

Hipoglikemia po operacji wyłączenia żołądkowego

Ekta Singh, MD, Adrian Vella, MD

W SKRÓCIE

Ciężka hipoglikemia, charakteryzująca się objawami neuroglikopenii, jest niedawno opisanym i stosunkowo rzadko obserwowanym powikłaniem operacji wyłączenia żołądkowego. Występuje ona po upływie miesięcy lub lat od operacji i może różnić się od częściej spotykanego zespołu poposiłkowego, który pojawia się wczesnie w przebiegu pooperacyjnym i zwykle z czasem ustępuje. Uznano, że mechanizmem leżącym u podłoża późnej pooperacyjnej hipoglikemii może być nesidioblastoza. Ten zespół jest stanem odrębnym od hipoglikemii pochodzenia trzustkowego niezwiązanej z wyspiakiem i najprawdopodobniej ma wieloczynnikową etiologię. Odpowiada on w różnym stopniu na interwencje żywieniowe i farmakologiczne. Czasami w celu złagodzenia objawów wykonuje się częściową pankreatektomię i odwrócenie wyłączenia żołądkowego.

Częstość występowania otyłości zwiększa się z każdym rokiem, co sprawia, że otyłość i związane z nią choroby stały się poważnym problemem zdrowia publicznego. Metody polegające na modyfikacji stylu życia charakteryzują się ograniczoną skutecznością w leczeniu patologicznej otyłości i dlatego jedyną interwencją, która powoduje u takich pacjentów znaczne i trwałe zmniejszenie masy ciała oraz poprawę lub ustąpienie współistniejących chorób, takich jak cukrzyca typu 2, pozostaje chirurgia bariatryczna.^{1,2} Co więcej, w prospektywnych badaniach obserwacyjnych wykazano, że operacje bariatryczne zmniejszają ogólną umieralność w populacji osób otyłych.^{3,4} Rosnąca popularność operacji bariatrycznych nie jest więc zaskakująca.

Najpopularniejszym zabiegiem wykorzystywanym w leczeniu otyłości patologicznej jest operacja wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y (wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-Y),⁵ a w ostatniej dekadzie byliśmy świadkami ogromnego wzrostu liczby tych operacji.⁶ Spowodowało to też zwiększenie częstości występowania powikłań tego zabiegu.

Hipoglikemia będąca następstwem endogennej hiperinsulinemii (hyperinsulinemic hypoglycemia) jest stosunkowo niedawno poznany powikłaniem operacji wyłączenia żołądkowego.^{7,8} Po kilku latach od opisanego zjawiska wciąż istnieją istotne luki w rozumieniu patofizjologii tego rzadkiego zaburzenia, a nasze doświadczenie w tej kwestii jest ograniczone.

Ekta Singh, MD, jest starszym konsultantem w Division of General Internal Medicine, a Adrian Vella, MD, jest profesorem w Division of Endocrinology, Metabolism, and Nutrition w Department of Medicine, Mayo Clinic, w Rochester (Minnesota).

Etiologia hipoglikemii u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego

Nieswoiste objawy poposiłkowe, które można przypisywać hipoglikemii, są dość częste u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego. Wiele objawów hipoglikemii występuje powszechnie i nie jest swoistych dla hipoglikemii (np. drżenie, tachykardia oraz wzmożona potliwość). Rozpoznanie prawdziwych zaburzeń spowodowanych hipoglikemią wymaga stwierdzenia małego stężenia glukozy w osoczu (<50-55 mg/dl) w połączeniu z objawami odpowiadającymi neuroglikopenii, które ustępują po skorygowaniu hipoglikemii (triada Whipple'a).

