

mgr Marianna Hall

**Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami  
sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji  
żywnościowej na występowanie symptomów  
neurovegetatywnych  
i neuroglikopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy.**

Metabolic disturbances in patients with symptoms consistent with  
reactive hypoglycemia. Effect of a dietary interventions on the  
occurrence of the neurovegetative and neuroglycopenic symptoms  
in nondiabetic individuals.

Rozprawa doktorska na stopień doktora  
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki o zdrowiu  
przedkładana Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: dr hab. inż. Iwona Traczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Walicka

Warszawa, 2022 rok

**Słowa kluczowe:** interwencja żywieniowa, hipoglikemia reaktywna, zaburzenia metaboliczne

**Keywords:** dietary intervention, reactive hypoglycemia, metabolic disturbances

## **Podziękowania**

*Serdecznie dziękuję wszystkim, którzy przyczynili się do powstania niniejszej pracy doktorskiej, w szczególności:*

### **Promotorowi,**

*Pani dr hab. inż. Iwonie Traczyk,*

*za zaufanie, motywację i wszelką pomoc, jakiej mi udzieliła podczas dotychczasowej współpracy.*

### **Promotorowi pomocniczemu,**

*Pani dr n. med. Magdalenie Walickiej,*

*za ukazanie pasjonującego świata diabetologii i endokrynologii, który stał się obszarem moich zainteresowań naukowych oraz za nieocenioną opiekę merytoryczną nad niniejszą pracą.*

*Osobiste podziękowania pragnę złożyć:*

### **Asi,**

*za wsparcie na każdym etapie pisania pracy oraz motywację do podejmowania dalszych, nowych wyzwań życiowych.*

### **Konradowi,**

*za cierpliwość, wiarę w moje możliwości i niezastąpioną pomoc w łączeniu kariery zawodowej, naukowej i sportowej.*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Hall M., Walicka M, Traczyk I. Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym, Wiad. Lek. 2020;73(2):384-389

*Punktacja MNiSW: 20 pkt.*

2. Hall M., Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, J Pers Med 2021 Apr 7;11(4):276-289.

*Punktacja MNiSW: 70 pkt.*

*Punktacja Impact Factor: 4.945*

3. Hall M., Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study, Nutrients 2022, 14(3), 497-516

*Punktacja MNiSW: 140 pkt.*

*Punktacja Impact Factor: 5.719*

**ŁĄCZNIE:**

*Punktacja MNiSW: 230 pkt.*

*Punktacja Impact Factor: 10.664*

## Spis treści

|   |    |
|---|----|
| Wykaz zastosowanych skrótów .....   | 6  |
| Streszczenie w języku polskim .....   | 7  |
| Streszczenie w języku angielskim .....  | 12 |
| 1. Wstęp .....  | 19 |
| 1.1. Regulacja stężenia glukozy w okresie głodzenia i poposiłkowym.....   | 19 |
| 1.2. Hipoglikemia.....  | 21 |
| 1.3. Hipoglikemia reaktywna.....  | 22 |
| 1.4. Diagnostyka hipoglikemii reaktywnej .....  | 24 |
| 1.5. Leczenie pacjentów z objawami hipoglikemii poposiłkowej .....  | 25 |
| 1.6. Znaczenie wyników prezentowanych w publikacjach stanowiących<br>podstawę rozprawy doktorskiej .....  | 27 |
| 2. Założenia i cel pracy .....  | 28 |
| 3. Materiał i metody .....  | 29 |
| 4. Wnioski .....  | 36 |
| 5. Kopie opublikowanych prac .....  | 38 |
| 5.1. Hall M, Walicka M, Traczyk I. Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI<br>wieku w ujęciu interdyscyplinarnym, Wiad. Lek. 2020;73(2):384-389 .....   | 38 |
| 5.2. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Metabolic Parameters in<br>Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, J Pers Med 2021 Apr<br>7;11(4):276-289 .....  | 44 |
| 5.3. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of<br>Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with<br>Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study,<br>Nutrients 2022, 14(3), 497-516..... | 57 |
| 6. Lista załączników.....   | 76 |
| 6.1. Wzór kwestionariuszy użytych w badaniu .....   | 76 |
| 6.1.1. Ocena częstotliwości spożycia żywności i regularności posiłków .....   | 76 |
| 6.1.2. Ocena stosowanych diet przez pacjenta.....   | 81 |
| 6.1.3. Ocena występowania objawów neurowegetatywnych<br>i neuroglikopenicznych.....   | 82 |
| 6.2. Oświadczenia współautorów publikacji .....   | 83 |
| 7. Bibliografia .....   | 91 |

### Wykaz zastosowanych skrótów:

BMI - *ang. Body Mass Index* - wskaźnik masy ciała

CSK MSWiA – Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji

HDL – *ang. High Density Lipoprotein* - lipoproteina o wysokiej gęstości

HOMA-IR – *ang. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – Wskaźnik insulinooporności

IR – *ang. Insulin resistance* - insulinooporność

LADA - *ang. Latent Autoimmune Diabetes in Adults* – - cukrzyca typu LADA

LDL – *ang. Low Density Lipoprotein* - lipoproteina o niskiej gęstości

MMTT – *ang. Mixed Meal Tolerance Test* - test z wykorzystaniem posiłku testowego

MODY - *ang. Maturity Onset Diabetes of the Young* - cukrzyca typu MODY

OGTT – *ang. Oral Glucose Tolerance Test* - doustny test obciążenia glukozą

RH – *ang. Reactive hypoglycemia* - hipoglikemia reaktywna

TC – *ang. Total Cholesterol* - cholesterol całkowity

TG – *ang. Triglycerides* – trójglicerydy

T1D – *ang. Type 1 Diabetes* - cukrzyca typu 1

T2D - *ang. Type 2 Diabetes* - cukrzyca typu 2

## **Streszczenie w języku polskim**

### **Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną**

#### **Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurowegetatywnych i neuroglikopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy**

**Wstęp:** Hipoglikemia reaktywna (RH) to zespół objawów adrenergicznych i neuroglikopenicznych będących następstwem spadku stężenia glukozy we krwi w okresie poposiłkowym u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy (symptomy te nie występują na czczo i w okresie nocnym). Częstotliwość jak i stopień nasilenia objawów hipoglikemii w tej jednostce chorobowej nie mają powtarzalnego wzorca, jak również u części pacjentów nie obserwuje się spadku stężenia glukozy we krwi poniżej progu fizjologicznego. Etiologia hipoglikemii reaktywnej nie jest w pełni poznana przez co nie można jednoznacznie określić, czy jest ona efektem nadmiernej sekrecji insuliny, skutkiem nieprawidłowego żywienia, czy też należy klasyfikować ją jako zaburzenie psychosomatyczne. Nie opracowano również wytycznych żywieniowych dla tej grupy pacjentów. Opublikowano niewiele badań naukowych dotyczących RH. W dostępnym piśmiennictwie nie ma prac opisujących nawyki żywieniowe pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną oraz badań oceniających wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów w okresie poposiłkowym.

**Założenia i cel pracy:** ocena parametrów metabolicznych u pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej oraz ocena wpływu interwencji dietetycznej i jej długotrwałego oddziaływania na występowanie objawów RH.

**Material i metody:** Badania przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA) w Warszawie w latach 2019-2021. Łącznie badaniem objęto 75 osób, w tym 40 z grupy badanej i 35 z grupy kontrolnej. Grupę badaną stanowiły osoby bez cukrzycy z objawami sugerującymi RH, a kontrolną osoby bez objawów hipoglikemii i bez udokumentowanych zaburzeń metabolicznych.

Na wstępie w grupie badanej i kontrolnej wykonano badania biochemiczne uwzględnieniem następujących procedur:

- oznaczenie stężenia glukozy i insuliny na czczo wraz z wyliczeniem wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR),
- pięciogodzinny doustny test obciążenia 75g glukozy (OGTT) z codziennym pomiarem stężenia glukozy i insuliny,
- profil lipidowy obejmujący pomiar stężenia cholesterolu całkowitego (TC), lipoprotein o dużej gęstości (HDL), lipoprotein o małej gęstości (LDL), triglicerydów (TG) wraz z wyliczenie stosunku TG/HDL-C.

W grupie badanej przeprowadzono również ocenę występowania objawów hipoglikemii po posiłku testowym (MMTT), zawierającym 60% węglowodanów, 25% tłuszczów i 15% białka. Posiłek składał się z trzech kromek (75 g) pieczywa pszennego, jednej łyżki stołowej (10 g) masła, trzech łyżek stołowych (75 g) tłustego, białego sera, dwóch łyżek stołowych (50 g) dżemu. Po spożyciu posiłku pacjenci byli monitorowani przez okres pięciu godzin. W przypadku zgłoszenia objawów sugerujących hipoglikemię, pobrano próbkę krwi w celu oznaczenia glikemii.

Za kryterium rozpoznania hipoglikemii, przyjęto występowanie objawów hipoglikemii z towarzyszącym obniżeniem glikemii w osoczu krwi żyłnej poniżej 55 mg/dl. Za kryterium hiperinsulinemii w sposób arbitralny przyjęto około dziesięciokrotny przyrost stężenia insuliny podczas badania OGTT.

W drugiej części badania, pacjenci z objawami hipoglikemii poposiłkowej zostali objęci indywidualnym, sześciomiesięcznym nadzorem dietetycznym, który prowadziłam osobiście. U każdego pacjenta przanalizowano dotychczasowy schemat żywienia i występowanie objawów hipoglikemii. W okresie sześciu miesięcy każdy pacjent odbył dwa spotkania edukacyjne na temat diety o niskim indeksie glikemicznym (LGID) oraz diety śródziemnomorskiej (MD), a także dwie wizyty kontrolne. Każda z omawianych diet (LGID i MD) była stosowana przez pacjentów przez okres trzech miesięcy. Podczas wizyt kontrolnych oceniano przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz objawy występujące w okresie poposiłkowym.

Kolejną fazę badania stanowił dwunastomiesięczny okres bez nadzoru dietetycznego, który kończył się spotkaniem kontrolnym mającym na celu dokonanie oceny



aktualnych nawyków żywieniowych oraz występowania symptomów sugerujących hipoglikemię.

## Wyniki

1. Pacjenci z grupy badanej (n=40) i kontrolnej (n=35) byli w podobnym wieku ( $37,0 \pm 9,9$  vs.  $33,8 \pm 9,5$ ;  $p = 0,162$ ) i mieli porównywalny wskaźnik masy ciała ( $23,7 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,9 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,198$ ).
2. Na podstawie pięciogodzinnego OGTT, HR rozpoznano u dwunastu (30%) osób. Obniżenie glikemii <55 mg/dl obserwowano w pierwszych trzech godzinach badania, hipoglikemii nie stwierdzano w czwartej i piątej godzinie OGTT. Dziesięciu pacjentów (25%) z grupy badanej manifestowało objawy hipoglikemii bez istotnego spadku stężenia glukozy w surowicy krwi. U ośmiu (23%) pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono biochemiczną hipoglikemię, ale nie obserwowano objawów klinicznych hipoglikemii.
3. Nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej wartości HOMA-IR pomiędzy grupą badaną a kontrolną ( $1,7 \pm 0,8$  vs.  $2,1 \pm 1,4$ ,  $p = 0,081$ ). Wskaźnik HOMA-IR był istotnie statystycznie niższy u pacjentów, u których rozpoznano RH w porównaniu z tymi, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania RH ( $1,2 \pm 0,5$  vs.  $1,8 \pm 0,8$ ,  $p = 0,029$ ).
4. Hiperinsulinemię stwierdzono u szesnastu (40%) osób z grupy badanej i u jedenastu (31%) osób z grupy kontrolnej. Różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,440$ ). Częstość występowania hiperinsulinemii nie różniła się również między grupami chorych z potwierdzoną RH i bez potwierdzenia RH (50% vs 36%,  $p = 0,398$ ).
5. Podczas MMTT, siedemnastu (43%) pacjentów z grupy badanej zgłaszało objawy hipoglikemii, ale u żadnego z nich stężenie glukozy we krwi nie było niższe niż 55 mg/dl.
6. Wszyscy pacjenci z grupy badanej podawali we wstępnych wywiadach stosowanie różnych diet w celu redukcji objawów sugerujących hipoglikemię (bez nadzoru lekarza lub dietetyka), jednak u żadnego z pacjentów nie spowodowało to poprawy. Najczęściej stosowanymi dietami były: dieta Dukana (40%), dieta wegetariańska (35%) i dieta bezglutenowa (32%).
7. Wprowadzone zindywidualizowane poradnictwo dietetyczne istotnie poprawiło nawyki żywieniowe pacjentów w porównaniu z nawykami przed interwencją w zakresie wskaźnika zdrowej diety ( $p < 0,001$ ) i wskaźnika niezdrowej diety

( $p < 0,001$ ). Pacjenci znacznie częściej wybierali produkty pełnoziarniste, warzywa, produkty będące źródłem wartościowego białka (chude mięso, nabiał oraz rośliny strączkowe), a także produkty będące źródłem zalecanych tłuszczów (orzechy, nasiona, ryby, oleje roślinne) w porównaniu do okresu przed interwencją.

8. Zastosowanie interwencji dietetycznej korzystnie wpłynęło na redukcję nasilenia objawów hipoglikemii reaktywnej. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia ośmiu z dziesięciu analizowanych objawów hipoglikemii. Najbardziej istotna zmiana dotyczyła występowania objawów takich jak uczucie głodu, zaburzenia koncentracji, drżenie rąk i uczucie zmęczenia. Zmiany te były porównywalne zarówno po zastosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym, jak również diety śródziemnomorskiej. Redukcja objawów hipoglikemii utrzymywała się po upływie dwunastu miesięcy.

### **Wnioski:**

1. Hiperinsulinemia i insulinooporność nie korelowały ze spadkiem stężenia glukozy w okresie poposiłkowym i występowaniem objawów hipoglikemii.
2. Występowanie objawów hipoglikemii nie zawsze było efektem spadku glikemii poniżej 55 mg/dl, zatem objawy hipoglikemii u tych chorych mogą wynikać z tempa zmian stężenia glukozy w surowicy lub być efektem zupełnie innych przyczyn.
3. Biorąc pod uwagę częstsze występowanie objawów hipoglikemii oraz niższe wartości stężenia glukozy w surowicy krwi w pięciogodzinnym OGTT (gdzie glukoza pochodziła z płynu) w porównaniu do badania z posiłkiem testowym (gdzie glukoza pochodziła z pokarmu stałego) wydaje się, że źródło glukozy może mieć potencjalny wpływ na fluktuację glikemii w okresie poposiłkowym i występowanie objawów hipoglikemii.
4. Modyfikacja nawyków żywieniowych prowadzona pod kontrolą dietetyka powoduje zmniejszenie nasilenia objawów hipoglikemii w okresie poposiłkowym.
5. Dieta o niskim indeksie glikemicznym oraz dieta śródziemnomorska są równie skuteczne w redukcji objawów hipoglikemii co przemawia, za tym, że interwencja dietetyczna u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym powinna bazować na zdrowych, niskoprzetworzonych produktach.
6. Długofalowa opieka dietetyczna, ukierunkowana na edukację dotyczącą prawidłowego, zdrowego schematu żywieniowego powinna stanowić kluczowy

element terapeutyczny u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym, bez towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

## **Streszczenie w języku angielskim**

### **Metabolic disturbances in patients with symptoms consistent with reactive hypoglycemia.**

### **Effect of a dietary interventions on the occurrence of the neurovegetative and neuroglycopenic symptoms in nondiabetic individuals.**

**Introduction:** Reactive hypoglycemia (RH) refers to neurovegetative and neuroglycopenic symptoms and low blood glucose level that occurs in non-diabetic patients in the postprandial period (no symptoms in fasting and nocturnal period). It is not uncommon that the patients who present with symptoms attributed to hypoglycemia have no glucose decline. Their symptoms may occur in the postprandial period, but the frequency of those warning signs does not have a fully interpretable pattern. It remains unclear whether reactive hypoglycemia is a disorder caused by improper insulin secretion, result of eating habits that are not nutritionally balanced or whether it is a psychosomatic disorder. Pathomechanism of hypoglycemia in non-diabetic subjects has not been widely studied, hence it is not yet fully understood. Due to this fact, there are no specific biochemical guidelines for the diagnosis. There are currently no studies that analyze eating habits of individuals without metabolic disturbance and who manifest symptoms attributed to hypoglycemia in the postprandial period. Moreover, there is no research data available that provide a realistic reflection of the effect of dietary interventions and evaluation of patient adherence from the long-term perspective.

**Aim of the study:** to investigate metabolic parameters in patients admitted to the hospital with suspected RH and to evaluate the impact of the dietary interventions, and their sustained outcome, on the severity of hypoglycemic-like symptoms occurring in non-diabetic patients.

**Materials and Methods:** The study was performed in the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration (MSWiA) in Warsaw between 2019 and 2022. Study group included subjects who reported symptoms attributed to hypoglycemia. Control group consisted of asymptomatic individuals without any diagnosed metabolic disorders who were hospitalized for reasons unrelated to metabolic

disorders and/or RH. After obtaining written informed consent, all subjects underwent biochemical examinations:

- fasting glucose and insulin with Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) evaluation
- five-hour oral glucose tolerance test with 75g of glucose (OGTT). The blood samples were drawn to evaluate glucose and insulin at the baseline (before glucose intake) and every sixty minutes for a period of five hours after ingestion of glucose.
- profile included total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) measurements. TG/HDL-C ratio

Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) was performed only for the patients from study group. Patients consumed a non-liquid meal containing 60% of carbohydrate, 25% of fat and 15% of protein prepared by the dietician. The meal included three slices (75 g) of white bread, one tablespoon (10 g) of butter, three tablespoons (75 g) of semi-fat white cheese and two tablespoons (50 g) of jam. After the ingestion, patients were observed during a period of five hours and in case of occurrence of any symptoms suggesting hypoglycemia the blood sample was taken.

RH was confirmed if the patient manifested hypoglycemic symptoms and had glucose level  $\leq 55$  mg/dL during OGTT.

Hyperinsulinemia was defined as an approximately tenfold increase of insulin level during five-hour OGTT.

The dietary interventions included two healthy diet models—Low Glycemic Index Diet (LGID) and Mediterranean diet (MD). Each subject was introduced to a particular diet via one-on-one education performed by a registered dietitian. Each patient was advised about recommended and unrecommended meal choices based on the food pyramid, charts, and detailed guidelines. Every diet had to be implemented for three months with one follow up consultation in the middle.

