

REVIEW ARTICLE
PRACA POGLĄDOWA

HIPOGLIKEMIA REKATYWNA JAKO CHOROBA XXI WIEKU W UJĘCIU INTERDYSCYPLINARNYM

REACTIVE HYPOGLYCEMIA – AN INTERDISCIPLINARY APPROACH OF THE DISEASE OF XXI CENTURY

DOI: 10.36740/WLek202002134

Marianna Hall^{1,2}, Magdalena Walicka², Iwona Traczyk¹¹ZAKŁAD ŻYWIENIA CZŁOWIEKA, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, WARSZAWKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA²KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, ENDOKRYNOLOGII I DIABETOLOGII CSK MSWIA W WARSZAWIE, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Hipoglikemia reaktywna cechuje się zbyt niskim stężeniem glukozy we krwi u osób niechorujących na cukrzycę. Manifestuje się zespołem objawów adrenergicznych i neuroglikopenicznych w okresie poposiłkowym, a ich ustąpienie następuje po spożyciu węglowodanów. Etiologia hipoglikemii reaktywnej nie jest w pełni poznana. Może ona występować u pacjentów po operacjach przewodu pokarmowego na skutek zbyt szybkiego opróżniania żołądka. Obserwuje się również spadki glikemii poposiłkowej u osób ze stanem przedcukrzycowym, w którym dochodzi do zaburzenia sekrecji insuliny. Niedocukrzenia można zaobserwować również u pacjentów z insulinopornością i hiperinsulinizmem.

Celem niniejszego opracowania było podsumowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej hipoglikemii reaktywnej – etiologii, modelu diagnostycznego i leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: hipoglikemia reaktywna, insulinoporność, hiperinsulinizm, ładunek glikemiczny

ABSTRACT

Reactive hypoglycemia is characterized by low blood glucose level in non-diabetic patients. It manifests as a syndrome of adrenergic and neuroglycopenic symptoms in the postprandial period, and their resolution occurs after consuming carbohydrates. The etiology of reactive hypoglycemia is not fully understood. It may occur in patients after gastrointestinal surgery due to too fast gastric emptying. Decreases in postprandial glucose are also observed in people with a pre-diabetes condition in which insulin secretion is disturbed. Hypoglycaemia can also be seen in patients with insulin resistance and hyperinsulinism.

The aim of this study was to summarize existing knowledge about reactive hypoglycemia – etiology, diagnostic model and treatment.

KEY WORDS: reactive hypoglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia, glycemic load

Wiad Lek. 2020;73(2):384-389

WSTĘP

Nieprawidłowy styl życia, w tym brak regularności spożywania posiłków, niebilansowana dieta bazująca na produktach bogatych w węglowodany łatwo przyswajalne oraz brak aktywności fizycznej są głównymi czynnikami przyczyniającymi się do występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które mogą przybierać również oblicze hipoglikemii. Hipoglikemia reaktywna to obniżenie stężenia glukozy we krwi, któremu towarzyszą objawy niedocukrzenia, pojawiające się u osób niechorujących na cukrzycę w ciągu 3–5 godzin po spożyciu posiłku [1].

Objawy niedocukrzenia występują przede wszystkim po spożyciu pokarmów bogatych w węglowodany łatwo przyswajalne [2–3]. Hipoglikemia reaktywna przez nieswoistość i mnogość objawów, a także brak wystandaryzowanego modelu diagnostycznego, może zostać nierozpoznana lub być błędnie rozpoznana u pacjenta niespełniającego określonych kryteriów. Niezbędnym elementem w diagnostyce powinien być wywiad chorobowo-żywnościowy, który umożliwi zwi-

ryfikowanie stylu życia pacjenta, a także częstotliwości występowania objawów i ich potencjalnych przyczyn. Wydaje się, że kluczowym elementem w procesie leczenia powinno być wdrożenie modyfikacji modelu żywienia – zarówno pod względem kompozycji posiłków, jak i ich regularności [4].

PRZEGLĄD I Dyskusja

HIPOGLIKEMIA U OSÓB BEZ CUKRZYCY

Nie ustalono jednoznacznie progu glikemii, który definiuje hipoglikemię u osób bez cukrzycy – wartości podawane w piśmiennictwie wynoszą od 40 do 70 mg/dl.

