

Hypoglykemi – problematisk komplikation av överviktskirurgi

Eva Rask, docent, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; medicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro
 ● eva.rask@regionore-brolan.se

Helga Peters, specialist allmänmedicin, distriktsläkare, Baggängens vårdcentral, Karlskoga

Stefan Jansson, med dr, distriktsläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; Brickebackens vårdcentral, Örebro

Ett av behandlingsalternativen vid typ 2-diabetes med fetma är överviktskirurgi. Utöver effekt på glukoskontrollen har överviktskirurgi också visats ha god effekt på blodtryck, blodlipider och många av de sjukdomar som är associerade med fetma, såsom fettlever, muskuloskeletala sjukdomar, sömnapné och infertilitet [1]. Det är övertygande visat att överviktskirurgi minskar risken för kardiovaskulär sjuklighet samt räddar liv [2]. I Sverige har antalet opererade per år minskat sedan 2011; år 2017 opererades 5 400 personer med svår fetma (ca 2/3 kvinnor). Personer med typ 2-diabetes utgör ca 18 procent av alla opererade enligt SOReg (Scandinavian obesity surgery registry). Gastrisk bypass har fram till nu (2017) varit den dominerande operationsmetoden, vilken reducerar vikten med ca 28 procent i upp till fem år efter operationen [3].

Mortaliteten vid överviktskirurgi är i Sverige mycket låg (< 0,5 promille). Någon långtidskomplikation, inom 30 dagar till fem år efter operation, uppträder hos 13–15 procent av patienterna som genomgått gastrisk bypass [3]. Det kan röra sig om perforationer och läckage, ileus, malnutrition med vitaminbrist, anemier, ärrbräck eller så kallad dumpning, för att nämna några [4]. Begreppen tidig respektive sen dumpning har mer och mer ersatts av (tidig) dumpning respektive (sen) postprandial hypoglykemi. Dessa har olika bakomliggande mekanismer, även om vissa symtom kan vara gemensamma. Dumpning är snabbt insättande (< 60 min) gastrointestinala symtom med ett sekundärt sympatikuspåslag inkluderande hjärtklappning [5, 6]; postprandial hypoglykemi yttrar sig med symtom på hypoglykemi 1–3 timmar efter måltid [7, 8].

Prevalensen av postprandial hypoglykemi är ofullständigt känd; i en studie av drygt 5 000 patienter som genomgått gastrisk bypass i Sverige 1986–2006 fann man att 0,2 procent av dem hade vårdats på sjukhus för hypoglykemi och att risken för slutenvård med diagnoserna hypoglykemi, svimning och kramper var signifikant högre än för en referenspopulation [9]. En belgisk uppföljning av patienter i genomsnitt 9,4 år efter laparoskopisk gastrisk bypass enligt Roux-en-Y fann att 4 av 77 patienter hade vårdats på sjukhus för hypoglykemiska symtom [10]. Vissa data talar för att så kallad sleeve-gastrektomi, som blivit vanligare i Sverige, inte ger lika allvarliga hypoglykemier, men det är inte heller så väl studerat [2].

Patofysiologi

Hypoglykemi efter måltid hos personer som genomgått gastrisk bypass har beskrivits i ett antal publikationer [8, 9, 11, 12], men vi har ännu inte till fullo förstått mekanismerna [13, 14].

Det är väl känt att patienternas glukosmetabolism förbättras nära momentant efter operationen, det vill säga innan en betydande viktneigång ägt rum. Detta tillskrivs den förbättrade frisättningen av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid 1) och GIP (gastrisk insulinotrop peptid), men även andra hormoner/signalsubstanser som ingår i födointagsreglering påverkas, till exempel glukagon och peptid YY [15–17].

Postprandial hypoglykemi inträder dock inte omedelbart postoperativt; en latens på något till några år tycks vara vanlig [18]. Symtomen utlöses framför allt av intag av kolhydrater, i synnerhet snabba kolhydrater [19]. Kliniska och experimentella studier talar för att den hypoglykemi patienterna erfar 1–3 timmar efter måltid är relaterad till en oproportionerlig insulinfrisättning [20–22], vilken även inkluderar ett lägre svar av motregulatoriska hormoner [23, 24]. Möjligen är också clearance av insulin reducerad hos dessa patienter [25]. Initialt trodde man att postprandial hypoglykemi beror på att pankreas betaceller blir hyperplastiska, så kallad nesidioblastos, baserat på histopatologiska studier av preparat från patienter som genomgått partiell pankreasresektion som behandling av svår postprandial hypoglykemi [26]. Detta har senare ifrågasatts baserat på jämförelse med icke gastrisk bypass-opererade BMI-matchade individer [27]. Utvidgad utredning avseende till exempel fistelbildning och/eller gastroskopi bör övervägas [28].