Hipoglikemia poposiłkowa może występować u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego w sytuacji zespołu poposiłkowego (dumping syndrome), chociaż większość objawów związanych z tym zespołem ma prawdopodobnie etiologię naczyniową.⁹ Zespół poposiłkowy może występować po operacji wyłączenia żołądkowego nawet u połowy pacjentów poddanych takiemu zabiegowi.¹⁰ Wczesny zespół poposiłkowy, będący następstwem szybkiego przechodzenia pokarmu do jelita czczego z powodu chirurgicznie zmienionej anatomii przewodu pokarmowego, charakteryzuje się objawami naczynioruchowymi (napadowe zaczerwienienie skóry, tachykardia), bólem brzucha i biegunką.¹¹ Późny zespół poposiłkowy, będący postacią reaktywnej hipoglikemii, występuje po 1-3 h od spożycia posiłku i jest spowodowany szybką odpowiedzią insuliny na hiperglikemię będącą wynikiem szybkiego wchłaniania cukrów prostych w początkowym odcinku jelita cienkiego. U tych pacjentów występują zawroty głowy, męczliwość, osłabienie i wzmożona potliwość, które często ustępują samoistnie, a objawy neuroglikopenii mogą nie być nasilone.

Większość pacjentów z zespołem poposiłkowym odpowiada na modyfikację sposobu odżywiania się polegającą

na wprowadzeniu częstych małych ubogowęglowodanowych posiłków. Czasami konieczna jest farmakoterapia. Stwierdzono empirycznie, że podawanie akarbozy i somatostatyny wiąże się ze złagodzeniem objawów u niektórych pacjentów, ale podstawowym sposobem ich leczenia pozostaje interwencja żywieniowa, a farmakoterapia powinna być wykorzystywana jedynie jako metoda uzupełniająca. Jeżeli stosuje się akarbozę u pacjentów, którzy nie przestrzegają zaleceń żywieniowych, można oczekiwać istotnych objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Donoszono również o przypadkach ustąpienia zespołu poposiłkowego po wprowadzeniu ciągłego żywienia dojelitowego lub odwróceniu operacji wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y,⁹ ale takie metody są zarezerwowane dla przypadków rzeczywistej oporności na leczenie zachowawcze.

Zespół poposiłkowy jest już od dawna znany jako częste powikłanie operacji wyłączenia żołądka, natomiast niedawno, bo w 2005 roku, Service i wsp. opisali bardziej nasiloną hipoglikemię poposiłkową.⁸ W przeciwieństwie do zespołu poposiłkowego, który pojawia się wkrótce po operacji i z czasem ustępuje, hipoglikemia spowodowana endogenną hiperinsulinemią ujawnia się po kilku miesiącach lub latach (zwykle po ponad roku) od operacji wyłączenia żołądkowego. Charakterystyczną cechą tego rzadkiego zespołu jest ciężka hipoglikemia poposiłkowa, która z kolei typowo nie występuje w zespole poposiłkowym. Jako mechanizm leżący u podłoża tego zaburzenia zaproponowano nesidioblastozę, czyli hiperplazję komórek β trzustki i dysplazję wysp trzustkowych (powiększenie komórek wysp trzustki, pączkowanie komórek β z nabłonka przewodów trzustkowych oraz przyleganie wysp do przewodów),^{7,8,12,13} ale kwestia ta pozostaje kontrowersyjna, co zostanie dokładniej omówione w dalszej części tego artykułu.

Hipoglikemia po operacji wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y jest częściej obserwowana u kobiet i stanowi jednostkę odrębną od zespołu hipoglikemii pochodzenia trzustkowego niezwiązanej z wyspiakiem (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome, NIPHS), który jest drugą postacią hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią. NIPHS również powoduje występowanie hipoglikemii poposiłkowej i charakteryzuje się nesidioblastozą, ale obserwuje się go u pacjentów, u których nie przeprowadzono operacji wyłączenia żołądkowego.¹⁴

W rzadkich przypadkach za hipoglikemię u pacjenta po operacji wyłączenia żołądkowego odpowiedzialny może być wyspiak (insulinoma), czyli guz z komórek wysp wytwarzający insulinę.^{15,16} Mimo że ta choroba jest typowo przyczyną hipoglikemii na czczo, u około 10% pacjentów z wyspiakiem opisuje się hipoglikemię poposiłkową.¹⁷

Różnicowanie między zespołem poposiłkowym a hiperinsulinizmem z przyczyn organicznych jest często trudne, ponieważ jedynym rozróżniającym elementem wywiadu może być ciężkość objawów podawana przez chorego. Na potrzebę dokonania odpowiedniej oceny, którą przedstawiono szczegółowo w dalszej części artykułu, wskazują: opóźniony początek objawów po operacji, ciężka hipoglikemia oporna na interwencje niefarmakologiczne (polegające na zmianach stylu życia) oraz brak objawów naczynioruchowych występujących w zespole poposiłkowym.

