Hypoglykæmi efter gastrisk bypass er en diagnostisk og behandlingsmæssig udfordring

Joan Bach Nielsen, Sigrid Bjerge Gribsholt, Michael Høgild Pedersen & Bjørn Richelsen

STATUSARTIKEL

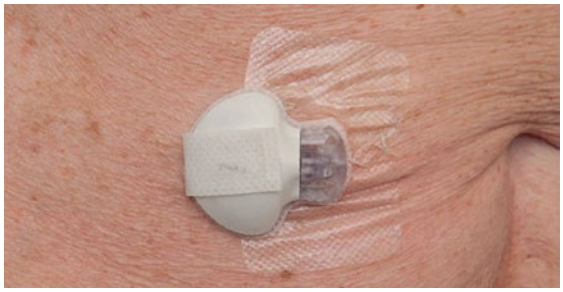
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2014;176:V12130737

Antallet af fedmeoperationer i Danmark har været stigende og kulminerede med 4.387 operationer i 2010. Den almindeligste operation er laparoskopisk *Roux-en-Y*-gastrisk bypass (RYGB), hvor næsten hele mavesækken bypasses, og føden går direkte ned i tyndtarmen. Der er veldokumenteret effekt af RYGB på vægtreduktion og diabetesremission [1]. Kirurgiske komplikationer dokumenteres i Dansk Fedmekirurgiregister, der blev oprettet i 2010, men der har været mindre fokus på medicinske og ernæringsmæssige komplikationer. I denne statusartikel beskrives dumpingsyndrom og postprandial reaktiv hypoglykæmi, da en del patienter henvises med disse tilstande efter RYGB. Dumping er en velkendt komplikation i forbindelse med mavesæksoperationer, mens alvorlige problemer med hypoglykæmi primært ses efter RYGB. Forekomsten af indlæggelseskrævende hypoglykæmi efter RYGB er opgjort til at være omkring 1% [2-5].

SYMPTOMER

Dumpingsyndrom i varierende sværhedsgrad ses ved indtagelse af simple kulhydrater hos op til halvdelen af de RYGB-opererede [6]. Dumpingsyndrom opdeles i en tidlig form med abdominalia, *flushing*, hypotension og takykardi samt en sen form med hjertebanken, svedtendens, svaghedsfølelse og besvimelse. De to former opstår henholdsvis 15-30 minutter og 2-3 timer efter et måltid. Dumpingsyndromet skyldes en hurtig tømning af næringsstoffer til tyndtarmen, hvilket pga. osmotisk aktivitet kan forårsage en forskydning i væskebalancen mellem intravaskulærrummet og tarmlumen. Det reducerede cirkulerende væskevolumen kan forårsage takykardi og hypotension, mens distension af tyndtarmen kan give mavekramper. Endvidere spiller gastrointestinale hormoner en rolle for udviklingen af tidligt dumpingsyndrom. Den hurtige ventrikeltømning giver et udtalt insulin- og glukagonlignende peptid-1-respons, hvilket forårsager den reaktive hypoglykæmi, der karakteriserer sent dumpingsyndrom [7]. Det diskuteres, om hypoglykæmi efter RYBG er en særlig form for sent dumpingsyndrom med udtalt reaktiv hypoglykæmi, der falder til under 3,0–3,5 mM. Traditionelt opdeles symptomer på hypoglykæmi i autonome symptomer i form af hjertebanken, svedtendens, rysten og sultfornemmelse samt neuroglykopene symptomer i form af adfærdsændringer, koncentrationsbesvær, konfusion og koma [8].



Kontinuerlig glukosemåler på maven på en tidligere *Roux-en-Y*-gastrisk bypass-opereret person. Foto: *Pia Krone Madsen*.

PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

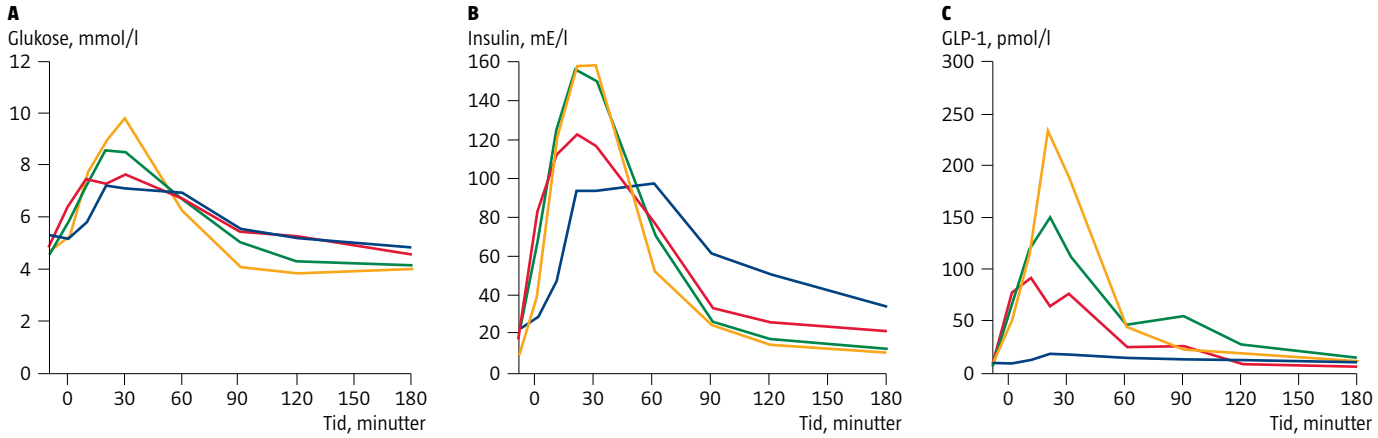
Flere hypoteser om baggrunden for hypoglykæmi efter RYGB er opstillet: 1) hurtig glukoseoptagelse og dermed for højt insulinrespons, hvilket resulterer i reaktiv hypoglykæmi, 2) hypersekretion af tarmderiverede inkretinhormoner, herunder glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) [9], 3) hypersekretion af insulin fra pancreas pga. fedmerelateret hypertrofi af β-cellerne eller nydannelse af langerhanske celler og 4) abnormt eller nedsat modregulatorisk respons ved blodsukkerfald, herunder glukagon.

Da føden under et måltid passerer direkte til tyndtarmen, sker glukoseoptagelsen hurtigt, og glukoseniveauet i blodet stiger til høje niveauer, ofte op i det »diabetiske« område. GLP-1 produceres ved fødestimulus i tyndtarmens L-celler og har flere effekter på glukosemetabolismen; stimulering af insulinsekretionen og hæmning af glukagonsekretionen. Det er påvist, at det postprandielle GLP-1-respons er øget efter RYGB. Det udtalte glukose- og GLP-1-respons er medvirkende til den betydelige hypersekretion af insulin og tendensen til udvikling af postprandial reaktiv hypoglykæmi. Dette fænomen er påvist i flere studier, hvor der er udført peroral glukosebelastning hos patienter med RYGB [10, 11] (**Figur 1**).

I få studier har man sammenlignet GLP-1- og insulinresponset hos tidligere RYGB-opererede personer med og uden symptomatisk hypoglykæmi. I de fleste studier har man fundet, at GLP-1-responset var mere udtalt hos personer, der havde symptomatisk hypoglykæmi efter RYGB [12, 13], men kun i ét studie har man fundet ledsagende øget insulinrespons [14]. Betydningen af tidlig levering af næringsstoffer

FIGUR 1

Plasmakoncentrationer af glukose (**A**), insulin (**B**) og glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) (**C**) efter et måltid, målt før (blå), tre dage (rød), to måneder (grøn) og et år (gul) efter Roux-en-Y-gastrisk bypass for fedme [11]. Figuren benyttes med tilladelse.



til tyndtarmen belyses i to kasuistikker, der omhandler personer med hypoglykæmi efter RYGB [5, 15]. Føden gives enten peroralt uden om den bypassede ventrikel eller via sonde ned i den udshuntede ventrikel og går ad den normale passagevej gennem ventrikel og duodenum. Der ses hurtigere stigning og efterfølgende udtalt fald i glukoseniveau samt markant højere *peak*-værdier af GLP-1 og insulin ved peroral fødeindtagelse sammenlignet med ved fødeindtagelse via ventrikelsonden. Den ændrede mave-tarm-anatomi er således af klar betydning for udviklingen af hypoglykæmi, hvilket yderligere understøttes af, at tilbagelægning af RYGB har vist sig at kunne reducere forekomsten [16].

