



# Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия

Ахмедова А.А., Ушанова Ф.О.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

Реактивная гипогликемия — относительно редкое гипогликемическое состояние, развивающееся на фоне приема большого количества легкоусвояемых углеводов. РГ может быть результатом чрезмерной инсулиновой реакции, связанной либо с резистентностью к инсулину, либо с увеличением уровня глюкагоноподобного пептида-1 и дефектов регуляции глюкагона, а наиболее частой причиной постпрандиальной гипогликемии (50-70%) является высокая чувствительность к инсулину. Такие ситуации могут встречаться у очень худых или значительно снизивших массу тела людей. На развитие РГ могут оказывать влияние пищевые привычки пациента (диета с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, употребление алкоголя). При этих состояниях секреция инсулина становится неадекватной уровню глюкозы в крови, вызывая гиперинсулинемическую гипогликемию.

В данной статье представлен клинический случай пациента с идиопатической реактивной гипогликемией, которая стала отмечаться с подросткового возраста и характеризовалась снижением уровня гликемии в ответ на пищу с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов

**Ключевые слова:** Реактивная гипогликемия, гиперинсулинемия, инсулин, постпрандиальная гипогликемия.

**Для цитирования:** Ахмедова А.А., Ушанова Ф.О. Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 74-79. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-19

## Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia

Akmedova.A.A., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Reactive hypoglycemia is a relatively rare hypoglycemic condition that develops due to the intake of large amounts of easily digestible carbohydrates. RG can be the result of an excessive insulin response associated with either insulin resistance or increased levels of glucagon-like peptide-1 and defects in glucagon regulation, and the most common cause of postprandial hypoglycemia (50-70%) is high insulin sensitivity. Such situations can occur in people who are very thin or who have significantly lost weight. The development of WG may be influenced by the patient's dietary habits (high carbohydrate, low fat diet, alcohol consumption). In these conditions, insulin secretion becomes inadequate to blood glucose levels, causing hyperinsulinemic hypoglycemia.

This article presents a clinical case of a patient with idiopathic reactive hypoglycemia, which began to be observed in adolescence and was characterized by a decrease in glycemic levels in response to foods high in easily digestible carbohydrates

**Keywords:** Reactive hypoglycemia, hyperinsulinemia, insulin, postprandial hypoglycemia

**For citation:** Akmedova.A.A., Ushanova F.O. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 74-79. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-19

### Введение

Гипогликемический синдром представляет собой симптомокомплекс, который развивается на фоне дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы и сопровождается выраженным снижением ее уровня в крови. Для лиц без сахарного диабета гипогликемией считается снижение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л. Клинические проявления данного состояния, такие как потливость, сердцебиение, тремор, возбуждение, раздражительность, связаны с активацией вегетативной нервной системы. А недостаточное поступление глюкозы в головной мозг приводит к неврологическим нарушениям, таким как

зрительные, речевые, двигательные нарушения, нарушение сознания различной степени и т.д. [1] Согласно имеющимся данным, частота гипогликемии у пациентов без сахарного диабета составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год [2].

Для предотвращения развития гипогликемии в организме человека задействованы гомеостатические механизмы, основанные на нейроэндокринной регуляции секреции инсулина и продукции глюкозы. Так, в течение 2–4 часов после приема пищи, когда всасывание глюкозы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снижается, синтез и секреция инсулина бета-клетками подавляются до базального уровня.

Когда уровень гликемии снижается ниже 3 ммоль/л, секреция инсулина почти полностью прекращается. А после нескольких часов голодания инсулин в крови почти не обнаруживается [3]. Дальнейшее снижение уровня гликемии стимулирует симпатическую нервную систему и секрецию контринсулярных гормонов (глюкагона и адреналина). При длительности гипогликемического состояния более 1 часа повышается секреция кортизола и гормона роста.

Активация этих механизмов приводит к появлению чувства голода и повышенному высвобождению глюкозы в результате стимуляции гликогенолиза. Запасы гликогена в печени значительно уменьшаются через 10–18 часов после приема пищи. При этом активируется глюконеогенез, снижается гликолиз и поглощение глюкозы периферическими тканями, а альтернативные источники энергии синтезируются путем липолиза и кетогенеза [4–5].