Rozpoznanie hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią

Oprócz spełnienia warunków triady Whipple'a potwierdzenie hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią wymaga teoretycznie jednoczesnego stwierdzenia zwiększonego stężenia insuliny ($>3 \mu\text{g/ml}$) i peptydu C ($>0,6 \text{ ng/ml}$) oraz nieprzyjmowania doustnych leków przeciwcukrzycowych.¹⁸ Odnoszenie kryteriów przyjmowanych dla oznaczenia na czczo do rozpoznania hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią¹⁹ w okresie poposiłkowym jest jednak problematyczne, jeśli weźmie się pod uwagę biologiczny okres półtrwania peptydu C wynoszący w przybliżeniu 30 minut. Peptyd C i insulina wciąż mogą być wykrywane po spożyciu posiłku, nawet wtedy, gdy wydzielanie insuliny jest właściwie zahamowane w momencie, w którym występuje hipoglikemia poposiłkowa.

Pilnie potrzebne jest zdefiniowanie prawidłowych wartości tych parametrów w okresie poposiłkowym u pacjentów bez objawów po operacji wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y. Uzyskanie próbki krwi do analizy w momencie występowania objawów neuroglikopenii może jednak stwarzać trudności logistyczne. Zaproponowano w związku z tym, aby w celu wywołania hipoglikemii i związanych z nią objawów wykorzystywać próby prowokacyjne, w tym doustną próbę obciążenia glukozą oraz test tolerancji glukozy z zastosowaniem mieszanego posiłku testowego.

Doustna próba tolerancji glukozy, historycznie wykorzystywana jako test diagnostyczny do rozpoznawania tak zwanej reaktywnej hipoglikemii u pacjentów zgłaszających się z poposiłkowymi objawami autonomicznymi przypominającymi hipoglikemię, z czasem stała się mniej popularna. Dodatni wynik doustnej próby tolerancji glukozy (najmniejsze stężenie glukozy w osoczu $<50 \text{ mg/dl}$) uzyskuje się u co najmniej 10% zdrowych osób.²⁰ W innym badaniu stwierdzono niewystępowanie elektroencefalograficznych cech hipoglikemii u pacjentów, u których podczas doustnej próby tolerancji glukozy najmniejsze stężenie glukozy w osoczu wynosiło $<50 \text{ mg/dl}$.²¹ W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z hipoglikemią po operacji wyłączenia żołądka, częstość występowania dodatniego wyniku doustnej próby tolerancji glukozy była taka sama wśród osób z hipoglikemią jak z normoglikemią.²²

U pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego test tolerancji glukozy z zastosowaniem płynnego mieszanego posiłku testowego wiąże się prawdopodobnie z takimi samymi problemami, biorąc pod uwagę szybkie wchłanianie się płynnego preparatu. W jednym z badań bezobjawową hipoglikemię spowodowaną endogenną hiperinsulinemią stwierdzono u ponad 30% pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego, u których nie występowała neuroglikopenia.²³ Co więcej, u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego techniką Roux-Y taki test jest bardzo nieprzyjemny i powinno się go unikać.

Mimo że za pomocą ciągłego monitorowania stężenia glukozy można wykryć małe stężenie glukozy w płynie śródmiąższowym w momencie wystąpienia objawów,^{24,25} do rozpoznania hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią wciąż potrzebne jest potwierdzające badanie laboratoryjne, które udokumentuje małe stężenie glukozy we krwi żyłnej.