Jednym z rodzajów hipoglikemii u osób bez cukrzycy jest hipoglikemia reaktywna, która została po raz pierwszy opisana przez Seale Harrisa w roku 1924, jako następstwo insulinoporności i hiperinsulinizmu [5]. Do chwili obecnej nie poznano jednak w pełni etiologii tego zaburzenia. Do rozpoznania hipoglikemii reaktywnej, konieczne jest

spełnienie wszystkich kryteriów triady Wipple'a: spadek stężenia glukozy w surowicy krwi, wystąpienie objawów świadczących o niedocukrzeniu [1, 6], ustąpienie symptomów związanych ze zbyt niskim stężeniem glukozy po spożyciu posiłku.

Objawy hipoglikemii można podzielić na te o podłożu neurowegetatywnym (adrenergicznym) i neuroglikopenicznym. Do objawów adrenergicznych, pojawiających się we wczesnej fazie niedocukrzenia, zalicza się: niepokój, drżenie rąk, wzmożoną potliwość, kołatanie serca, błądność powłok, nerwowość, wzrost ciśnienia tętniczego [7]. Ich manifestacja powiązana jest ze wzrostem wydzielania katecholamin, który następuje w odpowiedzi na spadek stężenia glukozy w surowicy krwi poniżej 70 mg/dl [8]. Objawy neuroglikopeniczne związane są z niedoborem glukozy w ośrodkowym układzie nerwowym i pojawiają się przy glikemii <50 mg/dl. Zaliczamy do nich: zaburzenia orientacji, zaburzenia mowy, upośledzenie ostrości widzenia, splątanie, pogorszenie koncentracji i pamięci, utratę przytomności [9].

Pacjenci z hipoglikemią reaktywną zgłaszają również objawy bardzo niespecyficzne, które nie do końca muszą mieć związek z niskim stężeniem glukozy we krwi, jak: przewlekłe zmęczenie, zaburzenia koncentracji, nadpotliwość, osłabienie, zaburzenia widzenia, bóle głowy, nerwowość, stany lękowe, a nawet zaburzenia depresyjne [2, 16].

Należy podkreślić, że epizody niedocukrzenia w przebiegu hipoglikemii reaktywnej nie pojawiają się na czczo i podczas aktywności fizycznej. Trzeba jednak brać pod uwagę fakt, że u osób zdrowych podczas wzmożonej aktywności fizycznej glikemia może obniżać się nawet do 30–50 mg/dl. Na występowanie niedocukrzenia mogą mieć wpływ: rodzaj, intensywność i długość trwania treningu, skład posiłku spożytego przed podjęciem aktywności fizycznej, jak i stopień nawodnienia [11]. W wypadku nawracających spadków glikemii z towarzyszącymi objawami hipoglikemii podczas aktywności fizycznej konieczne jest poszerzenie diagnostyki w kierunku innych schorzeń towarzyszących.

Podziału hipoglikemii reaktywnej można dokonać względem momentu jej występowania, jak również czynnika wywołującego niedocukrzenie. Wczesna hipoglikemia reaktywna obserwowana jest w przeciągu dwóch godzin po spożytym posiłku i jest efektem zbyt szybkiego opróżniania żołądka [12]. Objawy poposiłkowe występujące od trzech do pięciu godzin to hipoglikemia późna, która może być efektem insulinooporności, hiperinsulinizmu czy też stanu przedcukrzycowego (nieprawidłowej glikemii na czczo lub nieprawidłowej tolerancji glukozy) [5].

Kolejnym rodzajem hipoglikemii u osób bez cukrzycy jest hipoglikemia obserwowana u chorych po zabiegach w obrębie przewodu pokarmowego i z problemami gastrologicznymi. U pacjentów po gastrektomii, wagotomii, pyloroplastyce, resekcji przelyku lub żołądka, a także u osób z wrzodami żołądka i zaburzoną perystaltyką przewodu pokarmowego objawy hipoglikemii pojawiają się zazwyczaj w ciągu 30 do 120 minut po spożytym posiłku (hipoglikemia poposiłkowa – *alimentary hypoglycemia*) [13].

Patogeneza obejmuje zbyt szybkie opróżnianie żołądka skutkujące dynamicznym procesem wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym, czego konsekwencją jest hiperglikemia i nadmierna stymulacja komórek β trzustki do sekrecji insuliny [15], a następnie szybka dystrybucja glukozy do tkanek insulinowrażliwych [16]. Dodatkowym czynnikiem, który może przyczynić się do występowania niedocukrzenia po posiłku jest hormon inkretynowy – glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1 – *Glucagon-like Peptide-1*) [17]. Zaobserwowano jego nadmierną aktywność po posiłkową u osób z wyżej wymienionymi schorzeniami [21]. Hipoglikemia poposiłkowa obserwowana jest również u osób z glukozurią nerkową [14], która może być wynikiem uszkodzenia kanalików nerkowych, zaburzeń hormonalnych lub działania niektórych leków.