При недостаточной эффективности компенсаторных механизмов уровень глюкозы в крови падает ниже 2,5–2,8 ммоль/л, что приводит к «глюкозному голоданию» мозга и развитию симптомов нейрогликопении, включая эпизодическую дезориентацию, сонливость, амнезию, а в острых случаях преходящую гемиплегию, косоглазие, судороги с возможным прогрессированием до ступора, комы и смерти в результате отека мозга.

По времени возникновения гипогликемии можно разделить на 2 основные формы:

- возникающую натощак (тощаковая, голодовая или спонтанная), которая обычно обусловлена органическим поражением поджелудочной железы, характеризующимся избыточной секрецией инсулина в автономном режиме, независимо от уровня гликемии. Наиболее типично развитие тощаковой гипогликемии для опухолевой панкреатической гиперинсулинемии, а также эктопической секреции инсулина и/или инсулиноподобных факторов, источником которой могут быть различные неостровковые мезенхимальные опухоли. [6]
- постпрандиальную, возникающую через 2–4 ч после еды (реактивная или алиментарная гипогликемия); наблюдается при различных состояниях, основной патогенетической особенностью которых является дисбаланс и рассогласованность процессов поступления глюкозы из кишечника с действием факторов, регулирующих ее плазменный уровень. Наиболее типичным примером может быть постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия вследствие операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (поздний демпинг-синдром), включая бариатрические, идиопатический гипогликемический синдром, галактоземия, непереносимость фруктозы, аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата) и другие. [6]

Наиболее частой причиной развития гипогликемических состояний у лиц без сахарного диабета является инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы — **инсулинома**. Выявляемость инсулиномы оценивается в 1–3 случая на 1 млн населения в год [7].

Характеризуется гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей, преимущественно, натощак и реже — постпрандиально. В большинстве случаев опухоль является доброкачественной, однако около 13% случаев могут быть представлены низкодифференцированной инсулиномой с характерными для злокачественных образований признаками, включая агрессивный инфильтративный рост и метастазирование [8]. Для инсулиномы характерна автономная гиперпродукция не только инсулина, но и его предшественников, например, проинсулина, что подтверждается значительным повышением его концентрации в крови у больных.

Причиной панкреатогенной неопухолевой гипогликемии, может быть функциональная автономия  $\beta$ -клеток на фоне их диффузной гиперплазии и гипертрофии, которая ранее обозначалась термином «незидиобластоз». Морфологически незидиобластоз характеризуется метаплазией эпителия протоков поджелудочной железы и множественным микроаденоматозом, или инсулиноматозом. Для данного состояния характерна в большинстве случаев постпрандиальная гипогликемия, выявление повышенного уровня инсулина и С-пептида в крови, в отсутствие видимого органического поражения поджелудочной железы. Однако точный диагноз может быть установлен только после гистологического исследования образцов ткани поджелудочной железы, в связи с чем постановка данного диагноза практически невозможна в рутинной практике. [9]

В последнее время, с активным внедрением в клиническую практику бариатрических операций, все чаще специалистам приходится сталкиваться с алиментарной гипогликемией, развивающейся после приема пищи на фоне избыточной секреции инсулина. Наиболее часто развитие гипогликемии наблюдается у пациентов, перенесших комбинированные вмешательства, включающие как рестриктивный, так и шунтирующий компонент, как, например гастрощунтирование. [10]. Причем постбариатрические гипогликемии развиваются у пациентов обычно спустя длительное время после операции, особенно при нарушениях пациентами рекомендаций по питанию. Так, согласно данным

T. Kellogg и соавт [11], также было установлено, что у таких пациентов через год и более после оперативного лечения на фоне приемов пищи, богатой углеводами, развиваются симптомы гипогликемии (потливость, слабость). В этом случае гипогликемия, наиболее вероятно, является следствием гиперинсулинемии, вызванной избыточной стимуляцией  $\beta$ -клеток инкретинами, главным образом ГИП-1, в то время как утилизация глюкозы тканями уско-

рется и увеличивается из-за прямой связи между желудочным карманом и тощей кишкой. Одной из редких причин развития гипогликемий является ее аутоиммунная природа, обусловленная формированием антител к инсулину (**инсулиновый аутоиммунный синдром, болезнь Хирата**) или к рецептору инсулина.