Jeżeli badania biochemiczne potwierdzą występowanie hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią, należy przeprowadzić przesiewowe badania obrazowe w kierunku wyspiaka, w tym trójfazową spiralną tomografię komputerową oraz badanie ultrasonograficzne trzustki. Hipoglikemia poposiłkowa może być nietypowym przejawem wyspiaka. Opisano przypadki błędnego rozpoznania tego stanu jako zespołu poposiłkowego u pacjentów po wcześniejszej operacji wyłączenia żołądkowego.¹⁷ Ultrasonografia endoskopowa nie jest technicznie możliwa u tych pacjentów ze względu na zmienioną anatomię jelita.⁸ Metodą ostatniego wyboru w diagnostyce u tych pacjentów, kiedy wyniki badań obrazowych są ujemne, ale ciężkość objawów uzasadniałaby leczenie chirurgiczne, jest wybiórcza stymulacja tętnic wapniem z jednoczesnym pobieraniem próbek krwi żyłnej [hipermolarne roztwory soli wapnia powodują degranulację komórek β wysp trzustki i uwalnianie insuliny – przyp. tłum.].

Częstość występowania hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego

Service i wsp.,⁸ którzy jako pierwsi opisali hipoglikemię spowodowaną endogenną hiperinsulinemią u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego, przedstawili 6 pacjentów z oporną na leczenie neuroglikopenią poposiłkową, która wystąpiła po 6 miesiącach do 8 lat po przeprowadzeniu tej operacji. U wszystkich tych pacjentów stwierdzono endogenną hipoglikemię spowodowaną endogenną hiperinsulinemią i u żadnego, z wyjątkiem jednego, nie stwierdzono radiologicznych cech wyspiaka. U wszystkich uzyskano dodatni wynik wybiórczej stymulacji tętnic wapniem, co spowodowało, że wykonano częściową resekcję trzustki, której zakres ustalano w zależności od gradientu stężenia uwalnianej insuliny. We wszystkich wyciętych trzustkach stwierdzono nesidioblastozę, a w jednym preparacie opisano mnogie wyspiaki. Operacja spowodowała ustąpienie objawów hipoglikemii.

Od czasu tamtego pierwszego doniesienia istnienie tego powikłania zostało powszechne uznane i jest ono często opisywane,^{12,13,26,27} ale rzeczywista częstość jego występowania nie jest znana. Wydaje się jednak, że zdarza się ono rzadko w stosunku do liczby wykonywanych operacji wyłączenia żołądkowego.

Marsk i wsp.²⁸ opublikowali ostatnio dane szwedzkiego ogólnokrajowego trwającego 21 lat badania kohortowego na temat częstości występowania hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego. Autorzy posłużyli się ogólnokrajowym rejestrem prowadzonym w Szwecji i odnaleźli w nim 5040 pacjentów, u których w latach 1986-2006 wykonano operację wyłączenia żołądkowego. Każdy z tych pacjentów został porównany z 10 osobami z populacji ogólnej dobranymi pod względem wieku i płci. Autorzy ocenili częstość hospitalizacji z powodu hipoglikemii i innych powiązanych rozpoznań, w tym splątania, omdlenia, padaczki oraz drgawek. Wśród pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego ryzyko hipoglikemii i powiązanych rozpoznań było zwiększone od ponad 2 do 7 razy. Ryzyko bezwzględne było jednak małe i wynosiło 0,2%. Uzyskane wyniki mogły niedoszacować częstość występowania tego stanu, ponieważ analiza nie

obejmowała incydentów hipoglikemii u pacjentów leczonych ambulatoryjnie. To badanie wskazuje jednak, że ten problem występuje rzadko.

Nie ulega wątpliwości, że w celu oceny częstości występowania, zakresu klinicznego oraz przebiegu tego intrygującego powikłania potrzebne są długoterminowe prospektywne badania pacjentów poddawanych operacji wyłączenia żołądkowego.

