

ПОСТБАРИАТРИЧЕСКИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ: ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА



© Е.И. Ким*, Е.В. Ершова, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Эпидемия ожирения привела к росту числа проводимых бариатрических операций как наиболее эффективного метода лечения ожирения и расширению показаний к их проведению, в этой связи эндокринологи все чаще сталкиваются с поздними осложнениями, в том числе и постбариатрическими гипогликемиями. Постбариатрические гипогликемии — редкое, но тяжелое нарушение углеводного обмена, возникающее через месяцы или годы после хирургических вмешательств на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Постбариатрические гипогликемии могут сопровождаться выраженной клинической симптоматикой и приводить к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов. Оценить распространенность гипогликемий после бариатрических операций затруднительно ввиду отсутствия четких диагностических критериев, зачастую скрытой клинической картины, неосведомленности врачей и пациентов о данном осложнении. Гипогликемии в данном случае носят постпрандиальный гиперинсулинемический характер. Механизмы развития данного осложнения в последнее время активно обсуждаются, а продукция инкретинов и нарушение регуляции секреции инсулина являются предметом постоянных исследований в этой области. Понимание механизмов развития данного состояния позволяет разрабатывать оптимальные методы диагностики и лечения. В данном обзоре будут рассмотрены вопросы патофизиологии, основные принципы диагностики и методы лечения постбариатрических гипогликемий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; ожирение; постбариатрическая гипогликемия; гастрощунтирование; инкретины; гиперинсулинемическая гипогликемия.

A VIEW AT POSTBARIATRIC HYPOGLYCEMIA BY ENDOCRINOLOGIST

© Ekaterina I. Kim*, Ekaterina V. Ershova, Natalya V. Mazurina

Endocrinology research center, Moscow, Russia

The obesity epidemic has led to the growing number of bariatric operations and the expansion of indications for this operation as the most effective method of treatment, that's why endocrinologists are increasingly faced the challenge of late complications, including postbariatric hypoglycemia. Postbariatric hypoglycemia is a rare but severe metabolic disorder that occurs months or years after upper gastrointestinal surgery. Postbariatric hypoglycemia can be accompanied by severe clinical symptoms and lead to disability and decreasing of the life's quality. It is difficult to assess the prevalence of hypoglycemia after bariatric surgery due to the lack of clear diagnostic criteria, often a hidden clinical picture and ignorance of doctors and patients about this complication. Hypoglycemia in this case has postprandial and hyperinsulinemic nature. The mechanisms of development of this complication have recently been actively discussed. The exchange of incretins and dysregulation of insulin secretion are the subject of constant research in this area. Understanding the mechanisms of development of this condition makes it possible to develop optimal methods of diagnosis and treatment. The issues of pathophysiology, basic principles of diagnosis and treatment of post-bariatric hypoglycemia will be considered in this review.

KEYWORDS: bariatric surgery; obesity; post-bariatric hypoglycemia; gastric bypass; incretins; nesidioblastosis; hyperinsulinemic hypoglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия все большее внимание сосредоточено на проблеме ожирения ввиду прогрессирующей распространенности данного заболевания как среди взрослых, так и среди детского населения. По данным ВОЗ, почти четверть взрослого населения России на 2016 г. страдала ожирением [1]. Вследствие увеличения риска сопутствующих ожирению заболеваний, а также влияния на качество и продолжительность жизни данное заболевание требует эффективных стратегий лечения. Как известно, при морбидном ожирении

эффективность консервативной терапии не превышает 5–10% [2].

Поэтому для пациентов с высокими степенями ожирения, особенно в сочетании с серьезными сопутствующими заболеваниями (такими как сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна и др.), при неэффективности консервативной терапии методом выбора является бариатрическая хирургия. Ее основная задача — посредством значительного снижения массы тела воздействовать на течение коморбидных ожирению заболеваний, а также улучшить качество жизни больных. В последние десятилетия

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



во всем мире прослеживается тенденция как к увеличению количества выполняемых операций, так и к расширению числа стран, где бариатрическая хирургия получает все более широкое распространение.

При морбидном ожирении бариатрическая хирургия имеет доказанную эффективность и преимущества перед консервативными методами лечения [3]. Параллельно с этим в связи с расширением показаний к бариатрической хирургии и ростом числа проводимых вмешательств по поводу ожирения закономерно увеличивается число публикаций о периоперационных, послеоперационных и поздних осложнениях, в частности постбариатрических гипогликемиях, которые возникают у 25–30% прооперированных при некоторых видах операций [4, 5] и могут быть причиной развития жизнеугрожающих ситуаций, ассоциированных с нейрогликопеническими состояниями (травмы, автомобильные аварии, снижение работоспособности), и инвалидизации пациентов [6]. Риск, ассоциированный с гипогликемиями, определяет острую необходимость в получении более точных сведений об истинной частоте этого осложнения.

В данном обзоре представлена информация о частоте развития в зависимости от вида бариатрической операции, патогенетических механизмах, критериях диагностики, методах лечения данного осложнения.

ПОИСК ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Для сбора информации были использованы полнотекстовые и реферативно-библиографические базы данных: PubMed, научные электронные библиотеки eLIBRARY.RU и cyberleninka.ru, анализ литературы проводился за последние 20 лет. Сайты издательств Springer и Elsevier использовались для доступа к полному тексту статей. Поиск источников первичной информации осуществлялся по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): постбариатрические гипогликемии, инкретины, патогенез ожирения, гипогликемия после гастрощунтирования, бариатрическая хирургия, ГПП-1 и ГИП, секреция инсулина, рецепторы к инсулину, механизм гипогликемии, суточное мониторирование гликемии, гиперинсулинемическая гипогликемия, демпинг-синдром, лечение гипогликемии, диагностика гипогликемии. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы.

ТИПЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Прогнозировать эффективность и безопасность любой бариатрической операции можно лишь при тщательном предоперационном отборе кандидатов мультидисциплинарной командой специалистов (включая эндокринолога, бариатрического хирурга, терапевта, кардиолога, психиатра и др.) в соответствии с установленными показаниями и противопоказаниями, руководствуясь при этом критериями Международной федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO) [7], Европейскими междисциплинарными реко-

мендациями по метаболической и бариатрической хирургии [8], Российскими клиническими рекомендациями по лечению ожирения у взрослых [9, 10].

Выбор хирургической операции зависит от индекса массы тела (ИМТ), сопутствующих метаболических нарушений и заболеваний, характера нарушений пищевого поведения и т.д. Большинство исследователей склоняются к выводу, что это — совместное решение пациента и хирурга [8–9, 11].

В зависимости от их влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта все бариатрические операции можно разделить на следующие группы: рестриктивные и комбинированные (рестриктивные и шунтирующие).