Механизм развития гипогликемий при болезни Хирата предположительно связан со связыванием инсулина с антителами, что приводит к снижению количества свободного инсулина, связанной с этим гипергликемией и дальнейшей стимуляцией секреции инсулина поджелудочной железой. Через некоторое время комплекс инсулин-антитело диссоциирует, что приводит к значительному повышению уровня активного инсулина крови и гипогликемии [12]. Однако, несмотря на разнообразие этиопатогенетических форм гипогликемического синдрома, в отдельных случаях установить точную природу гипогликемий стандартными методами, доступными в рутинной практике, не удастся. Нельзя исключить, что в этих случаях могут играть роль генетически детерминированные состояния, связанные с изменениями в генах, регулирующих различные этапы углеводного обмена. На сегодняшний день в литературе описано немного случаев, так называемой, идиопатической постпрандиальной гипогликемии, что определяет важность дальнейшего изучения возможных механизмов и принципов ведения таких пациентов. Ниже описан подобный случай молодого пациента с идиопатической реактивной гипогликемией из реальной клинической практики.

### Описание случая

Пациент К, 23 лет, поступил в эндокринологическое отделение ГКБ им. В. П. Демикова с жалобами на частые эпизоды гипогликемии, проявляющиеся повышенным потоотделением, общей слабостью, дрожью в теле, купирующиеся приемом углеводов. Из анамнеза заболевания известно, что с 12-летнего возраста пациента стали беспокоить приступы общей слабости, дрожи в теле, сердцебиения. Со слов пациента, данные приступы развивались через 2–3 часа после приемов пищи, содержащей легкоусвояемые углеводы. В 2020 г. в связи с учащением подобных приступов до 2–3 раз в неделю обратился к эндокринологу по месту жительства. При обследовании нарушения углеводного обмена исключены (уровень HbA1c 4,6%, глюкоза крови 4,8 ммоль/л), данных за базальную гиперинсулинемию также получено не было (иммунореактивный инсулин 6,9 мкМЕд/мл (2–25 мкМЕд/мл)), ТТГ — 2,05 ммоль/л, креатинин — 86 мкмоль/л. Далее пациент по поводу приступов гипогликемии длительное время к врачу не обращался, самостоятельно купировал приемами пищи.

Из анамнеза жизни известно, что пациент перенес оперативные вмешательства по поводу различных заболеваний: со слов, в младенчестве (в возрасте 2 месяца) по поводу кишечной непроходимости (объем и харак-

тер оперативного вмешательства не уточняется, медицинская документация отсутствует); в 2016 году — герниопластика по поводу пупочной грыжи. В 2020 году перенес ЧМТ с потерей сознания. Также пациент страдает хроническим гастритом, на момент поступления наблюдалась ремиссия заболевания.

Наследственность отягощена по сахарному диабету по материнской линии (у бабушки СД 2 типа). Вредные привычки: курение электронных сигарет с 2020 г.

По данным **объективного осмотра** пациента при поступлении: рост 178 см, вес 92 кг, ИМТ составил 29,0 кг/м<sup>2</sup>. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, отеки отсутствуют. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. АД 120/80 мм. рт. ст., ЧСС 68/мин, ЧДД: 16/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание не учащено, безболезненно.

В отделении для уточнения диагноза и определения тактики ведения пациента выполнен комплекс **лабораторно-инструментальных исследований**.

По данным *общеклинического, биохимического* анализов крови, *общеклинического анализа мочи* — без особенностей.