The final follow-up appointment took place twelve months later and that is when each patient underwent a detailed assessment of their current dietary habits and evaluation of the frequency of symptoms consistent with hypoglycemia.

## Results

1. There was no significant difference in age ( $37.0 \pm 9.9$  vs.  $33.8 \pm 9.5$ ;  $p = 0.162$ ) and BMI ( $23.7 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24.9 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.198$ ) between patients in study group ( $n = 40$ ) and control group ( $n=35$ )
2. Based on the OGTT result, hypoglycemia has been found in twelve (30%) subjects from study groups. Those patients had glucose level lower than 55 mg/dl in first three hours of OGTT. Ten (25%) patients had hypoglycemic symptoms but without glucose decline during the test. Eight (23%) subjects from had biochemical hypoglycemia but without clinical manifestation.
3. There was no significant difference in HOMA-IR compared study group and control group ( $1.7 \pm 0.8$  vs.  $2.1 \pm 1.4$ ). HOMA-IR was statistically significantly lower in patients with RH diagnosis compared to those who did not meet HR diagnosis ( $1.2 \pm 0.5$  vs  $1.8 \pm 0.8$ ,  $p = 0.029$ ).
4. Hyperinsulinemia has been found in sixteen (40%) subjects from study group and eleven (31%) subjects in control group. There was no significant difference ( $p = 0.440$ ) in hyperinsulinemia occurrence in study group and control group, as well as in patients with confirmed RH and those who did not meet the diagnostic criteria of RH (50% vs 36%,  $p = 0.398$ )
5. During MMTT, seventeen (42%) subjects from study group had manifested symptoms attributed to hypoglycemia, but non of them had glucose level below 55 mg/dl.
6. The majority of participants reported undertaking various dietary modifications in order to reduce hypoglycemic-like symptoms (without professional medical support). The Dukan diet (40%), vegetarian diet (35%), and gluten-free diet (32%) were the most frequently selected dietary patterns to reduce postprandial hypoglycemic-like symptoms.
7. The individualized dietary counselling significantly improved the patients' eating habits in comparison to those present prior to intervention in terms of healthy diet index ( $p < 0.001$ ) and unhealthy diet index ( $p < 0.001$ ). The patients chose whole grains, vegetables, products providing a source of valuable protein (lean meat, dairy, and legumes), and products representing a healthy source of fats (nuts, seeds, fish, and vegetable oils) more frequently compared to the pre-intervention period.

8. There was a statistically significant reduction in the severity in eight out of the ten analyzed hypoglycemic-like symptoms after the dietary interventions. The most notable change was observed in the following symptoms: hunger, impaired concentration, hand tremor, and fatigue. The outcomes were comparable for both recommended diets, the LGID and the MD. The reduction in hypoglycemic-like symptoms continued after the twelve-month period.

### **Conclusions:**

1. Hyperinsulinemia and insulin resistance were not responsible for symptoms suggesting hypoglycemia and for glycaemic declines.
2. Hypoglycemic-like symptoms are not always associated with low glycaemia (<55 mg/dl).
3. The occurrence of hypoglycemic symptoms along with lower glucose values were observed more frequently during the five-hour OGTT where glucose was obtained from liquid than during the MMTT where glucose was provided from solid food. The source of glucose may influence postprandial glycaemic fluctuations and the onset of symptoms suggesting hypoglycemia.
4. Healthy modification in the dietary habits under dietary supervision reduced the severity of postprandial hypoglycemic-like symptoms.
5. Adherence to LGID and MD had significant impact in terms of symptoms reduction, which supports their effectiveness. Therefore, dietary intervention should focus on appropriate nutritional management.
6. Long-term dietary intervention focused on appropriate nutritional management should be a beneficial step towards comprehensive treatment of non-diabetic patients who present with hypoglycemic-like symptoms in the postprandial period.

## Cykl publikacji stanowiących pracę doktorską

### Publikacja 1

Hall M, Walicka M, Traczyk I., Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym, *Wiad Lek.* 2020;73(2):384-389 DOI: 10.36740/WLek202002134

Powyższy artykuł poglądowy w sposób szczegółowy przybliży zagadnienie hipoglikemii reaktywnej. Stanowi przegląd literatury dotyczącej etiologii, patogenezy, czynników ryzyka rozwoju schorzenia, diagnostyki oraz leczenia i postępowania dietetycznego.

Patomechanizm objawów hipoglikemii poposiłkowej u osób bez cukrzycy nie jest w pełni poznany. Z tego powodu nie ma szczegółowych wytycznych dotyczących procedur jakie należy wykonać w celu diagnostyki hipoglikemii reaktywnej. Dodatkowo, nie opracowano zaleceń terapeutycznych, w tym rekomendacji dotyczących interwencji dietetycznej, mających na celu ograniczenie natężenia objawów hipoglikemii w tej grupie pacjentów.

### Publikacja 2

Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I., Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, *J Pers Med* 2021 Apr 7;11(4): 276-289.doi: 10.3390/jpm11040276.

Celem powyższej pracy była ocena wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia hipoglikemii reaktywnej.

**Materiały i metodyka:** Grupę badaną (n=40) stanowili pacjenci skierowani do szpitala w celu przeprowadzenia diagnostyki w kierunku hipoglikemii reaktywnej. Do grupy kontrolnej (n=35) zakwalifikowano pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn, bez zaburzeń metabolicznych. Kryteria wykluczenia, stanowiły stany mogące wywoływać nieprawidłową fluktuację glikemii. W grupie badanej i kontrolnej wykonano: oznaczenia stężenia glukozy i insuliny na czczo, pięciogodzinny test obciążenia 75g glukozy z cogodzinnym pomiarem stężenia glukozy i insuliny, ocenę profilu lipidowego obejmującą pomiar stężenia TC, HDL, LDL, TG wraz z wyliczenie stosunku TG/HDL-C jako wskaźnika aterogennego profilu lipidowego, obliczono HOMA-IR. W grupie badanej przeprowadzono również badanie z użyciem MMTT.

**Wyniki:** U dwunastu (30%) pacjentów z grupy badanej podczas OGTT stwierdzono spadek



stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej  $\leq 55$  mg/dl wraz ze współwystępowaniem objawów hipoglikemii - rozpoznano u nich RH. U dziesięciu (25%) osób podczas OGTT wystąpiły objawy sugerujące hipoglikemię bez istotnego spadku glikemii. Pozostali pacjenci (45%) nie wykazywali żadnych nieprawidłowości podczas przebiegu OGTT. Pacjenci z rozpoznaną RH mieli istotnie statystycznie niższe średnie stężenie glukozy w pierwszej i drugiej godzinie OGTT oraz niższe średnie stężenie insuliny w drugiej godzinie OGTT w porównaniu z pacjentami, którzy nie spełniali kryteriów RH. Siedemnaście (43%) osób z grupy badanej zgłaszało objawy sugerujące hipoglikemię podczas MMTT, ale u żadnej z nich nie stwierdzono spadku glikemii  $\leq 55$  mg/dl. Z całego profilu lipidowego jedynie średnia wartość cholesterolu całkowitego była istotnie wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolą, ale nie przekraczała zakresu referencyjnego ( $< 190$  mg/dl). OGTT cechowało się niską czułością i swoistością w rozpoznawaniu RH. Na podstawie przeprowadzonego testu MMTT i uzyskanych wartości glikemii u żadnego pacjenta nie można było potwierdzić rozpoznania RH.

**Wnioski:** Zarówno u pacjentów z rozpoznaną RH jak i pacjentów, którzy jedynie manifestowali objawy hipoglikemii nie stwierdzono zaburzeń metabolicznych. Za spadki glikemii jak i występowanie objawów sugerujących hipoglikemię nie odpowiada hiperinsulinemia ani insulinooporność. Wydaje się, że źródło glukozy (płyn vs pokarm stały) może wpływać na poposiłkową fluktuację glikemii i wystąpienie objawów sugerujących hipoglikemię.

### **Publikacja 3:**

Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study, *Nutrients* 2022, 14(3), 497-516; <https://doi.org/10.3390/nu14030497>

Celem powyższej pracy była szczegółowa ocena sposobu żywienia u pacjentów bez cukrzycy z objawami hipoglikemii oraz wpływu długofalowej interwencji żywieniowej na występowanie powyższych dolegliwości.

**Material i metody:** grupę badaną (n=40) stanowili pacjenci bez zaburzeń metabolicznych, u których występowały objawy sugerujące hipoglikemię w okresie poposiłkowym. Oceniono nawyki żywieniowe oraz występowanie objawów hipoglikemii w okresie poposiłkowym z uwzględnieniem trzech faz – przed rozpoczęciem badania, w trakcie

trwania sześciomiesięcznej interwencji żywieniowej prowadzonej przez wykwalifikowanego dietetyka oraz po upływie dwunastu miesięcy od zakończenia nadzoru dietetycznego. Opieka dietetyczna obejmowała cztery indywidualne spotkania. Dwie sesje poświęcone były edukacji żywieniowej na temat diety o niskim indeksie glikemicznym (LGID) i diety śródziemnomorskiej (MD) (każda z tych diet była stosowana przez pacjentów przez okres trzech miesięcy), dodatkowo odbyły się dwie wizyty kontrolne.

**Wyniki:** Przed rozpoczęciem nadzoru dietetycznego pacjenci popełniali liczne błędy żywieniowe charakterystyczne dla diety zachodniej. Po zakończeniu sześciomiesięcznej interwencji dietetycznej, jak również po upływie dwunastu miesięcy od zakończenia nadzoru dietetycznego stwierdzono znaczącą poprawę nawyków żywieniowych w stosunku do okresu przed rozpoczęciem badania. Indywidualizowane poradnictwo dietetyczne istotnie wpłynęło na podwyższenia wskaźnika zdrowego żywienia i obniżenie wskaźnika niezdrowego żywienia w odniesieniu do okresu przed interwencją dietetyczną. Symptomy sugerujące hipoglikemię uległy zmniejszeniu, zarówno po zastosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym, jak i diety śródziemnomorskiej. Korzystny trend redukcji występowania objawów został utrzymany po okresie dwunastu miesięcy.

**Wnioski:** Prawidłowa modyfikacja nawyków żywieniowych prowadzona pod nadzorem wykwalifikowanego dietetyka może poprawić samopoczucie pacjentów i zmniejszyć nasilenie objawów sugerujących hipoglikemię w okresie poposiłkowym. Nie ma podstaw do ograniczania spożycia zdrowej żywności o niskim stopniu przetworzenia, ale o wyższym indeksie glikemicznym w tej grupie chorych. Rekomendowanym działaniem terapeutycznym u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię w okresie poposiłkowym powinna być interwencja dietetyczna ukierunkowana na zdrowe żywienie w połączeniu z konsultacjami kontrolnymi zapewniającymi ciągłość w stosowaniu się do zaleceń.

## 1. Wstęp

Glukoza jest substratem energetycznym niezbędnym w wielu procesach metabolicznych, pełniącym kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Głównym źródłem glukozy dla organizmu jest pokarmem, może być ona jednak również uwalniana z magazynu jakim jest glikogen (w procesie glikogenolizy) oraz wytwarzana *de novo* ze źródeł niewęglowodanowych w procesie glukoneogenezy.

Stężenie glukozy we krwi jest zależne od jej absorpcji w jelicie, zużycia i produkcji w wątrobie oraz wykorzystania przez tkanki obwodowe. Istnieją również inne zmienne wpływające na wartość glikemii w ciągu doby. Do najistotniejszych z nich należą: stany chorobowe, infekcje, przyjmowane leki oraz aktywność fizyczna, a także ilość i skład spożywanych posiłków, jak również długość przerw między posiłkami (1). Fizjologiczna fluktuacja glikemii nie powinna powodować żadnych niepokojących objawów. Natomiast wszelkie stany patologiczne, które wpływają na wytwarzanie lub wykorzystywanie glukozy, mogą prowadzić do zaburzenia homeostazy oraz indukować różne dolegliwości.

### 1.1. Regulacja stężenia glukozy w okresie głodzenia i poposiłkowym

Prawidłowe stężenie glukozy we krwi na czczo i po posiłku jest utrzymywane w określonym, wąskim fizjologicznym zakresie, dzięki szeregowi mechanizmów regulujących, między innymi hormonalnych. Do najważniejszych hormonów regulujących homeostazę glukozy należą: insulina, glukagon, adrenalina, noradrenalina, kortyzol i hormon wzrostu (GH). Insulina odpowiada w głównej mierze za regulację glikemii w okresie poposiłkowym. Pozostałe hormony kontrolują stężenie glukozy w okresie głodzenia przy czym glukagon i adrenalina stanowią główną linię obrony przed hipoglikemią (2, 3).

W stanach fizjologicznych, prawidłowe stężenie glukozy na czczo wynosi między 70 a 99 mg/dl. Jednym z czynników mających wpływ na glikemię poposiłkową jest stan równowagi między szybkością dostarczania i wykorzystania glukozy. Po spożyciu posiłku stężenie glukozy w osoczu zaczyna wzrastać w ciągu kilkunastu minut. Wzrost glikemii oraz aktywacja osi jelitowo-trzustkowej, poprzez hormony inkretynowe: glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP) i glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), stymulują dwufazowe wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$  trzustki (4). W pierwszej fazie (po kilku

minutach stymulacji) dochodzi do uwolnienia insuliny zmagazynowanej w ziarnistościach wewnątrzkomórkowych. W drugiej fazie (trwającej od 1-3 godzin) oprócz uwalniania zmagazynowanej insuliny dochodzi również do wytwarzania tego hormonu *de novo*. Najwyższe stężenie glukozy obserwowane jest między trzydziestą a sześćdziesiątą minutą od spożytego posiłku, później następuje proces stabilizacji glikemii i insulinemii, który może trwać nawet do kilku godzin (aż do zakończenia wchłaniania glukozy). Jest to uwarunkowane między innymi składem posiłku oraz szybkością pasażu treści pokarmowej. Dochodzi również do supresji endogennej produkcji glukozy w wątrobie jako efekt antagonistycznego działania insuliny w stosunku do glukagonu (5). Ponadto, w okresie poposiłkowym hamowane są procesy glikogenolizy, glukoneogenezy, lipolizy i ketogenezy.

Okres od czterech do sześciu godzin po spożyciu posiłku to tzw. stan postabsorpcyjny. W tym czasie powinna nastąpić równowaga między ilością glukozy dostarczonej i wykorzystanej. W tej fazie dominuje nieinsulinozależne wykorzystanie glukozy, głównie przez mózg, układ pokarmowy, nerki oraz erytrocyty. Stężenie glukozy jest stabilne dzięki interakcji między insuliną, a hormonami kontrregulującymi, takimi jak: glukagon, kortyzol, hormon wzrostu, adrenalina i noradrenalina (6). Glukagon działa przeciwstawnie do insuliny, pobudza proces glikogenolizy w wątrobie oraz stymuluje glukoneogenezę w komórkach wątrobowych i nerkowych.

W miarę wydłużania się okresu głodu stężenie glukozy może ulec zmniejszeniu przez co wykorzystanie jej przez tkanki spada, a zwiększa się wykorzystanie wolnych kwasów tłuszczowych i ciał ketonowych (7). Tym samym dochodzi do procesów przekształcania niewęglowodanowych substratów w glukozę (8). Dodatkowo, po całonocnym poście, wątrobowa produkcja glukozy stanowi jej główne źródło w krwioobiegu. Jest to związane z aktywacją układu współczulnego oraz wzmożonym uwalnianiem glukagonu, kortykosteroidów oraz hormonu wzrostu. Nasilenie glukoneogenezy jest także wynikiem zwiększonego dopływu do wątroby substratów dla tego procesu: glicerolu, mleczanu oraz aminokwasów (przede wszystkim alaniny) (9).

## 1.2. Hipoglikemia

Hipoglikemia jest dobrze poznanym zjawiskiem u pacjentów chorujących na cukrzycę. Hipoglikemię u chorych na cukrzycę definiuje się jako obniżenie stężenia glukozy we krwi  $< 70$  mg/dl niezależnie od występowania objawów (10). W zależności od stężenia glukozy we krwi hipoglikemię można podzielić na łagodną (55-70mg/dl), umiarkowaną (40–54 mg/dl) i ciężką (poniżej 40mg/dl) (11).

Organizm nie pozostaje obojętny na spadek stężenia glukozy we krwi i uruchamia mechanizmy kontrregulacyjne. Hormony kontrregulacyjne (glukagon, kortyzol, hormon wzrostu) stymulują wątrobową glukoneogenezę i glikogenolizę. Dodatkowo aktywacja układu adrenergicznego powoduje zahamowanie wydzielania insuliny i obwodowego wychwytu glukozy, co przyczynia się do mobilizacji prekursorów glukoneogenezy (12). Objawy niedocukrzenia (przedstawione w tabeli 1) wynikają z aktywacji układu adrenergicznego oraz braku materiału energetycznego w ośrodkowym układzie nerwowym.

Tabela 1 Objawy hipoglikemii.

| <b>Adrenergiczne</b>   | <b>Neuroglikopenii</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Pobudzenie</li><li>• Osłabienie</li><li>• Bładość powłok</li><li>• Pocenie się</li><li>• Rozszerzenie źrenic</li><li>• Kołatanie serca</li><li>• Umiarkowany wzrost ciśnienia tętniczego</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Psychiczne<ul style="list-style-type: none"><li>➤ niepokój</li><li>➤ zaburzenia myślenia</li><li>➤ zaburzenia poznawcze</li><li>➤ zmiana osobowości</li><li>➤ niemożność skupienia się</li></ul></li><li>• Neurologiczne<ul style="list-style-type: none"><li>➤ zaburzenia mowy, widzenia</li><li>➤ kurcze mięśni</li><li>➤ utrata przytomności</li><li>➤ drgawki</li><li>➤ śpiączka</li></ul></li></ul> |

Objawy adrenergiczne, pojawiają się zazwyczaj przy spadku stężenia glukozy w surowicy krwi poniżej 70 mg/dl natomiast objawy neuroglikopeniczne przy glikemii <50 mg/dl. Należy jednak zauważyć, że stężenie glukozy, które wywołuje objawy hipoglikemii może być zmienne, a u niektórych pacjentów, pierwszym objawem hipoglikemii jest utrata przytomności.