Schorzenie to może również występować we wczesnej fazie cukrzycy typu 2 (*prediabetes reactive hypoglycemia*) [18]. Osoby z nieprawidłową glikemią na czczo i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy charakteryzują się zanikiem pierwszej i opóźnieniem drugiej fazy wydzielania insuliny. Prowadzi to do wystąpienia hiperglikemii poposiłkowej i kompensacyjnej hiperinsulinemii. Wydłużenie drugiej fazy wydzielania insuliny prowadzić może do występowania późnej hipoglikemii pokarmowej (3 do 5 godzin po spożyciu posiłku).

Wydaje się, że najczęstszym rodzajem hipoglikemii jest idopatyczna hipoglikemia reaktywna (IRH – *idiopathic reactive hypoglycemia*). U tej grupy pacjentów nie zanotowano w przeszłości operacji przewodu pokarmowego, zaburzeń wchłaniania czy też nieprawidłowej tolerancji glukozy [19]. Spadek glikemii poposiłkowej może wynikać z nieprawidłowej sekrecji glukagonu [6], nadmiernej aktywności GLP-1 [30], nadmiernej wrażliwości komórek organizmu na insulinę bądź nieprawidłowej neuroendokrynej sekrecji insuliny. Zaobserwowano również zależność między nadmierną kolonizacją *Helicobacter pylori* w żołądku, a występowaniem hipoglikemii reaktywnej [20]. U tej grupy pacjentów w warunkach domowych najczęściej nie obserwuje się spadków stężenia glukozy w surowicy krwi poniżej 50 mg/dl (2,8 mmol/l) [21], jednak podczas testu obciążenia 75 g glukozy tak niskie wartości mogą być odnotowane w odpowiedzi na występujący hiperinsulinizm.

PATOGENEZA HIPOGLIKEMII REAKTYWNEJ

Przyczyny występowania hipoglikemii reaktywnej nie są w pełni poznane i wymagają dalszych badań. Wydaje się, że głównym czynnikiem wpływającym na spadek glikemii w okresie poposiłkowym jest nadmierna sekrecja insuliny [14]. Hiperinsulinizm może być wynikiem insulinooporności, jak również efektem nadmiernego wydzielania glukagonopodobnego peptydu typu 1 [22]. W warunkach fizjologicznych w przebiegu niedocukrzenia dochodzi do zmiany potencjałów kanałów sodowych i wapniowych wysp trzustkowych, co powoduje wzrost produkcji glukagonu, a co za tym idzie wzrost stężenia glukozy w surowicy przez zwiększenie jej wątrobowej produkcji [23]. U pacjentów, u których występuje wysokie stężenie insuliny nie

występuje powyższy mechanizm kontrregulacyjny. Trzeba jednak zauważyć, że nie u wszystkich osób z hipoglikemią reaktywną obserwuje się wysokie stężenie insuliny w osoczu. Działanie hamujące na wydzielanie glukagonu może mieć również wzrost stężenia GLP-1. GLP-1 jest hormonem wydzielanym przez komórki L błony śluzowej dystalnej części jelita cienkiego i okrężnicy, komórki α wysp trzustkowych oraz w ośrodkowym układzie nerwowym w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy w płynie pozakomórkowym [24]. Jego sekrecja następuje w kilka minut od spożycia pokarmu i powoduje wzrost wydzielania insuliny [25] oraz hamowanie sekrecji glukagonu i glukoneogenezy wątrobowej. Posiłki bogate w węglowodany prowadzą do znacznego zwiększenia stężenia GLP-1 w osoczu [26], co może tłumaczyć wystąpienie hiperinsulinizmu poposiłkowego. Dodatkowo, obserwuje się wpływ GLP-1 na wzrost insulinowrażliwości tkanek. Wydaje się, że zwiększona insulinowrażliwość tkankowa jest istotnym czynnikiem warunkującym występowanie hipoglikemii reaktywnej. Zwiększona wrażliwość komórek na insulinę i tym samym zbyt szybka dystrybucja glukozy do tkanek może powodować spadek stężenia glukozy po posiłkach. W jednym z badań zwiększoną wrażliwość tkankową na insulinę zaobserwowano u ponad 60% badanych z hipoglikemią reaktywną [27].

