

바리아트릭수술 후 저혈당

연세대학교 의과대학 내과학교실
하지윤, 박종숙

Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass

Jiyeon Ha, Jongsuk Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Abstract

Bariatric surgery is one of the most efficient ways to achieve weight loss and reduce the complications associated with obesity. Severe hypoglycemia can occur after bariatric surgery, though it is rare. Hypoglycemic episodes have so far been poorly studied and the pathophysiology of hypoglycemia has not yet been demonstrated. Currently, there are two different hypotheses; the first is that hypoglycemic episodes are secondary to hyperinsulinemia and result from beta-cell hyperplasia or hyperfunction. The second is that the primary problem is beta-cell failure, which allows glucose concentrations to reach high values. The few therapeutic options that have been validated are also discussed in this study. (J Korean Diabetes 2013;14:83-86)

Keywords: Hypoglycemia, Bariatric surgery, Hyperinsulinism

서론

비만의 수술적 치료가 지속적인 체중감량에 도움을 준다고 알려져 있으나, 수술로 인한 부작용 또한 보고되고 있다. 위 우회술의 장기적인 부작용으로 영양분의 흡수 장애가 있으며, 또 다른 부작용으로 저혈당이 발생할 수 있다. 위 우회술 후 발생하는 저혈당은 보고된 증례는 많지 않지만 매우 심하여 의식 저하 및 교통사고까지 유발하는 경우가 있다. 그러나 아직까지 위 우회술 후 발생하는 저혈당 원인에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았고[1] 수술 후 발생하는 저혈당의 처치도 정립되어 있지 않다. 이에 본 내용에서는 위 우회술 후 발생하는 저혈당의 임상 양상 및 발생기전에 대해 알아보고, 이에 대한 치료로 어떤 방법이 사용될 수 있는지 알아보려고 한다.

정의 및 유병률

저혈당은 혈장 혈당 농도가 50 mg/dL (2.8 mmol/L)인 경우 발생하는 중추신경성 저혈당증상(neuroglucopenic symptom)과, 아드레날린(adrenergic) 증상으로 정의된다[2]. 휘플삼징(Whipple's triad)은 저혈당의 증상이 있으면서, 증상이 있는 동안 혈장 혈당 농도가 낮게 측정 되고(< 50 mg/dL (2.8 mmol/L)), 포도당을 먹거나 주사한 후 혈당이 상승하면서 증상의 완화가 나타나는 것으로[2], 휘플삼징이 있을 경우 저혈당으로 진단할 수 있다.

위 우회술을 시행한 후에는 저혈당을 시사하는 혈장 혈당 농도의 임계값이 다양하게 나타나기 때문에 수술 후 저혈당의 발생 보고에 다소 혼란이 있을 수 있다. 수술 후 저혈당의 임계값을 78 mg/dL (4.3 mmol/L)로 정의하는 보고가 있는 반면 60 mg/dL (3.3 mmol/L)를 임계값으로 사용하는 저자들도 있다[1,2].

위 우회술을 시행받은 환자는 증상이 비특이적일 수 있으므로, 휘플삼징의 기준이 더욱 엄격하게 적용

되어야 한다. 또한 금식, 식후, 고인슐린혈증 저혈당을 일으킬 수 있는 다른 질환의 유무와 관계없이, 저혈당이 의심될 경우 휘플삼징을 적용시켜 저혈당 여부를 판별해야 한다[2].

위 우회술을 시행한 후, 심한 증상을 동반한 저혈당이 나타나는 경우는 많지 않다. Kellogg et al. [5]이 보고한 바에 의하면 수년간 위 우회술을 받은 3,082명의 환자 중 심한 저혈당이 나타난 환자는 14명 밖에 되지 않았다. Marsk et al. [7]은 Swedish Health System에 등록 되어 있는 환자 중, 의식의 혼미, 발작 등의 증상을 동반한 저혈당이 발생한 환자들을 분석하였는데, 위 우회술을 시행 받기 전에 심한 증상을 동반한 저혈당이 발생하는 비율은 0.0001-0.0002%로 일반적인 발생 비율과 유사하였으나, 위 우회술을 시행 받은 후에는 그 비율이 0.2-1%로 매우 높았다.