W celu przywrócenia prawidłowego stężenia glukozy we krwi niezbędne jest podjęcie odpowiedniej interwencji. U przytomnych pacjentów z cukrzycą, rekomenduje się, doustne podanie 15 g glukozy (lub innych węglowodanów prostych) w formie łatwo przyswajalnej (13). U osoby nieprzytomnej lub z zaburzeniami świadomości i niemogącej połykać glukozę trzeba podać dożylnie. Każdy incydent hipoglikemii powinien zostać odnotowany oraz przeanalizowany pod kątem czynników sprawczych.

Oddzielnym zagadnieniem jest hipoglikemia u osoby bez cukrzycy. Należy podkreślić, że nie ustalono jednoznacznie progu glikemii, który definiuje hipoglikemię u takich pacjentów – wartości podawane w piśmiennictwie wynoszą od 40 mg/dl do 70 mg/dl (14). Do rozpoznania hipoglikemii u osoby bez cukrzycy konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów triady Wippl'a: spadku stężenia glukozy w surowicy krwi, wystąpienia objawów świadczących o niedocukrzeniu, ustąpienia symptomów związanych ze zbyt niskim stężeniem glukozy po spożyciu posiłku.

### 1.3. Hipoglikemia reaktywna

Hipoglikemia reaktywna to obniżenie stężenia glukozy we krwi, któremu towarzyszą objawy niedocukrzenia, pojawiające się po spożyciu posiłku, u osób nie chorujących na cukrzycę. Cechą charakterystyczną tego rodzaju hipoglikemii jest czas wystąpienia symptomów, które pojawiają się do pięciu godzin od spożycia pokarmu. Objawy hipoglikemii nie są natomiast obserwowane w okresie głodzenia (w tym w nocy) jak również po wysiłku fizycznym (15).

Hipoglikemia reaktywna wymaga różnicowania z innymi stanami chorobowymi mogącymi powodować nieprawidłową fluktuację glukozy we krwi oraz wpływać na występowanie objawów hipoglikemii. Należą do nich: stany przedcukrzycowe, niewydolność wątroby lub nerek, insulinoma, phaeochromocytoma i inne niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne, choroby nowotworowe, nadużywanie alkoholu, stany

po resekcji żołądka lub jelit oraz czynna choroba wrzodowa, a także przyjmowanie niektórych leków i suplementów (przestawione w tabeli 2) (14).

Tabela 2. Leki i suplementy zwiększające ryzyko występowania hipoglikemii

| Leki  | Suplementy   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne sulfonilomocznika</li> <li>• inhibitory konwertazy angiotensyny</li> <li>• fluorochinolony</li> <li>• selektywne i nieselektywne beta-adrenolityki</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• żeń-szeń,</li> <li>• gorzki melon</li> <li>• cynowód chiński (złotnica)</li> <li>• kozieradka pospolia</li> </ul> |

Częstotliwość, jak i stopień nasilenia symptomów w okresie poposiłkowym u pacjentów z hipoglikemią reaktywną nie mają zazwyczaj powtarzalnego wzorca. Dodatkowo, objawy te mogą występować przy prawidłowej wartości stężenia glukozy we krwi, co wydaje się wykluczać hipoglikemię jako czynnik je wyzwalający (16, 17). W etiologii objawów poposiłkowych należy wziąć pod uwagę inne zaburzenia metaboliczne, czynniki związane ze stylem życia, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, a w końcu zaburzenia psychosomatyczne (18).

Aktualnie, brak jest danych epidemiologicznych opisujących częstość występowania hipoglikemii reaktywnej. Dane literaturowe, jak również obserwacje własne wskazują, że w ostatnich latach, liczba osób z objawami sugerującymi hipoglikemię, kierowanych do lekarzy i/lub dietetyków wzrosła (19, 20). Pacjenci, to najczęściej osoby młode, bez schorzeń towarzyszących. Zgłaszane przez nie objawy są niespecyficzne, a ich mnogość może przyczyniać się do wykonywania dużej ilości niepotrzebnych badań. U pacjentów stosunkowo często obserwuje się współwystępowanie następujących cech: chroniczny stres, zaburzenia snu, przepracowanie oraz komponenty natury psychologicznej (nadmierna emocjonalność, zaburzenia osobowości i stany lękowe) (21). Wydaje się zatem, że zaburzenia psychosomatyczne mogą przyczyniać się do występowania niespecyficznych objawów sugerujących hipoglikemię.

Należy zauważyć, że większość pacjentów zgłaszających objawy hipoglikemii cechuje się prawidłową masą ciała (16). Wielu z nich, w wywiadach, wskazuje na tendencję do jej wahań. Na podstawie analizy nawyków żywieniowych, u wielu z nich, stwierdza się

niekorzystny trend stosowania diety zachodniej, charakteryzującej się nieregularnymi, niezbilansowanymi posiłkami, opartymi o niezdrowe wysoko przetworzone produkty. Nieprawidłowe wybory żywieniowe są często efektem trybu życia pacjenta, obniżonym nastrojem i chronicznym zmęczeniem (22). Chory wdrażają również dość często krótkotrwałe modyfikacje żywieniowe oparte o popularne diety (bez specjalistycznej konsultacji dietetycznej).

#### 1.4. Diagnostyka hipoglikemii reaktywnej

Biorąc pod uwagę brak ustalonego progu biochemicznego definiującego hipoglikemię u osoby bez cukrzycy, diagnostyka hipoglikemii reaktywnej budzi duże kontrowersje. Brak jest obiektywnych testów laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie.

Nie rekomenduje się pomiarów glikemii za pomocą glukometru. Często wykorzystywany jest dwu- lub pięciogodzinny test doustnego obciążenia 75 g glukozy (23) z oceną glikemii i insulinemii. Trzeba jednak jeszcze raz zauważyć, że nie ustalono wartości referencyjnych definiujących hipoglikemię jak i hiperinsulinemię. Dodatkowo badania wskazują, że objawy hipoglikemii mogą występować przy prawidłowym stężeniu glukozy we krwi, jak również mogą nie występować mimo niskiej glikemii (16). Zgodnie z obowiązującymi definicjami obecność samych objawów niedocukrzenia, bez potwierdzenia spadku stężenia glukozy we krwi w badaniach biochemicznych, jak również niskie stężenie glukozy bez współistniejących symptomów, nie upoważniają do rozpoznania hipoglikemii u osoby bez cukrzycy. Należy również wziąć pod uwagę, że ładunek glukozy w OGTT jest bardzo duży. Dodatkowo brak w tym roztworze źródeł białka i/lub tłuszczów, które wpływają na tempo wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym. Tak zatem obciążenie 75 g płynnej glukozy jest dość dalekie od fizjologii. W czasie testu duża ilość glukozy ulega szybkiemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym i powoduje szybki przyrost glikemii. Prowadzi to do wyrzutu dużej ilości insuliny, co skutkuje szybkim tempem obniżania się stężenia glukozy we krwi i może wywołać objawy hipoglikemii, mimo że stężenie glukozy we krwi będzie prawidłowe. Bardziej fizjologiczne niż OGTT wydaje się zastosowanie posiłku testowego, który w swoim składzie zawiera węglowodany, białka i tłuszcze, odzwierciedlając tym samym prawidłową kompozycję dań. Jednak badanie tego rodzaju rzadko jest stosowane zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych. Znajduje natomiast zastosowanie w badaniach naukowych, przy czym warto zauważyć, że skład



i kompozycja testu MMTT nie jest wystandaryzowana, co utrudnia porównanie otrzymanych wyników (24-26). Mimo zastosowania różnych wzorców dla posiłków testowych, można zaobserwować że częstotliwość spadków glikemii jak również manifestacji objawów sugerujących hipoglikemię jest mniejsza (25) w porównaniu do testu z zastosowaniem płynnej glukozy.

### 1.5. Leczenie pacjentów z objawami hipoglikemii poposiłkowej

Brak uchwytnych czynników wpływających na występowanie objawów hipoglikemii w okresie poposiłkowym powinien determinować konieczność podjęcia zindywidualizowanej interwencji terapeutycznej. Należy podkreślić, że nie ustalono jednolitych wytycznych postępowania w tej grupie pacjentów. Istotną rolę wydaje się odgrywać ocena nawyków żywieniowych oraz korelacji pomiędzy spożywanymi posiłkami, a nasileniem objawów (27). Analiza powinna brać pod uwagę częstotliwość i skład spożywanych posiłków, a także rodzaj przyjmowanych płynów. Postępowanie powinno być ukierunkowane na ograniczenie potencjalnych czynników wpływających na manifestację symptomów hipoglikemii, w tym czynników potencjalnie wpływających na zbyt dynamiczną fluktuację glukozy w okresie poposiłkowym. Mając na uwadze różnice w wartościach glikemicznych stwierdzonych na podstawie testów diagnostycznych (OGTT i MMTT) oraz moment występowania objawów świadczących o hipoglikemii, główną uwagę należałoby skupić na kompozycji posiłków oraz regularności ich spożywania (16).

Wartość energetyczna diety powinna być adekwatnie dostosowana do zapotrzebowania pacjenta, które uwzględnia podstawową przemianę materii, podejmowaną aktywność fizyczną, płeć, wiek, aktualną masę ciała, a także schorzenia towarzyszące. U osób z nadmierną masą ciała należy uwzględnić deficyt energetyczny, niezbędny dla uzyskania redukcji masy ciała i poprawy insulinowrażliwości komórek. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że źródło dostarczanej energii ma różny wpływ na: glikemię, insulinemię, oksydację kwasów tłuszczowych i syntezę białek, to kompozycja diety powinna uwzględniać produkty niskoprzetworzone, będące źródłem dobrej jakości białka, zdrowych tłuszczów oraz węglowodanów złożonych bogatych w błonnik (28).

Taki skład posiłków wpływa korzystnie na tempo opróżniania żołądka i prawidłowy pasaż treści pokarmowej w jelitach, dzięki czemu proces trawienia i wchłaniania glukozy do krwioobiegu, jak również sekrecja insuliny przebiegają stabilnie. Dodatkowo, wpływa także na sekrecję hormonów inkretynowych takich jak GLP-1 i GIP, które również odgrywają rolę w nasilaniu insulinotropowego działania komórek  $\beta$  wysp trzustkowych (4).

Produkty będące źródłem białka w posiłku, nie zwiększają w sposób znaczący stężenia glukozy we krwi i nie powodują nadmiernej sekrecji insuliny. Dodatkowo, prawidłowa podaż białka zapewnia dłuższe uczucie sytości w okresie poposiłkowym, co może korzystnie wpływać na zmniejszenie tendencji do pojadania (29). Ponadto dostępne badania sugerują, że leucyna może wpływać na szlaki metabolizmu glukozy w podwzgórzu, regulując w ten sposób gospodarkę węglowodanową. Mechanizm ten jednak nie jest jeszcze poznany, jednakże nieinsulinozależna regulacja stężenia glukozy przez specyficzne aminokwasy, może okazać się ważnym mechanizmem kontroli glikemii, szczególnie u pacjentów ze stwierdzoną insulinoopornością (30). Należy mieć także na uwadze ilość i rodzaj spożywanego białka. Nadmierna podaż białka zwierzęcego w skojarzeniu z modelem diety zachodniej może nasilać insulinooporność, szczególnie u pacjentów z nadmierną masą ciała (31). Do rekomendowanych źródeł białka zalicza się chude mięso, ryby, jaja, nabiał oraz rośliny strączkowe.

Ilość i rodzaj określonych kwasów tłuszczowych w diecie ma znaczący wpływ na przebieg procesów metabolicznych. Dane epidemiologiczne wskazują, że osoby stosujące diety bogate w nasycone kwasy tłuszczowe są bardziej podatne na wystąpienie zaburzeń metabolizmu glukozy, upośledzonej tolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2 niż osoby ograniczające ten rodzaj tłuszczów (32). W badaniach, w których zastosowano diety z ograniczoną ilością nasyconych kwasów tłuszczowych i zwiększoną podażą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych zaobserwowano poprawę metabolizmu glukozy (33). Z tego tytułu do zalecanych produktów dostarczających zdrowe tłuszcze należą: oliwa i oleje roślinne, orzechy, pestki, nasiona, a także awokado i tłuste ryby.

Powszechnie znaną rekomendacją dla pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest wybór produktów o niskim indeksie glikemicznym, które charakteryzują się wydłużonym procesem trawienia oraz łagodnym przyrostem glikemii i insulinemii poposiłkowej (34). W przypadku osób bez cukrzycy, ale manifestujących objawy charakterystyczne dla hipoglikemii, indeks glikemiczny nie musi być głównym

kryterium wpływającym na skład komponowanych posiłków. Wydaje się, że produkty zdrowe, niskoprzetworzone, nawet cechujące się wyższym indeksem glikemicznym, nie muszą być eliminowane pod warunkiem, że są źródłem błonnika i są spożywane wraz z dodatkiem produktów dostarczających zdrowe tłuszcze i/lub białko (27). Obecność błonnika pokarmowego zapewnia prawidłową regulację glikemii poprzez opóźnienie opróżniania żołądka oraz wpływ na regulację procesu wchłaniania glukozy w świetle przewodu pokarmowego. Uwagę należy zwrócić na spożycie fruktozy, której nadmiar może negatywnie wpływać na insulinowrażliwość, profil lipidowy i masę ciała pacjenta (35).

#### 1.6. Znaczenie wyników prezentowanych w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

Przeprowadzone badania są jednymi z niewielu, w których oceniano parametry metaboliczne u pacjentów z objawami hipoglikemii poposiłkowej oraz jedynymi badaniami długofalowymi, w których analizowano nasilenie objawów w zależności od aktualnych nawyków żywieniowych. Wnioski mogą być wykorzystane przez lekarzy i dietetyków w postępowaniu z pacjentem z objawami hipoglikemii poposiłkowej.

##### **Mocne strony badania:**

- pierwsze badanie, w którym dokonano szczegółowej analizy parametrów metabolicznych pacjentów z podejrzeniem RH wraz z oceną porównawczą w stosunku do grupy kontrolnej,
- pierwsze badanie, w którym dokonano analizy porównawczej metod diagnostycznych z zastosowaniem OGTT i MMTT,
- pierwsze badanie, w którym dokonano analizy nawyków żywieniowych u pacjentów z podejrzeniem RH,
- pierwsze badanie, w którym dokonano analizy wpływu interwencji żywieniowej na występowanie objawów sugerujących hipoglikemię w ujęciu krótko i długofalowym,
- badanie odzwierciedlające realne warunki pracy z pacjentem,
- badanie o charakterze obserwacyjnym.

### **Słabe strony badania:**

- zgłaszane objawy są subiektywną oceną pacjenta, dlatego niektóre z nich mogły zostać pominięte lub wyolbrzymione przez osoby badane,
- nawyki żywieniowe oraz zastosowanie się do zaleceń dietetycznych były oceniane na podstawie wywiadu żywieniowego, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia różnic w dokładności wspomnień pacjentów dotyczących spożywanych posiłków i współistniejących objawów; należy również brać pod uwagę udzielanie nieprawdziwych odpowiedzi, które nie odzwierciedlały realnego praktykowania zaleceń,
- z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę uczestników, badanie należy traktować jako badanie o charakterze pilotażowym.

## **2. Założenia i cel pracy**

### **Cel główny**

Ocena parametrów metabolicznych u pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej oraz ocena wpływu interwencji dietetycznej i jej długotrwałego oddziaływania na występowanie objawów RH.

### **Cele szczegółowe**

1. Przegląd literatury naukowej dotyczącej aktualnego stanu wiedzy z zakresu hipoglikemii reaktywnej.
2. Ocena masy ciała i BMI pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia RH.
3. Ocena parametrów metabolicznych u pacjentów z objawami hipoglikemii poposiłkowej z uwzględnieniem:
  - stężenia glukozy i insuliny na czczo,
  - stężenia glukozy i insuliny w pięciogodzinnym teście doustnego obciążenia 75 g glukozy,
  - insulinooporności (wskaźnik HOMA-IR),
  - lipidogramu.
4. Ocena testów diagnostycznych stosowanych w diagnostyce pacjentów z objawami hipoglikemii poposiłkowej:

- pięciogodzinnego testu doustnego obciążenia 75 g glukozy,
  - testu z posiłkiem testowym.
5. Analiza nawyków żywieniowych pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej oraz ocena nasilenia objawów:
- przed interwencją dietetyczną,
  - po sześciomiesięcznej interwencji żywieniowej z wykorzystaniem diety o niskim indeksie glikemicznym i diety śródziemnomorskiej,
  - po okresie dwunastu miesięcy od zakończenia interwencji żywieniowej.

### 3. Materiał i metody

#### **Metodologia**

Badania przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA) w Warszawie w latach 2019-2021 w celu diagnostyki w kierunku hipoglikemii reaktywnej.

#### **Kryteria włączające do badania**

- wystąpienie objawów sugerujących hipoglikemię w okresie poposiłkowym,
- przedział wiekowy między 18, a 75 rokiem życia.

#### **Kryteria wykluczające z badania**

- cukrzyca: typu 1 (T1D), typu MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), typu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), typu 2 (T2D),
- stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo, nieprawidłowa tolerancja glukozy,
- niewydolność wątroby, serca lub nerek,
- choroby onkologiczne oraz sepsa,
- niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne,
- stan po resekcji żołądka lub jelit,
- czynna choroba wrzodowa żołądka,
- ciąża lub menopauza,
- farmakoterapia mogąca powodować hipoglikemię,

- nadużywanie alkoholu.

### **Grupa badana**

- 40 osób (33 kobiety i 7 mężczyzn),
- pacjenci z objawami sugerującymi hipoglikemię w okresie poposiłkowym.

### **Grupa kontrolna**

- 35 osób (25 kobiet, 10 mężczyzn),
- bez zaburzeń metabolicznych,
- powód hospitalizacji niezwiązany z występowaniem zaburzeń metabolicznych i/lub RH.

Grupy były do siebie zbliżone pod względem: płci, wieku i masy ciała.

Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody u wszystkich badanych wykonano badania biochemiczne, a następnie u grupy badanej przeprowadzono szczegółową ocenę żywieniową.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach przy Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie (*kod protokołu E.D/33/2019, data wydania zgody 25.01.2019*).