Mechanizmy hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego

Patofizjologia hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego wywołuje istotne kontrowersje i debaty. Pomimo upływu kilku lat od czasu, kiedy to zjawisko zostało po raz pierwszy opisane, pozostaje ono niecałkowicie zrozumiane. Proponowane mechanizmy obejmują zwiększenie masy komórek β , zwiększoną aktywność komórek β oraz przyczyny niezwiązane z komórkami β .

ZWIĘKSZENIE MASY KOMÓREK β

Service i wsp.⁸ jako pierwsi zaproponowali ten mechanizm hipoglikemii poposiłkowej u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego. U wszystkich 6 pacjentów, ze względu na duże nasilenie objawów hipoglikemii, wykonano częściową resekcję trzustki, której zakres był uzależniony od gradientu stężenia uwalnianej insuliny. W wyciętych trzustkach wykazano przerost komórek β oraz nesidioblastozę.

Jak dodatkowo opisali ci autorzy, 40% (6 z 15) wszystkich przypadków nesidioblastozy obserwowanych w tym czasie wystąpiło u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego, natomiast operację tę przeprowadzono u mniej niż 0,1% osób w populacji ogólnej.²⁹ Na tej podstawie autorzy doszli więc do wniosku, że operacja wyłączenia żołądkowego może w jakiś sposób wywoływać ekspansję komórek β i być przyczyną poważnej hipoglikemii.

Również Patti i wsp. uzyskali wyniki przemawiające za słusznością tej hipotezy.⁷ Autorzy ci także stwierdzili hiperplazję wysp w trzustkach wyciętych u pacjentów, u których po operacji wyłączenia żołądkowego występowała hipoglikemia spowodowana endogenną hiperinsulinemią.

Zgodnie z jedną z proponowanych teorii ekspansja komórek β ma wynikać z adaptacyjnego przerostu wysp trzustkowych, który jest charakterystyczny dla otyłości. Pooperacyjne zmniejszenie wartości energetycznej posiłków mogłoby prowadzić do hipoglikemii w następstwie niezrównoważonej aktywności przerośniętych wysp. Ta teoria nie tłumaczy jednak, dlaczego od operacji wyłączenia żołądkowego do wystąpienia hipoglikemii upływa długi czas, rzędu miesięcy lub nawet lat.¹⁴ Co więcej, działanie insuliny normalizuje się wkrótce po operacji bariatrycznej,³⁰ a więc na długo przed tym, jak u niewielkiej grupy pacjentów rozwija się ciężka neuroglikopenia. Co więcej, Service i wsp.⁸ wykazali prawidłową wielkość wysp trzustkowych u otyłych pacjentów z grupy kontrolnej, u których nie przeprowadzono operacji wyłączenia żołądkowego, a nesidioblastozę i hipoglikemię nie opisuje się w grupach pacjentów, u których redukcję masy ciała uzyskuje się metodami niechirurgicznymi. Wydaje się więc, że hiperplazja komórek wysp jest następstwem operacji wyłączenia żołądkowego i występuje po upływie dość długiego czasu od tego zabiegu.

W miarę upływu lat ujawniły się słabości tego „nesidioblastozocentrycznego” postrzegania hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego. Częściowa resekcja trzustki nie zawsze prowadzi do ustąpienia ciężkiej hipoglikemii u tych pacjentów,⁷ co przemawia za alternatywnymi czynnikami etiologicznymi. Co więcej, Meier i wsp.³¹ nie stwierdzili wzrostu masy komórek β (oszacowanej na podstawie frakcji powierzchni zajmowanej przez te komórki w preparatach histologicznych) u pacjentów poddanych operacji wyłączenia żołądkowego, których pierwotnie opisali Service i wsp., kiedy te tkanki porównano z próbkami uzyskanymi podczas autopsji od osób z grupy kontrolnej dobranych zarówno pod względem wskaźnika masy ciała (BMI), jak i szczupłych. Z drugiej strony autorzy ci stwierdzili ścisłą korelację między BMI przed operacją a zwiększonymi rozmiarami jąder komórek β , które mogą być wskaźnikiem nadmiernej czynności tych komórek. Oczywiście zmiany zachodzące pośmiertnie w próbkach tkanek trzustki mogą zmniejszać wiarygodność tych obserwacji.