Dobrze poznanym mechanizmem wpływającym na występowanie hipoglikemii reaktywnej bez hiperinsulinizmu jest glukozuria nerkowa, obserwowana nawet u 15% pacjentów podczas testu obciążenia glukozą [14]. Glukozuria definiowana jest jako zaburzenie wchłaniania glukozy w cewkach nerkowych, które prowadzi do obecności glukozy w moczu u osób bez cukrzycy. W warunkach fizjologicznych nerki przyczyniają się do homeostazy glukozy, wytwarzając glukozę poprzez glukoneogenezę i zapobiegając utracie glukozy w moczu. Glukoza, która filtrowana jest przez kłębuszki nerkowe jest reabsorbowana w kanalikach proksymalnych nerki. Kotransporter glukozowo-sodowy 2 (SGLT-2) i transporter glukozy 2 (GLUT2) odpowiadają za ponad 90% wychwytu glukozy przez nerki, a ich nadekspresja prowadzi do zwiększonego wychwytu glukozy [28]. Proces ten może być wynikiem uszkodzenia kanalików nerkowych, zaburzeń hormonalnych lub działania niektórych leków [29].

Objawy hipoglikemii reaktywnej mogą być również wynikiem zaburzeń natury psychologicznej [30]. Podczas pięciogodzinnego testu OGTT u pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej przeprowadzono test MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), który jest jednym z najczęściej stosowanych psychologicznych testów osobowości. Stwierdzono, że u osób z objawami hipoglikemii reaktywnej, zaburzenia adrenergiczne i charakterystyczne zaburzenia osobowości występują z podobną częstotliwością [31]. W jednym z badań wykazano, że pacjenci z objawami hipoglikemii reaktywnej, pomimo prawidłowej tolerancji glukozy, wykazują zwiększoną wrażliwość β -adrenergiczną i zwiększony stres emocjonalny. Z kolei analiza kwestionariusza Symptom Checklist (SCL-90R), który stosowany jest do pomiarów objawów

psychopatologicznych, wykazała, że grupa badana z objawami hipoglikemii reaktywnej miała znacznie wyższy poziom lęku, somatyzacji, depresji i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych niż grupa kontrolna [32].

CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU HIPOGLIKEMII REAKTYWNEJ

Pacjenci z objawami hipoglikemii reaktywnej, najczęściej są osobami młodymi (w wieku 20–40 lat), z prawidłową masą ciała lub nadwagą. W wywiadach często podają znaczącą redukcję masy ciała w przeszłości [33] osiągniętą na dietach niskoenergetycznych lub niskowęglowodanowych. Obserwuje się u nich współwystępowanie czynników, takich jak: chroniczny stres, przepracowanie oraz komponenty natury psychologicznej (nadmierna emocjonalność, zaburzenia osobowości i stany lękowe) [21]. Analizując model żywienia pacjentów zgłaszających objawy niedocukrzenia, można zaobserwować brak regularności w spożywaniu posiłków (przerwy powyżej 5–6 godzin), pomijanie śniadań i spożywanie zbyt dużych objętościowo porcji w porze wieczornej. Posiłki charakteryzują się nieprawidłową kompozycją, przede wszystkim zbyt dużym udziałem węglowodanów łatwo przyswajalnych.

Symptomy niedocukrzenia mogą również występować po spożyciu alkoholu i słodkich napojów oraz przekąsek bogatych w węglowodany. Mogą je indukować także: podwyższona aktywność układu sympatycznego, nieprawidłowa wartość ciśnienia tętniczego oraz indywidualna wrażliwość organizmu na obniżenie glikemii i następującej kontregulacji w wydzielaniu glukagonu i insuliny [24].

DIAGNOSTYKA

Niezbędnym elementem diagnostyki hipoglikemii powinien być wywiad chorobowy i żywieniowy obejmujące stosowaną farmakoterapię oraz styl życia, w tym model żywienia oraz stosowanie używek. Należy także zebrać informacje o częstości, stopniu nasilenia dolegliwości i czasu występowania objawów po posiłku [10].

Jak już wspomniano, kryteria diagnostyczne hipoglikemii reaktywnej nie są w pełni ustalone jednak do jej rozpoznania konieczne jest spełnienie wszystkich elementów tzw. triady Whipple'a na którą składają się: wystąpienie objawów typowych dla hipoglikemii, potwierdzenie niskiego stężenia glukozy we krwi oraz ustąpienie objawów po spożyciu węglowodanów [1]. Diagnostyka hipoglikemii reaktywnej budzi duże kontrowersje, brak jest bowiem obiektywnych testów laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie. Często wykorzystywany jest dwu- lub pięciogodzinny test obciążenia 75 g glukozy z oceną glikemii i insulinemii. Test ten daje jednak wielokrotnie fałszywe wyniki ze względu na osobniczą zmienność odczuwania objawów przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi [34]. Objawy hipoglikemii mogą występować przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi, jak również mogą być w pełni nieodczuwalne, mimo niskiej wartości glikemii [26]. Należy podkreślić, że obecność jedynie objawów niedocukrzenia bez potwierdzenia

spadku glikemii w badaniach biochemicznych, jak również niskie stężenie glukozy bez współistniejących symptomów nie upoważniają do postawienia diagnozy.