### **Metodyka**

#### **I. Analiza wybranych parametrów metabolicznych - ocena pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej**

##### **1) Analiza wyników badań biochemicznych**

- Analiza wyników badań na podstawie dokumentacji medycznej pacjenta.
- Badania zlecane przez lekarza w trakcie hospitalizacji obejmujące:
  - ✓ pięciogodzinny test doustnego obciążenia 75 g glukozy z oznaczeniem stężenia glukozy i insuliny w każdej godzinie,
  - ✓ lipidogram (TC, HDL, LDL, TG) wraz z oceną wskaźnika TG/HDL.

##### **2) Ocena występowania insulinooporności za pomocą wskaźnika HOMA-IR**

- Kryterium insulinooporności:  $HOMA-IR \geq 2$ .

##### **3) Ocena występowania hiperinsulinemii**

- Kryterium hiperinsulinemii: dziesięciokrotny wzrost stężenia insuliny, w którejkolwiek godzinie w trakcie OGTT.

#### **4) Rozpoznanie hipoglikemii reaktywnej**

- Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej  $\leq 55$  mg/dl oraz współwystępowanie objawów hipoglikemii w którejkolwiek godzinie w trakcie OGTT.

#### **5) Badanie z użyciem posiłku testowego** – u pacjentów z podejrzeniem hipoglikemii reaktywnej

- Spożycie posiłku zawierającego 60% węglowodanów, 25% tłuszczów i 15% białka.
- Pomiar stężenia glukozy we krwi w momencie wystąpienia objawów sugerujących hipoglikemię.

#### **6) Badania antropometryczne:**

- Masa i wysokość ciała.
- Wyliczenie wskaźnika BMI.

## **II. Interwencja dietetyczna** - po szczegółowej diagnostyce laboratoryjnej każdy pacjent z grupy badanej został objęty indywidualnym nadzorem dietetycznym., który prowadziłam osobiście. Nadzór ten obejmował trzy fazy.

### **1) Faza pierwsza** – analiza schematu żywienia i objawów hipoglikemii w okresie poprzedzającym interwencję dietetyczną:

- ocena codziennych nawyków żywieniowych, ze szczególnym uwzględnieniem rodzajów diet stosowanych w przeszłości przez pacjenta,
- ocena nasilenia symptomów neurovegetatywnych i neuroglikopenicznych w okresie poposiłkowym.

### **2) Faza druga** - spersonalizowana sześciomiesięczna opieka dietetyczna, obejmująca:

- spotkanie edukacyjne na temat diety o niskim indeksie glikemicznym (LGID) i zalecenie stosowania LGID przez okres trzech miesięcy,
- wizyta kontrolna po upływie półtora miesiąca od wdrożenia diety LGID w celu oceny przestrzegania zaleceń,
- wizyta kontrolna po upływie trzech miesięcy od wdrożenia diety LGID w celu oceny występowania objawów hipoglikemii poposiłkowej,
- spotkanie edukacyjne na temat diety śródziemnomorskiej (MD) i zalecenie stosowania MD przez okres trzech miesięcy,
- wizyta kontrolna po upływie półtora miesiąca od wdrożenia diety MD w celu oceny przestrzegania zaleceń,

- wizyta kontrolna po upływie trzech miesięcy od wdrożenia diety MD w celu oceny występowania objawów hipoglikemii poposiłkowej.
- 3) **Faza trzecia** – dwunastomiesięczny okres bez nadzoru dietetycznego:
- brak spersonalizowanych zaleceń dietetycznych,
  - możliwość podejmowania wyborów żywieniowych opartych na własnych preferencjach,
  - wizyta kontrolna po upływie dwunastu miesięcy od zakończenia nadzoru dietetycznego mająca na celu szczegółową ocenę aktualnego sposobu żywienia oraz ocenę częstości występowania objawów hipoglikemii poposiłkowej.
- **Ocena nawyków żywieniowych - przy użyciu autorskiego wywiadu żywieniowego**
    - Wywiad żywieniowy umożliwił usystematyzowanie informacji dotyczących:
      - ✓ częstotliwości i regularności posiłków,
      - ✓ składu spożywanych posiłków,
      - ✓ preferencji żywieniowych,
      - ✓ rodzaju wybieranych płynów oraz dosładzania napojów,
      - ✓ stosowania diet w przeszłości w celu redukcji objawów hipoglikemii przez pacjenta.
  - **Ocena objawów sugerujących hipoglikemię – przy użyciu autorskiego kwestionariusza**
    - Ankieta umożliwiła ocenę:
      - ✓ rodzaju objawów charakterystycznych dla hipoglikemii,
      - ✓ nasilenia objawów za pomocą skali liczbowej.



- **Ocena wskaźnika jakości diety - na podstawie New Pyramid for a Sustainable Mediterranean Diet**
  - Ocena wskaźnika zdrowej diety na podstawie Dietary Guidelines Adherence Index:
    - ✓ **Lista produktów zdrowych, spożywanych regularnie:** warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste (pieczywo, kasze, ryż, makaron, płatki owsiane), produkty mleczne (bez dodatku cukru), jaja, rośliny strączkowe, ryby, chude mięso, niesolone orzechy, nasiona, oliwa z oliwek i awokado.
  - Ocena wskaźnika niezdrowej diety
    - ✓ **Lista produktów niezdrowych, spożywanych w nadmiernej ilości:** czerwone mięso, przetworzone produkty wędliniarskie, słodzone produkty mleczne, pełnotłuste sery (ser żółty, topiony, dojrzewający), masło, margaryna, rafinowane zboża (pieczywo, kasze, ryż, makaron, słodzone płatki śniadaniowe), dania typu fast food i słodczyce.

## Wyniki główne

1. Pacjenci z grupy badanej (n=40) i kontrolnej (n=35) byli w podobnym wieku ( $37,0 \pm 9,9$  vs.  $33,8 \pm 9,5$ ;  $p = 0,162$ ) i mieli porównywalny wskaźnik masy ciała ( $23,7 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24,9 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,198$ ).
2. Na podstawie pięciogodzinnego OGTT, HR rozpoznano u dwunastu (30%) osób. Obniżenie glikemii <55 mg/dl obserwowano w pierwszych trzech godzinach badania, hipoglikemii nie stwierdzano w czwartej i piątej godzinie OGTT. Dziesięciu pacjentów (25%) z grupy badanej manifestowało objawy hipoglikemii bez istotnego spadku stężenia glukozy w surowicy krwi. U ośmiu (23%) pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono biochemiczną hipoglikemię, ale nie obserwowano objawów klinicznych hipoglikemii.
3. Nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej wartości HOMA-IR pomiędzy grupą badaną a kontrolną ( $1,7 \pm 0,8$  vs.  $2,1 \pm 1,4$ ,  $p = 0,081$ ). Wskaźnik HOMA-IR był istotnie statystycznie niższy u pacjentów, u których rozpoznano RH w porównaniu z tymi, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania RH ( $1,2 \pm 0,5$  vs.  $1,8 \pm 0,8$ ,  $p = 0,029$ ).
4. Hiperinsulinemię stwierdzono u szesnastu (40%) osób z grupy badanej i u jedenastu (31%) osób z grupy kontrolnej. Różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p = 0,440$ ).

Częstość występowania hiperinsulinemii nie różniła się również między grupami chorych z potwierdzoną RH i bez potwierdzenia RH (50% vs 36%,  $p = 0,398$ ).

5. Podczas MMTT, siedemnastu (43%) pacjentów z grupy badanej zgłaszało objawy hipoglikemii, ale u żadnego z nich stężenie glukozy we krwi nie było niższe niż 55 mg/dl.
6. Wszyscy pacjenci z grupy badanej podawali we wstępnych wywiadach stosowanie różnych diet w celu redukcji objawów sugerujących hipoglikemię (bez nadzoru lekarza lub dietetyka), jednak u żadnego z pacjentów nie spowodowało to poprawy. Najczęściej stosowanymi dietami były: dieta Dukana (40%), dieta wegetariańska (35%) i dieta bezglutenowa (32%).
7. Wprowadzone zindywidualizowane poradnictwo dietetyczne istotnie poprawiło nawyki żywieniowe pacjentów w porównaniu z nawykami przed interwencją w zakresie wskaźnika zdrowej diety ( $p < 0,001$ ) i wskaźnika niezdrowej diety ( $p < 0,001$ ). Pacjenci znacznie częściej wybierali produkty pełnoziarniste, warzywa, produkty będące źródłem wartościowego białka (chude mięso, nabiał oraz rośliny strączkowe), a także produkty będące źródłem zalecanych tłuszczów (orzechy, nasiona, ryby, oleje roślinne) w porównaniu do okresu przed interwencją.
8. Zastosowanie interwencji dietetycznej korzystnie wpłynęło na redukcję nasilenia objawów hipoglikemii reaktywnej. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia ośmiu z dziesięciu analizowanych objawów hipoglikemii. Najbardziej istotna zmiana dotyczyła występowania objawów takich jak uczucie głodu, zaburzenia koncentracji, drżenie rąk i uczucie zmęczenia. Zmiany te były porównywalne zarówno po zastosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym, jak również diety śródziemnomorskiej. Redukcja objawów hipoglikemii utrzymywała się po upływie dwunastu miesięcy.

### **Wyniki szczegółowe**

1. Pomiedzy grupą badaną, a kontrolną nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dotyczącej średniego stężenia glukozy na czczo ( $85,0 \pm 6,6$  mg/dl vs.  $86,6 \pm 5,2$  mg/dl,  $p = 0,251$ ). Średnie stężenie glukozy na czczo było podobne również u pacjentów z rozpoznaniem RH i bez rozpoznania RH ( $82,0 \pm 6,2$  mg/dl vs  $86,3 \pm 6,4$  mg/dl,  $p = 0,057$ ).

2. Średnie stężenie insuliny na czczo nie różniło się między grupą badaną i grupą kontrolną ( $7,9 \pm 3,5$  IU/mL vs  $9,5 \pm 5,8$  IU/mL,  $p = 0,106$ ), jak również między pacjentami z RH i tymi bez RH ( $6,1 \pm 2,5$  IU/mL vs.  $8,4 \pm 3,6$  IU/mL,  $p = 0,056$ ).
3. U pacjentów z RH stwierdzono istotnie statystycznie niższe średnie stężenia glukozy w pierwszej ( $92,1 \pm 37,9$  mg/dl vs.  $126,4 \pm 32,5$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) i drugiej ( $65,6 \pm 19,3$  mg/dl vs.  $92,6 \pm 19,3$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) godzinie OGTT oraz niższe średnie stężenia insuliny ( $22,7 \pm 10,9$  IU/mL vs.  $43,4 \pm 35,0$  IU/mL;  $p < 0,001$ ) w drugiej godzinie OGTT w porównaniu do pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania RH.
4. Nie stwierdzono istotnej różnicy ( $p = 0,206$ ) w stężeniu glukozy podczas MMTT u pacjentów z rozpozną RH ( $67,3 \pm 4,11$  mg/dl) w porównaniu z pacjentami bez rozpoznania RH ( $70,3 \pm 5,0$  mg/dl).
5. Pięciogodzinny OGTT cechował się niską czułością i swoistością w rozpoznawaniu RH.
6. W grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie wyższe średnie stężenie cholesterolu całkowitego, jednak wartość ta mieściła się w zakresie przedziału referencyjnego ( $176,8 \pm 22,3$  mg/dL vs.  $163,5 \pm 27,7$  mg/dL,  $p = 0,024$ ).
7. W grupie badanej zaobserwowano znaczące zmiany ( $p < 0,001$ ) w sposobie żywienia:
  - w odniesieniu do liczby spożywanych posiłków w ciągu dnia. Odsetek pacjentów, którzy spożywali tylko trzy posiłki dziennie, zmniejszył się trzykrotnie - zarówno bezpośrednio po zakończeniu nadzoru dietetycznego (10%), jak i po dwunastu miesiącach od interwencji dietetycznej (7,5%) w porównaniu do okresu przed badaniem (30%). Odsetek pacjentów, którzy wybierali pięć posiłków, podwoił się po półrocznym okresie nadzoru dietetycznego (25%) w porównaniu z okresem wyjściowym (12,5%).
  - w odniesieniu do przerw między posiłkami. Przed interwencją 57,5% pacjentów deklarowało, że przerwa między głównymi posiłkami była dłuższa niż 6 godzin. Podczas nadzoru dietetycznego 60% pacjentów spożywało posiłki w odstępie trzech do czterech godzin. Po dwunastu miesiącach nawyk ten uległ niewielkiej zmianie – 55% pacjentów wydłużyło przerwę między posiłkami do pięciu-sześciu godzin, a pozostali (45%) zachowali prawidłowy schemat przerw od trzech do czterech godzin.

- w odniesieniu do regularności spożywania posiłków na przestrzeni przeprowadzonego badania. Przed interwencją 10% pacjentów deklarowało regularne spożywanie posiłków. W trakcie trwania badania 62,5% pacjentów deklarowało regularne spożywanie posiłków, a po upływie 12 miesięcy ten nawyk był dalej kontynuowany przez 45% pacjentów.
  - w odniesieniu do pojadania. Przed interwencją 57,5% pacjentów podjadało raz dziennie, odsetek ten zmniejszył się istotnie po sześciu miesiącach nadzoru dietetycznego (5%) i dwunastu miesiącach od zakończenia nadzoru (5%).
  - w odniesieniu do wyboru przekąsek. Przed interwencją żaden z badanych nie spożywał warzyw w formie przekąski. Nawyk ten uległ znacznej poprawie, 1/3 pacjentów deklarowała ich spożycie zarówno po interwencji dietetycznej jak i po upływie 12 miesięcy. Tym samym, warzywa stały się najczęściej wybieraną formą przekąski. W następnej kolejności pacjenci deklarowali spożycie orzechów, nasion i owoców. Tuż po zakończeniu kontroli dietetycznej i po 12 miesiącach uczestnicy wykluczyli słodzone produkty mleczne, słodyczne i słone przekąski jako formy pojadania.
  - w odniesieniu do stosowania cukru dodanego. Po sześciu miesiącach nadzoru dietetycznego i po dwunastomiesięcznej obserwacji pacjenci całkowicie zrezygnowali z cukru dodanego, który był stosowany przez 30% pacjentów przed rozpoczęciem badania.
  - w odniesieniu do spożycia napojów owocowych. Po sześciomiesięcznej interwencji dietetycznej stwierdzono istotne zmniejszenie w częstotliwości spożycia soków ( $p < 0,001$ ). Natomiast, we wszystkich etapach badania pacjenci najczęściej wybierali wodę i herbatę jako najpopularniejsze rodzaje płynów.
8. Po zakończeniu nadzoru dietetycznego 80% pacjentów wybrało dietę śródziemnomorską jako preferowany sposób żywienia.

#### 4. Wnioski:

1. Hiperinsulinemia i insulinooporność nie korelowały ze spadkiem stężenia glukozy w okresie poposiłkowym i występowaniem objawów hipoglikemii.
2. Występowanie objawów hipoglikemii nie zawsze było efektem spadku glikemii poniżej 55 mg/dl, zatem objawy hipoglikemii u tych chorych mogą wynikać

z tempa zmian stężenia glukozy w surowicy lub być efektem zupełnie innych przyczyn.

3. Biorąc pod uwagę częstsze występowanie objawów hipoglikemii oraz niższe wartości stężenia glukozy w surowicy krwi w pięciogodzinnym OGTT (gdzie glukoza pochodziła z płynu) w porównaniu do badania z posiłkiem testowym (gdzie glukoza pochodziła z pokarmu stałego) wydaje się, że źródło glukozy może mieć potencjalny wpływ na fluktuację glikemii w okresie poposiłkowym i występowanie objawów hipoglikemii.
4. Modyfikacja nawyków żywieniowych prowadzona pod kontrolą diety powoduje zmniejszenie nasilenia objawów hipoglikemii w okresie poposiłkowym.
5. Dieta o niskim indeksie glikemicznym oraz dieta śródziemnomorska są równie skuteczne w redukcji objawów hipoglikemii co przemawia, za tym, że interwencja dietetyczna u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym powinna bazować na zdrowych, niskoprzetworzonych produktach.
6. Długofalowa opieka dietetyczna, ukierunkowana na edukację dotyczącą prawidłowego, zdrowego schematu żywieniowego powinna stanowić kluczowy element terapeutyczny u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym, bez towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

## 5. Kopie opublikowanych prac

### 5.1. Hall M, Walicka M, Traczyk I. Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym, Wiad. Lek. 2020;73(2):384-389

Wiadomości Lekarskie 2020, tom LXXIII, nr 2

© Wydawnictwo Akuna

REVIEW ARTICLE  
PRACA POGLĄDOWA

#### HIPOGLIKEMIA REAKTYWNA JAKO CHOROBA XXI WIEKU W UJĘCIU INTERDISCYPLINARNYM

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

DOI: 10.36740/WLek202002134

Marianna Hall<sup>1,2</sup>, Magdalena Walicka<sup>2</sup>, Iwona Traczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ZAKŁAD ŻYWIENIA CZŁOWIEKA, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

<sup>2</sup>KLINIKA 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, glycaemic 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 hipoglikemii 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 neurovegetatywnym (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 obniżyć 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 przełyku 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  $\beta$  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 posiłkowej 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 prowadzi 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 insulino-wrażliwości tkanek. Wydaje się, że zwiększona insulino-wrażliwość 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. Kcotransporter glukozowo-sodowy 2 (SGLT-2) i transporter glukozy 2 (GLUT2) odpowiadają za ponad 90% wychwyty glukozy przez nerki, a ich nadekspresja prowadzi do zwiększonego wychwyty 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  $\beta$ -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 częstotliwości, 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  $\leq 39$  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 hipersulinizmu.

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 tłuszcz nie indukują 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 hipoglikemii 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 łatwoprzyswajalnych. 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  $\alpha$ -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 zmniejszeniu 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.

## PISMIENNICTWO

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, Morvducci L, Giaccari 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, Valdya 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. Laurentius 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, Kadıoğlu 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<sup>+</sup> channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci*. 2001;4(5):507–12.

