intestinal satiation in obese and normal weight healthy people. *Physiol Behav*. 2014;129:265–271. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.02.043.
19. Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fénichel P, Panaïa-Ferrari P, Chinetti G. Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27(2):308–324. doi: 10.11613/BM.2017.034.
20. Poitou C, Bouaziz-Amar E, Genser L, Oport JM, Lacorte JM, Le Beyec J. Fasting levels of glicentin are higher in Roux-en-Y gastric bypass patients exhibiting postprandial hypoglycemia during a meal test. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):929–935. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.014.
21. 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.
22. Øhrstrøm CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):345–351. doi: 10.1016/j.soard.2016.09.025.
23. 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.
24. Melmed S, Williams RH. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011. 1897 p.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Nielsen JB, Abild CB, Pedersen AM, Pedersen SB, Richelsen B. Continuous Glucose Monitoring After Gastric Bypass to Evaluate the Glucose Variability After a Low-Carbohydrate Diet and to Determine Hypoglycemia. *Obes Surg*. 2016;26(9):2111–2118. doi: 10.1007/s11695-016-2058-7.
29. Rodríguez Flores M, Cruz Soto RC, Vázquez Velázquez V, Soriano Cortés RR, Aguilar Salinas C, García García E. Continuous glucose monitoring in the management of patients after gastric bypass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):1–6. doi: 10.1530/EDM-18-0155.
30. 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.
31. Vauris C, Brun JF, Bertrand M, Burcelin R, du Rieu MC, Anduze Y, Hanaire H, Ritz P. Post-prandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism*. 2016;65(3):18–26. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.020.
32. Mulla CM, Storino A, Yee EU, Lutz 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.
33. 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.
34. 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.
35. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, Bleumink G, Janssen I, de Boer H. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(11):1850–1855. doi: 10.1007/s11695-014-1319-6.
36. Ritz P, Vauris C, Bertrand M, Anduze Y, Guillaume E, Hanaire H. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(8):736–740. doi: 10.1089/dia.2011.0302.
37. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, Escalona M, Pollak F, Maiz A. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg*. 2012;22(4):582–586. doi: 10.1007/s11695-011-0581-0.
38. Nadelson J, Epstein A. A rare case of non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *Case Rep Gastrointest Med*. 2012;2012:164305. doi: 10.1155/2012/164305.



39. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):951–955. doi: 10.1530/EJE-11-1065.
40. de Heide LJ, Laskewitz AJ, Apers JA. Treatment of severe postRYGB hyperinsulinemic hypoglycemia with pasireotide: a comparison with octreotide on insulin, glucagon, and GLP-1. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(3):e31–e33. doi: 10.1016/j.soard.2013.11.006.
41. Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):583–590. doi: 10.1038/nrgastro.2009.148.
42. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wisanen R, Garcia L, Malik SA. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(1):1–14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003.
43. Halperin F, Patti ME, Goldfine AB. Glucagon treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1858–1860. doi: 10.1038/oby.2010.15.
44. Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-Gastric Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Fructose is a Carbohydrate Which Can Be Safely Consumed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3097–3102. doi: 10.1210/jc.2015-1283.
45. Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Arlansson FA. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):885–889. doi: 10.1530/EJE-13-0504.
46. 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.
47. Campos GM, Ziemelis M, Papanodis R, Ahmed M, Davis DB. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass: technique and utility for treatment of endocrine complications. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(1):36–43. doi: 10.1016/j.soard.2013.05.012.
48. Svane MS, Toft-Nielsen MB, Kristiansen VB, Hartmann B, Holst JJ, Madsbad S, Bøjensen-Møller KN. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabet Med.* 2017;34(12):1783–1787. doi: 10.1111/dme.13443.
49. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Mol Metab.* 2018;9:15–27. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.011.
50. Qvigstad E, Gulseth HL, Risstad H, le Roux CW, Berg TJ, Mala T, Kristinsson JA. A novel technique of Roux-en-Y gastric bypass reversal for postprandial hyperinsulinemic hypoglycaemia: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;21:91–94. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.02.033.
51. Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmayer M, Kahn SE, Cummings DE, Tschöp MH, D'Alessio D. Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes.* 2010;59(9):2145–2151. doi: 10.2337/db10-0504.
52. Cavin JB, Bado A, Le Gall M. Intestinal Adaptations after Bariatric Surgery: Consequences on Glucose Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(5):354–364. doi: 10.1016/j.tem.2017.01.002.
53. Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19–23. doi: 10.14341/2071-8713-5313. [Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. [Methods for quantitative assessment of insulin resistance]. *Obesity and Metabolism.* 2009;6(2):19–23. Russian. doi: 10.14341/2071-8713-5313.]
54. Svane MS, Toft-Nielsen MB, Kristiansen VB, Hartmann B, Holst JJ, Madsbad S, Bøjensen-Møller KN. Nutrient re-routing and altered gut-islet cell crosstalk may explain early relief of severe postprandial hypoglycaemia after reversal of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabet Med.* 2017;34(12):1783–1787. doi: 10.1111/dme.13443.
55. Davis DB, Khoraki J, Ziemelis M, Sirinvaravong S, Han JY, Campos GM. Roux en Y gastric bypass hypoglycemia resolves with gastric feeding or reversal: Confirming a non-pancreatic etiology. *Mol Metab.* 2018;9:15–27. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.011.
56. Lee CJ, Brown T, Magnuson TH, Egan JM, Carlson O, Elahi D. Hormonal response to a mixed-meal challenge after reversal of gastric bypass for hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):E1208–E1212. doi: 10.1210/jc.2013-1151.
57. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept.* 2003;114(2–3):115–121. doi: 10.1016/s0167-0115(03)00111-3.
58. 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.
59. Service GJ, 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.
60. 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 hypoglycaemia 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.
61. Meier JJ, Butler AE, Galasso R, Butler PC. Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased beta-cell turnover. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1554–1559. doi: 10.2337/dc06-0392.
62. Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M, Colomo L, Pellisé M, Llach J, Navarro S, Bordas JM, Ginès A. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2010;42(12):877–881. doi: 10.1016/j.dld.2010.07.009.
63. Mala T. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgical treatment. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(6):1220–1225. doi: 10.1016/j.soard.2014.01.010.
64. Macedo AL, Hidal JT, Marcondes W, Mauro FC. Robotic Near-Total Pancreatectomy for Nesidioblastosis after Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2016;26(12):3082–3083. doi: 10.1007/s11695-016-2318-6.
65. Hu M, Zhao G, Luo Y, Liu R. Laparoscopic versus open treatment for benign pancreatic insulinomas: an analysis of 89 cases. *Surg Endosc.* 2011;25(12):3831–3837. doi: 10.1007/s00464-011-1800-4.
66. Daouadi M, Zureikat AH, Zenati MS, Choudry H, Tsung A, Bartlett DL, Hughes SJ, Lee KK, Moser AJ, Zeh HJ. Robot-assisted minimally invasive distal pancreatectomy is superior to the laparoscopic technique. *Ann Surg.* 2013;257(1):128–132. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825fff08.
67. Antonakis PT, Ashrafian H, Martinez-Isla A. Pancreatic insulinomas: Laparoscopic management. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(16):1197–1207. doi: 10.4253/wjge.v7.i16.1197.
68. Chen OT, Dojki FK, Weber SM, Hinshaw JL. Percutaneous Microwave Ablation of an Insulinoma in a Patient with Refractory Symptomatic Hypoglycemia. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(7):1378–1381. doi: 10.1007/s11605-015-2831-2.



Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: diagnosis and treatment (part 2)

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

The causes of postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) in patients who have undergone an upper gastrointestinal tract surgery are still a matter of debate in the scientific community. Low postoperative body mass index, high postprandial beta-cell activity before the surgery, and younger age are all have been associated with higher PHH risk. It is hypothesized that the insulin-like growth factor-1 increases the tissue sensitivity to insulin and indirectly promotes the development of hypoglycemia. An increase in postprandial secretion of enteropancreatic hormones is still considered to be the main reason for PHH manifestation; however, a particular contribution has been ascribed to glycentin, which could be used as a marker of PHH risk in the future.

At present, there are no clinical guidelines for the diagnosis of PHH. Undoubtedly, the first step in this direction should be the collection of the disease history. The provocative tests have been proposed for the detection of PHH. Today, the 72-hour fast test is still the gold standard in the diagnosis of hypoglycemia. However, most post-bariatric patients do not have fasting hypoglycemia, and insulinoma is extremely rare in this patient category. The use of a prolonged oral glucose tolerance test as the main method is associated with a risk of a false diagnosis, because about 12% of healthy individuals may have their glycemic levels at below 2.8 mmol/l. The mixed meal test has not been validated yet. The best results in the assessment of glucose variability have been obtained with “real time” continuous glucose monitoring the interstitial fluid for several days.

The goal of PHH treatment is to reduce the stimulated insulin secretion. First of all, patients are

advised to eat small meals consisting of carbohydrates with a low glycemic index in combination with proteins and lipids, with high fiber content. Should the nutritional modification be ineffective, it is possible to prescribe medical treatment, such as acarbose or somatostatin analogs. Diazoxide and slow calcium channel blockers can be used as the third line of therapy. A recent study has suggested that exogenous agonists of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors by stronger bonds with receptors, compared to those with endogenous GLP-1, could enhance glucagon response to hypoglycemia, thereby stabilizing glucose levels. In severe refractory PHH, reconstructive surgery and gastric banding are to be considered. If the expected decrease in insulin hypersecretion by reconstructive surgery is not achieved, partial or complete pancreatectomy remains the only possible approach to prevent hypoglycemia. However, due to the small number and short duration of the studies, effectiveness and safety of these techniques for PHH treatment have not yet been proven.

Key words: bariatric surgery, postprandial hypoglycemia, insulin, reconstructive surgery

For citation: Yukina MYu, Chernova MO, Troshina EA, Evdoshenko VV, Platonova NM. Postprandial hypoglycemia after upper gastrointestinal tract surgery: diagnosis and treatment (part 2). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(5):305–314. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-030.

Received 29 April 2021; revised 6 June 2021; accepted 7 June 2021; published online 21 June 2021

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>

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.

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