Glukoza dostarczona w niefizjologicznie dużej ilości ulega szybkiemu procesowi wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Prowadzi to do aktywacji mechanizmów kontregulujących mających na celu szybką normalizację glikemii. Zbyt szybkie obniżenie wartości glikemii może prowadzić do objawów hipoglikemii, które nie zawsze będą miały swoje potwierdzenie w wynikach laboratoryjnych. Hipoteza ta znajduje swoje potwierdzenie w licznych badaniach [35]. Lev Ran i Anderson [36] przeprowadzili dwugodzinny OGTT u 650 pacjentów, u których nie występowały objawy niedocukrzenia zarówno w warunkach domowych, jak i podczas wykonywania badania. W tej grupie pacjentów u 10% stężenie glukozy w surowicy krwi obniżyło się do 47 mg/dl (2,6 mmol/l) lub mniej, a u 2,5% badanych zanotowano wartość glikemii ≤ 39 mg/dl (2,15 mmol/l). Fariss [37] na podstawie dwugodzinnego OGTT stwierdził spadek glikemii poniżej 49 mg/dl (2,7 mmol/l) u 7,4% badanych. Z kolei Hofeldt [5], zanotował wartości glikemii poniżej 50 mg/dl (2,8 mmol/l) u 48% pacjentów; wartości niższe niż 35 mg/dl (1,9 mmol/l) były obserwowane sporadycznie. OGTT może być jednak przydatny jako uzupełnienie diagnostyki. Umożliwia ocenę ewentualnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, w tym określenia stopnia nietolerancji glukozy bądź występowania hipoinsulinizmu.

Bardziej fizjologiczne niż OGTT wydaje się zastosowanie posiłku testowego. Posiłek testowy powinien w swoim składzie zawierać około 60% węglowodanów, 20% białka i 30% tłuszczów, odzwierciedlając tym samym typową kompozycję dań. Glukoza dostarczana z posiłkiem zawierającym białko i tłuszcze nie indukuje tak dużego przyrostu insuliny jak po podaniu 75 g glukozy [38]. Porównanie zmian stężenia glukozy u pacjentów, u których zastosowano test OGTT i posiłek testowy stwierdzono, że spadki glikemii, są większe po wykonaniu OGTT – poniżej 50 mg/dl (2,8 mmol/l) niż po spożyciu posiłku testowego [39] [39]. Jednak zarówno w tym badaniu, jak i dwóch kolejnych obserwowano występowanie objawów hipoglikemii niezależnie od wartości stężenia glukozy w surowicy krwi [40]. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że zarówno test OGTT, jak i zastosowanie posiłku testowego nie jest wystarczająco dokładnym narzędziem diagnostycznym [41].

Rozpoznanie hipoglikemii reaktywnej wymaga również wykluczenia wpływu leków oraz innych stanów chorobowych mogących stanowić przyczynę występowania objawów hipoglikemii [42]. W diagnostyce różnicowej hipoglikemii zawsze należy uwzględnić możliwość występowania guza neuroendokrynnego wydzielającego insulinę – insulinoma. Jeśli wyniki badań biochemicznych nie są jednoznaczne lub pacjent, mimo stosowania się do zaleceń żywieniowych, ma nawracające spadki stężenia glukozy we krwi, należy rozważyć przeprowadzenie 72-godzinnego testu głodowego [43]. Nie ma wskazań do przeprowadzania tego testu u osób, u których objawy niedocukrzenia występują wyłącznie po posiłku i bez

udokumentowanej hipoglikemii w badaniach laboratoryjnych. Schorzenia, takie jak: nadczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy czy też alkoholizm mogą powodować hipoglikemię na czczo, jak również po posiłkach [9] zatem w toku diagnostyki należy przeprowadzić badania, które pozwolą na ich wykluczenie. W diagnostyce różnicowej należy również uwzględnić zaburzenia psychiczne, które mogą dawać podobne objawy [30, 32]. Przykładem mogą być zaburzenia lękowe (GAD – *Generalized anxiety disorder*), w przebiegu których pacjenci doświadczają niespecyficznych objawów, takich jak kołatanie serca, napięcie mięśni, ucisk w klatce piersiowej, drażliwość, trudności z koncentracją [44].