24. Bednářová A, Kodrlik D, Krishnan N. Unique roles of glucagon and glucagon-like peptides: Parallels in understanding the functions of adipokine hormones in stress responses in insects. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2013;164(1):91-100.
25. Meler JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5(4):402-10.
26. Kreyman B, Williams G, Ghatel 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. Dellbas IB, Tanrıverdi 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. Fartsis BL. Prevalence of post-glucose-load glycosuria and hypoglycemia in a group of healthy young men. *Diabetes*. 1974;23(3):189-191.
38. Meler 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, Pta 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 SR, 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 E, Durrer C, 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, Gelker 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 <sup>A,R,D</sup>  
 Magdalena Walicka – 0000-0001-8072-5279 <sup>A,D,E</sup>  
 Iwona Traczyk – 0000-0001-7413-1212 <sup>A,R,D,E,F</sup>

#### 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

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

## 5.2. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, *J Pers Med* 2021 Apr 7;11(4):276-289

### Article

## Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia

Marianna Hall <sup>1,2,\*</sup>, Magdalena Walicka <sup>2,3</sup>, Mariusz Panczyk <sup>4</sup> and Iwona Traczyk <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department of Human Nutrition, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland; iwona.traczyk@wum.edu.pl
  - <sup>2</sup> Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw, 02-507 Warsaw, Poland; magdalena.walicka@ckm.wia.pl
  - <sup>3</sup> Department of Human Epigenetics, Mossakowski Medical Research Institute Polish Academy of Sciences, 02-106 Warsaw, Poland
  - <sup>4</sup> Department of Education and Research in Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; mariusz.panczyk@wum.edu.pl
- \* Correspondence: mhall@wum.edu.pl

**Abstract:** Background: It remains unclear whether reactive hypoglycemia (RH) is a disorder caused by improper insulin secretion, result of eating habits that are not nutritionally balanced or whether it is a psychosomatic disorder. The aim of this study was to investigate metabolic parameters in patients admitted to the hospital with suspected RH. Methods: The study group (SG) included non-diabetic individuals with symptoms consistent with RH. The control group (CG) included individuals without hypoglycemic symptoms and any documented medical history of metabolic disorders. In both groups the following investigations were performed: fasting glucose and insulin levels, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), 75 g five-hour Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) with an assessment of glucose and insulin and lipid profile evaluation. Additionally, Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) was performed in SG. Results from OGTT and MMTT were analyzed in line with the non-standardized RH diagnostic criteria. Results: Forty subjects have been enrolled into SG. Twelve (30%) of those patients had hypoglycemic symptoms and glucose level  $\leq 55$  mg/dL during five-hour OGTT and have been diagnosed with RH. Ten (25%) subjects manifested hypoglycemic like symptoms without significant glucose decline. Patients with diagnosed RH had statistically significantly lower mean glucose at first ( $92.1 \pm 37.9$  mg/dL vs.  $126.4 \pm 32.5$  mg/dL; LSD test:  $p < 0.001$ ) and second ( $65.6 \pm 19.3$  mg/dL vs.  $92.6 \pm 19.3$  mg/dL; LSD test:  $p < 0.001$ ) hour of OGTT and insulin value ( $22.7 \pm 10.9$  IU/mL vs.  $43.4 \pm 35.0$  IU/mL; LSD test:  $p < 0.001$ ) at second hour of OGTT compared to the patients who did not meet the criteria of RH. Seventeen (43%) subjects from SG reported symptoms suggesting hypoglycemia during MMTT but none of them had glucose value lower than  $\leq 55$  mg/dL ( $68.7 \pm 4.7$  mg/dL). From the entire lipid profile, only mean total cholesterol value was significantly higher ( $p = 0.024$ ) in SG in comparison with CG but did not exceed standard reference range. Conclusions: No metabolic disturbances have been observed in patients with diagnosed reactive hypoglycemia. Hyperinsulinemia has not been associated with glycemic declines in patients with this condition. Occurrence of pseudohypoglycemic symptoms and lower glucose value was more common after ingestion of glucose itself rather than after ingestion of a balanced meal. This could suggest an important role that nutritionally balanced diet may play in maintaining correct glucose and insulin levels in the postprandial period.

**Keywords:** reactive hypoglycemia; hyperinsulinemia; insulin resistance



Citation: Hall, M.; Walicka, M.; Panczyk, M.; Traczyk, I. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 276. <https://doi.org/10.3390/jpm11040276>

Academic Editor: Jin-Rong Zhou

Received: 8 March 2021  
Accepted: 4 April 2021  
Published: 7 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

The impairments of carbohydrate metabolism such as insulin resistance (IR), hyperinsulinemia, prediabetes and type 2 diabetes are increasingly becoming a serious, widespread health problem occurring in all social groups [1]. Moreover, reactive hypoglycemia, which

refers to hypoglycemic symptoms and low blood glucose level that occurs in non-diabetic patients within 2–5 h after a meal [2,3] may be related to the above-mentioned conditions [4]. It has been observed in recent years that an increased number of individuals with symptoms suggesting hypoglycemia is being referred to the medical practitioners and/or dietitians [5,6].

Pathomechanism of hypoglycemia in non-diabetic subjects has not been widely studied, hence it is not yet fully understood. Due to this fact, there are no specific biochemical guidelines for the diagnosis. The threshold of glycemia, which defines hypoglycemia in person without diabetes, has not been clearly established; the values found in the literature vary from 40 mg/dL to 70 mg/dL [2,5,7,8]. Currently, in order to diagnose hypoglycemia, all the elements of Whipple triad (symptoms typical for hypoglycemia, confirmation of low blood glucose levels, resolving symptoms after carbohydrate intake) are required to be present [3]. However, these criteria raise many questions over the diagnostic tests which should be performed and specific threshold values for such biochemical tests in the relation to RH. The ability to measure the plasma glucose level at the accurate time of hypoglycemic postprandial symptoms is rare. It should be acknowledged that by the time the blood sampling is implemented the counter-regulatory hormones may influence plasma glucose concentration and the results will not be consistent with the submitted symptoms [9]. It is also challenging to replicate an environment, in which the patient presents the impairment in blood glucose concentration, in the ambulatory care settings. It should be emphasized that sole presence of hypoglycemic like symptoms without the actual confirmation of a significant glycaemic decrease in the biochemical test, as well as low glucose levels without any coexisting symptoms, are not sufficient for reaching the final diagnosis [7].

Despite some controversies [2,7,10] the most widely implemented test for RH diagnosis is still OGTT [11]. Alternatively, the Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) can also be performed to evaluate glucose decline and coexisting hypoglycemic like symptoms. Compared to OGTT when the patient ingests only glucose, MMTT contains protein, carbohydrates, and fat. This seems to imitate a typical meal in the patients' daily diet better [12]. However, the definition of MMTT remains unclear; there are no specific guidelines according to meal composition and measurement that should be conducted during postprandial period. It should be highlighted that there is no gold standard for duration of these tests (neither OGTT nor MMTT) and subsequent interpretation of glucose and insulin values according to RH.

It is also difficult to clearly define RH. RH diagnosis requires exclusion of other conditions that may have impact on hypoglycemic episodes (e.g., previous gastrointestinal surgery, peptic ulcer disease, hormonal disorders, and alcoholism). The main drawback in RH diagnostic process is lack of standardized biochemical test and lack of glucose cut off value, which should be implemented. Currently, there are no published papers exploring this specific issue of adequate diagnostic measurements relating to RH. Additionally, a wide range of self-reported symptoms could be misleading and clinical presentation may vary in patients. It is unknown why some patients experience symptoms suggesting hypoglycemia even though blood glucose level during the measurement is correct. It is also challenging to determine why some patients have lower blood glucose levels during OGTT and do not manifest any symptoms. Potentially, an increased insulin sensitivity or over secretion of insulin (hyperinsulinemia) should be considered during the diagnosis but there is still not enough evidence to support that approach.

Decreased levels of blood glucose observed in patients with RH may suggest an early onset of glucose metabolism impairment, which may be associated with increased risk of developing diabetes [13]. It could also be viewed as a metabolic disorder but, similarly, there are not enough studies to support this hypothesis [14]. Moreover, there are no studies which have investigated possible lipid abnormalities in the patients with RH. However, in patients with metabolic disorders including increased insulin resistance, direct or indirect effects on lipid metabolism are observed. This may result in increased postprandial hyperlipidemia and increased triglyceride (TG) synthesis and reduced very low-density

lipoproteins (VLDL) catabolism and decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration. Additionally, there is an increased risk of steatohepatitis as a result of insulin resistance in adipose tissue and increased fatty acid synthesis from glucose [15]. It is worth mentioning that these issues also affect slim (within normal BMI range) individuals who are commonly not associated with patients with metabolic disorders [16]. Therefore, assessment of glucose, insulin, and lipid profile may be crucial in patients with suspected reactive hypoglycemia. Taking into consideration all the above-mentioned issues, the aim of the study was to determine whether performed measurements of metabolic parameters have showed any difference in the patients with suspected reactive hypoglycemia compared to individuals without any metabolic disorders.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

Initially, the study enrolled ninety patients admitted to the Department of Internal Medicine, Endocrinology and Diabetology of the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw between 2019 and 2020. Each patient who participated in the study has been hospitalized for three days. Participants were divided into two main groups—one study and one control group.

The selection criteria for SG were an occurrence of hypoglycemic like symptoms (hands tremor, increased sweating, palpitations, hunger, disorientation, impaired visual acuity, speech difficulty, confusion, impaired concentration and memory, incoordination, or fainting) which appeared in the postprandial periods. The age range for the participants was between 18 and 75 years old.

The exclusion criteria for SG and CG were the following: Type 1 diabetes (T1D), Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), type 2 diabetes (T2D); prediabetes, liver, heart or kidney failure; diagnosed pancreatic tumors and other oncological diseases; sepsis; unrivalled endocrine disorders; condition after stomach or bowel resection; active stomach ulcer disease, pregnancy or menopause; treatment with drugs that may cause hypoglycemia, alcohol abuse.

CG participants were comparable with the SG individuals, in terms of gender, race, age and weight. After obtaining written informed consent, all subjects underwent biochemical examinations. Commission for Ethics and Supervision of Human and Animal Research at Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw approved the study.

### 2.2. Anthropometric and Laboratory Measurements

The study data included anthropometric and biochemical measurements of seventy-five participants. Information relating to their medical condition, comorbidities and pharmacotherapy was collected during the admission to the hospital. Weight was evaluated with a standard scale and height was measured via a wall stadiometer. Body Mass Index (BMI) was evaluated based on the World Health Organization (WHO) recommendations: underweight ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ); normal range ( $18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$ ); overweight ( $25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$ ); obese ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [17].

In the morning, of the first day of the hospital admission, fasting glucose, fasting insulin, OGTT and lipid profile measurements were performed. Lipid profile included total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) measurements. TG/HDL-C ratio was evaluated for indication of atherogenic lipid profile.

The normal range of related indicators: fasting blood glucose (70–99 mg/dL), fasting insulin (2.6–24.9 uIU/mL), TC ( $<190 \text{ mg/dL}$ ), HDL-C ( $>40 \text{ mg/dL}$  for men;  $>45 \text{ mg/dL}$  for women), LDL-C ( $<115 \text{ mg/dL}$ ), TG ( $<150 \text{ mg/dL}$ ), and TG/HDL ( $\leq 3$ ).

Before their admission to the hospital, all patients have been asked to carry on with their normal diet without any carbohydrate restriction, for at least three days prior to participating in the study. Patients were instructed to rest, get a full night's sleep and not

to undertake increased physical activity one day before the test was due. To participate in the study, patients had to be in the fasting state for at least eight hours. The procedure of OGTT required administering orally seventy-five grams of glucose. The blood samples were drawn to test glucose and insulin at the baseline (before glucose intake) and every sixty minutes for a period of five hours after ingestion of glucose. During the onset of symptoms attributed to hypoglycemia, patients were asked to mark these incidents on a prepared form.

The cut off glucose value for hypoglycemia during OGTT was set on  $\leq 55$  mg/dL [18].

Hyperinsulinemia was defined as an approximately tenfold increase of insulin level during five-hour OGTT [19].

RH was confirmed if the patient manifested hypoglycemic symptoms and had glucose level  $\leq 55$  mg/dL during OGTT.

Based on fasting glucose and fasting insulin levels Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated to evaluate hepatic insulin sensitivity.  $HOMA-IR = \text{fasting blood glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) / 22.5$  [20].

The cut off value for insulin resistance was  $HOMA-IR \geq 2$  [21].

On the following day, MMTT was performed only for the patients from SG. Patients consumed a non-liquid meal containing 60% of carbohydrate, 25% of fat and 15% of protein prepared by the dietician. The meal included three slices (75 g) of white bread, one tablespoon (10 g) of butter, three tablespoons (75 g) of semi-fat white cheese and two tablespoons (50 g) of jam. After the ingestion, patients were observed during a period of five hours and in case of occurrence of any symptoms suggesting hypoglycemia the blood sample was taken.

### 2.3. Final Characteristics of Participants

Fifteen subjects (five from SG and ten from CG) out of the initial group of ninety participants were excluded from the further study due to impairment of glucose metabolism—impaired fasting glycaemia (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT) revealed following OGTT, performed during the first day of testing. Their data has not been used in the analysis. For the purpose of this study data obtained from seventy-five patients (fifty-eight women and seventeen men) have been evaluated.

SG included forty subjects (thirty-three women and seven men) who reported symptoms attributed to hypoglycemia. Based on OGTT results, the study group was divided into two subgroups: patients with diagnosed RH ( $n = 12$ ; nine women, three men) and patients without RH diagnosis ( $n = 28$ ; twenty-four women, four men).

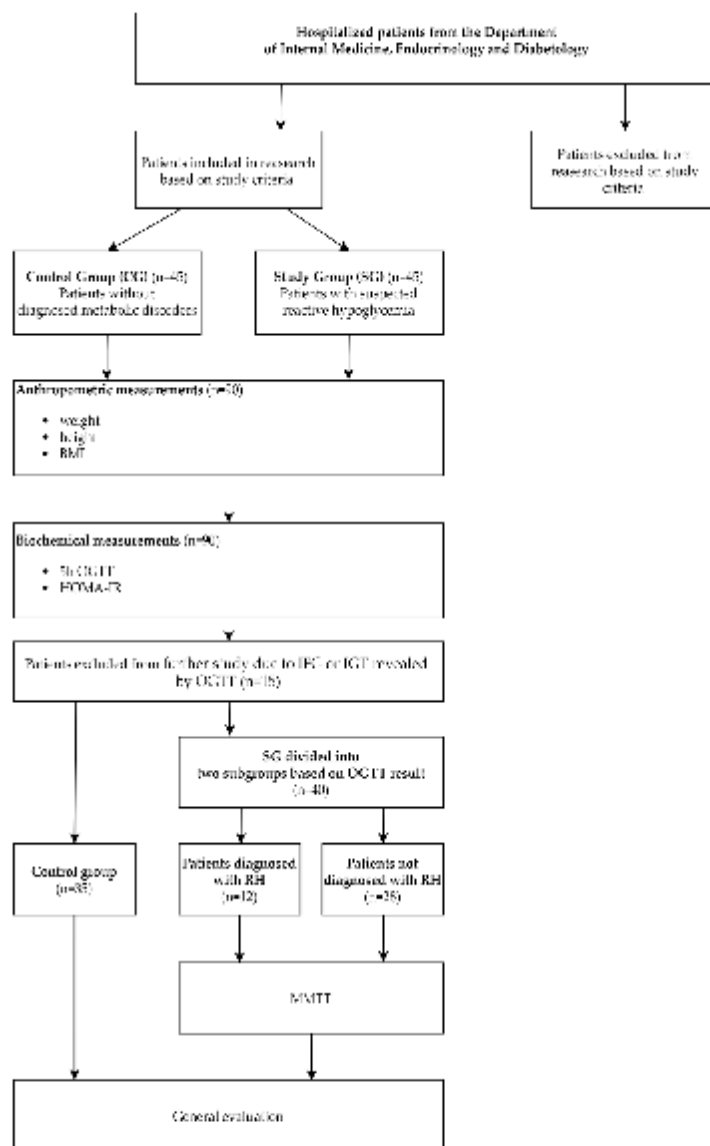
CG consisted of thirty-five asymptomatic individuals (twenty-five women, ten men), without any diagnosed metabolic disorders who were hospitalized for reasons unrelated to metabolic disorders and/or RH. This group was also hospitalized for three days as a standard hospital procedure.

The diagram provided in Figure 1 summarizes the protocol for selecting patients in the study, the performed procedures, and the subgrouping determined by the results of taken measurements.

### 2.4. Statistics

Anthropometric and biochemical parameters were presented using descriptive statistics (mean and standard deviation). Categorical variables were presented as numbers and percentages. The continuous variables were compared between groups using Student-*t* test or ANOVA with Fisher's Least Significant Difference (LSD) post hoc test, depending on number of levels of a factor. The effect size for the observed difference between means was estimated with the help of Cohen's *d* coefficient, whereby 0.2 is considered a 'small' effect size, 0.5 represents a 'medium' effect size and 0.8—a 'large' effect size. The chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to compare groups if there were categorical variables. The effect size was performed using the odds ratio with a 95% confidence interval. A receiver operating characteristic curve (ROC curve) as a graphical plot that illustrates the diagnostic ability of

a binary classifier RH was used. The discriminant sensitivity and specificity were estimated by the area under the curve (AUC). A *p*-value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed with STATISTICA version 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).



**Figure 1.** Performed procedures. BMI—Body Mass Index; OGTT—Oral Glucose Tolerance Test; HOMA-IR—Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; IFG—Impaired Fasting Glycemia; IGT—Impaired Glucose Tolerance; RH—Reactive Hypoglycemia; MMTT—Mixed Meal Tolerance Test.



### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of the Studied Groups

The glucose value obtained during five-hour OGTT excluded eight patients due to impaired fasting glycemia ( $\geq 100$  mg/dL) and seven patients due to impaired glucose tolerance ( $\geq 140$  mg/dL). Overall, seventy-five individuals out of ninety have been enrolled in the study and their data has been evaluated. There was no significant difference in age ( $37.0 \pm 9.9$  vs.  $33.8 \pm 9.5$ ;  $p = 0.162$ ) and BMI ( $23.7 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24.9 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.198$ ) between patients in SG and CG.

#### 3.2. Fasting Glucose Concentration

There was no significant difference ( $p = 0.251$ ) in mean fasting glucose concentration in SG and CG ( $85.0 \pm 6.6$  mg/dL vs.  $86.6 \pm 5.2$  mg/dL). As well, there was no significant difference ( $p = 0.057$ ) in mean fasting glucose concentration between patients with established diagnosis of reactive hypoglycemia ( $82.0 \pm 6.2$  mg/dL) and those without confirmation of the diagnosis ( $86.3 \pm 6.4$  mg/dL). In the first subgroup, only one subjects had a lower fasting glucose level than 70 mg/dL (67 mg/dL).