Vår erfarenhet är också att patienten med tiden inte lika strikt som i början följer råd om måltiders storlek, frekvens och sammansättning.

Behandling

Behandling av postprandial hypoglykemi är i första hand kostförändring, varvid dietisten har en mycket viktig roll [7, 14]. Råden inriktas på att undvika intag av snabba kolhydrater och att låta proteinhaltiga livsmedel stå för en större del av kaloriintaget. Efter en gastrisk bypass-operation bör patienten dela upp födointaget på ca 6 måltider, och måltidsdryck bör intas

HUVUDBUDSKAP

- Bariatrisk kirurgi är ett väldokumenterat bra behandlingsalternativ vid fetma med och utan diabetes mellitus typ 2.
- En av de komplikationer som dokumenterats är postprandial hypoglykemi, vilken kan få allvarliga följder.
- Vi beskriver ett sådant fall, vad som är känt om bakomliggande mekanismer samt möjlig behandling.

PATIENTFALL

Sedan drygt 10 år tillbaka hade en 54-årig kvinna haft kontakt med vårdcentralen. Hon hade herediterat för hjärt-kärlsjukdom och hade med rådgivningsstöd från vårdcentralen slutat röka 2008. Patienten hade sedan 30-årsåldern recidiverande depressioner som behandlats med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Utöver detta hade hon mångåriga ryggproblem och vid ett tillfälle hade också ett diskbråck verifierats. Ryggproblemen hade behandlats konservativt med smärtstillande läkemedel och sjukgymnastik.

Obesitas, typ 2-diabetes och bariatrisk kirurgi. Patienten hade ökat gradvis i vikt och 2006 vägde hon 108 kg och hade ett BMI på 37. Behandling med livsstilsåtgärder och orlistat initierades via vårdcentralen. Initialt hade åtgärderna god effekt med en viktminskning på 11 kg under ett år. Trots dessa behandlingsåtgärder fick patienten typ 2-diabetes 2008; även hypertoni och lipidrubbing diagnostiserades. Läkemedelsbehandling initierades relativt omgående med metformin 2 g/dygn, glipizid 5 mg × 1, enalapril, amilorid/hydroklorotiazid och simvastatin. Patientens HbA_{1c}-mål uppnåddes inte (HbA_{1c} < 52 mmol/mol), och med tanke på vikten på att intensivbehandla patienter med nydebuterad typ 2-diabetes, enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer, så remitterades patienten till bariatrisk kirurgi. Kirurgisk behandling var också ett starkt önskemål från patientens sida och hon genomgick gastrisk bypass i slutet av 2010.

Postoperativ period. 2012, två år efter operationen, vägde patienten 86 kg och hade ett BMI på 30. Trots att alla diabetesläkemedel var utsatta hade hon symtom på hypoglykemi med darrighet och orkeslöshet, vilket framkom vid återbesök på kirurgkliniken. Patientens egenuppmätta blodsockervärden var < 3,0 mmol/l vid flera tillfällen. Hon fick då återbesök till

dietist. Under 2013 följdes patienten upp av vårdcentralens diabetessjuksköterska, och patientens egenmätningar av blodsocker uppvisade värden mellan 2,6 mmol/l (med symtom enligt ovan) och 13–16 mmol/l; HbA_{1c} var 32 mmol/mol. Patienten hade inga diabetesläkemedel, däremot hade amilorid/hydroklorotiazid och simvastatin återinsatts liksom mianserin.

Tre hypoglykemiattacker med synkope och krampanfall. Under perioden oktober 2013 till mars 2014 drabbades patienten av tre hypoglykemiattacker med synkope. Vid det första tillfället hann hon mäta sitt blodsocker, som var 2,7 mmol/l, men hann inte åtgärda detta utan hittades medvetslös hemma på golvet av sonen som larmade ambulans. På sjukhuset bedömde läkaren att den tidigare gastrisk bypass-operationen var orsaken till hypoglykemin med misstänkt krampanfall. Patienten hade skadat flera tänder (och fick remiss till tandläkare), hade bitit sig i tungan och hade också en sårskada i huvudet som fick sutureras. Vid återbesök på vårdcentralen en månad senare togs fastprov som visade C-peptid 2,1 nmol/l (referensvärde 0,4–1,5 nmol/l) och fS-insulin 46 mE/l (referensvärde < 11 mE/l). Patienten var mycket orolig över allt som hänt, bland annat för att hon dittills kört bil till arbetet. Remiss skrevs till endokrinologmottagning med frågeställning insulinom.