LECZENIE I POSTĘPOWANIE DIETETYCZNE

Wydaje się, że to prawidłowe nawyki żywieniowe stanowią kluczową rolę w zapobieganiu incydentom niedocukrzenia, jak również w niwelowaniu samych objawów. Aktualnie nie ma dokładnych wytycznych dotyczących modelu żywienia, który mógłby być złotym standardem w leczeniu hipoglikemii reaktywnej. Wydaje się, że zalecenia żywieniowe dla osób z objawami hipoglikemii reaktywnej powinny pokrywać się z modelem dietoterapii dla pacjentów z chorobami metabolicznymi, w tym zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [45]. Zastosowanie diety o niskim indeksie i ładunku glikemicznym może korzystnie wpłynąć zarówno na stężenie glukozy jak i insuliny w okresie po posiłkowym [4, 46]. Szybkość wchłaniania węglowodanów po posiłku ma znaczący wpływ na poposiłkową odpowiedź hormonalną i metaboliczną. Posiłki o wysokim indeksie i ładunku glikemicznym wpływają na szybki wzrost stężenia glukozy i insuliny we krwi, a to w konsekwencji może prowadzić do występowania objawów hipoglikemii reaktywnej [3]. Po posiłku z niskim ładunkiem glikemicznym nie obserwuje się zaburzeń w wydzielaniu insuliny, co uwarunkowane jest powolnym procesem wchłaniania składników odżywczych. Posiłki powinny być zbilansowane, zawierać produkty dostarczające węglowodany złożone [47], bogate w błonnik [48], dobrej jakości białko oraz zdrowe tłuszcze [49]. Skład ten wpływa korzystnie na tempo opróżniania żołądka i prawidłowy pasaż treści pokarmowej w jelitach, dzięki czemu proces uwalniania glukozy do krwioobiegu i sekrecja insuliny przebiegają prawidłowo. Dodatkowo, białko jest źródłem aminokwasów, w tym tych których organizm nie może sam syntezować (egzogennych). Aminokwasy są budulcem dla neuroprzekaźników. Synteza serotoniny wymaga tryptofanu, a dopaminy tyrozyny. Brak tyrozyny i tryptofanu prowadzi do niedoborów odpowiednich neuroprzekaźników i jest związany z zaburzeniami neurovegetatywnymi [50]. Ponadto, odpowiednia podaż białka zapewnia dłuższe uczucie sytości po posiłku, co korzystnie wpływa na proces redukcji i utrzymania prawidłowej masy ciała [51].

U większości pacjentów niezbędna jest edukacja żywieniowa i zmiany dotyczące częstotliwości spożywania posiłków oraz ich składu jakościowego i ilościowego. Posiłki powinny być spożywane regularnie, w odstępach około 3-godzinnych.

Większość pacjentów oprócz głównych posiłków powinna spożywać dodatkowo 2–3 zdrowe przekąski. Kolejnym aspektem, na który warto zwrócić uwagę w rozmowie z pacjentem jest wielkość spożywanych porcji. Zbyt duża objętość posiłku, szczególnie bogatego w węglowodany, może powodować zbyt szybką resorpcję glukozy w przewodzie pokarmowym. Należy wyeliminować spożycie soków, napojów, nektarów, które są źródłem cukrów łatwo przyswajalnych. Nadmierna podaż alkoholu i wyrobów tytoniowych również powinna zostać ograniczona.

U pacjentów, którzy niechętnie wdrażają zmiany żywieniowe lub nie dostrzegają zmian samopoczucia, pomimo modyfikacji stylu życia, można rozważyć stosowanie farmakoterapii. Sugerowanym lekiem jest akarboza, która powoduje zmniejszone wchłaniania węglowodanów w przewodzie pokarmowym poprzez hamowanie α -glukozydazy w jelicie cienkim. Akarbozę należy przyjmować przed głównymi posiłkami lub tylko przed tymi potrawami, które najczęściej powodują objawy niedocukrzenia [52]. Innym proponowanym lekiem jest metformina, powszechnie stosowana u pacjentów z insulinoopornością i hiperinsulinemią [53] często współtowarzyszącymi hipoglikemii reaktywnej. Mechanizm działania tego leku polega między innymi na zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę, zmniejszeniu wytwarzania glukozy w wątrobie oraz zmniejszaniu wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego [54–55].