Рестриктивные (гастроограничительные) операции направлены на уменьшение размеров желудка. Среди них в настоящее время наиболее широко применяются две: рукавная резекция желудка (sleeve gastrectomy, от англ. sleeve — рукав), при которой происходит его вертикальное прошивание от препилорического отдела к углу Гиса сшивающими аппаратами, в результате чего желудок приобретает форму трубки, или рукава (отсюда и название), емкостью около 100 мл, при этом большая часть желудка отсекается, и регулируемое бандажирование желудка, при котором на область кардии надевается специальная силиконовая манжета (бандаж), разделяющая желудок на меньшую и большую части, подкожно выводится порт, соединенный катетером с манжетой, что позволяет регулировать диаметр бандажа посредством введения в порт физраствора и тем самым влиять на объем съеданной пациентом пищи.

В основе механизма действия рестриктивных бариатрических операций лежит уменьшение объема желудка и, соответственно, потребления нутриентов; низкокалорийный рацион больных в раннем послеоперационном периоде; уменьшение жировой массы, в т.ч. висцеральной, что способствует снижению инсулинорезистентности; в случае продольной резекции желудка — удаление грелин-продуцирующей зоны фундального отдела желудка, что способствует подавлению чувства голода и уменьшению аппетита; повышение уровня глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) из-за ускоренной эвакуации пищи и раннего влияния химуса на L-клетки подвздошной кишки.

Комбинированные операции сочетают в себе рестриктивный и шунтирующий компоненты. Механизм их действия направлен на уменьшение объема потребляемой пищи за счет уменьшения объема желудка (рестриктивный компонент) и шунтирование различных отделов тонкой кишки, что снижает абсорбцию пищи. Классические варианты комбинированных операций — гастрощунтирование (ГШ, Roux-en-Y gastric bypass, и Mini-Gastric Bypass) и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ, Biliopancreatic Diversion). При ГШ из транзита пищи исключаются большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки, при БПШ — удаляется большая часть желудка, а двенадцатиперстная и практически вся тощая кишка исключаются из пассажа пищи.

В дополнение к описанным выше рестриктивным механизмам при комбинированных операциях имеют место следующие: во-первых, мальабсорбция жиров и углеводов, больше выраженная при БПШ; во-вторых,

исключение двенадцатиперстной и начальных отделов тонкой кишки из контакта с пищевой массой способствует ингибированию антиинкретинов (возможные кандидаты — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагон), которые высвобождаются в проксимальной части тонкой кишки в ответ на поступление в нее химуса и противодействуют продукции или действию инсулина; в-третьих, ускоренное поступление пищи в дистальную часть тонкой кишки способствует быстрому высвобождению из L-клеток подвздошной кишки ГПП-1, обладающего глюкозозависимым инсулиноотропным действием, что способствует так называемому «инкретиновому эффекту» и его наиболее яркой клинической манифестации — демпинг-синдрому; в-четвертых, ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона и ускоряет насыщение за счет воздействия на соответствующие центры мозга; в-пятых, происходят изменения в кишечной микрофлоре, увеличивается содержание желчных кислот и ускоряется их попадание в дистальные отделы тонкой кишки; кроме того, при БПШ происходит селективное уменьшение эктопического отложения липидов в скелетных мышцах и печени, обеспечивающее улучшение чувствительности к инсулину.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Первые публикации о возникновении гипогликемического синдрома после бариатрических операций относятся к 2005 г., когда Service G. и соавт. впервые описали неопухолевый панкреатогенный гипогликемический синдром (NIPHS): эпизоды гипогликемии у 6 пациентов после гастрощунтирования по Ру по поводу морбидного ожирения. У каждого пациента была подтверждена постпрандиальная (спустя 1–4 ч после приема пищи) гиперинсулинемическая гипогликемия (снижение гликемии менее 3 ммоль/л при уровне инсулина не менее 18 пмоль/л) [12]. В это же время другие авторы — Patti M. с коллегами тоже описывают в своей статье развитие тяжелой постпрандиальной гипогликемии у трех пациентов после ГШ. Из-за неэффективности медикаментозной терапии врачи прибегли к хирургическому лечению с положительным эффектом: у одного пациента к полной панкреатэктомии (операция Уиппла), у другого — к субтотальной (85%) панкреатэктомии и у третьего — к дистальной резекции поджелудочной железы. По данным гистологического исследования послеоперационного материала всех 3 пациентов выявлены диффузная гиперплазия островковых клеток и незидиобластоз [13]. В дальнейшем по мере увеличения числа проведенных бариатрических операций и, соответственно, числа наблюдений растет и число публикаций с описанием клинических случаев и анализом причин постбариатрических гипогликемий, в том числе о роли гиперсекреции инкретинов в механизме развития данного осложнения [14]. С годами данное направление исследований развивалось, описывались различные методы диагностики, в том числе тесты с 72-часовым голоданием, со смешанной пищей [15], применение перорального глюкозотолерантного теста [16], артериальная стимуляция кальцием с определением инсулина в пробах крови из печеночной вены [17], непрерывный мониторинг глюкозы [18]. В 2008 г. Kellogg T.A. с колле-

гами поделились опытом лечения постпрандиальной гипогликемии у пациентов после формирования желудочного анастомоза по Ру с помощью низкоуглеводной диеты с положительным эффектом [15]. Впервые национальное когортное исследование частоты гипогликемии после гастрощунтирования (с 1986 по 2006 гг.) описано в 2010 г. в Швеции [19]. Позже в зарубежной литературе стали появляться статьи об опыте применения лекарственных препаратов для лечения постбариатрических гипогликемий, первым из таких препаратов стала α -глюкозидаза [20].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТБАРИАТРИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЙ

В Университете Миннесоты с июля 1964 г. по апрель 2006 г. было выполнено 3082 операции шунтирования желудка. В ходе клинического наблюдения Kellogg T.A. и его коллеги у 14 из этих пациентов отметили эпизоды постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии. По результатам теста со смешанной пищей постпрандиальная гипогликемия (снижение менее 2,8 ммоль/л) зафиксирована у 12 пациентов, т.е. распространенность этого осложнения составила 0,39% [15].

В 2010 г. в Швеции было проведено национальное когортное исследование на основе национальных медицинских регистров, включившее 5040 пациентов после ГШ, согласно которому, частота постпрандиальной гипогликемии составила 0,2% (в контрольной группе 0,04%). Не было повышенного риска гипогликемии после вертикальной гастропластики или бандажирования желудка по сравнению с контрольной группой [19].

В 2014 г. проведено крупное когортное исследование (275 618 пациентов), в которое вошли пациенты, перенесшие ГШ (n=145 582), лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка (n=100 106) и продольную резекцию желудка (n=29 930). Авторы исследования сообщили о 0,1% (n=82) гипогликемий после ГШ, 0,01% (n=15) — бандажирования желудка и 0,02% (n=7) — продольной резекции желудка. Частота гипогликемии рассчитывалась как соотношение общего количества случаев гипогликемии, о которых сообщали сами пациенты, перенесшие бариатрическую процедуру, к общему количеству выполненных конкретных бариатрических процедур [21].