En tidligere anvendt kirurgisk behandling af svære tilfælde af hypoglykæmi efter RYGB er hel eller delvis pankreatektomi [17-19]. Ved analyse af pancreasvæv fra seks patienter, der havde hypoglykæmi efter RYGB, fandt man i et studie tegn på øcellehypertrofi og hyperplasi (nesidioblastose) i forhold til kontrolvæv fra pancreas fra overvægtige, der var opereret for pancreascancer [18], mens man i et andet studie [19] fandt normale øceller ved sammenligning med både slanke og overvægtige personer (autopsi); dog øgedes diameteren af β-cellekernerne med stigende *body mass index* hos kontrolpersonerne, mens den i pancreasvæv fra personer, der var opereret på grund af hypoglykæmi efter RYGB, var forstørret svarende til *body mass index* før fedmeoperationen. Kernediameteren af en endokrin celle er ofte et udtryk for cellens sekretoriske aktivitet [20]. Dette kunne indikere, at hypoglykæmi efter RYGB er en konsekvens af øget insulinsekretion på grund af kronisk stimulation ved langvarig forudgående fedme. Der foreligger dog ikke studier af pancreasmorfologien hos asymptomatiske personer, der har fået udført RYGB, og denne hypotese forklarer heller ikke, hvorfor hypoglykæmi ikke ses ved store vægttab efter f.eks. gastrisk *banding*.

Årsagen til hypoglykæmi efter RYGB er således fortsat ikke helt afklaret, men flere patofysiologiske mekanismer virker formentlig sammen. De fleste studier tyder på, at reaktiv hypoglykæmi svarende til udtalt sent dumpingsyndrom er den væsentligste faktor, hvor patofysiologien involverer hurtig passage af føde ud i tyndtarmen, hurtig glukoseoptagelse, udtalt respons af tarmpeptider bl.a. GLP-1 og hypersekretion af insulin på grund af både for højt glukoseniveau og GLP-1-respons. Symptomatisk hypoglykæmi er også relateret til individuelle karakteristika med øget sensitivitet for lavt glukoseniveau, da mange er asymptomatiske med samme lave glukoseværdier [21].

FAKTABOKS

Hypoglykæmi efter Roux-en-Y-gastrisk bypass

Efter *Roux-en-Y*-gastrisk bypass (RYGB) er dumpingsyndrom i varierende sværhedsgrader en hyppig komplikation sammen med lettere grader af hypoglykæmi, mens de svære former for hypoglykæmi formentligt er relativt sjældne tilstande.

Svær hypoglykæmi efter RYGB kan være invaliderende og svært at behandle.

Årsagen synes helt overvejende at være sent dumpingsyndrom med reaktiv hypoglykæmi på grund af et for kraftigt insulinrespons, der er medieret delvist af hurtig og høj stigning af glukosekoncentration og øget inkretinrespons, herunder særligt øget GLP-1-respons efter et måltid.

Diætisk vejledning er den primære behandling.

Ved overvejelser om eller behov for medicinsk eller kirurgisk behandling af hypoglykæmien bør patienterne henvises til en specialafdeling.

TABEL 1

Behandling af svær hypoglykæmi efter *Roux-en-Y*-gastrisk bypass (RYGB).

Den initiale behandling omfatter
Diætisk vejledning i form af antidumpingsyndromkostråd
Ved manglende respons
Henvisning til specialafdeling
Vurdering af, om der er behov for udredning af anden årsag til hypoglykæmi (f.eks. insulinom)
Herefter behandlingsforsøg med
Acarbose
Diazoxid
Somatostatinanaloger: korttidsvirkende subkutane injektioner præprandielt (3 × dagl.), langtidsvirkende intramuskulære injektioner (1 × pr. md.)
Anden medicinsk behandling (f.eks. insulin)
Ved fortsat udtalte gener
Henvisning til fælles medicinsk-kirurgisk evaluering med henblik på evt. kirurgisk behandling
Tilbagelægning af RYGB

DIAGNOSTIK

Hos RYGB-opererede patienter, der har uspecifikke symptomer, bør man have mistanke om hypoglykæmi. Diagnosen stilles ud fra en grundig anamnese og måling af et lavt blodsukker. Grænsen mellem normo- og hypoglykæmi efter RYGB er ikke endeligt fastlagt, idet man ved, at mange opererede individer oplever asymptomatisk hypoglykæmi. Det kliniske syndrom »symptomatisk hypoglykæmi« defineres ud fra Whipples triade: 1) klassiske hypoglykæmisymptomer, 2) lav plasmaglukosekoncentration og 3) symptombedring ved kulhydratindtag. Udredningen af hypoglykæmi efter RYGB følger de sædvanlige retningslinjer for hypoglykæmiudredning.