Vid den andra hypoglykemiepisoden fick patienten medvetandepåverkan efter måltid. Hon tog en smörgås men blev ändå kort därefter yr, ramlade och ådrog sig åter en sårskada i huvudet samt slog i vänster sida av torax. Egenuppmätt blodsocker var då 2,8 mmol/l. Patienten fick körförbud. I detta skede beskrev patienten sin situation som ohållbar, då hon trots matintag en gång i timmen drabbades av yrsel och svimningsattacker på grund av hypoglykemi. Hon hade också gått upp ca 7 kg

i vikt det senaste halvåret, sannolikt på grund av ökat kaloriintag i samband med hypoglykemierna.

Vid nybesök på endokrinologmottagningen bedömdes hypoglykemierna bero på den tidigare gastrisk bypass-operationen, och därför sågs kostanamnes och kostråd som centrala. Vid dietistbedömning framgick det att det fanns flera justeringar att göra och patienten fick förslag på kostanpassning. Utöver det sattes akarbos 50 mg × 2 in.

Vid den tredje hypoglykemiattacken, en månad efter att akarbos satts in, uppmätte patienten sitt blodsocker till 2,1 mmol/l. Hon var då sannolikt medvetslös en stund och behövde åter uppsöka akutmottagningen.

Utredningen kompletterades efter den tredje hypoglykemiattacken med långtidsregistrering av EKG, 24-timmars blodtrycksmätning samt EEG; alla undersökningar utföll normalt. Neurolog bedömde senare att patienten inte hade epilepsi men behövde avstå bilkörning ytterligare tre månader. Vid patientens telefonuppföljning med endokrinolog ökades akarbosdosen till 50 mg × 1 + 1 + 2 med anledning av den tredje hypoglykemiepisoden. Subjektivt mätte patienten redan bättre trots ett fortsatt lågt HbA_{1c} på 32 mmol/mol, och hon behövde inte äta hela tiden av rädsla för hypoglykemier. Hon försökte parallellt fortsätta med de koständringar dietisten rekommenderat.

Under det följande halvåret hade hon vid tre tillfällen haft låga blodsockervärden på 1,9, 2,4 respektive 2,5 mmol/l men utan någon mer allvarlig medvetandepåverkan.

Patienten har efter en lång sjukskrivning, där rädsla för hypoglykemier bidragit, via arbets träning kunnat återgå i deltidsarbete på 75 procent trots övriga besvär med hälsan. Patientens vikt är nu 67 kg och HbA_{1c} 30 mmol/mol.

minst 0,5 timme efter maten då samtidigt födo- och vätskeintag tros leda till ännu snabbare passage av föda ner i kvarvarande tarm.

Vid otillräcklig effekt av kostförändring har olika läkemedel prövats; enligt vår erfarenhet har akarbos varit förstahandsmedel [29, 30]. Det hämmar nedbrytning av kolhydrat i tarmen och bromsar därmed glukos- men även insulinsteget efter måltid [29]. Fle- ra fall med god effekt av GLP-1-analog har beskrivits, vilket kan tyckas paradoxalt, om just en (för) kraftig insulinfrisättning medieras av en förbättrad inkretinutsöndring. Författarna framför i diskussionen att det möjligen hör samman med att även glukagon kan stimuleras av GLP-1, liksom att GLP-1 kan bidra till ett snabbare avklingande av den måltidsstimulerade insulinfrisättningen. Dock har även behandling med GLP-1-receptorblockad beskrivits ha god effekt på postprandial hypoglykemi [25].

Somatostatin har prövats som injektion före måltid, där man framför allt utnyttjar den allmänt hormon- hämmande effekt preparatet har [31]. Diazoxid, ett be-

taclltoxiskt läkemedel med indikation insulinom, har använts [6], liksom kalciumflödeshämmare [8].

Svåra besvär av hypoglykemi har ibland lett till försök att kirurgiskt förändra mag-tarmanatomin på olika sätt, bland annat för att förlångsamma flödet av föda, men även partiell pankreatektomi har varit ett sätt att minska insulinsekretionen [26]. Kirurgisk reversering av ingreppet kan också vara ett alternativ [32, 33]. Den vetenskapliga litteraturen avseende behandlingar motverkas av fallbeskrivningar, och robusta studier saknas.