Частота гипогликемии варьирует в зависимости от типа проведенной бариатрической операции. Abrahamsson N. с коллегами провели исследование гликемического профиля с помощью непрерывного суточного мониторинга глюкозы у пациентов, перенесших ГШ и БПШ. Пациенты после ГШ 2,9% времени имели гликемию <3,3 ммоль/л, а также большую вариацию гликемической кривой в течение суток, а в группе после БПШ 5,9% времени <3,3 ммоль/л с небольшой вариацией кривой. Из 72 эпизодов гипогликемии, зарегистрированных за 3 сут, 70 (97%) были постпрандиальными, и только около одной пятой в обеих группах сопровождалась клинической симптоматикой [18].

В 2019 г. Vrix J.M. представил данные 2-летнего проспективного исследования 281 пациента после бариатрических операций по поводу морбидного ожирения, которым проводился пероральный глюкозотолерантный

Таблица 1. Частота гипогликемий в группах пациентов в зависимости от вида оперативного лечения

Тип бариатрической операции	Частота гипогликемии (<2,8 ммоль/л) в ходе перорального глюкозотолерантного теста [4], %	% в общей структуре бариатрических операций (с 2011 по 2017) [22]	Потеря избыточной массы тела в первые 6 мес [23], %
Рестриктивные			
Бандажирование желудка	2,3	2,77	27,05
Продольная (рукавная) резекция желудка	22,6	59,39	45,74
Комбинированные			
Гастрошунтирование по Ру	32,6	17,8	51,60

тест (ПГТТ) для диагностики гипогликемии (критерием выбран уровень глюкозы менее 2,8 ммоль/л в ходе ПГТТ). В целом гипогликемия наблюдалась у 72 (25,6%) из 281 пациента. Среди них 32,6% (n=57 из 175) пациентов перенесли лапароскопическое шунтирование желудка по Ру, 22,6% (n=14 из 62 операций у 44 пациентов) — рукавную гастрэктомию и 2,3% (n=1 из 44) — бандажирование желудка [4].

Частота гипогликемий в группах пациентов в зависимости от вида оперативного лечения представлена в таблице 1.

Недостатками практически всех вышеперечисленных исследований является оценка частоты гипогликемий, основанная на результатах опроса пациентов, т.е. гипогликемии фиксировались только у тех пациентов, которые при плохом самочувствии определяли уровень глюкозы крови после еды. Очевидно, что истинная частота постпрандиальных гипогликемических состояний гораздо выше.

Факторами риска развития постпрандиальной гипогликемии у бариатрических пациентов могут быть: более низкий ИМТ до операции, отсутствие нарушений углеводного обмена до операции (т.е. достаточные функциональные резервы и достаточно большое количество β-клеток).

Вариабельность распространенности гипогликемий среди пациентов, перенесших бариатрическую операцию, можно объяснить различием подходов к диагностике и выявлению данного осложнения, надира гликемии как диагностического критерия.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гомеостаз глюкозы в организме — результат взаимодействия сложной системы, включающей как классические гормоны, так и гормоны инкретинового ряда. С одной стороны — поддержание уровня гликемии в пределах физиологического диапазона обеспечивается секрецией инсулина, который, будучи единственным гормоном в организме человека, снижающим уровень глюкозы крови, способствует усилению поглощения глюкозы тканями, стимуляции гликолиза и синтеза гликогена, подавляет гликогенолиз и глюконеогенез. С другой стороны — поддержание нормогликемии обеспечивает

ся контринсулярными гормонами (глюкагон, адреналин, кортизол, соматотропный гормон), повышающими уровень глюкозы за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза [24]. Поджелудочная железа играет ключевую роль в метаболизме глюкозы: ее α-клетки секретируют глюкагон; β-клетки — инсулин, амилин, С-пептид; γ-клетки — полипептид поджелудочной железы; δ-клетки — соматостатин и ε-клетки — грелин [25].

Кроме поджелудочной железы, другие органы/ткани также участвуют в обмене глюкозы: центральная нервная система, печень, кишечник (синтез ГПП-1 и ГИП), а также жировая и мышечная ткань.

В норме постпрандиальное повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови зависит от скорости эвакуации пищи из желудка, а также от захвата глюкозы печенью и тканями. У пациентов после некоторых типов бариатрических операций продвижение пищевого комка из желудка в кишечник ускоряется, что приводит к более высокому уровню постпрандиальной гликемии и в дальнейшем — к резкому ее снижению вследствие увеличения захвата тканями по причине преодоления инсулинорезистентности [6].

Механизмы развития постбариатрических гипогликемий многофакторны и не до конца изучены. На рисунке 1 можно увидеть известные на настоящий момент механизмы их развития.

1 — гиперсекреция инсулина вследствие гиперплазии β-клеток поджелудочной железы вследствие инсулинорезистентности до операции.

2 — ускоренный пассаж пищи в тонкий кишечник приводит к гиперсекреции инкретинов.

3 — нарушение периферической и центральной регуляции (однако механизмы до конца не изучены).

4 — неадекватная секреция глюкагона α-клетками: снижение ответа глюкагона на гипогликемию вследствие нарушения контррегуляторных механизмов из-за гипергликемии до операции и частых гипогликемий после.

5 — гиперсекреция инсулина в ответ на резкий скачок гликемии после приема пищи, а также повышенная чувствительность тканей к инсулину вследствие снижения инсулинорезистентности.

6 — снижение клиренса инсулина.

7 — изменение секреции адипокинов.

8 — изменение циркуляции желчных кислот.

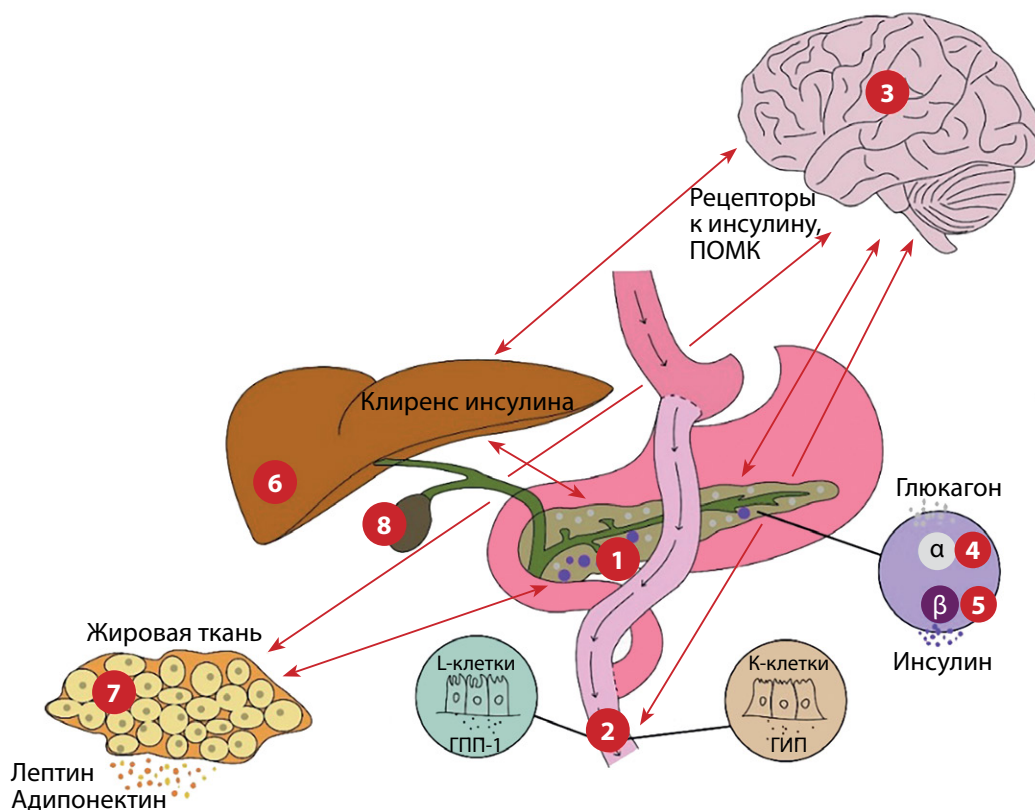


Рисунок 1. Механизмы развития гипогликемии.