#### 3.3. Fasting Insulin Concentration

There was no significant difference ( $p = 0.106$ ) in mean fasting insulin concentration in the SG ( $7.9 \pm 3.5$  IU/mL) compared to CG ( $9.5 \pm 5.8$  IU/mL). As well, there was no significant difference ( $p = 0.056$ ) in fasting insulin concentration between patients with RH and those without confirmation of the diagnosis ( $6.1 \pm 2.5$  IU/mL vs.  $8.4 \pm 3.6$  IU/mL).

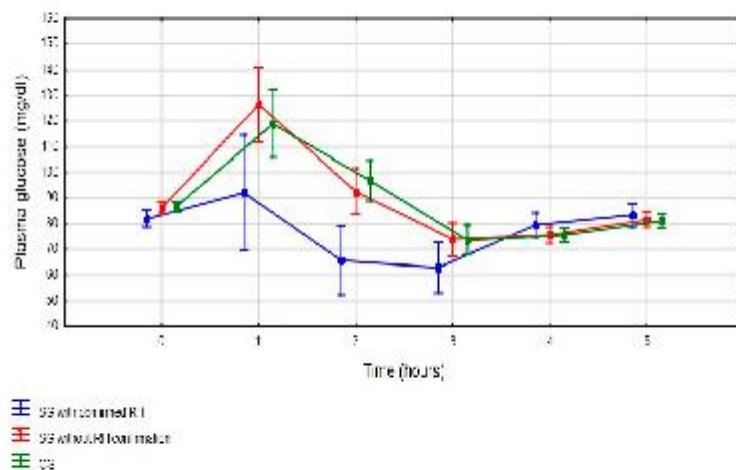
#### 3.4. Insulin Resistance

Insulin resistance (HOMA-IR  $\geq 2$ ) was found in fifteen (38%) subjects in SG and fifteen (43%) subjects in CG. There was no significant difference ( $p = 0.081$ ) in HOMA-IR compared SG and CG ( $1.7 \pm 0.8$  vs.  $2.1 \pm 1.4$ ). HOMA-IR was statistically significantly lower ( $p = 0.029$ ) in patients with RH diagnosis ( $1.2 \pm 0.5$ ) compared to those who did not met HR diagnosis ( $1.8 \pm 0.8$ ). Only one patient with confirmed RH had insulin resistance.

#### 3.5. Oral Glucose Tolerance Test

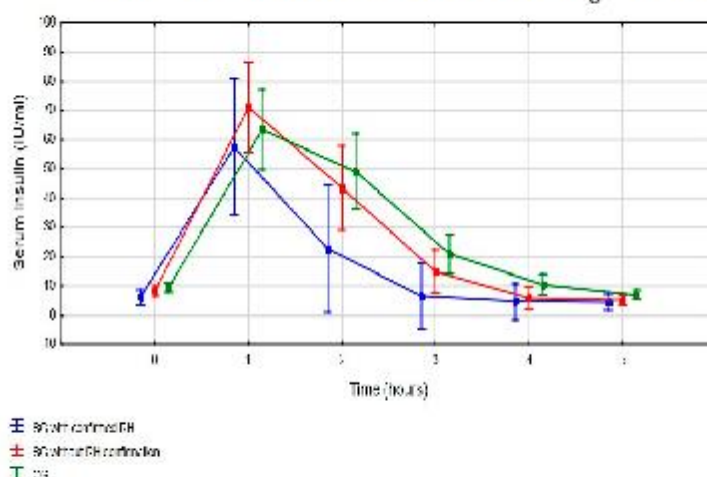
Hypoglycemia has been found in twelve (30%) subjects from SG. Those patients have also manifested hypoglycemic symptoms during OGTT, therefore in this group RH has been diagnosed. Ten (25%) patients from SG had pseudohypoglycemic symptoms but without glucose decline during the test, and eight (23%) subjects from CG had biochemical hypoglycemia but without clinical manifestation. In SG, two patients had hypoglycemia in the first hour (in range 48–50 mg/dL), four in second hour (in range 43–53 mg/dL), six in third hour (in range 43–52 mg/dL) during OGTT. None of the patients from SG had hypoglycemia during fourth and fifth hour of OGTT. The patients from CG who have had glucose decline had hypoglycemia only at third hour (in range 36–55 mg/dL) during OGTT.

The subgroup with confirmed HR has statistically significantly lower mean glucose values during OGTT ( $p < 0.001$ ), especially at the first and second hour, compared to those without documented HR and the control group (Figure 2). When analyzing mean glucose value in the SG subgroups during OGTT, patients with confirmed RH had statistically significantly lower mean glucose at first ( $92.1 \pm 37.9$  mg/dL vs.  $126.4 \pm 32.5$  mg/dL; LSD test:  $p < 0.001$ ) and second ( $65.6 \pm 19.3$  mg/dL vs.  $92.6 \pm 19.3$  mg/dL; LSD test:  $p < 0.001$ ) hour compared to patients without diagnosed RH.



**Figure 2.** Mean glucose value during 5-h OGTT (three-way ANOVA:  $F_{(10, 360)} = 3.598, p < 0.001$ ) [mean glucose value with a 95% confidence interval]. SG—Study Group; CG—Control Group; RH—Reactive Hypoglycemia.

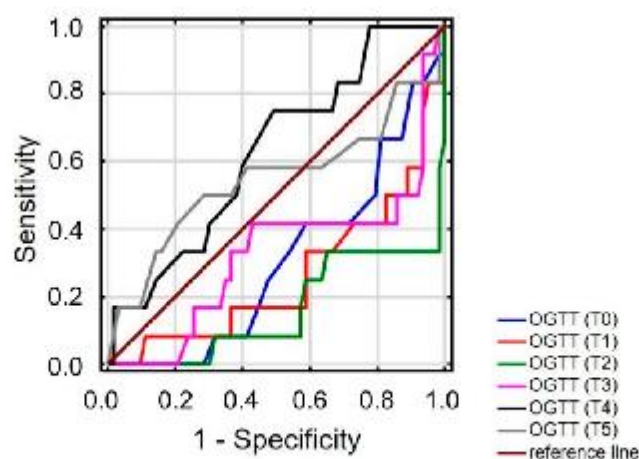
There were no statistically significant differences between mean insulin values between all three groups ( $p = 0.234$ ) during five-hour OGTT (Figure 3) with an exclusion of second hour of measurements. Analyzing mean insulin value in the SG subgroups during OGTT, patients with diagnosed RH had statistically significantly (LSD test:  $p < 0.001$ ) lower mean insulin levels at second hour of OGTT compared to patients who did not meet the criteria of RH ( $22.7 \pm 10.9 \mu\text{IU/mL}$  vs.  $43.4 \pm 35.0 \mu\text{IU/mL}$ ). Hyperinsulinemia has been found in sixteen (40%) subjects from SG (six with confirmed RH and ten without RH diagnosis) and eleven (31%) subjects in CG. There was no significant difference ( $p = 0.440$ ) in hyperinsulinemia occurrence in SG and CG, as well as in patients with confirmed RH and those who did not meet the diagnostic criteria of RH ( $p = 0.398$ ).



**Figure 3.** Mean insulin values during 5-h OGTT (three-way ANOVA:  $F_{(10, 360)} = 1.290, p = 0.234$ ) [mean insulin value with a 95% confidence interval]. SG—Study Group; CG—Control Group; RH—Reactive Hypoglycemia.

### 3.6. Specificity and Sensitivity of OGTT

The AUC was 0.261 (95%CI = 0.097–0.424;  $p = 0.004$ ) for the first hour and 0.163 (95%CI = 0.025–0.301;  $p < 0.001$ ) for the second hour of five-hour OGTT. The third, fourth and fifth hour of OGTT has no discrimination value (Figure 4).



**Figure 4.** ROC graph for patients with reactive hypoglycemia. OGTT—Oral Glucose Tolerance Test; T0—measurement taken in fasting state; T1—first hour of measurement; T2—second hour of measurement; T3—third hour of measurement; T4—fourth hour of measurement; T5—fifth hour of measurement.

For the challenge test, the cut off was determined to be 101 mg/dL at first hour of OGTT, with a sensitivity of 33% [95%CI: 9.9–65.1%] and a specificity of 33% [95%CI: 21.9–46.3%]. For the second hour of OGTT, the glucose threshold was 102 mg/dL with a sensitivity 8% [95%CI: 0.21–38.5%] and specificity of 57% [95%CI: 44.1–69.5%].

### 3.7. Mixed Meal Tolerance Test

The Mixed Meal Tolerance Test was performed only in SG, as additional tests for those patients with suspected reactive hypoglycemia were performed. Only seventeen (42%) subjects—nine with RH diagnosis and eight from the subgroup without RH confirmation had manifested symptoms attributed to hypoglycemia during the test and had their blood drawn to determine glucose level. The mean glucose concentration in SG was  $68.7 \pm 4.7$  mg/dL. Four patients had unspecific symptoms at second hour, six at third hour and seven at fourth hour after ingestion of the meal. There was no significant difference ( $p = 0.206$ ) in glucose value during MMTT in patients with confirmed RH ( $67.3 \pm 4.11$  mg/dL) compared to patients without confirmation of RH diagnosis ( $70.3 \pm 5.0$  mg/dL).

### 3.8. Specificity and Sensitivity of MMTT

The test was evaluated for sensitivity and specificity, but the small sample size was a limiting factor therefore the test produced a sensitivity of 75% [95%CI: 42.8–94.5%] and specificity of 71% [95%CI: 51.3–86.8%].

### 3.9. Lipid Profile

Comparing lipid profile in SG and CG only mean TC ( $176.8 \pm 22.3$  mg/dL vs.  $163.5 \pm 27.7$  mg/dL) was statistically significantly higher ( $p = 0.024$ ) in the first group. Considering

the subgroup of patients with and without a diagnosis of reactive hypoglycemia, there were no significant differences in lipid parameters. The differences between groups and subgroups are highlighted in Table 1.

Table 1. Lipid profile.

| Variables | Study Group<br>(n = 40) | Control Group<br>(n = 35) | p Value * | Non-Reactive<br>Hypoglycemia<br>(n = 28) | Reactive<br>Hypoglycemia<br>(n = 12) | p Value * |
|-----------|-------------------------|---------------------------|-----------|--|--------------------------------------|-----------|
| TC        | 176.8 ± 22.3            | 163.5 ± 27.7              | 0.024     | 176.0 ± 23.3                             | 178.5 ± 20.7                         | 0.750     |
| LDL-C     | 97.5 ± 20.3             | 88.0 ± 23.8               | 0.068     | 99.2 ± 22.0                              | 93.4 ± 15.7                          | 0.414     |
| HDL-C     | 60.1 ± 15.9             | 58.1 ± 14.0               | 0.560     | 57.5 ± 15.8                              | 66.3 ± 14.8                          | 0.106     |
| TG        | 89.3 ± 36.6             | 85.1 ± 41.2               | 0.649     | 92.9 ± 34.0                              | 80.8 ± 40.2                          | 0.342     |
| TG/HDL    | 1.7 ± 1.0               | 1.6 ± 1.0                 | 0.776     | 1.8 ± 1.0                                | 1.4 ± 1.1                            | 0.245     |

TC—total cholesterol (mg/dL); LDL-C—low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL); HDL-C—high-density lipoprotein cholesterol (mg/dL); TG—triglycerides (mg/dL); \* Student's t-test.

#### 4. Discussion

It should be highlighted that our research is one of the very few studies which analyzes metabolic parameters in patients with suspected RH. Our research has shown that only a small percentage of patients have low glucose level during OGTT. Previous studies which have analyzed RH occurrence based on OGTT were conducted in the heterogeneous population. Those investigations involved the following: patients in various age groups and BMI range [22], healthy subjects [12], pregnant women [23], and patients with a variety of medical conditions [24–26]. The results obtained in those studies are consistent with our results and confirmed relatively low frequency rate of hypoglycemia occurrence during OGTT. In addition, in our study OGTT has also showed low sensitivity and specificity for RH diagnosis. On this basis, it is reasonable to conclude that assessment of glucose declines by performing OGTT is not an adequate diagnostic tool for RH. This approach is also consistent with claims made by other researchers in earlier studies [7,27]. Furthermore, it should be pointed out that earlier studies in the field of RH had different glucose cut off value which could have led to significant different findings [2,4,6,23,28]. Raising or lowering the glycemic cut off value can affect the final diagnosis. Lack of standardized hypoglycemic cut off value in the postprandial state in non-diabetes subjects is, without a doubt, the most important limitation during the diagnosis. Until a specific glucose value is established, discrepancies in RH diagnosis will continue to be significant.

In our study, the occurrence of insulin resistance and hyperinsulinemia were similar in the study and control groups. The subgroup with confirmed RH had even lower insulin values during OGTT compared to those who did not meet the criteria of RH. This outcome is similar to the result of other studies which evaluated insulin values in patients with RH and no abnormalities in insulin response were noted [29,30]. Therefore, hyperinsulinemia and insulin resistance do not necessarily have to be responsible for the occurrence of hypoglycemia. However, there are studies with HR patients who had insulin resistance and significant impairment of insulin secretion [31,32]. Due to discrepancies in the findings of the studies and considering the lack of up-to-date evidence from other publications, further research focusing on insulin secretion and insulin sensitivity in RH patients is required. It is still debatable if the reduction of insulin sensitivity leads to hyperinsulinemia or whether the increased insulin level during fasting and postprandial conditions could cause decrease of cell's metabolic response to insulin [33]. For this reason, it would seem reasonable to verify the cut off values for fasting insulin, insulin resistance, and hyperinsulinemia which may affect investigation of RH. It must be acknowledged, that according to some researchers the acceptable fasting insulin levels should be lower and kept in the range between 5 and 15  $\mu\text{IU}/\text{mL}$  [34]. This indicates the need for more precise norm for fasting insulin level evaluation, especially in patients with normal body weight. Moreover, debate continues about more precise threshold for insulin resistance and hyperinsulinemia in subjects with normal body weight [20,21,35]. It should be noted that additional compo-

nents such as body composition, sex, age, race and ethnicity may influence fasting and postprandial insulin values and insulin sensitivity [36]. Furthermore, the lack of a precise definition of hyperinsulinemia in the context of the OGTT measurements contributes to the discrepancies in the diagnostic rate. The arbitrary values which were adopted in our study (a tenfold increase of insulin) seem to be consistent with the physiological assessment of insulin secretion during OGTT [19].

It should be highlighted that in our study, 23% of patients from the CG had hypoglycemia during OGTT but did not manifest any hypoglycemic symptoms. As well as the well-established counter-regulatory mechanisms in the fasting and postprandial state which are required to maintain stable glucose concentration in the blood, it is necessary to consider individual factors leading to occurrence of hypoglycemic like symptoms [37]. There were some studies which confirmed biochemical hypoglycemia in the individuals with no hypoglycemic symptoms due to a decreased sympathetic response [3,9]. Our research also has shown that 55% subjects in SG manifested symptoms suggesting hypoglycemia during OGTT but only half of them had hypoglycemia in the biochemical test. Symptoms suggesting hypoglycemia in absence of glucose decline were also observed in different research, which might suggest that the onset of pseudohypoglycemic symptoms could be an individual indicator, unrelated to any metabolic disorder [38]. Therefore, if no abnormalities in insulin secretion are observed, the psychological link should be considered as a main aspect responsible for the occurrence of unspecific symptoms. Psychosomatic disorders, emotion dysregulation and sleep disturbance can all potentially lead to pseudohypoglycemic symptoms without any glucose decline [39]. It should also be mentioned that there is an association between general mental health, eating patterns and unspecific symptoms which occurs in the postprandial periods [40]. Moreover, improper eating patterns, low energy diet, excessive alcohol intake may all lead to sudden glucose fluctuation and increased sympathetic neural activity [28,41].

In our study, MMTT was performed as an additional diagnostic tool for RH diagnosis. None of the patients who manifested symptoms suggesting hypoglycemia had hypoglycemia during this test. This finding is comparable with another study which compared glucose value during OGTT and MMTT in patients with suspected RH [42]. Both studies have shown that during OGTT the nadir glucose was lower than during MMTT. However, it is crucial to point out that there are no further published studies that are suitable to use when comparing results of OGTT and MMTT in patients with suspected RH. Additionally, it is worth noting that half of the patients in our study who had symptoms attributed to hypoglycemia during MMTT were diagnosed with HR based on OGTT. It would seem that glucose fluctuation during OGTT and MMTT may be dissimilar due to differences in the consistency (liquid vs. solid) and the composition (simple sugar vs. carbohydrate, protein, fat) of the ingested source of glucose which may affect the postprandial outcome. Assuming the same cut-off glucose value for OGTT and MMTT may lead to false negative results in MMTT. It indicates the need of differential glucose cut off value for both tests. Considering that MMTT represent more accurately a typical meal consumed by the patient, rather than the liquid containing seventy-five grams of glucose, it is recommended that additional studies should be conducted to improve the detection of RH via MMTT.

In our study, no significant differences were found between lipid profile dysregulation and RH. It is important to emphasize that our lipid reference norms are the standard norms for people without increased cardiovascular risk. The lack of additional clinical trials in this area of RH also affects the ability to conduct reliable evaluations. However, it is important to evaluate lipid profile due to increasing problem of metabolic disorders in non-obese patients [43]. The incorrect TG/HDL ratio shows greater risk of occurrence of IR markers in normal-weight adults without type 2 diabetes [16]. Disturbed insulin secretion and impaired response of pancreatic  $\beta$  cells affect not only glucose fluctuations but also cholesterol metabolism which leads to TG elevation and HDL-C level lowering [44]. Moreover, hepatic insulin resistance plays significant role in progression of dyslipidemia which, in turn, leads to a greater risk of developing metabolic disorders [45]. In addition,

patients who already have a metabolic disorder may have an accelerated progression of the disorder [46].