위 밴드술(gastric banding, vertical banded gastroplasty)을 시행 받은 경우에서는 심한 저혈당이 발견되지 않았던 것으로 보아, 저혈당의 발생률이 증가하는 것은 위 우회술과 연관성이 있는 것으로 생각된다.

기 전

위 우회술 후에 발생하는 저혈당의 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으며 이에 대한 두 가지 가설이 있다. 첫번째는 고인슐린혈증으로 인해 저혈당이 발생한다는 가설로 이것은 췌장 베타 세포의 과증식, 항진과 연관되어 있다[15]. 또 다른 가설은 췌장 베타 세포의 기능 저하로 인해 저혈당이 발생한다는 것인데[5,6,14], 이로 인해 초기 혈당 농도가 매우 높게 올라가게 된다. 이 때, 길항호르몬(counterregulatory hormone)이 충분히 나오지 않거나 인슐린이 뒤늦게 분비될 경우 고인슐린혈증을 동반한 심각한 저혈당이 발생하게 된다는 주장이 그것이다. 아직까지 길항호르몬에 대해서는 알려진 바가 거의 없는 상태로, 지금까지의 연구에서는 글루카곤(glucagon), 그렐린(ghrelin)의 농도가 수술 후에 증가 또는 감소하거나 변하지 않는 등 다양하게 나타난다는 보고가 있다.

치 료

현재까지 명확하게 밝혀진 치료가 없는 상태로, 모든 연구자들은 식생활습관의 개선을 가장 먼저 시도해야 된다는 것에 동의하고 있다. Kellogg et al. [5]은 한달 동안 저탄수화물식을 하였을 때, 83%의 환자에서

증상의 호전이 있었다고 보고하였다. 더 정확히 말하면, 12명의 환자 중 6명에서 증상의 호전이 확연히 나타났고, 3명은 다소 호전되는 양상이었으며, 2명은 증상의 호전이 없었다. 식습관의 개선은 적은 양의 음식을 하루 5-6회로 나누어 먹고, 고당질지수(high glycaemic index)의 음식을 피하며, 조용한 환경에서 충분한 시간을 갖고 꼭꼭 씹어 먹는 것을 모두 포함하는 개념이기 때문에 지속적으로 저탄수화물식이 요법을 지키는 것은 매우 어려운 일이다. 따라서 Kellogg et al. [5]은 호전되지 않은 2명의 환자는 식생활 개선에 실패하였기 때문에 증상이 지속되었을 것이라고 보고하였다.

식이요법이 실패하였을 경우에는 약물을 시도해볼 수 있으나, 명확한 증거가 아직 없는 상태이다. Won et al. [4]은 식후 저혈당이 발생하는 환자들에게 diazoxide를 투여해 보았는데, 이 중 위 우회술을 시행한 환자는 없었으며, 10명의 환자 중 4명이 위 궤양으로 인해 위 절제술을 시행 받았던 환자였다. Diazoxide를 투여하고 34-40개월 후, 환자들의 증상이 조절되었고, 식사 후 인슐린과 c-peptide 농도는 감소하였다.

Hanaire et al. [18]과 Moreira et al. [19]은 중추신경성 저혈당 증상을 동반하지 않은 저혈당 환자들에게 acarbose를 사용하여 긍정적인 결과를 도출하였고, Guseva 등은 nifedipine을 20개월 동안 투약한 여자 환자가 증상이 호전되었음을 보고하였다 [20].

Z'raggen et al. [3]은 위 우회술 후 발생한 저혈당의 경우 추가로 위 밴드술을 시행할 것을 제시하였다. 보고된 증례의 개수는 적지만, 몇 가지 증례는 매우 흥미로운데, 9명의 환자 중 5명은 수술을 시행하기 전에 심한 중추신경성 저혈당 증상(neuroglucopenic symptom)을 호소하던 환자들이었으나, 위 밴드술을 시행하고 4-18개월이 지난 후에는 단 한 명의 환자에서도 증상이 나타나지 않았다. 또한 췌장절제술을 시행한 환자들과 비교하였을 때(1-5%), 사망률 역시 매우 낮은 것으로(0%) 나타났다.