Инсулинозависимые механизмы

Гипертрофия/гиперплазия β -клеток.

Предполагается, что гипертрофия и гиперплазия β -клеток, которые имели место до бариатрической операции и носили компенсаторный характер для преодоления инсулинорезистентности, после бариатрической операции по мере постепенного уменьшения инсулинорезистентности способствуют гипогликемическим состояниям.

Так, в 2005 г. Service G.J. и соавт. предоставили клиническое наблюдение 6 пациентов с гипогликемическим синдромом после ГШ: после выполненной резекции поджелудочной железы, результатом которой было уменьшение симптомов гипогликемий, у 5 пациентов были выявлены гистологические признаки незидиобластома поджелудочной железы (островково-клеточная гипертрофия и гиперплазия), у одного больного диагностирована инсулинома (с учетом анамнеза, вероятно, недиагностированная до бариатрической операции) [12]. Этой же теории придерживались и Patti M.E. и соавт. [13]. В дальнейшем ими было продемонстрировано, что ткань поджелудочной железы у пациентов после ГШ с развитием нейрогликопении была более иммунореактивна по отношению к маркерам пролиферации PCNA и Ki-67 в сравнении с контрольной группой ($36,5 \pm 4,1\%$ против $8,1 \pm 1,8\%$, $p < 0,0001$), а также имела сходство с инсулиномами. Гиперинсулинемия, присутствующая при обоих состояниях, через воздействие на рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 способствовала пролиферации клеток поджелудочной железы [26]. Резекция поджелудочной железы, выполняемая после соответствующего дообследования по поводу гипогликемиче-

ского синдрома, у некоторых постбариатрических пациентов действительно позволяла добиться снижения частоты и тяжести гипогликемий, однако в дальнейшем от данного вида лечения отказались в связи с развитием тяжелых осложнений и низкой эффективностью в долгосрочной перспективе [26].

Другие же исследования не поддержали данную теорию, в частности, Meier J.J. совместно с коллегами не получили различий в отношении гиперплазии β -клеток поджелудочной железы среди пациентов после ГШ по сравнению с группой контроля — пациентами с ожирением и нормальной массой тела: у пациентов с ожирением и нормальной массой тела средний диаметр ядра β -клеток коррелировал с ИМТ ($r(2) = 0,79$, $p < 0,001$), у постбариатрических пациентов с гипогликемией диаметр ядра β -клеток был увеличен ($p < 0,001$) по сравнению с таковым для ИМТ у контрольных субъектов, что, возможно, указывает на их повышенную функциональную активность, но соответствовал ИМТ до операции. Авторы пришли к выводу, что постпрандиальная гипогликемия после ГШ возникает, скорее, из-за демпинг-синдрома и увеличенной секреции инсулина [27]. Таким образом, гипертрофия и гиперплазия β -клеток поджелудочной железы не могут рассматриваться как единственные или основные причины постпрандиальных постбариатрических гипогликемий.

Влияние инкретинов.

Изменение инкретиновой секреции играет ведущую роль в генезе постбариатрических гипогликемий. Данный механизм является основным в развитии позднего демпинг-синдрома, который является наиболее частым частным случаем постбариатрической

гипогликемии и встречается примерно у 10–15% пациентов после шунтирования желудка [12]. Гомеостаз глюкозы регулируется секрецией инкретиновых гормонов, таких как ГПП-1 и ГИП, секретируемые L- и K-клетками тонкого и толстого кишечника соответственно [5]. Как известно, ГПП-1 потенцирует биосинтез инсулина, стимулируя транскрипцию гена инсулина, а также экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) внутриклеточных транспортеров глюкозы — глюкокиназы и транспортера глюкозы 2 типа (GLUT2), обеспечивающих периферическую утилизацию глюкозы; стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает положительное влияние на β -клетки, подавляя их апоптоз, стимулируя их гипертрофию и пролиферацию, повышая их дифференцировку и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников, что сопровождается увеличением массы β -клеток; снижает секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и за счет увеличения синтеза соматостатина, что приводит к снижению выделения глюкозы из печени [28, 29]. Влияние ГИП на островковый аппарат поджелудочной железы и другие органы исследовано в меньшей степени. Основными функциями ГИП, направленными на поджелудочную железу, являются стимуляция биосинтеза и глюкозозависимой секреции инсулина, пролиферация β -клеток и повышение их резистентности к апоптозу [28, 29].

У пациентов после шунтирующих бариатрических операций из-за ускоренного прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту к дистальному отделу тонкой кишки существенно повышается секреция ГПП-1 L-клетками кишечника и, соответственно, инсулина [30].

В своем исследовании Salehi M. и Shah M. с коллегами доказали патологическую роль ГПП-1 в развитии гипогликемии после шунтирующих операций на желудке, ими было продемонстрировано, что применение антагониста рецепторов ГПП-1 (эксендина-(9–39)) устраняет постбариатрическую постпрандиальную гипогликемию даже спустя несколько лет после операции. У пациентов после ГШ был отмечен более низкий уровень глюкозы натощак, а после приема пищи из-за быстрого опорожнения желудка — чрезмерное повышение гликемии в сочетании с высокой концентрацией инсулина и ГПП-1 с последующим быстрым снижением уровня глюкозы [31, 32].

Снижение клиренса инсулина.

Концентрация инсулина в крови определяется балансом между его секрецией и клиренсом, в основном печенью. В последнее время все больше данных об увеличении клиренса инсулина после бариатрических операций. В своем исследовании Ankit Shah совместно с коллегами продемонстрировали существенное повышение клиренса инсулина через 1 год после хирургической потери веса, независимо от типа хирургической процедуры, кроме того, при 10% потере веса ГШ больше повышало клиренс инсулина, нежели бандажирование [33].

Другие же исследования показали, что клиренс инсулина после бариатрических операций снижается. В исследовании Salehi M. у пациентов с развитием гипогликемии после ГШ клиренс инсулина после еды снизился на 30% по сравнению с пациентами без гликопенических

симптомов, еще больше усиливая постпрандиальную гиперинсулинемию [34]. Таким образом, противоречивые данные требуют проведения дальнейших исследований в этой области.

Изменение циркуляции желчных кислот.