Poszukując argumentów potwierdzających obserwacje Service’a i wsp., Cummings³² wysunął hipotezę, że za ekspansję komórek wysp trzustki odpowiedzialny może być wzrost stężenia peptydu glukagonopodobnego typu 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1). Zwiększenie stężenia GLP-1 obserwuje się często w fazie poposiłkowej u pacjentów po operacji żołądka. Co więcej, GLP-1 sprzyja wzrostowi komórek wysp i hamuje *in vitro* apoptozę u gryzoni z cukrzycą.³³ Mimo to w dwuletnich badaniach na szczurach i myszach z użyciem agonisty receptora GLP-1, ekstenatydu, który podawano w dawkach >100 razy większych niż stosowane u ludzi, nie stwierdzono żadnych patologicznych zmian w wyspach trzustkowych.³⁴ Ponadto w 9-letnim badaniu z użyciem tego samego leku u zdrowych małp z rodzaju *Cynomolgus*, w którym stosowano dawki >400 razy większe niż stosowane u ludzi, wykazano minimalny wzrost zawartości komórek w wyspach trzustkowych bez żadnych zmian wielkości wysp.³⁴ Te obserwacje, w połączeniu z niewystępowaniem ciężkiej hipoglikemii ani nesidioblastozy mimo wieloletniego stosowania leków wpływających na GLP-1 u chorych na cukrzycę typu 2, podają w wątpliwość hipotezę zaproponowaną przez Cummingsa.

Podsumowując, poza rzadkim występowaniem wyspiaka nie ma wystarczających dowodów wskazujących na anatomiczną patologię komórek β trzustki jako podłoże hipoglikemii spowodowanej endogenną hiperinsulinemią u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego. Związek między jednym a drugim, jeśli istnieje, ma zapewne charakter wieloczynnikowy i nie zależy od pojedynczego czynnika, takiego jak GLP-1. Hipoglikemia po operacji wyłączenia żołądkowego jest więc również postrzegana jako następstwo zmian czynności komórek β , co omówiono niżej.

WZMOCNIENIE CZYNNOŚCI KOMÓREK β I ZABURZENIA REGULACJI WYDZIELANIA INSULINY

Od dawna opisywano duże stężenie inkretyn^{35,36} po innych rodzajach operacji żołądka i w związku z tym wysunięto przypuszczenie, że zwiększone stężenie inkretyn może przyczyniać się do hipoglikemii u pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego, nie wywołując hiperplazji komórek β trzustki *per se*. Goldfine i wsp.²³ wykazali, że po operacji wyłączenia żołądkowego stężenie GLP-1 na czczo oraz po płynnym po-

siłku jest większe u pacjentów z neuroglikopenią niż u osób bez objawów.

Te obserwacje chociaż interesujące, nie dowodzą zależności przyczynowo-skutkowej między GLP-1 a hipoglikemią po operacji wyłączenia żołądkowego. Zwiększone stężenie GLP-1 stwierdzone wkrótce po operacji wyłączenia żołądkowego może po prostu odzwierciedlać szybkie przechodzenie posiłków do jelita cienkiego i nie tłumaczy nawet paroletniego opóźnienia, z jakim rozwija się hipoglikemia spowodowana endogenną hiperinsulinemią.