Wdrożenie modyfikacji stylu życia wydaje się kluczowym elementem który ma na celu ograniczenie incydentów hipoglikemii reaktywnej. Zmiany te mają przede wszystkim wpłynąć na zmniejszenie sekrecji insuliny po posiłkach, ale także umożliwić odpowiednią kontrolę masy ciała i poprawę isulinowrażliwości tkanek [56].

PODSUMOWANIE

Nieprawidłowy styl życia, w tym źle zbilansowana dieta, w głównej mierze przyczynia się do wzrostu liczebności pacjentów z insulinoopornością, hiperinsulinizmem i hipoglikemii reaktywną. Hipoglikemia reaktywna, przez mnogość i nieswoistość objawów, a także trudność w uchwyceniu faktycznych spadków glikemii, wymaga zastosowania narzędzi diagnostycznych, które umożliwią ocenę ich występowania w warunkach życia codziennego. Bardzo ważnym elementem w postępowaniu z chorym jest zebranie prawidłowo skonstruowanego wywiadu chorobowo-żywieniowego. Na podstawie zgłaszanych objawów, a także dzięki analizie stylu życia pacjenta i modelu jego żywienia można często zidentyfikować przyczyny występowania objawów niedocukrzenia. Edukacja żywieniowa umożliwiająca wdrożenie dietoterapii może przyczynić się do ograniczenia bądź pełnego wyeliminowania symptomów poposiłkowych i poprawić jakości życia pacjenta. Ze względu na wpływ komponenty emocjonalnej na częstotliwość występowania objawów adrenergicznych należy rozważyć również konsultację psychologiczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine*. 2016;53(1):47-57.

2. Wilson V. Non-diabetic hypoglycaemia: causes and pathophysiology. *Nurs Stand*. 2011;25(46):35-9.
3. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(9):795-815.
4. Hirose S, Iwahashi Y, Seo A et al. Concurrent Therapy with a Low-carbohydrate Diet and Miglitol Remarkably Improved the Postprandial Blood Glucose and Insulin Levels in a Patient with Reactive Hypoglycemia due to Late Dumping Syndrome. *Intern Med*. 2016;55(9):1137-1142.
5. Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18(1):185-201.
6. Leonetti F, Morviducci L, Giacari A et al. Idiopathic reactive hypoglycemia: a role for glucagon? *J Endocrinol Invest*. 1992;15(4):273-278.
7. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract*. 2014;20(4):331-340.
8. Cryer PE, Binder C, Bolli GB et al. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1989;38(9):1193-1199.
9. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-728.
10. Mongraw-Chaffin M, Beavers DP, McClain DA. Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019;18:100202.
11. Chua MT, Balasekaran G, Ihsan M et al. Effects of Pre-Exercise High and Low Glycaemic Meal on Intermittent Sprint and Endurance Exercise Performance. *Sports (Basel)*. 2019;7(8).
12. Manocha D, Shah R, Vaidya GN et al. Refractory hypoglycaemia in patient with gastric outlet obstruction. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
13. Middleton SJ, Balan K. Idiopathic accelerated gastric emptying presenting in adults with post-prandial diarrhea and reactive hypoglycemia: a case series. *J Med Case Rep*. 2012;6:132.
14. Luyckx AS, Lefebvre PJ, Plasma insulin in reactive hypoglycemia. *Diabetes*. 1971;20(6):435-442.
15. Laurenus A, Hedberg S, Olbers T. Possible relation between partial small bowel obstruction and severe postprandial reactive hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):1024-1028.
16. 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):2136-2146.
17. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21.
18. Mayans L. Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent*. 2015;435:11-6.
19. Palardy J. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med*. 1989;321(21):1421-1425.
20. Açıbay O, Celik AF, Kadioğlu P et al. Helicobacter pylori-induced gastritis may contribute to occurrence of postprandial symptomatic hypoglycemia. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(9):1837-1842.
21. Snorgaard O, Binder C. Monitoring of blood glucose concentration in subjects with hypoglycaemic symptoms during everyday life. *BMJ*. 1990;300(6716):16-8.
22. Andersen A, Lund A, Knop FK et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390-403.
23. Miki T et al. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci*. 2001;4(5):507-12.