В последнее время желчные кислоты все чаще рассматривают с позиции регуляторов энергетического обмена, в том числе метаболизма инсулина и секреции инкретинов. Один из предполагаемых механизмов опосредован влиянием желчных кислот на рецептор TGR5 (активация TGR5-D2 пути). В своем исследовании Patti M.E. совместно с коллегами продемонстрировали, что общая концентрация желчных кислот в сыворотке крови у лиц через 2–4 года после ГШ более чем в 2 раза выше, чем у пациентов с избыточным весом или морбидным ожирением, не подвергшихся хирургическому лечению. Уровни желчных кислот имели прямую корреляцию с адипонектином в плазме, обратную корреляционную связь с концентрацией глюкозы натощак, через 2 ч после смешанной пищи [35].

Снижение массы жировой ткани.

Снижение уровня лептина тормозит воздействие инсулина на глюконеогенез в печени, подавляет транспорт глюкозы путем аутокринной регуляции, восстанавливает секрецию адипонектина (снижает инсулинорезистентность) [25].

Инсулиннезависимые механизмы

Нарушение секреции глюкагона в ответ на гипогликемию.

Высвобождение глюкагона в ответ на снижение гликемии в пределах нормального физиологического диапазона стимулирует выработку глюкозы в печени. Однако частые эпизоды гипогликемии могут привести к нарушению контррегуляторных механизмов вследствие снижения чувствительности к снижению глюкозы в сыворотке крови. Было показано, что ответная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию на фоне введения инсулина снижена у пациентов после ГШ в сравнении с контрольной группой [36].

Следует заметить, что влияния ГИП и ГПП-1 на секрецию глюкагона противоположны: ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона как за счет прямого воздействия на α -клетки поджелудочной железы, так и опосредованно за счет увеличения синтеза инсулина и соматостатина [28]. Это важно, поскольку при сахарном диабете 2 типа секреция глюкагона увеличена, а супрессивное влияние гипергликемии на его секрецию ослаблено. Данные о влиянии ГИП на секрецию глюкагона неоднозначны: ряд авторов свидетельствуют о его стимулирующем действии на секрецию глюкагона [28, 37], другие — об отсутствии такого эффекта [38].

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Американская диабетическая ассоциация (ADA) определила, что гипогликемией для больных сахарным диабетом считается снижение уровня глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л

Таблица 2. Классификация гипогликемий

	Глюкоза сыворотки крови	Характеристика
1-й уровень	≤3,9 ммоль/л (70 мг/дл), но ≥3,0 ммоль/л (54 мг/дл)	Требует приема быстроусвояемых углеводов
2-й уровень	<3,0 ммоль/л (54 мг/дл)	Возникают нейрогликопенические симптомы; требует немедленного купирования гипогликемии
3-й уровень	Состояние, характеризующееся изменением психического/физического функционирования, требующее помощи другого человека для устранения гипогликемии	

(≤70 мг/дл). Существует 3 уровня снижения гликемии [39] (табл. 2).

У пациентов без сахарного диабета гипогликемия в настоящее время определяется как снижение уровня глюкозы менее 54 мг/дл (менее 3,0 ммоль/л) [40, 41]. Основными диагностическими критериями гипогликемического синдрома является триада Уиппла: клинические проявления гликопении, низкая концентрация глюкозы и купирование симптомов после введения глюкозы. Симптомы гипогликемии можно разделить на вегетативные (сердцебиение, головокружение, потливость, беспокойство, тремор, голод) и нейрогликопенические (потеря, спутанность сознания, помутнение зрения, снижение концентрации, судороги). Вегетативные симптомы обычно возникают, когда уровень глюкозы ниже 3,3 ммоль/л, а нейрогликопенические — ниже 2,8 ммоль/л, в том числе у пациентов без сахарного диабета [42].

Что касается постбариатрических гипогликемий, то они носят постпрандиальный гиперинсулинемический характер. В настоящий момент не существует четких критериев диагностики постбариатрических гипогликемий. Первично необходимо собрать подробный анамнез, расспросить пациента об эпизодах гипогликемии (частота, наличие нейрогликопении, связь с приемом пищи и определенными продуктами питания, длительностью голодания, временем суток) для выявления закономерностей [6]. Постбариатрические гипогликемии, как правило, возникают спустя 1 год после операции. Характерным является появление симптомов гликопении через 1–3 ч после приема пищи с высоким содержанием углеводов и отсутствие такой реакции после приема пищи с низким содержанием углеводов [15]. Симптомы гипогликемии, возникающие в раннем послеоперационном периоде, в состоянии голодания или более чем через 4 ч после приема пищи не связаны с бариатрической операцией, в этом случае необходимо проводить диагностический поиск в отношении других причин.

Если же описанные пациентом клинические симптомы позволяют заподозрить постбариатрическую гипогликемию, необходимо выяснить, вызваны ли они гипогликемией и уменьшаются ли после приема углеводов (триада Уиппла). Наиболее достоверным анализом является выявление лабораторно-подтвержденного снижения уровня глюкозы венозной плазмы во время спонтан-

ного эпизода гипогликемии, однако это не всегда удается на практике.

Существует несколько провокационных тестов для диагностики гипогликемии: с пероральным приемом глюкозы, жидкой и твердой смешанной пищи, однако ни один из них не является золотым стандартом. Недостатком ПГТТ является то, что уровень глюкозы в течение первых 180 мин у здоровых людей может быть менее 3,9 ммоль/л в отсутствие гликопенических симптомов, к тому же данный тест плохо переносится пациентами, подвергшимися хирургическому вмешательству на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, так как гиперосмолярная жидкость может вызвать тяжелый демпинг-синдром. Чаще всего в исследованиях использовали модифицированный глюкозотолерантный тест с 20–100 г глюкозы [43]. Альтернативой является тест со смешанной пищей, содержащей белки, углеводы и жиры, однако нет стандартов состава пищи, а также референсных интервалов, на которые можно ориентироваться при диагностике постбариатрических гипогликемий [5].

Независимо от подхода, использование провокационных тестов создает риск гипогликемии, требующей посторонней помощи, поэтому они должны проводиться в стационарных условиях под присмотром медицинского персонала. К тому же провокационные тесты представляют собой искусственные сценарии, во время которых может развиваться реактивная гипогликемия у постбариатрических пациентов в отсутствие клинической симптоматики в повседневной жизни, что приводит к гипердиагностике.