MOŻLIWE MECHANIZMY NIEZWIĄZANE Z KOMÓRKAMI β

Grelina hamuje wydzielanie insuliny, działa przeciwnie do niej, a także pobudza inne hormony o działaniu przeciwnym do insuliny.³⁷ Jej wydzielanie zmniejsza się po operacji wyłączenia żołądkowego, co może przyczyniać się do hipoglikemii.³⁸

Podsumowując, nie jest jasne, dlaczego u niewielkiego odsetka pacjentów po operacji wyłączenia żołądka występuje ciężka hipoglikemia. Oprócz wyżej omówionych do innych potencjalnych czynników przyczyniających się do tego powikłania należą: utrzymująca się utrata masy ciała, złożone zmiany anatomiczne, w tym wyłączenie dwunastnicy, oraz zwiększone stężenie krążących kwasów żółciowych.³⁹ Hipoglikemia w tej sytuacji jest najprawdopodobniej następstwem kombinacji wspomnianych zmian anatomicznych, hormonalnych i metabolicznych. Trzeba również wyjaśnić, czy jest to skrajna odpowiedź fizjologiczna, czy też następstwo nieznannej predyspozycji genetycznej.⁴⁰

Leczenie hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego

Leczenie hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego jest złożone i wymaga wielodyscyplinarnego podejścia obejmującego różne kombinacje zmian sposobu odżywiania, stosowania leków oraz leczenia chirurgicznego.

W przeciwieństwie do zespołu poposiłkowego hipoglikemia po operacji wyłączenia żołądkowego na ogół odpowiada w suboptymalny sposób na samo ograniczenie spożycia węglowodanów, ale niektórzy badacze donosili o dobrych wynikach tej strategii łączonej lub nie ze stosowaniem środków farmakologicznych.^{26,27} W pracach kazuistycznych donoszono o zmiennej skuteczności leków, w tym inhibitora α -glukozydazy akarbozy, oktreotydu, werapamilu oraz diazoksydu. Nie zostało jednak jednoznacznie ustalone, czy u wszystkich tych pacjentów występowała hipoglikemia spowodowana endogenną hiperinsulinemią, czy zespół poposiłkowy.⁴¹⁻⁴⁵ Użytecznym narzędziem podczas leczenia może być ciągłe monitorowanie glikemii, które może ułatwić stosowanie w odpowiednim momencie leków korygujących, mających na celu zapobieganie hipoglikemii.⁴⁶

Dane na temat skuteczności zabiegów chirurgicznych w leczeniu hipoglikemii po operacji wyłączenia żołądkowego są ograniczone do doniesień kazuistycznych oraz serii przypadków. Niektórzy pacjenci z nasilonymi objawami i dodatnim wynikiem wybiórczej stymulacji tętnic wapniem odpowiadali dobrze na częściową pankreatektomię, która powodowała ustąpienie lub istotne zmniejszenie hipoglikemii. Zakres leczenia chirurgicznego zależy od wyników

stymulacji tętnic wapniem. W skrajnych przypadkach konieczne może być odwrócenie wyłączenia żołądkowego, ponieważ wykazano, że podawanie pokarmu do wyłączzonego żołądka zapobiega hipoglikemii.^{48,49}

Podsumowanie

U niewielkiego odsetka pacjentów po operacji wyłączenia żołądkowego opisano niedawno ciężką hipoglikemię poposiłkową. W przeciwieństwie do zespołu poposiłkowego powikłanie to występuje po upływie miesięcy lub lat od operacji i prowadzi do nasilonego obrazu klinicznego neuroglikopenii. Chociaż przypomina to NIPHS, wydaje się, że tego rodzaju hipoglikemia jest odrębnym stanem.

Złożona patofizjologia tego rzadkiego zespołu pozostaje słabo poznana i prawdopodobnie ma wieloczynnikową etiologię. Powikłanie to odpowiada w różnym stopniu na zmiany sposobu odżywiania i farmakoterapię, a w ciężkich przypadkach konieczna może być częściowa pankreatektomia lub odwrócenie wyłączenia żołądkowego.