The findings of this study have to be considered while taking into account some limitations that are present. The first, being a lack of glucose and insulin measurements during the whole duration of MMTT. Patients were observed for five hours after they have consumed a prepared meal, but glucose level was only evaluated when symptoms suggesting hypoglycemia were reported. Glucose and insulin measurements were not taken each hour like in OGTT procedure. For this reason, the tests cannot be fully compared. The comparison refers only to glucose level at the exact moment of taken measurement during both tests. When considering the differences in glucose levels obtained in OGTT and MMTT, it would appear that insulin levels should also be compared in those tests. The second limitation is the inconsistency in self-reported symptoms by the patients during OGTT and MMTT. Perceived symptoms are a subjective, therefore they may have been overlooked or exaggerated by the patients. Patients who were screened for RH were significantly more likely to experience symptoms of hypoglycemia despite no decline in glucose level. The individual's perception of symptoms attributed to hypoglycemia, as well as the physiological attitude that led to somehow increased expectation of hypoglycemic episode, should also be considered.

It is recommended that further research is undertaken in the area of reactive hypoglycemia. Considerably more work is required to determine additional diagnostic procedures which could, in turn, improve the explanation of sudden occurrence of symptoms attributed to hypoglycemia in non-diabetic patients with and without hypoglycemia in the biochemical test. Lastly, the most important limitation lies in the fact that cut-off glucose value which should clearly evaluate hypoglycemia in postprandial period is not yet standardized. Until a standardized glucose cut off value is established, discrepancies in RH results in various studies will continue to be significant.

## 5. Conclusions

Based on the results obtained in our study, which have also been compared with data from earlier studies, we believe that reactive hypoglycemia is not associated with any metabolic disturbance. This would suggest that RH is related to individual factors that contribute to the severity of symptoms suggesting hypoglycemia. Moreover, hyperinsulinemia is not responsible for glycaemic declines or occurrence of symptoms suggesting hypoglycemia in patients with confirmed diagnosis. These findings were validated by the reported changes in glycaemia and insulinemia during OGTT and MMTT. It appears that the source of glucose may influence postprandial glycaemic fluctuations and the onset of symptoms suggesting hypoglycemia. Therefore, dietary modifications may be an effective factor in reducing symptoms attributed to hypoglycemia.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.H. and M.W.; methodology, M.H.; software, M.P.; validation, M.H., M.W. and I.T.; formal analysis, M.P.; investigation, M.H.; resources, M.H.; data curation, M.H.; writing—original draft preparation, M.H.; writing—review and editing, M.H., I.T., M.W.; visualization, M.H., M.P.; supervision, I.T., M.W.; project administration, M.H.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of Commission for Ethics and Supervision of Human and Animal Research at Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw (protocol code E.D/33/2019 and date of approval 25.01.2019).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are openly available on "Zenodo" at <https://doi.org/110.5281/zenodo.4666896>, accessed on 1 April 2021.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Zheng, Y.; Ley, S.H.; Hu, F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 88–98. [\[CrossRef\]](#)
- Brun, J.F.; Fedou, C.; Mercier, J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* **2000**, *26*, 337–351.
- Cryer, P.E.; Axelrod, L.; Grossman, A.B.; Heller, S.R.; Montori, V.M.; Seaquist, E.R.; Service, F.J. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 709–728. [\[CrossRef\]](#)
- Mumm, H.; Altinok, M.L.; Henriksen, J.E.; Ravn, P.; Glinborg, D.; Andersen, M. Prevalence and possible mechanisms of reactive hypoglycemia in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* **2016**, *31*, 1105–1112. [\[CrossRef\]](#)
- Mongraw-Chaffin, M.; Beavers, D.P.; McClain, D.A. Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **2019**, *18*, 100202. [\[CrossRef\]](#)
- Simpson, E.J.; Holdsworth, M.; Macdonald, I.A. Interstitial glucose profile associated with symptoms attributed to hypoglycemia by otherwise healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 354–361. [\[CrossRef\]](#)
- Lefebvre, P.J.; Andreani, D.; Marks, V.; Creutzfeldt, W. Statement on Post-prandial or Reactive Hypoglycemia. *Diabet. Med.* **1988**, *5*, 200. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Eckert-Norton, M.; Kirk, S. Non-diabetic hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 39A–40A. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Stanley, S.; Moheet, A.; Seaquist, E.R. Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocr. Rev.* **2019**, *40*, 768–788. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Chalew, S.A.; Koetter, H.; Hoffman, S.; Levin, P.A.; Kowarski, A.A. Diagnosis of Reactive Hypoglycemia: Pitfalls in the Use of the Oral Glucose Tolerance Test. *South. Med. J.* **1986**, *79*, 285–287. [\[CrossRef\]](#)
- Eyth, E.; Basit, H.; Smith, C. *Glucose Tolerance Test*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
- Saha, B. Post prandial plasma glucose level less than the fasting level in otherwise healthy individuals during routine screening. *Indian J. Clin. Biochem.* **2006**, *21*, 67–71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tabák, A.G.; Herder, C.; Rathmann, W.; Brunner, E.J.; Kivimäki, M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet* **2012**, *379*, 2279–2290. [\[CrossRef\]](#)
- Altıntaş, Y. Postprandial Reactive Hypoglycemia. *Sidi Etfal Hastan. Tip Bull.* **2019**, *53*, 215–220. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bjornstad, P.; Eckel, R.H. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: A Brief Review. *Curr. Diabetes Rep.* **2018**, *18*, 127. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pantoja-Yorres, B.; Toro-Huamanchumo, C.J.; Urrunaga-Pastor, D.; Guarnizo-Poma, M.; Lazaro-Alcantara, H.; Paico-Palacios, S.; Ranilla-Seguin, V.D.C.; Benites-Zapata, V.A. High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **2019**, *13*, 382–388. [\[CrossRef\]](#)
- Wallick, A.; Caine-Bish, N. Differences in Body Dissatisfaction With Respect to BMI Classification and Gender. *J. Nutr. Educ. Behav.* **2010**, *42*, S118. [\[CrossRef\]](#)
- Martens, P.; Tits, J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur. J. Intern. Med.* **2014**, *25*, 415–421. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Fu, Z.; Gilbert, E.R.; Liu, D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* **2013**, *9*, 25–53. [\[CrossRef\]](#)
- Shashaj, B.; Luciano, R.; Contoli, B.; Morino, G.S.; Spreghini, M.R.; Rustico, C.; Sforza, R.W.; Dallapiccola, B.; Manco, M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* **2015**, *53*, 251–260. [\[CrossRef\]](#)
- Yang, Q.; Li, X.; Song, P.; Xu, L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov. Ther.* **2015**, *9*, 380–385. [\[CrossRef\]](#)
- Ly, X.; Fang, K.; Hao, W.; Han, Y.; Yang, N.; Yu, Q. Identification of Reactive Hypoglycemia with Different Basic BMI and Its Causes by Prolonged Oral Glucose Tolerance Test. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* **2020**, *13*, 4717–4726. [\[CrossRef\]](#)
- Delibas, I.B.; Yanrıverdi, S.; Cakmak, B. Does reactive hypoglycemia during the 100 g oral glucose tolerance test adversely affect perinatal outcomes? *Ginekol. Polska* **2018**, *89*, 25–29. [\[CrossRef\]](#)
- Glinborg, D.; Mumm, H.; Holst, J.J.; Andersen, M. Effect of oral contraceptives and/or metformin on GLP-1 secretion and reactive hypoglycemia in polycystic ovary syndrome. *Endocr. Connect.* **2017**, *6*, 267–277. [\[CrossRef\]](#)
- Murata, M.; Adachi, H.; Oshima, S.; Kurabayashi, M. Asymptomatic Reactive Hypoglycemia and Inflammatory Reaction in Patients with Coronary Artery Disease. *Int. Heart J.* **2018**, *59*, 705–712. [\[CrossRef\]](#)
- Yasuhara, D.; Kojima, S.; Naruo, T.; Inui, A. Relationship between pretreatment laboratory-measured episodes of reactive hypoglycemia and short-term weight restoration in anorexia nervosa: A preliminary study. *Psychoneuroendocrinology* **2006**, *31*, 452–458. [\[CrossRef\]](#)
- Johnson, D.D.; Dorr, K.E.; Swenson, W.M.; Service, F.J. Reactive Hypoglycemia. *JAMA* **1980**, *243*, 1151–1155. [\[CrossRef\]](#)
- Oba-Yamamoto, C.; Takeuchi, J.; Nakamura, A.; Takikawa, R.; Ozaki, A.; Nomoto, H.; Kameda, H.; Cho, K.Y.; Atsumi, Y.; Miyoshi, H. Combination of alcohol and glucose consumption as a risk to induce reactive hypoglycemia. *J. Diabetes Investig.* **2020**. [\[CrossRef\]](#)

29. Sussman, K.E.; Stimmel, L.; Birenboim, H. Plasma Insulin Levels During Reactive Hypoglycemia. *Diabetes* **1966**, *15*, 1–4. [[CrossRef](#)]
30. Luyckx, A.S.; Lefebvre, P.J. Plasma Insulin in Reactive Hypoglycemia. *Diabetes* **1971**, *20*, 435–442. [[CrossRef](#)]
31. Hofeldt, F.D.; Lufkin, E.G.; Hagler, L.; Block, M.B.; Dippe, S.E.; Davis, J.W.; Levin, S.R.; Forsham, P.H.; Herman, R.H. Are Abnormalities in Insulin Secretion Responsible for Reactive Hypoglycemia? *Diabetes* **1974**, *23*, 589–596. [[CrossRef](#)]
32. Enslin, M.; Steinmann, W.; Whaley-Connell, A. Hypoglycemia: A Possible Link between Insulin Resistance, Metabolic Dyslipidemia, and Heart and Kidney Disease (the Cardiorenal Syndrome). *Cardiorenal Med.* **2011**, *1*, 67–74. [[CrossRef](#)]
33. Corkey, B.E. Banting Lecture 2011: Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? *Diabetes* **2011**, *61*, 4–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Carmina, E.; Stanczyk, F.Z.; Lobo, R.A. Evaluation of Hormonal Status. In *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 887–915.
35. Yang, G.; Li, C.; Gong, Y.; Fang, F.; Tian, H.; Li, J.; Cheng, X. Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance, Hyperinsulinemia with Normal Blood Glucose Tolerance, Impaired Glucose Tolerance, and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes (Prediabetes Insulin Resistance Research). *J. Diabetes Res.* **2016**, *2016*, 1–11. [[CrossRef](#)]
36. Thomas, D.D.; Corkey, B.E.; Istfan, N.W.; Apovian, C.M. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J. Endocr. Soc.* **2019**, *3*, 1727–1747. [[CrossRef](#)]
37. Sprague, J.E.; Arbeláez, A.M. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* **2011**, *9*, 463–475.
38. Piziak, V.K.; Cryar, A.K. Hypoglycemic Disorders. *N. Engl. J. Med.* **1995**, *333*, 1154–1155. [[CrossRef](#)]
39. Tsybes, A.; Aldao, A.; Mennin, D.S. Emotion dysregulation and sleep difficulties in generalized anxiety disorder. *J. Anxiety Disord.* **2013**, *27*, 197–203. [[CrossRef](#)]
40. Aucoin, M.; Bhardwaj, S. Generalized Anxiety Disorder and Hypoglycemia Symptoms Improved with Diet Modification. *Case Rep. Psychiatry* **2016**, *2016*, 1–4. [[CrossRef](#)]
41. Sørensen, M.; Johansen, O.E. Idiopathic reactive hypoglycaemia—Prevalence and effect of fibre on glucose excursions. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* **2010**, *70*, 385–391. [[CrossRef](#)]
42. Buss, R.W.; Kansal, P.C.; Roddam, R.F.; Pino, J.; Boshell, B.R. Mixed Meal Tolerance Test and Reactive Hypoglycemia. *Horm. Metab. Res.* **1982**, *14*, 281–283. [[CrossRef](#)]
43. Ma, M.; Liu, H.; Yu, J.; He, S.; Li, P.; Ma, C.; Zhang, H.; Xu, L.; Ping, F.; Li, W.; et al. Triglyceride is independently correlated with insulin resistance and islet beta cell function: A study in population with different glucose and lipid metabolism states. *Lipids Health Dis.* **2020**, *19*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Natali, A.; Baldi, S.; Bonnet, F.; Petrie, J.; Trifiro, S.; Tricò, D.; Mari, A. Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects. *Metabolism* **2017**, *69*, 33–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Biddinger, S.B.; Hernandez-Ono, A.; Rask-Madsen, C.; Haas, J.Y.; Alemán, J.O.; Suzuki, R.; Scapa, E.F.; Agarwal, C.; Carey, M.C.; Stephanopoulos, G.; et al. Hepatic Insulin Resistance Is Sufficient to Produce Dyslipidemia and Susceptibility to Atherosclerosis. *Cell Metab.* **2008**, *7*, 125–134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Prasun, P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* **2020**, *1866*, 165838. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



5.3. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study, *Nutrients* 2022, 14(3), 497-516



Article

## Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study

Marianna Hall <sup>1,2,\*</sup>, Magdalena Walicka <sup>2,3</sup>, Mariusz Panczyk <sup>4</sup> and Iwona Traczyk <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department of Human Nutrition, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, 01-445 Warsaw, Poland; iwona.traczyk@wum.edu.pl  
<sup>2</sup> Department of Internal Diseases, Endocrinology and Diabetology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw, 02-907 Warsaw, Poland; magdalena.walicka@cskmswia.gov.pl  
<sup>3</sup> Department of Human Epigenetics, Mossakowski Medical Research Institute Polish Academy of Sciences, 02-106 Warsaw, Poland  
<sup>4</sup> Department of Education and Research in Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; mariusz.panczyk@wum.edu.pl  
\* Correspondence: mhall@wum.edu.pl

**Abstract:** Background: A well-balanced nutritional diet pattern has a significant role in the management of diet-related disorders. Currently, there are no specific dietary guidelines to refer to when advising non-diabetic patients with symptoms attributed to hypoglycemia in the postprandial period or patients with confirmed reactive hypoglycemia (RH). The aim of this study was to investigate the impact of the dietary interventions, and their sustained outcome, on the severity of hypoglycemic-like symptoms occurring in non-diabetic patients. Methods: The study group included forty non-diabetic individuals with symptoms consistent with RH. At the baseline, each patient underwent RH diagnosis and complex dietary evaluation. Over a period of six months, each patient had four appointments with a dietitian. Two sessions were focused on a dietary education about low glycemic index diet (LGID) and Mediterranean diet (MD). The said diets were to be followed for a period of three months, with two additional dietary check-ups. Once dietary supervision was completed, patients had no imposed dietary patterns. The final follow-up appointment took place twelve months later and that is when each patient underwent a detailed assessment of their current dietary habits and evaluation of the frequency of symptoms consistent with hypoglycemia. Results: There was a statistically significant reduction in the severity in eight out of the ten analyzed hypoglycemic-like symptoms after the dietary interventions. The most significant change was observed in the following symptoms: hunger ( $\eta^2 = 0.66$ ), impaired concentration ( $\eta^2 = 0.61$ ), hand tremor ( $\eta^2 = 0.55$ ), and fatigue ( $\eta^2 = 0.51$ ). The outcomes were comparable for both recommended diets, the LGID and the MD. The reduction in hypoglycemic-like symptoms continued after the twelve-month period. The individualized dietary counselling significantly improved the patients' eating habits in comparison to those present prior to intervention in terms of healthy diet index ( $F_{(2,78)} = 27.30, p < 0.001, \eta^2 = 0.41, 90\%CI [0.26; 0.51]$ ) and unhealthy diet index ( $F_{(2,78)} = 433.39, p < 0.001, \eta^2 = 0.91, 90\%CI [0.89; 0.93]$ ). Conclusions: Healthy modifications in dietary habits may improve patient's well-being and reduce the severity of their postprandial symptoms attributed to hypoglycemia. Therefore, dietary intervention focused on appropriate nutritional management combined with follow-up consultations may be a beneficial step towards comprehensive treatment of non-diabetic patients who present with hypoglycemic-like symptoms in the postprandial period.

**Keywords:** reactive hypoglycemia; dietary intervention; low-glycemic index diet; Mediterranean diet



**Citation:** Hall, M.; Walicka, M.; Panczyk, M.; Traczyk, I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study. *Nutrients* 2022, 14, 497. <https://doi.org/10.3390/nu14030497>

Academic Editor: Patrick Lauwers

Received: 20 December 2021

Accepted: 22 January 2022

Published: 24 January 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Hypoglycemia is a well-documented medical condition that mostly occurs in diabetic patients [1]. It appears when a glucose level falls below a defined physiological threshold and if further accompanied by adrenergic and neuroglycopenic symptoms.

The endocrine factors influencing glucose fluctuation have been established as insulin and glucagon. These two antagonistic hormones, which are produced by cells in the islets of Langerhans of the pancreas, are primarily responsible for blood glucose modulation, and their actions are widely determined by glucose fluctuation [2]. Moreover, there are well-identified variables influencing glycemic response in the postprandial and nocturnal periods. The most significant ones include physical activity, stress, infections, illnesses, and medication. In addition, the quantity and composition of the consumed meals, as well as fasting length, can affect glucose levels [3]. It should be noted that blood glucose concentrations fluctuate throughout the day. These physiological changes (if within the normal glucose level range) should not cause any alarming symptoms.

It should be emphasized that non-diabetic patients, without any insulin disturbance (insufficient secretion of insulin or impaired insulin action), may also experience some glycemic fluctuation with coexisting hypoglycemic-like symptoms. Reactive hypoglycemia is one of the examples of such an occurrence. RH can be described as postprandial hypoglycemia, which occurs 2–5 h after food intake. Although this condition has been identified in the early 20th century, until now there has been lack of its complete etiology and pathogenesis [4]. It is not uncommon that the patients who present with symptoms attributed to hypoglycemia have no glucose decline [5]. Their symptoms may occur in the postprandial period, but the frequency of those warning signs does not have a fully interpretable pattern. Due to the fact that hypoglycemic-like symptoms are not always associated with low glycemia, it is even more unclear how to interpret the occurrence of the abnormal symptoms attributed to hypoglycemia [6]. There is no standardized diagnostic procedure to determine the factors that contribute to and/or cause the symptoms in the postprandial period. Moreover, there are currently no guidelines relating to appropriate intervention in order to reduce hypoglycemic-like symptoms.