В последнее время все чаще стали применяться системы мониторинга глюкозы: флеш-мониторинг (FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care, Maidenhead, UK) и непрерывное мониторирование гликемии (Medtronic Minimed iPro, Medtronic, Northridge, CA). У пациентов после бариатрических операций эпизоды гипогликемии могут остаться незамеченными, если измерение гликемии не проведено в нужное время. Характерными являются ранние гипергликемические пики после приема пищи, за которыми следует быстрое падение гликемии, не всегда сопровождающееся клинической картиной, поэтому оправданным является применение непрерывного суточного мониторирования гликемии [42].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика постбариатрической постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии (адаптировано из [51])

	Поздний демпинг-синдром	Синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии	Инсулинома
Постпрандиальная гипогликемия	+	+	+
Гипогликемия натощак	-	-	+
Инсулин в сыворотке крови натощак	N	N	↑
С-пептид в сыворотке крови натощак	N	N	↑
Инсулин, С-пептид, проинсулин сыворотки крови во время эпизода гипогликемии	↑	↑	↑
Тест с 72-часовым голоданием	-	-	+
Тест с артериальной стимуляцией кальцием	Отрицательный или диффузная секреция инсулина	Диффузная гиперсекреция инсулина	Локализованная гиперсекреция инсулина
Визуализация поджелудочной железы с помощью методов инструментальной диагностики	Не визуализируется	Не визуализируется	Опухоль поджелудочной железы
Терапия	Диета, медикаментозное и хирургическое лечение		Хирургическое лечение

В своем исследовании Halperin F. совместно с коллегами поделились опытом применения непрерывного мониторинга гликемии в течение 3 сут для диагностики гипогликемии у пациентов после операции с формированием обходного желудочного анастомоза. У 9 из 10 (90%) пациентов, которые описывали симптомы гипогликемии, зафиксировано снижение гликемии менее 3,9 ммоль/л по данным непрерывного мониторинга гликемии, тогда как в ходе теста со смешанной пищей гипогликемия выявлена только у 3 пациентов (30%). У 3 из 6 (50%) бессимптомных пациентов зафиксирована гипогликемия в ходе суточного мониторинга, а в ходе теста со смешанной пищей — у 3 из 5 (60%) (у 1 пациента не удалось осуществить венозный доступ) [44]. В последнее время разработчики систем непрерывного мониторинга глюкозы работают над повышением точности измерений, современные датчики имеют погрешность $\pm 10\%$, что привело к уменьшению потребности в частой калибровке.

Lobato C.B. с коллегами использовали систему флеш-мониторинга гликемии у пациентов после операций по снижению веса. Все пациенты были разделены на две группы: <1% времени в диапазоне <3 ммоль/л; $\geq 1\%$ в диапазоне гликемии <3 ммоль/л. В ходе исследования был разработан индекс риска развития гипогликемии, который во второй группе был выше, чем в первой. Также флеш-мониторинг позволил найти различия между симптомами гипогликемии и другой вегетативной симптоматикой, причиной которых было не снижение гликемии [45].

Таким образом, основные критерии диагностики постбариатрической гипогликемии включают [6, 46]:

1. исключение других причин гипогликемии;
2. бариатрическая операция в анамнезе не менее чем за 6–12 мес до появления клинических проявлений гипогликемии;
3. постпрандиальная гипогликемия через 1–2 ч после еды с симптомами нейрогликопении;
4. лабораторно-подтвержденная гипогликемия (снижение глюкозы в венозной плазме менее 3,9 ммоль/л у пациентов с сахарным диабетом и менее 3 ммоль/л без нарушений углеводного обмена);
5. купирование симптомов после введения глюкозы;
6. отсутствие гипогликемии после длительного голодания не менее 12 ч.

Среди частных случаев постпрандиальной гипогликемии описаны поздний демпинг-синдром, синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии, в том числе и незидиобластоз, реже всего инсулинома [47]. При всех этих состояниях наблюдается гиперинсулинемическая гипогликемия, дифференциальная диагностика этих состояний и их сочетаний — непростая задача (табл. 3).

Демпинг-синдром, типичное осложнение ГШ [48, 49], реже продольной резекции желудка [50], можно разделить на ранний и поздний в зависимости от времени появления симптомов после еды. Ранний демпинг-синдром манифестирует вскоре после бариатрической операции, развивается примерно через 30–60 мин после еды, объясняется быстрым опорожнением гиперосмолярного содержимого желудка в тонкую кишку, что приводит

к перемещению жидкости из внутрисосудистого русла в просвет кишечника. В результате растяжения кишечника и гиповолемии возникают желудочно-кишечные (боль в животе, вздутие, тошнота, диарея) и вазомоторные (усталость, тахикардия, потливость, гипотония, обмороки) симптомы, не сопровождающиеся гипогликемией. Поздний демпинг-синдром манифестирует, как правило, спустя годы после бариатрической операции, развивается через 1–3 ч после еды, связан с развитием реактивной гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л) и, возможно, опосредован гиперфункцией β -клеток и изменениями в секреции гастроинтестинальных пептидов (в первую очередь ГПП-1) и инсулина [43, 51]. Для оценки демпинг-синдрома разработаны специальные оценочные опросники (the Sigstad's score and the Arts dumping questionnaire), которые позволяют определять тяжесть и частоту симптомов, ответ на терапию [43].

Частота встречаемости неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии — менее 5% случаев. Причиной постбариатрической постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии может быть незидиобластоз, характеризующийся гипертрофией β -клеток поджелудочной железы, гиперплазией и дисплазией островковых клеток, трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки [51]. Первоначально считалось, что это врожденное заболевание младенцев, однако в настоящее время этот термин приобрел более широкое значение и стал применим ко взрослым. Основным методом диагностики незидиобластоза является гистологическое исследование.

Другой редкой, но возможной причиной гипогликемии у пациентов после бариатрической операции является инсулинома. Для нее характерно снижение гликемии преимущественно натощак, на фоне длительных перерывов в приеме пищи, после интенсивных физических нагрузок, с повышением уровня инсулина и С-пептида натощак, положительной пробой с 72-часовым голоданием [52]. Методы лучевой диагностики применяются при подозрении на инсулиному, при отсутствии визуализации возможно применение ангиографии и венографии, а также раздельной артериальной стимуляции кальцием с печеночным венозным забором.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение постбариатрических гиперинсулинемических гипогликемий является трудной задачей, основные подходы к терапии включают диетотерапию, фармакотерапию и хирургическое лечение при неэффективности других методов.

Консервативные методы лечения

Немедикаментозные.

Основные диетические рекомендации для пациентов с постбариатрическими гипогликемиями подразумевают ограничение углеводов в основные (менее 30 г) и дополнительные (менее 15 г) приемы пищи [53], а пациентам с поздним демпинг-синдромом — рекомендации отложить прием жидкости как минимум на 30 мин после еды [43]. В исследованиях было продемонстрировано, что еда с высоким содержанием углеводов и низким

содержанием белка приводит к выраженной гиперинсулинемии и последующей гипогликемии. Ограничение в рационе до 30 г твердых или 28 г жидких углеводов с низким гликемическим индексом предотвращало развитие гипогликемии у пациентов после бариатрических операций [54].

Употребление продуктов с низким гликемическим индексом не сопровождается столь выраженным и быстрым постпрандиальным подъемом глюкозы крови и, следовательно, снижает вероятность постпрандиальной гипогликемии.

Рекомендуется потребление смешанной пищи, состоящей из белков (не менее 0,9 г на кг массы тела) и полезных жиров (орехи, авокадо, оливки, большинство растительных масел, рыбий жир), поскольку они являются источником калорий и не вызывают секрецию инсулина.