Учитывая частые эпизоды гипогликемии у пациента без сахарного диабета, для исключения органических причин гипогликемического синдрома, в частности, инсулиномы как наиболее частой причины недиабетических гипогликемий, выполнена **проба с длительным голоданием** (72 часа), в ходе которой гипогликемия не была зафиксирована:

- Глюкоза 3.43 ммоль/л
- С-пептид 0.781 нг/мл
- Инсулин 2.26 мкЕ/мл

Для подтверждения реактивного постпрандиального характера гипогликемий, с учетом указания в анамнезе пациента на развитие подобных приступов после приемов пищи, пациенту был выполнен **продолжительный пероральный глюкозотолерантный тест**, в ходе которого на 180-й минуте после нагрузки была зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия (табл. 1):

Для исключения аутоиммунного характера гипогликемий, как одной из вероятных причин постпрандиального снижения гликемии, выполнено определение **АТ к инсулину** в сыворотке крови — 2,37 Ед/мл (0–10 Ед/мл). Таким образом, полученные данные позволили исключить аутоиммунную природу состояния.

С целью оценки наличия органического поражения поджелудочной железы проведено **МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства** с внутривенным болюсным контрастированием, выявлена картина тифлоптоза, увеличения количества лимфатических узлов в области илеоцекального угла и по ходу а. ileocolica, долихосигмы; увеличение размеров печени и селезенки, расширение вен портальной системы, признаки стенотического сужения чревного ствола

на 30%. Данных за объемное образование поджелудочной железы и других органов брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

**Таблица 1**  
**Результаты пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста**

Параметр	Значение
<b>0 минут</b>	
Инсулин	9,19 мкЕ/мл (2,6–24,9)
С-пептид	1,96 нг/мл (1,1–4,4)
Глюкоза	4,19 ммоль/л
<b>120 минут</b>	
Глюкоза	8,4 ммоль/л
<b>150 минут</b>	
Глюкоза	3 ммоль/л
<b>180 минут</b>	
Инсулин	<b>14,29 мкЕ/мл</b>
С-пептид	<b>3,68 нг/мл</b>
Глюкоза	<b>&lt;2,5 ммоль/л</b>
<b>210 минут</b>	
Глюкоза	3,1 ммоль/л
<b>240 минут</b>	
Глюкоза	3,3 ммоль/л
<b>270 минут</b>	
Глюкоза	4,4 ммоль/л
<b>300 минут</b>	
Глюкоза	4,5 ммоль/л

По результатам *MPT гипофиза с контрастированием* — данных за патологические изменения гипофиза на момент обследования не выявлено.

## Обсуждение

Таким образом, в представленном клиническом случае описан пример пациента с развитием реактивной гиперинсулинемической гипогликемии. Еще задолго до настоящей госпитализации у пациента имело место типичная триада Уиппла, включающая в себя наряду с клиническими симптомами фиксации низкого уровня глюкозы в крови, и купирование состояния введением глюкозы в организм. Пациент с подросткового возраста отмечал эпизоды гипогликемии с типичной клинической симптоматикой в виде выраженной слабости, сердцебиения, беспокойства, тремора, потливости, которые возникали у него через два-три часа после некоторых приемов пищи.

Наиболее частой причиной гипогликемии у лиц без сахарного диабета, как упоминалось ранее, является инсулинома. Однако в ходе выполнения пробы с длительным голоданием гиперинсулинемия не выявлена (проба отрицательная). Это, в совокупности с данными МСКТ органов брюшной полости об отсутствии признаков объемного образования поджелудочной железы, позволило исключить наличие у пациента диагноза инсулиномы. В ходе обследования также не получено данных за наличие аутоиммунного инсулинового синдрома (уровень АТ к инсулину — 2,37 Ед/мл при норме менее 10 Ед/мл) и патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