24. Bednářová A, Kodrík D, Krishnan N. Unique roles of glucagon and glucagon-like peptides: Parallels in understanding the functions of adipokinetic hormones in stress responses in insects. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2013;164(1):91-100.
25. Meier JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5(4):402-10.
26. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet.* 1987;2(8571):1300-1304.
27. Tamburrano G. Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(4):885-890.
28. Prié D. Familial renal glycosuria and modifications of glucose renal excretion. *Diabetes Metab.* 2014;40(6 Suppl 1):S12-6.
29. Cersosimo E, Miles JM. Hormonal, Metabolic and Hemodynamic Adaptations to Glycosuria in Type 2 Diabetes Patients Treated with Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(4):314-327.
30. Barry JA, Bouloux P, Hardiman PJ. The impact of eating behavior on psychological symptoms typical of reactive hypoglycemia. A pilot study comparing women with polycystic ovary syndrome to controls. *Appetite.* 2011;57(1):73-76.
31. Leichter SB. Alimentary hypoglycemia: a new appraisal. *Am J Clin Nutr.* 1979;32(10):2104-2114.
32. Berlin I et al. Suspected postprandial hypoglycemia is associated with beta-adrenergic hypersensitivity and emotional distress. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1428-1433.
33. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes.* 1999;48(4):839-847.
34. Delibas IB, Tanriverdi S, Cakmak B, Does reactive hypoglycemia during the 100 g oral glucose tolerance test adversely affect perinatal outcomes? *Ginekol Pol.* 2018;89(1):25-29.
35. Pupo A. Reactive hypoglycemia: a clinical rarity. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1987;33(3-4):71-73.
36. Anderson JW, Herman RH. Treatment of reactive hypoglycemia with sulfonylureas. *Am J Med Sci.* 1971;261(1):16-23.
37. Fariss BL. Prevalence of post-glucose-load glycosuria and hypoglycemia in a group of healthy young men. *Diabetes.* 1974;23(3):189-191.
38. Meier JJ, Baller B, Menge BA et al. Excess glycaemic excursions after an oral glucose tolerance test compared with a mixed meal challenge and self-measured home glucose profiles: is the OGTT a valid predictor of postprandial hyperglycaemia and vice versa? *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(3):213-222.
39. Hogan MJ, Service FJ, Sharbrough FW et al. Oral glucose tolerance test compared with a mixed meal in the diagnosis of reactive hypoglycemia. A caveat on stimulation. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(8):491-496.
40. Chastang N, Hartemann-Heurtier A, Sachon C et al. Comparison of two diagnostic tests for gestational diabetes in predicting macrosomia. *Diabetes Metab.* 2003;29(2 Pt 1):139-44.
41. Traub ML, Jain A, Maslow BS et al. The "muffin test"--an alternative to the oral glucose tolerance test for detecting impaired glucose tolerance. *Menopause.* 2012;19(1):62-66.
42. Davi MV, Pia A, Guarnotta V et al. The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(1):9-20.
43. Soh AW, Kek PC. Insulinoma in a patient with normal results from prolonged fast and glucagon-induced hypoglycemia. *Endocr Pract.* 2010;16(5):838-841.
44. LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):326-333.
45. An J, Yoon SR1, Lee JH et al. Importance of Adherence to Personalized Diet Intervention in Obesity Related Metabolic Improvement in Overweight and Obese Korean Adults. *Clin Nutr Res.* 2019;8(3):171-183.
46. Zafar MI, Mills KE, Zheng J et al. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(4):891-902.
47. Gaesser GA. Carbohydrate quantity and quality in relation to body mass index. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(10):1768-1780.
48. Weickert MO, Mohlig M, Koebnick C et al. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia.* 2005;48(11):2343-2353.
49. Myette-Côté É, Durrer C1, Neudorf H et al. The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018; 315(6):1210-1219.
50. Rao TS, Asha MR, Ramesh BN et al. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(2):77-82.
51. Astrup A, Geiker NR. Efficacy of higher protein diets for long-term weight control. How to assess quality of randomized controlled trials? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(3):220-223.
52. Lee A. Preventive treatment with acarbose in diabetic reactive hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(5):377-8.
53. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071-1094.
54. Hidayat K, Du X, Wu MJ, Shi BM. The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev.* 2019;20(10):1494-1503.
55. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2006;49(3):434-441.
56. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR et al. A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1359-68.

ORCID i wkład pracy autorów:

Marianna Hall – 0000-0003-4127-7332 ^{A,B,D}

Magdalena Walicka – 0000-0001-8072-5279 ^{A,D,E}

Iwona Traczyk – 0000-0001-7413-1212 ^{A,B,D,E,F}

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Marianna Hall

ul. Rodziewiczówny 1 m. 530, 04-187, Warszawa, Polska

tel.: 506075494

e-mail: mhall@wum.edu.pl

Nadesłano: 13.01.2020

Zaakceptowano: 07.02.2020