KONKLUSION

Med fallpresentationen vill vi uppmärksamma en troligen ovanlig, men besvärlig komplikation till gastrisk bypass, bakgrund och möjlig handläggning. Sammanfattningsvis innebär en gastrisk bypass-operation många vinster för den enskilda patienten men är inte en isolerad behandling utan en del i en konstant förändring av ätbeteende och medför ett livslångt behov av substitution och sjukvårdskontakt. Alla beslut om

att genomföra fetmakirurgi behöver därför fattas mot bakgrund av patientens önskemål samt en klinisk bedömning av nytta och risk i jämförelse med andra behandlingsalternativ. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stefan Jansson har erhållit föreläsningssarvode från Novo Nordisk.

Citera som: *Läkartidningen*. 2019;116:FHFP

REFERENSER

- Pinkney JH, Johnson AB, Gale EA. The big fat bariatric bandwagon. *Diabetologia*. 2010;53(9):1815-22.
- Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Incidence of hypoglycemia after gastric bypass vs sleeve gastrectomy: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2136-46.
- Scandinavian Obesity Surgery Registry (SOReg). Årsrapport. <http://www.ucr.uu.se/soрег/>
- Osland E, Yunus RM, Khan S, et al. Late postoperative complications in laparoscopic sleeve gastrectomy (lvsg) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB): meta-analysis and systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016;26(3):193-201.
- Laurenus A, Engström M. Early dumping syndrome is not a complication but a desirable feature of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Clin Obes*. 2016;6(5):332-40.
- Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, et al. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):885-9.
- Laurenus A, Werling M, Le Roux CW, et al. More symptoms but similar blood glucose curve after oral carbohydrate provocation in patients with a history of hypoglycemia-like symptoms compared to asymptomatic patients after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(6):1047-54.
- Øhrstrøm CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):345-51.
- 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):2307-11.
- Himpens J, Verbrugghe A, Cadiere GB, et al. Long-term results of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: evaluation after 9 years. *Obes Surg*. 2012;22(10):1586-93.
- 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.
- Laurenus A. How can we treat postbariatric hypoglycemia by medical nutrition therapy? *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(5):896-8.
- Shantavasinkul PC, Torquati A, Corsino L. Post-gastric bypass hypoglycaemia: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(1):3-9.
- 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):888-96.
- Hutch CR, Sandoval D. The Role of GLP-1 in the Metabolic Success of Bariatric Surgery. *Endocrinology*. 2017;158(12):4139-51.
- Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012;22(7):1084-96.
- Holdstock C, Engström BE, Öhrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3177-83.
- 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):4678-85.
- 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):492-9.
- Jørgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, et al. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(1):E122-31.
- Vaurs C, Brun JF, Bertrand M, et al. Post-prandial hypoglycemia results from a non-glucose-dependent inappropriate insulin secretion in Roux-en-Y gastric bypassed patients. *Metabolism*. 2016;65(3):18-26.
- Patti ME, Li P, Goldfine AB. Insulin response to oral stimuli and glucose effectiveness increased in neuroglycopenia following gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(4):798-807.
- Abrahamsson N, Börjesson JL, Sundbom M, et al. Gastric bypass reduces symptoms and hormonal responses in hypoglycemia. *Diabetes*. 2016;65(9):2667-75.
- Guldstrand M, Åhrén B, Wredling R, et al. Alteration of the counterregulatory responses to insulin-induced hypoglycemia and of cognitive function after massive weight reduction in severely obese subjects. *Metabolism*. 2003;52(7):900-7.
- 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):2008-17.
- Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia*. 2005;48(11):2236-40.
- 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):1554-9.
- Contival N, Menahem B, Gautier T, et al. Guiding the non-bariatric surgeon through complications of bariatric surgery. *J Visc Surg*. 2018;155(1):27-40.
- 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(8):736-40.
- Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, et al. Acarbose improves hypoglycemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg*. 2012;22(4):582-6.
- van Beek AP, Emous M, Laville M, et al. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev*. 2017;18(1):68-85.
- Campos GM, Ziemelis M, Pappas 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(1):36-43.
- Vilallonga R, van de Vrande S, Himpens J. Laparoscopic reversal of Roux-en-Y gastric bypass into normal anatomy with or without sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*. 2013;27(12):4640-8.

SUMMARY

Hypoglycemia following gastric bypass surgery – a case, causes and coping

Bariatric surgery is a well-documented and good alternative for treatment of obesity with and without type 2-diabetes. One of the documented complications is postprandial hypoglycemia, with possibly serious consequences. We present such a case, what is known of underlying mechanisms, and treatment options.