В то же время, аутоиммунный генез состояния достоверно исключить в данном случае нельзя, так как в рамках настоящего обследования не представлялось возможным исследование антител к проинсулину и его промежуточным формам, а также к рецептору инсулина [13]. В то же время данные литературы указывают на то, что наиболее часто аутоиммунный инсулиновый синдром выявляется в странах Восточной Азии. Более того, в Японии данный синдром признан третьей по частоте встречаемости причиной гипогликемии после инсулиномы и экстрапанкреатических опухолей. Но стоит отметить, что, согласно описанным случаям, аутоиммунный инсулиновый синдром обычно развивается в возрасте старше 40 лет с пиком заболеваемости 60–69 лет [14]. Кроме того, данный синдром обычно сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, в том числе в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома. Аутоантитела к инсулину и другим структурам могут формироваться на фоне различных вирусных заболеваний, приема некоторых лекарственных препаратов, а также некоторых моноклональных гаммапатий [15].

Результаты пролонгированного перорального глюкозотолерантного теста позволили подтвердить постпрандиальный характер гиперинсулинемической гипогликемии. Избыточная секреция инсулина в ответ на прием углеводов может быть обусловлена гиперплазией и гипертрофией бета-клеток, характерных для незидиобластоза поджелудочной железы. Однако такое состояние окончательно может быть определено только на основании гистологического исследования биоптата, что в нашем случае не представлялось возможным для выполнения, в связи с чем данный диагноз не был правомочен. Говоря о постоперационной гипогликемии, как частой причины именно постпрандиальной гипогликемии, постбариатрический генез как таковой в данном случае исключен.

Однако на размышления наводит упоминание о перенесенном пациентом в младенческом возрасте оперативного вмешательства по поводу кишечной непроходимости. К сожалению уровень, характер поражения, и объем оперативного вмешательства уточнить не удалось, медицинская документация по этому вопросу у пациента отсутствует, что не позволяет более подробно изучить вопрос потенциального влияния данной операции на развитие гипогликемий в отсроченном подростковом периоде.

По имеющейся на сегодняшний день информации, развитие реактивной гипогликемии может быть также обусловлено рядом генетически детерминированных ферментных и рецепторных нарушений, которые обуславливают изменение метаболизма глюкозы или синтеза/биоактивности инсулина. При этом различные врожденные нарушения при мягком течении заболевания могут впервые проявляться во взрослом возрасте. К гипогликемическим состояниям, обусловленным ферментными нарушениями, к примеру, относится семей-

ная гиперинсулинемическая гипогликемия, связанная с активирующей гетерозиготной мутацией гена глюкокиназы GSK. [16]. Фермент глюкокиназа катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, стимулирующий синтез и секрецию инсулина. А активирующая мутация GSK приводит к неадекватной секреции инсулина с развитием гипогликемии, преимущественно на фоне голодания, реже — после приема пищи [17]. Для подтверждения данной формы необходимо генетическое исследование для выявления мутации GSK [16].

Кроме того, гипогликемия может быть следствием различных болезней накопления гликогена (гликогенозы), чаще всего печеночных форм. Гликогенозы характеризуются нарушением гликогенеза, гликогенолиза или гликолиза с избыточным накоплением аномального гликогена в печени и, в ряде случаев, в мышцах. Также к группе ферментных нарушений, приводящих к гипогликемическим состояниям, можно отнести дефекты окисления жирных кислот, фруктоземии, врожденные нарушения гликозилирования, в большинстве случаев манифестирующие в детском возрасте и подтверждающиеся генетическим исследованием. [18]. Таким образом, учитывая разнообразие этиологических причин и механизмов развития гипогликемии в клинической практике, для уточнения природы гипогликемических состояний, некоторыми авторами предложен определенный алгоритм диагностики пациентов, включающий оценку уровня бета-гидроксibuтирата и соматотропного гормона (рис. 1).

На развитие эпизодов постпрандиальной гипогликемии оказывают влияние пищевые привычки пациента (питание с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, употребление алкоголя). В связи с чем ведущим методом управления оста-

ется коррекция режима и рациона питания. Основные рекомендации заключаются в ограничении количества простых углеводов и увеличении содержания сложных углеводов, клетчатки, белков и жиров растительного происхождения. Вышеописанному пациенту также было рекомендовано дробное частое питание с ограничением легкоусвояемых углеводов, и расширением потребления жиров и белков, а также клетчатки, что положительно отразилось на динамике состояния и частоте развития гипогликемий. В некоторых случаях для своевременного выявления и купирования снижения уровня гликемии крови может быть целесообразен контроль уровня гликемии через 2 часа после приема пищи, в том числе с использованием современных устройств для мониторинга гликемии.