Copyright 2012 American Diabetes Association. From *Diabetes Spectrum*, Vol. 25, No. 4, 2012, p. 217: Hypoglycemia after gastric bypass surgery. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE: Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2608–2615, 2004.
- Foster-Schubert KE, Cummings DE: Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev* 27:779–793, 2006.
- Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WC, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt S: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 357:753–761, 2007.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357:741–752, 2007.
- Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, Wolfe BM: Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 234:279–289; discussion 289–291, 2001.
- Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS: Trends in bariatric surgical procedures. *JAMA* 294:1909–1917, 2005.
- 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* 48:2236–2240, 2005.
- Service FJ, Thompson GB, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV: Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 353:249–254, 2005.
- Tack J, Arts J, Caenepel P, De Wulf D, Bisschops R: Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:583–590, 2009.
- Ukleja A: Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr Clin Pract* 20:517–525, 2005.
- Mathews DH, Lawrence W Jr, Poppell JW, Vanamee P, Randall HT: Change in effective circulating volume during experimental dumping syndrome. *Surgery* 48:185–194, 1960.
- Alvarez GC, Faria EN, Beck M, Girardon DT, Machado AC: Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy as treatment for nesidioblastosis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 17:550–552, 2007.
- Clancy TE, Moore FD Jr, Zinner MJ: Post-gastric bypass hyperinsulinism with nesidioblastosis: subtotal or total pancreatectomy may be needed to prevent recurrent hypoglycemia. *J Gastroenterol Surg* 10:1116–1119, 2006.
- Vella A, Service FJ: Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia: primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab* 92:4563–4565, 2007.
- Abellan P, Cámara R, Merino-Torres JF, Pérez-Lazaro A, del Olmo MI, Ponce JL, Rayón JM, Piñón F: Severe hypoglycemia after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 79:e7–e9, 2008.
- Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinario JC: Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg* 14: 120–123, 2004.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ: Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1069–1073, 2009.
- Service FJ: Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:501–517, 1999.
- Service FJ: Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 332:1144–1152, 1995.
- Lev-Ran A, Anderson RW: The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 30:996–999, 1981.
- Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW, Gerich JE: Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia: a caveat on stimulation. *Mayo Clin Proc* 58:491–496, 1983.
- Kim SH, Liu TC, Abbasi F, Lamendola C, Morton JM, Reaven GM, McLaughlin TL: Plasma glucose and insulin regulation is abnormal following gastric bypass surgery with or without neuroglycopenia. *Obes Surg* 19:1550–1556, 2009.
- Goldfine AB, Mun EC, Devine E, Bernier R, Baz-Hecht M, Jones DB, Schneider BE, Holst JJ, Patti ME: Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4678–4685, 2007.
- Halperin F, Patti ME, Skow M, Bajwa M, Goldfine AB: Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass [article online]. *J Obes* 2011:869536. Electronically published 7 February 2011 (doi:10.1155/2011/869536)
- Hanaire H, Dubet A, Chauveau ME, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, Ritz P: Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg* 20:126–129, 2010.
- Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA, Buchwald H: Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obesity Surg* 17:592–594, 2007.
- 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* 4:492–499, 2008.
- Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, Naslund E: Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia* 53:2307–2311, 2010.
- Steinbrook R: Surgery for severe obesity. *N Engl J Med* 350:1075–1079, 2004.
- Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS: Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg* 15:474–481, 2005.
- Meier JJ, Nauck MA, Butler PC: Comment to: Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. (2005) Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 48:2236–2240. *Diabetologia* 49:607–608, 2006.
- Cummings DE: Gastric bypass and nesidioblastosis: too much of a good thing for islets? *N Engl J Med* 353:300–302, 2005.
- Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, Perfetti R: Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 143:4397–4408, 2002.
- Carpenter T, Trautmann ME, Baron AD: Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 353:2192–2194, 2005.
- Gebhard B, Holst JJ, Biegelmayer C, Miholic J: Postprandial GLP-1, norepinephrine, and reactive hypoglycemia in dumping syndrome. *Dig Dis Sci* 46:1915–1923, 2001.
- Miholic J, Orskov C, Holst JJ, Kotzerke J, Meyer HJ: Emptying of the gastric substitute, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and reactive hypoglycemia after total gastrectomy. *Dig Dis Sci* 36:1361–1370, 1991.
- Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J: Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets* 6:153–169, 2005.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623–1630, 2002.
- Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Phlajamaki J, Auwerx J, Goldfine AB: Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity* 17:1671–1677, 2009.
- Kapoor RR, James C, Hussain K: Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5:101–112, 2009.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 30.