Ved mistanke om hypoglykæmi udleveres der et apparat til hjemmeblodsukkermålinger. Det vil ofte afsløre en måltidsrelateret sammenhæng mellem symptomer og lavt glukoseniveau (< 3,0 mM). Kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) kan anvendes til at få et indtryk af døgnglukosevariationen, hvis almindelig hjemmeglukosemåling ikke har afsløret biokemisk hypoglykæmi. Specificiteten af CGM til detektion af hypoglykæmi kan dog diskuteres [21-24]. Anvendelsen af CGM til afsløring af hypoglykæmi efter RYGB er endnu uafklaret, men der er igangværende studier til belysning heraf. CGM anses som brugbar til detektion af fastehypoglykæmier og natlige hypoglykæmier, der kan være et tegn på anden årsag til hypoglykæmierne, herunder insulinom, der dog meget sjældent påvises hos denne patientgruppe [18, 25].

Anden årsag til hypoglykæmierne bør overvejes ved mange år mellem RYGB og symptomdebut. Endvidere ved meget svær hypoglykæmi med påvirket sensorium, men manglende vasomotoriske symptomer, ved natlig hypoglykæmi samt fastehyperinsulinæmi og ved manglende effekt af kostinterventioner.

Andre sjældne differentialdiagnoser er misbrug af sulfonylurinstoffer eller insulin.

BEHANDLING AF HYPOGLYKÆMI EFTER ROUX-EN-Y-GASTRISK BYPASS

Ud over den diætetiske behandling er evidensen for behandlingstiltagene begrænset og baseret på små opgørelser. Da den medicinske behandling er af mere eksperimentel karakter, bør denne behandling varetages på specialafdelinger (**Tabel 1**).

Diætetisk vejledning

Førstevalgsbehandling er at vejlede patienterne i en kulhydratfattig antidumpingsyndromdiæt. Det anbefales at indtage små og hyppige måltider, således at det daglige energiindtag fordeles på seks måltider. Undgå væskeindtagelse før tidligst 15-30 minutter efter måltidet og undgå drikke med høj osmolaritet (juice, sukkerholdig saft og sodavand). Reducer indtaget af glukoseholdige fødevarer og begræns indtaget af mælkeprodukter.

Medicinsk behandling

Acarbose

Acarbose er en α-glukosidaseinhibitor, der ved kompetitiv hæmning af α-amylase fra pancreas og α-glukosidase i tyndtarmen nedsætter spaltningen af komplekse kulhydrater til oligo-, poly- og disakkarider og derfra videre til glukose og andre monosakkarider. Derved absorberes glukose langsommere og den postprandiale stigning i plasmaglukoseniveauet reduceres, hvorved insulinsekretionen nedsættes.

Acarbose er anerkendt til behandling af dumpingsyndrom, og på grund af dens virkningsmekanisme er den ofte forsøgt anvendt ved hypoglykæmi efter RYGB [22, 26, 27], dog med blandet effekt. Endvidere begrænses kompliansen ofte af gastrointestinale bivirkningen med flatulens og diarré.

Somatostatinanaloger

Somatostatinanaloger, der hæmmer den eksokrine og endokrine pancreasfunktion, hæmmer frigivelsen af tarmhormoner, herunder GLP-1, og nedsætter ventrikeltømningen, er anvendt til behandling af både dumpingsyndrom og hypoglykæmi. I studier er der påvist effekt af somatostatinanaloger på både tidligt og sent dumpingsyndrom [7, 28], og dette gælder både korttidsvirkende subkutane og langtidsvirkende

intramuskulære somatostatinanaloger. Bivirkninger af somatostatinbehandling er bl.a. diarré, galdestensdannelse og steatoré. En anden ulempe er prisen.

Arts et al [29] beskrev favorabel effekt af både kort- og langtidsvirkende somatostatinanaloger ved dumpingsyndromsymptomer og tendens til hypoglykæmi ved en oral glukosetest; dog ses den bedste effekt på hypoglykæmi ved brug af korttidsvirkende somatostatinanaloger taget forud for måltiderne.

Andre medicinske behandlingsmuligheder

Andre medicinske behandlingsmuligheder er forsøgt ved svær hypoglykæmi. En mulighed er kaliumkanalaktivering med diazoxid, som hyperpolariserer β-cellerne og dermed hæmmer insulinsekretionen [30].

Paradoksalt har *Schoenberger et al* [24] påvist effekt af insulinbehandling. Hurtigtvirkende insulin til måltiderne nedsætter det postprandielle glukose-*peak* og dermed det udtalte insulinrespons og kan således reducere en tendens til reaktiv hypoglykæmi.