Некоторые авторы, в случае недостаточного эффекта диеты, предлагают использование акарбозы как специфического ингибитора кишечной альфа-глюкозидазы, которая ингибирует гиперинсулинемический ответ, связанный со снижением ранней секреции ГПП-1 [11, 19] Однако основной опыт применения акарбозы в качестве терапевтической стратегии сфокусирован преимущественно на уменьшении гиперинсулинизма у пациентов после желудочного шунтирования по Ру. Также в литературе имеются упоминание о применении диазоксид, производное бензотиадиазина, который ингибирует секрецию инсулина путем активирования АТФ-зависимых калиевых каналов и отключения кальциевых каналов β-клеток поджелудочной железы. Препарат используется при гиперинсулинемических гипогликемиях неопухолевого и в некоторых случаях опухолевого (неоперабельные) генеза. При назначении диазоксид следует помнить о некоторых нежелательных эффектах, прием препарата может вы-



Рисунок 1. Диагностический алгоритм при гипогликемии.

ИФР – инсулиноподобный фактор роста, СНПГ -синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии, АИС – аутоиммунный инсулиновый синдром, ССАК – Селективная стимуляция артериального кальция, β-ОНВ – бета-гидроксibuтират

зывать отеки, головокружение, тошноту и гирсутизм, дозу следует уменьшить при наличии почечной недостаточности [20]. Также обсуждается применение аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), способных ингибировать секрецию инсулина при введении в высоких дозах, но в то же время их эффективность считается меньшей по сравнению с диазоксидом. [21]. При аутоиммунном генезе гипогликемий может быть рассмотрена терапия глюкокортикоидными препаратами или иммунодепрессантами [19, 22].

## Заключение

В клинической практике достаточно распространена проблема гипогликемических состояний у па-

циентов без нарушений углеводного обмена. Описанный клинический случай демонстрирует идиопатический вариант постпрандиальной гипогликемии, стандартный алгоритм обследования которого не позволил достоверно установить генез заболевания. Однако уточнение постпрандиального характера гипогликемий позволили определиться с терапевтической стратегией, основанной на коррекции режима и рациона питания. Учитывая этиологическую гетерогенность гипогликемий, расширение информированности специалистов о принципах и алгоритмах дифференциальной диагностики при данном состоянии может способствовать оптимизации выбора лечебной тактики.