Перерывы между приемами пищи должны составлять не более 3–4 ч, для этого можно делать перекусы. Напитки следует принимать не менее чем через полчаса после еды, поскольку считается, что одновременный прием пищи и жидкости приводит к еще более быстрой эвакуации пищи в кишечник.

Пациентам рекомендуется исключить потребление алкоголя и кофеина. Метаболизация алкоголя сопровождается снижением синтеза глюкозы печенью, что увеличивает риск гипогликемии.

Диетотерапия эффективна в подавляющем большинстве случаев [54]. При неэффективности диетотерапии могут применяться препараты, действующие на различные звенья патогенеза.

Медикаментозные.

Первым препаратом, который использовали в лечении постбариатрической гипогликемии, являлась акарбоза, которая замедляет и снижает всасывание глюкозы за счет ингибирования кишечной α -глюкозидазы, которая расщепляет углеводы до моносахаридов, что снижает постпрандиальные скачки гликемии. Акарбоза может использоваться для лечения симптомов синдрома позднего демпинга [43]. Однако высокая частота нежелательных явлений (метеоризм, мальабсорбция) ограничивает применение акарбозы у постбариатрических пациентов [20]. Диазоксид активирует АТФ-чувствительные калиевые каналы, ингибирует индуцированную кальцием секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Препарат использовался в лечении выраженной гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных, инсулиномы и синдрома неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии. В одном из исследований, опубликованном в 2006 г., диазоксид снижал количество и тяжесть гипогликемических событий у 3 из 6 пациентов [55].

Глюкагон используется для лечения тяжелой гипогликемии с развитием нейрогликопенических симптомов, вводится он подкожно, основной механизм действия — стимулирует высвобождение глюкозы из печени.

Также используются аналоги соматостатина, которые снижают секрецию инсулина и ГПП-1 за счет связывания с рецепторами соматостатина 2 и 5 подтипов. Данные препараты являются предпочтительным вариантом лечения для пациентов с установленным демпинг-синдромом, которые не реагируют на первоначальное изменение диеты с лечением акарбозой или без него. По результатам

глюкозотолерантного теста были получены доказательства эффективности октреотида и пасиреотида в отношении лечения позднего демпинг-синдрома [43]. Для лечения гипогликемии обычно вводят октреотид в дозе 25–50 мкг подкожно перед едой, и, если он эффективен и хорошо переносится, можно использовать препараты длительного действия, которые вводятся внутримышечно.

Еще одной группой препаратов, которая показала свою эффективность в отношении лечения гиперинсулинемической гипогликемии, являются блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и верапамил), они блокируют секрецию инсулина за счет ингибирования потенциал-управляемых кальциевых каналов β -клеток поджелудочной железы. Описано несколько клинических случаев успешного применения препаратов у пациентов с гипогликемиями после бариатрических вмешательств [56, 57].

Ряд препаратов, которые потенциально могут использоваться для лечения постбариатрических гипогликемий, находится на различных этапах разработки или клинических исследований. Одним из таких препаратов является эксендин (9-39), созданный для лечения врожденного гиперинсулинизма, который является обратным агонистом рецептора ГПП-1. Препарат ингибирует высвобождение инсулина, индуцированное ГПП, и тем самым приводит к повышению пика гликемии после приема пищи [58]. Учитывая тот факт, что одним из механизмов развития постбариатрической гипогликемии является гиперсекреция инкретинов, применение препарата вполне оправдано. В своем исследовании Craig С.М. изучал эффект эксендина (9-39) среди пациентов после бариатрических операций в сравнении с плацебо. Инфузия препарата увеличивала время достижения пика гликемии, снижала величину и скорость падения уровня глюкозы во время теста с пероральным приемом глюкозы, а также повышала постпрандиальный надир глюкозы более чем на 70% в сравнении с контрольной группой. В итоге развитие гипогликемии было предотвращено у исследуемой группы пациентов, а также была снижена частота вегетативных и нейрогликопенических симптомов [59]. Еще одним вариантом медикаментозного лечения является блокирование рецепторов инсулина человеческими моноклональными антителами XOMA 358 [60]. Также разработан новый препарат для лечения наиболее тяжелой формы врожденного гиперинсулинизма, обусловленного мутацией и потерей АТФ-чувствительных калиевых каналов (K-АТФ), — моноклональные антитела к аллостерическому рецептору инсулина XMetD. В исследованиях было показано, что у здоровых добровольцев однократная доза XMetD приводила к значительному повышению концентрации глюкозы в плазме после приема пищи и ослаблению снижения уровня глюкозы после введения экзогенного инсулина [61, 62]. У мышей с дефектом АТФ-чувствительных калиевых каналов и гипогликемией натошак применение XMetD значительно повышало уровень глюкозы в плазме натошак за счет прямого воздействия на чувствительность к инсулину [63]. Исследования в отношении эффективности данного препарата для лечения постбариатрических гипогликемий не проводились.

Хирургические методы лечения

Применяются крайне редко, в случае неэффективности других методов лечения, поэтому в настоящий

момент описаны единичные случаи использования хирургических техник для лечения постбариатрических гипогликемий. Одним из таких методов является проведение гастростомической трубки (G-трубки) в остаточный желудок (обходная часть), что позволяет жидким питательным веществам проходить через двенадцатиперстную и проксимальный отдел тощей кишки, это приводит к физиологическому продвижению пищи, тем самым ведет к плавному повышению гликемии и секреции инкретинов [64]. Одной из причин развития гипогликемии после формирования обходного анастомоза желудка является быстрое опорожнение и поступление пищи в тонкий кишечник, в связи с чем были предприняты попытки хирургического сужения выходного отверстия с помощью силиконового кольца или бандажа. После лечения отмечалось частичное/временное улучшение, однако в дальнейшем у пациентов часто развивался рефлюкс-эзофагит, наблюдались симптомы диспепсии. Частичная резекция поджелудочной железы в настоящее время не применяется в связи с высоким риском послеоперационных осложнений, а также частыми рецидивами после операции [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С ростом числа бариатрических операций как одного из наиболее эффективных методов лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа все большую значимость приобретает мониторинг отдаленных осложнений, в частности развития гипогликемий. Частые эпизоды гипогликемии могут влиять на когнитивные способности, качество жизни, а тяжелая гипогликемия — привести к жизнеугрожающим ситуациям. На настоящий момент неизвестна частота встречаемости данного осложнения из-за отсутствия скрининга, четкого понимания механизмов развития, неосведомленности врачей и пациента о данном состоянии, бессимптомном течении у некоторых пациентов. В заключение можно сделать вывод о необходимости ведения пациентов после бариатрических операций в отдаленной перспективе, обследования на наличие бессимптомных гипогликемий, разработки алгоритмов диагностики, эффективных стратегий лечения и профилактики развития данного осложнения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик», регистрационный номер АААА-А20-120011790162-0.