Kirurgi

Ved forsat svær og intraktabel hypoglykæmi er tilbagelægning af RYGB med genetablering af de normale anatomiske forhold af tarmen den foretrukne kirurgiske behandling, om end patienterne oplever efterfølgende vægtstigning. Som anført er der tidligere foretaget serier med pankreatektomi, men på grund af store postoperative problemer med bl.a. diabetesudvikling foretages dette ikke længere.

DISKUSSION

Hypoglykæmi angives at være en relativt sjælden komplikation i forbindelse med RYGB. Forekomsten er underestimeret, idet tilstanden fortsat er ukendt af mange klinikere, symptombilledet ofte er broget, og der ikke eksisterer en entydig registrering heraf. Ætiologien for udviklingen af tilstanden er fortsat ikke afklaret. En udtalt tendens til reaktiv hypoglykæmi efter måltiderne på grund af et for kraftigt insulinrespons, der er delvis medieret af accelereret glukosestigning og øget respons af GLP-1 og evt. andre inkretiner, synes at være den væsentligste årsag. Yderligere forskning på området er påkrævet for at kunne optimere behandlingsstrategien. Diagnostik af tilstanden er særdeles vigtig og individuelle behandlingsplaner bør fastsættes primært med diætetisk vejledning og eventuelt medicinsk behandling.

KORRESPONDANCE: *Joan Bach Nielsen*, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade 2, 8000 Aarhus C.
E-mail: joanni@rm.dk

ANTAGET: 7. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. juni 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:248-56.
2. 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 53: 2010;2307-11.
3. Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg TA et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. Obes Surg 2007;17:592-4.
4. 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;4:492-9.
5. McLaughlin T, Peck M, Holst J et al. Reversible hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass: a consequence of altered nutrient delivery. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1851-5.
6. Banerjee A, Ding Y, Mikami DJ et al. The role of dumping syndrome in weight loss after gastric bypass surgery. Surg Endosc 2013;27:1573-8.
7. Tack J, Arts J, Caenepeel P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:583-90.
8. ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005;28:1245-9.
9. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. Gastroenterology 2014;146:669-80.
10. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN et al. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2013;62:3044-52.
11. Falken Y, Hellstrom PM, Holst JJ et al. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:2227-35.
12. Holst JJ. Postprandial insulin secretion after gastric bypass surgery: the role of glucagon-like peptide 1. Diabetes 2011;60:2203-5.
13. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. Diabetes 2011;60:2308-14.
14. 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;92:4678-85.
15. Dirksen C, Hansen DL, Madsbad S et al. Postprandial diabetic glucose tolerance is normalized by gastric bypass feeding as opposed to gastric feeding and is associated with exaggerated GLP-1 secretion: a case report. Diabetes Care 2010; 33:375-7.
16. Campos GM, Ziemelis M, Paparodis R et al. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass: technique and utility for treatment of endocrine complications. Surg Obes Relat Dis 2014;10:36-43.
17. Mathavan VK, Arregui M, Davis C et al. Management of postgastric bypass non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia. Surg Endosc 2010;24:2547-55.
18. Service GJ, Thompson GB, Service FJ et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. N Engl J Med 2005;353:249-54.
19. 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;29:1554-9.
20. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia – a changing concept: a review focused on the thyroid gland. Endocr Rev 1995;16:411-26.
21. Halperin F, Patti ME, Skow M et al. Continuous glucose monitoring for evaluation of glycemic excursions after gastric bypass. J Obes 2011:869536.
22. Ritz P, Vaurs C, Bertrand M et al. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. Diabetes Technol Ther 2012;14:736-40.
23. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B et al. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. Diabetes Technol Ther 2011;13:625-30.
24. Schoenberger JL, Koh CK, Hor T et al. Insulin in the medical management of postprandial hypoglycemia in a patient with type 2 diabetes after gastric bypass surgery. Case Rep Endocrinol 2012:427565.
25. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP et al. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. Obes Surg 2004;14:120-3.
26. Moreira RO, Moreira RB, Machado NA et al. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. Obes Surg 2008;18:1618-21.
27. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L et al. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. Obes Surg 2012;22:582-6.
28. Nelson-Piercy C, Hammond PJ, Gwilliam ME et al. Effect of a new oral somatostatin analog (SDZ CO 611) on gastric emptying, mouth to cecum transit time, and pancreatic and gut hormone release in normal male subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:329-36.
29. Arts J, Caenepeel P, Bisschops R et al. Efficacy of the long-acting repeatable formulation of the somatostatin analogue octreotide in postoperative dumping. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:432-7.
30. Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. Obes Surg 2009;19:1333-4.