분문유문문합술(gastrogastrostomy)을 통한 위 우회술의 복원술도 시도해볼 수 있는데 이것이 췌장의 인슐린종(nesidioblastosis)을 호전시킨다는 연구결과가 있다[21]. 또한 위 우회술 후 저혈당이 발생하는 환자에서 남은 위 부분에 튜브를 넣고 음식을 섭취하였을 경우 저혈당 증상이 사라지고 위 우회술로 인해 변화된 대사적 양상도 모두 정상화되었다는 최근의 연구결과도 있다[19].

췌장절제술은 식이, 약물 요법에 효과가 없는 환자들을 대상으로 선택할 수 있는 치료법으로 갑상자극사

(calcium provocation test)를 시행하여 인슐린이 과생산되는 부분을 찾아 보존적으로 췌장 절제술을 시행하게 된다[16]. 그러나 많은 경우에서 결국 췌장의 대부분을 절제하게 되기 때문에[15,16], 수술로 인한 사망률이 높아지고, 당뇨병의 유병률 또한 높아지게 된다. 그러나 몇몇 증례에서는 부분 췌장절제술이 시행되어 수술 4-18개월 후 환자의 증상이 호전된 것이 보고된 적이 있다[17].

결론

위 우회술 시행 후, 부작용으로 심각한 중추신경계 저혈당이 발생하는 경우가 보고되어 있다. 이 증상은 드물지만 매우 심할 수 있기 때문에 혈당이 낮은 환자들에 대한 철저한 감별이 이루어져야 한다.

치료로는 우선적으로 식생활습관의 개선을 가장 먼저 시도해야 하며 효과가 없을 경우 diazoxide, acarbose나 nifedipine 등의 약물을 시도해볼 수 있으나 명확한 증거가 아직 없는 상태이며 위 밴드술, 분문유문합술(gastrogastrostomy)을 통한 위 우회술의 복원술, 췌장절제술 등의 수술적 치료도 고려해 볼 수 있다.

참고문헌

1. Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab* 2011;37:274-81.
2. Vella A, Service FJ. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycaemia-primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4563-5.
3. Z'graggen K, Guweidhi A, Steffen R, Potoczna N, Biral R, Walther F, Komminoth P, Horber F. Severe recurrent hypoglycaemia after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2008;18:981-8.
4. Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, Lin HD, Burcus N, Pittenger G, Vinik A. Clinical features and morphological characterization of 10 patients with non insulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:566-78.
5. Kellogg TA, Bantle JP, Leslie DB, Redmond JB, Slusarek B, Swan T, Buchwald H, Ikramuddin S. Post-gastric bypass hyperinsulinemic hypoglycaemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:492-9.
6. 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* 2007;92:4678-85.

7. 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* 2010;53:2307-11.
8. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009;250:234-41.
9. Vidal J, Nicolau J, Romero F, Casamitjana R, Momblan D, Conget I, Morínigo R, Lacy AM. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on plasma glucagon-like peptide-1 and islet function in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:884-91.
10. Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:298-305.
11. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K, Olivan B. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2479-85.
12. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006;243:108-14.
13. Morínigo R, Moizé V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marín JL, Delgado S, Casamitjana R, Vidal J. Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1735-40.
14. 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* 2009;19:1550-6.
15. Patti ME, McMahon G, Mun EC, Bitton A, Holst JJ, Goldsmith J, Hanto DW, Callery M, Arky R, Nose V, Bonner-Weir S, Goldfine AB. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005;48:2236-40.
16. Mathavan VK, Arregui M, Davis C, Singh K, Patel A, Meacham J. Management of post-gastric bypass non insulinoma pancreatogenous hypoglycaemia. *Surg Endosc* 2010;24:2547-55.
17. 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* 2007;17:550-2.
18. Hanaire H, Dubet A, Chauveau ME, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, Ritz P. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycaemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg* 2010;20:126-9.
 19. Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Goncalves TB, Coutinho WF. Post-prandial hypoglycaemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg* 2008;18:1618-21.
 20. Guseva N, Phillips D, Mordes JP. Successful treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia with nifedipine in an adult patient. *Endocr Pract* 2010; 16:107-11.
 21. 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 Gastrointest Surg* 2006;10:1116-9.