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

Участие авторов. Ким Е.И. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи, создание иллюстраций; Ершова Е.В. — редактирование текста статьи, внесение правок; Мазурина Н.В., Комшилова К.А. — финальное редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Available at: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-(age-standardized-estimate)-(-))
- Appolinario J, Bacaltchuk J, Sichieri R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60:1109-16. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.11.1109>
- Celio AC, Pories WJ. A History of Bariatric Surgery: The Maturation of a Medical Discipline. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):655-667. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.03.001>
- Brix JM, Kopp HP, Höllner F, et al. Frequency of Hypoglycaemia after Different Bariatric Surgical Procedures. *Obes Facts*. 2019;12(4):397-406. doi: <https://doi.org/10.1159/000493735>
- Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4678-4685. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0918>
- Salehi M, Vella A, McLaughlin, et al. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2815-2826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00528>
- Heber D, Greenway F, Kaplan L, et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4823-43. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2128>
- Fried M, Yumuk V, Oppert J, et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders — European Chapter (IFSO — EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1079-8>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №1. — С. 53-70. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines «management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 50-55. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190336>
- Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*. 2005;353(3):249-254. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043690>
- Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia postgastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48:2236-2240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1933-x>
- Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in postgastric bypass hypoglycemia: primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 4563-4565. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2260>
- Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(4):492-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.05.005>
- Roslin M, Damani T, Oren J, et al. Abnormal glucose tolerance testing following gastric bypass demonstrates reactive hypoglycemia. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1926-1932. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1489-9>
- Bernard B, Kline GA, Service FJ. Hypoglycaemia following upper gastrointestinal surgery: case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:77. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-77>
- Abrahamsson N, Edén Engström B, Sundbom M, et al. Hypoglycemia in everyday life after gastric bypass and duodenal switch. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):91-100. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0821>
- Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. 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: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1798-5>
- Frankhouser SY, Ahmad AN, Perilli GA, et al. Post-gastric-bypass hypoglycemia successfully treated with alpha-glucosidase inhibitor therapy. *Endocr Pract*. 2013;19(3):511-514. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12281.RA>
- Sarwar H, Chapman WH 3rd, Pender JR, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg*. 2014;24(7):1120-1124. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1260-8>
- Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, et al. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):156. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1269-4>
- Zilberstein B, Santo MA, Carvalho MH. Critical analysis of surgical treatment techniques of morbid obesity. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(3):e1450. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-672020190001e1450>
- Komatsu M, Takei M, Ishii H, et al. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):511-516. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12094>
- Röder PV, Wu B, Liu Y, et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219. doi: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.6>
- Patti ME, Goldfine AB, Hu J, et al. 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: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1001-2>
- Meier JJ, Butler AE, Galasso R, et al. 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: <https://doi.org/10.2337/dc06-0392>
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, et al. 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: [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(03\)00111-3](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(03)00111-3)
- Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;10:2046-2052. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21186>
- 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: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.044>
- Shah M, Law JH, Micheletto F, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes*. 2014;63(2):483-493. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0954>
- Shah A, Holter MM, Rimawi F, et al. Insulin Clearance After Oral and Intravenous Glucose Following Gastric Bypass and Gastric Bypass Weight Loss. *Diabetes Care*. 2019;42(2):311-317. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1036>
- 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2686>
- Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1671-1677. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.102>
- Abrahamsson N, Borjesson JL, Sundbom M, et al. Gastric bypass reduces symptoms and hormonal responses in hypoglycemia. *Diabetes* 2016;9:2667-2675. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0341>

37. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N, et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. *Diabetologia*. 2003;46(6):798-801. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1103-y>
38. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E199-206. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00545.2003>
39. Meehan S, Beck CR, Mair-Jenkins J, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S73-S84. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
40. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
41. Heller SR. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2215>
42. Rodríguez Flores M, Cruz Soto RC, Vázquez Velázquez V, et al. Continuous glucose monitoring in the management of patients after gastric bypass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0155>
43. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;6:448-466. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0357-5>
44. Halperin F, Patti ME, Skow M, et al. Continuous Glucose Monitoring for Evaluation of Glycemic Excursions after Gastric Bypass. *J Obes*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/869536>
45. Lobato CB, Pereira SS, Guimarães M, et al. Use of flash glucose monitoring for post-bariatric hypoglycaemia diagnosis and management. *Sci Rep*. 2020;10(1):11061. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68029-8>
46. Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, et al. ASMB Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(3):371-378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.12.005>
47. Nadelson J, Epstein A. A Rare Case of Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med*. 2012;2012:1-3. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/164305>
48. Laurenus A, Olbers T, Näslund I, et al. Dumping syndrome following gastric bypass: validation of the dumping symptom rating scale. *Obes Surg*. 2013;23(6):740-755. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0856-0>
49. Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ, et al. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. *Surg Endosc*. 2013;27(5):1573-1578. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2629-1>
50. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, et al. Dumping Symptoms and Incidence of Hypoglycaemia After Provocation Test at 6 and 12 Months After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2012;22(10):1600-1606. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0711-3>
51. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, et al. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.07.003>
52. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, et al. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004;14(1):120-123. doi: <https://doi.org/10.1381/096089204772787419>
53. Suhl E, Anderson-Haynes SE, Mulla C, et al. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):888-896. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.025>
54. Botros N, Rijnaarts I, Brandts H, et al. Effect of carbohydrate restriction in patients with hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(11):1850-1855. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1319-6>
55. Vilarrasa N, Goday A, Rubio MA, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and Management Experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes Facts*. 2016;9(1):41-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000442764>
56. Ames A, Lago-Hernandez CA, Grunvald E. Hypoglycemia After Gastric Bypass Successfully Treated With Calcium Channel Blockers: Two Case Reports. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1417-1422. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00097>
57. 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):237-46. doi: [10.4158/EP14118](https://doi.org/10.4158/EP14118)
58. Ng CM, Tang F, Seeholzer SH, et al. Population pharmacokinetics of exendin-(9-39) and clinical dose selection in patients with congenital hyperinsulinism. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(3):520-532. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13463>
59. Craig CM, Liu LF, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2017;60(3):531-540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4179-x>
60. Johnson KW, Neale AC, Gordon A, et al. Activity of Xoma 358, an Inhibitor of Insulin Action Following Short-Term Administration to Congenital Hyperinsulinism Patients. *Endocrine Rev June*. 2017;38(3).
61. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs*. 2014;6:262-272. doi: <https://doi.org/10.4161/mabs.26871>
62. Johnson KW, Neale A, Gordon A, et al. Attenuation of insulin action by an allosteric insulin receptor antibody in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3021-3028. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00822>
63. Patel P, Charles L, Corbin J, et al. A unique allosteric insulin receptor monoclonal antibody that prevents hypoglycemia in the SUR-1/-mouse model of KATP hyperinsulinism. *MAbs*. 2018;10(5):796-802. doi: <https://doi.org/10.1080/19420862.2018.1457599>
64. Craig CM, Lamendola C, Holst JJ, et al. The Use of Gastrostomy Tube for the Long-Term Remission of Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-y Gastric Bypass: A Case Report. *AACE Clin Case Reports*. 2015;1(2):e84-e87. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14218.CR>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ким Екатерина Игоревна**, клинический ординатор [Ekaterina I. Kim, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Nazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Комшилова К.А. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 471-483. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12785>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kim EI, Ershova EV, Mazurina NV. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):471-483. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12785>