## Литература/References

- Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000 Nov;26(5):337–51. PMID: 11119013.
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Генетически детерминированные причины гипогликемического синдрома у взрослых пациентов без сахарного диабета. *Медицинский Совет.* 2018;(4):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-66-73>.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Jul;74(3):168–73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23791454.
- Gama R, Teale JD, Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol.* 2003 Sep;56(9):641–6. doi: 10.1136/jcp.56.9.641. PMID: 12944543; PMCID: PMC1770066.
- Nasu T, Suzuki R, Okamoto Y, Miyata K, Uno A, Nakao R, Kawashima A, Nakao T, Kondo M. Late postprandial hypoglycemia due to bioactive insulin dissociation from autoantibody leading to unconsciousness in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Intern Med.* 2011;50(4):339–43. doi: 10.2169/internalmedicine.50.4145. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21325768.
- Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Boulanger C, Tazi O, Louvet JP, Caron P. Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):413–9. doi: 10.1530/eje.0.1490413. PMID: 14585087.
- Chandran S, Yap F, Hussain K. Molecular mechanisms of protein induced hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *World J Diabetes.* 2014 Oct 15;5(5):666–77. doi: 10.4239/wjcd.v5.i5.666. PMID: 25317244; PMCID: PMC4138590.
- Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, Camacho CP, Lourenço DM Jr, Rocha MS, Bacchella T, Jureidini R, Machado MCC, Almeida MQ, Pereira MAA. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatol.* 2018 Apr;18(3):298–303. doi: 10.1016/j.pan.2018.01.009. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29452754.
- Gupta RA, Patel RP, Nagral S. Adult onset nesidioblastosis treated by subtotal pancreatectomy. *JOP.* 2013 May 10;14(3):286–8. doi: 10.6092/1590-8577/1352. PMID: 23669482.
- Brix JM, Kopp HP, Höllerl F, Scherthaner GH, Ludvik B, Scherthaner G. Frequency of Hypoglycaemia after Different Bariatric Surgical Procedures. *Obes Facts.* 2019;12(4):397–406. doi: 10.1159/000493735. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31234171; PMCID: PMC6758723.
- 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.* 2008 Jul-Aug;4(4):492–9. doi: 10.1016/j.soard.2008.05.005. PMID: 18656831.
- Bae SM, Bae MN, Kim EY, Kim IK, Seo MW, Shin JK, Cho SR, Jeong GH. Recurrent Insulin Autoimmune Syndrome Caused by  $\alpha$ -Lipoic Acid in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013 Dec;28(4):326–30. doi: 10.3803/EnM.2013.28.4.326. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24396698; PMCID: PMC3871037.
- Ismail AA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Nov 1;54(11):1715–1724. doi: 10.1515/cclm-2015-1255. PMID: 27071154.
- Zhang Y, Zhao T. Hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome induced by methimazole: A rare case report. *Exp Ther Med.* 2014 Nov;8(5):1581–1584. doi: 10.3892/etm.2014.1964. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25289063; PMCID: PMC4186395.
- Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris).* 2013 Jul;74(3):168–73. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.002. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23791454.
- Challis BG, Harris J, Sleight A, Isaac I, Orme SM, Seevaratnam N, Dhatriya K, Simpson HL, Semple RK. Familial adult onset hyperinsulinism due to an activating glucokinase mutation: implications for pharmacological glucokinase activation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):855–61. doi: 10.1111/cen.12517. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24890200; PMCID: PMC4735948.
- Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 Aug;62(4):1017–36. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010. Epub 2015 May 13. PMID: 26210630.
- Douillard C, Mention K, Dobbelaere D, Wemeau JL, Saudubray JM, Vantyghem MC. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 15;7:26. doi: 10.1186/1750-1172-7-26. PMID: 22587661; PMCID: PMC3458880.
- Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med.* 2014 Jan;29(1):250–4. doi: 10.1007/s11606-013-2588-9. Epub 2013 Aug 24. PMID: 23979685; PMCID: PMC3889959.
- Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wisanen R, Garcia L, Malik SA. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Jan-Feb;10(1):1–14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26522879; PMCID: PMC5688875.
- Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Gomez-Panzani E, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Mar;23(3):191–9. doi: 10.1530/ERC-15-0490. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26743120; PMCID: PMC4740728.
- Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. 2020 May 20. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatriya K, Dungan K, Hoffman J, Kalra S, Kalsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 27099902.

Отношения и деятельность: нет.

\*Ахмедова А. А., клинический ординатор кафедры эндокринологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; адрес: Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova street]; e-mail: ostmgtpre@gmail.com,

Ушанова Ф. О., к.м.н., доцент кафедры эндокринологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; адрес: Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Автор, ответственный за контакт: ostmgtpre@gmail.com

Рукопись получена 25.10.2023 Рецензия получена 20.11.2023 Принята к публикации 11.12.2023

## Relationships and Activities: none

Akmedova A. A. – Clinical Resident of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovityanova street; Moscow, Russia; e-mail: ostmgtpre@gmail.com, ORCID – none

Ushanova F. O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, address: 1 Ostrovityanova street; Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-5512-6899. e-mail: fati\_2526@mail.ru

\*Corresponding author: ostmgtpre@gmail.com

Received: 11.09.2023 Revision Received: 27.11.2023 Accepted: 12.12.2023