There have been many studies focusing on appropriate dietary interventions that can be helpful in reducing the possibility of unexpected glycemic fluctuation in patients with diabetes [7–10]. However, RH has been linked to subjects without metabolic disturbances, and there are no clear health-related factors that could be causing patients' hypoglycemic symptoms, both at the onset of real hypoglycemia and when the blood glucose is within the normal range. Hypothetically, those disturbances could be triggered by factors associated with the patients' lifestyle and diet pattern [4]. It has been widely acknowledged that diet modifications have a significant role in the treatment and management of diet-related diseases [11–13]. At present, there are no formal recommendations for patients without diabetes who experience symptoms consistent with hypoglycemia, which would outline the most effective nutritional pattern that should be followed. However, there are two diets that deserve particular attention in terms of the possible impact on reduction of glycemic fluctuation, which could be suitable for patients with reactive hypoglycemia. These are the low glycemic index diet and the Mediterranean diet [14,15].

The LGID is commonly described as a diet that can potentially reduce glucose surge in the postprandial period. Therefore, it is one of the recommended dietary patterns for people with diabetes and obesity [16–18]. The glycemic index is a parameter that reflects the increase in blood glucose concentration after the intake of certain types of food, compared to the increase in blood glucose concentration after the consumption of the same amount of carbohydrates in the form of pure glucose. Food can be classified as having a low, medium, or high glycemic index. Beneficial effects can be observed when patients are following a diet that contains products with a low glycemic index, as these are more likely to slow down the increase of blood glucose levels compared to foods with a medium or high index. Such a diet involves exclusion of certain vegetables, fruits, and grain products, as well as processed foods containing refined starches and added sugars [19]. In order to prepare the

meals in line with LGID, it is necessary to use the appropriate tables, which set out the glycemic index values. However, there are some limitations in terms of the glycemic index. The specific product values may vary between tables; the index value does not correlate with the quantity of a consumed product; and those values can be further affected by food preparation method and meal composition [20].

A Mediterranean diet has also been proven to have beneficial, therapeutic effects on conditions such as obesity, metabolic syndrome (MetS), cardiovascular disease (CVD), and type 2 diabetes (T2DM) [21,22]. The MD is based on consumption of vegetables and whole grain products (which are rich in fiber), unsaturated fats (like olive oil, nuts, seeds), and protein rich food (lean meat, fish, eggs, legumes, and dairy products). These dietary components provide a favorable ratio of omega-6 and omega-3 essential fatty acids, and high intake of fiber, antioxidants, and polyphenols. The key element of this diet is its simplicity; there are no specific restrictions imposed when it comes to choosing the healthy, unprocessed products, which gives more options from a wide selection of the plant-based foods. MD is more likely to be categorized as an eating pattern rather than a structured diet [23].

The dietary pattern, in terms of meal composition and a frequency of consumption, can have a significant impact on the postprandial glycemic fluctuation. However, it remains unclear why certain non-diabetic patients experience symptoms attributed to hypoglycemia (with and without glucose decline), which factors increase the severity of these symptoms, and what may reduce the frequency of symptoms. There are currently no studies that analyze eating habits of individuals without metabolic disturbance and who manifest symptoms attributed to hypoglycemia in the postprandial period. Moreover, there is no research data available that provide a realistic reflection of the effect of dietary interventions and evaluation of patient adherence from the long-term perspective. Thus, the purpose of this preliminary study was to evaluate the long-term effect of the healthy dietary interventions on the occurrence of hypoglycemic-like symptoms in the postprandial period. The assessment also included the evaluation of eating habits and coexisting symptoms observed in the pre and post-intervention periods as well as the subsequent twelve-month period without any dietary supervision.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

The study group included forty non-diabetic patients with symptoms attributed to hypoglycemia. The subjects were referred to the hospital in order to perform a detailed diagnosis toward suspected reactive hypoglycemia. Subjects underwent diagnostic procedures to screen for RH and other metabolic disturbances, which have been described in detail in the previous study [6]. The diagnostic tool to confirm RH was a five-hour oral glucose tolerance test that required administering orally seventy-five grams of glucose. To confirm the diagnosis, the patient had to have a glycemic decline below 55 mg/dL during the five-hour test with coexisting symptoms attributed to hypoglycemia. As a result of the performed Oral Glucose Tolerance Test (OGTT), the diagnosis was confirmed in only 30% of cases. However, among all remaining patients from the study group, symptoms attributed to hypoglycemia were observed, although the glucose value was not lower than 55 mg/dL at any time-point. Because the diagnosis of RH is not standardized (lack of standardized biochemical test and lack of glucose cut-off value), the study group comprised participants who experienced symptoms attributed to hypoglycemia in the postprandial period, with or without confirmed reactive hypoglycemia diagnosis, interested in long-term dietary intervention supported by a registered dietitian. Any metabolic disorder; liver, heart, or kidney failure; diagnosed tumors of pancreatic island; oncological diseases; sepsis; unrivaled endocrine disorders; condition after stomach or bowel resection; active stomach ulcer disease; pregnancy or menopause; treatment with drugs that may cause hypoglycemia; and alcohol abuse were listed as the exclusion criteria.

The study was performed in the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration (MSWiA) in Warsaw, Poland. The first consultation took place in the Department of Internal Medicine, Endocrinology and Diabetology, and the follow-up consultations were performed in the Metabolic Outpatient Clinic in MSWiA Hospital.

Forty subjects (thirty-three women and seven men) were enrolled to the study and all the participants completed the trial. None of the participants quit or were excluded from the trial due to non-adherence (non-attendance at the follow up appointments or failure to implement recommendations). This is the very first study conducted for this purpose and, given the relatively small number of participants, it should be considered as a preliminary study.

Participants obtained information on the purpose and long-term duration of the study. All subjects signed their written informed consent. The study was approved by the Commission for Ethics and Supervision of Human and Animal Research at the Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw (protocol code E.D/33/2019 and date of approval 25 January 2019).

2.2. Study Protocol

The study was conducted between 2019 and 2021. The dietary interventions included two healthy diet models—LGID and MD. Each subject was introduced to a particular diet via one-on-one education performed by a registered dietitian. Each patient was advised about recommended and unrecommended meal choices based on the food pyramid, charts, and detailed guidelines. Every diet had to be implemented for three months with one follow up consultation in the middle. A wash-out period between the two diets was not performed. There was no specific target for daily intake of calories and nutrients. The patients did not have to perform any calorie counting.

During the study, participants were responsible for their own dietary choices such as food purchases or food preparation. All participants were required to follow the rules and instructions given during dietary consultations. Patients were told to maintain their usual level of physical activity. After six months under dietitian supervision, the patients had no imposed dietary patterns and were able to make individual dietary choices based on their own food preferences.

The schema chart provided in Figure 1 summarizes the study protocol.

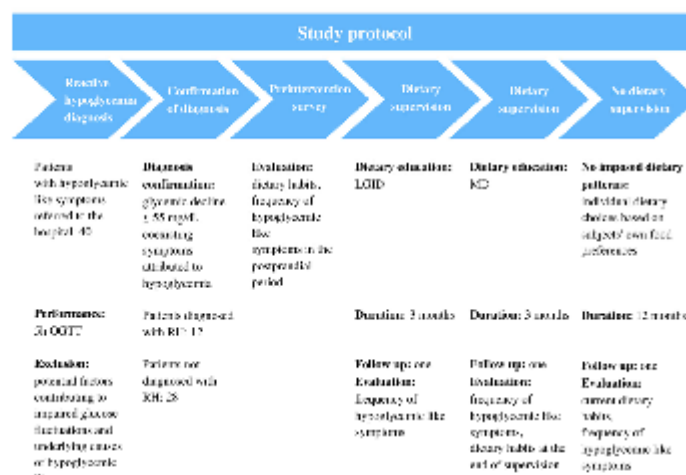


Figure 1. Study protocol. OGTT—oral glucose tolerance test; RH—reactive hypoglycemia; LGID—low glycoemic index diet; MD—Mediterranean diet.

### 2.3. Evaluation of Dietary Habits

Each patient took a standardized, original dietary questionnaire based on Dietary Habits and Nutrition Beliefs Questionnaire designed by Behavioral Nutrition Team Committee of Human Nutrition, Polish Academy of Sciences [24]. The questionnaire focused on the daily dietary habits and frequency of consumption of a particular group of products. In terms of frequency, patients could choose the following answers: “a few times a day”, “once a day”, “a few times a week”, “once a week”, “1–3 times a month”, and “never”.

The dietary questionnaire was completed three times. The first evaluation took place after enrolment into the study and considered dietary habits before the research commenced. The second was completed after six months and evaluated eating habits following a regular dietary supervision. The final one was completed after twelve months from the last follow-up appointment and looked at patients’ current dietary practices.

### 2.4. Dietary Guidelines Adherence Index

The Dietary Guidelines Adherence Index (DGAI) was used to assess patients’ adherence to the eating pattern recommendations and to evaluate the diet’s quality index in terms of healthy and unhealthy food choices based on the frequency of food consumption. This tool has provided an assessment of dietary habits over a three-point period—before the dietary intervention, at the end of the dietitian supervision phase, and after twelve-months with no imposed dietary patterns. The original DGAI has been enhanced with additional food products defined as healthy or unhealthy [25]. The first group included healthy products that should be consumed habitually as they exerted a positive effect on health, such as: vegetables, fruits, whole grains (bread, groats, rice, pasta, oatmeal), dairy products (no added sugar), eggs, legumes, fish, lean meat, unsalted nuts, seeds, olive oils, and avocado. The group of unhealthy foods included excessive amounts of red meat, processed meat, sweetened dairy products, processed cheese, butter, margarine, refined grains (bread, groats, rice, pasta, sweetened breakfast cereals), fast food, and sweets. The evaluation was based on the New Pyramid for a Sustainable Mediterranean Diet [26].

The rating scale remained unchanged from the initial version of the questionnaire—the higher index value that was obtained, the greater degree of adherence to dietary recommendations was observed.

### 2.5. Previous Diets and Current Preferable Dietary Pattern

Before the dietary intervention began, each participant had been surveyed about the previous diets that were chosen to reduce postprandial symptoms attributed to hypoglycemia. After completing a series of dietary consultations, the patient was asked to determine which dietary model (LGID vs. MD) was more convenient in terms of daily meal preparation. The evaluation investigated whether the previously adopted diets had any influence on the current preferable dietary pattern.

### 2.6. Evaluation of Symptoms Attributed to Hypoglycemia

Each patient underwent a standardized, original questionnaire in terms of symptoms attributed to hypoglycemia. The subjects have rated the severity of symptoms such as: sweating, hunger, tachycardia, tremor, anxiety, fatigue, blurred vision, impaired concentration, slurred speech, and fainting, which may occur in the postprandial period. Each hypoglycemic symptom was rated using a numerical scale, for which 1 represented the absence of symptoms and 5 indicated very high severity of hypoglycemic-like symptoms. This assessment was a subjective perception of each patient. This questionnaire was administered four times—in the pre-study phase, at the completion of each diet phase, and after twelve months with no dietary supervision.

## 3. Statistics

Quantitative and categorical (nominal and ordinal) variables were described with descriptive statistics methods. For quantitative variables, the following measures were

determined: central tendency (mean, M) and dispersion (standard deviation, SD). For categorical variables the following measures were determined: number (N) and frequency (%).

Cross tables with odds ratio (OR) and a two-tailed Fisher's exact test or Cochran's Q test were used to compare the selected nominal variables. The choice of the test was determined by the design: independent or dependent samples, respectively. Additionally, Cochran's Q test results were calculated along with post hoc test with the Bonferroni adjustment. The Friedman test was used to compare the ordinal variables in the dependent samples. Additionally, Friedman test results were calculated along with post hoc Dunn's test.

An analysis of variance (ANOVA) for repeated measures was used to compare the mean values of the healthy and unhealthy index at three time points. The ANOVA was supplemented with the calculation of the effect size (eta-squared with 90% confidence interval (CI)) and Fisher's least significant difference (LSD) post hoc test. Skewed variables were transformed by the Box-Cox method to obtain a symmetrical distribution (skew in the range from  $-0.5$  to  $+0.5$ ).

All calculations were performed with STATISTICAL 13.3 software (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA). For all analyses, a  $p$ -level of  $<0.05$  was considered statistically significant.

#### 4. Results

Forty adults (mean age  $37.0 \pm 9.9$  years) with correct body mass index (mean BMI  $23.7 \pm 3.0$  kg/m<sup>2</sup>) who reported symptoms attributed to hypoglycemia were enrolled in the study. The official clinical diagnosis (glucose decline below 55 mg/dL and coexisting symptoms during five-hour OGTT) of RH was not a requirement for the inclusion into the study. However, twelve patients (nine women, three men) had confirmed diagnosis, whereas the other twenty-eight participants (twenty-four women, four men) did not meet the diagnostic criteria (presence of hypoglycemic-like symptoms without glucose decline below 55 mg/dL during five-hour OGTT).

All the subjects completed the entire study protocol.

##### 4.1. Previous Dietary Experience

The Dukan diet (40%), vegetarian diet (35%), and gluten-free diet (32%) were the most frequently selected dietary patterns to reduce postprandial hypoglycemic-like symptoms. The lactose-free diet (12%), monotonous diet (8%), and Atkins diet (3%) were chosen the least (Figure 2). None of the implemented diets had any effect on symptoms reduction.

##### 4.2. Number of Main Meals per Day

The analysis of the number of consumed meals per day revealed a significant difference ( $\chi^2_{(df=2)} = 17.577$ ,  $p < 0.001$ ) in the three-point period: baseline, after LGID and MD, and twelve months from the dietary supervision (Figure 3). The number of patients who preferred only three meals per day has decreased in a three-fold manner—both immediately after the end of the dietary supervision (10%) and twelve months after the dietary appointments (7.5%) in comparison to the pre-intervention period (30%). The number of patients who chose five meals has doubled after a six-month period of dietary supervision (25%) compared with the baseline (12.5%). Consumption of four meals was reported most frequently—in the baseline (50%), immediately after the end of the intervention (62.5%), and with the greatest increase registered after a twelve-month period (75%). Post hoc analysis showed a statistically significant difference in the number of consumed meals per day between the pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $z = -0.512$ ,  $p = 0.022$ ). No significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months after dietary supervision) time points of analysis ( $z = 0.125$ ,  $p = 0.576$ ).

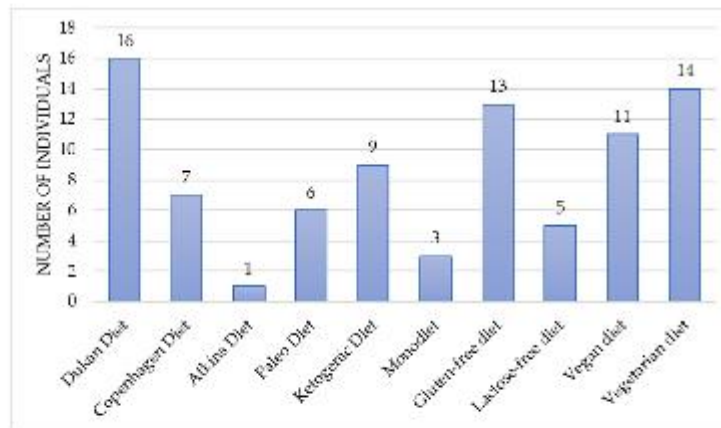


Figure 2. Previously implemented diets to reduce symptoms attributed to hypoglycemia.

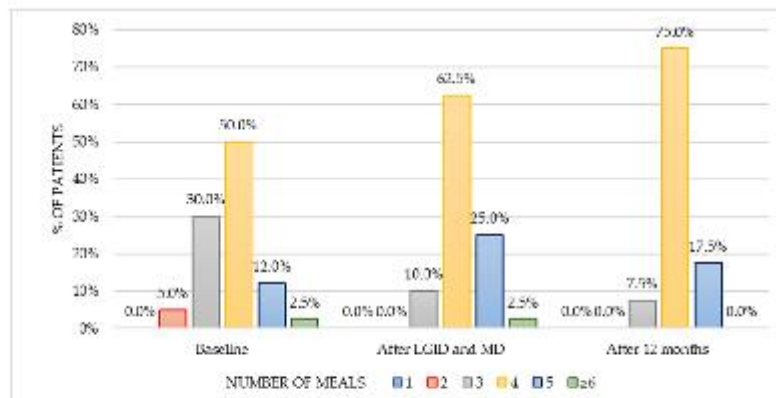


Figure 3. Number of main meals consumed by the patients per day in three-point period.

#### 4.3. Time Gap between Meals

The analysis of the time gap between consumed meals revealed a significant difference ( $\chi^2_{(df=2)} = 37.172, p < 0.001$ ) in the three-point period: baseline, after LGID and MD, and twelve months from the dietary supervision (Figure 4). Before the intervention, the majority (57.5%) of patients confirmed having a break between their main meals that was longer than six hours. During dietary supervision, the majority of the patients (60%) consumed meals three to four hours apart. After twelve months this habit has slightly changed—most of the patients (55%) extended the time gap between meals to a five to six hours, and the rest (45%) remained on a three to four hours break pattern. Post hoc analysis showed a statistically significant difference in the time gap duration between meals in pre-intervention period and twelve months from the dietary supervision ( $z = 0.788, p < 0.001$ ). Moreover, significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months after dietary supervision) time points of analysis ( $z = 1.200, p < 0.001$ ).

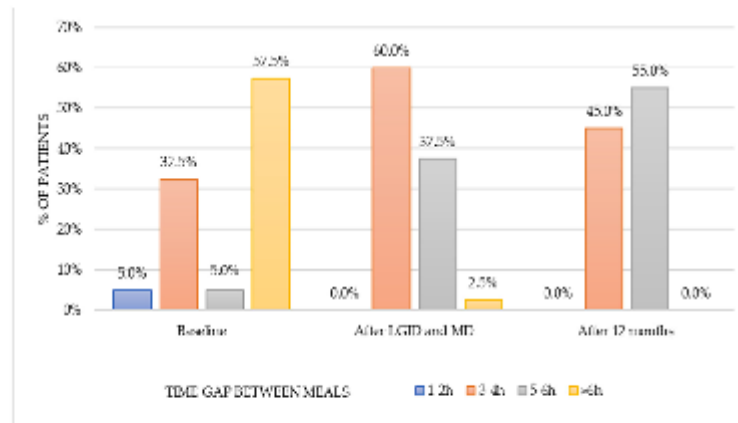


Figure 4. Time gap between meals in the three-point period.

4.4. Meal Frequency

Significant differences ( $Q_{adj-2} = 31.182, p < 0.001$ ) occurred in the meal frequency in the three-point period: baseline, after LGID and MD, and twelve months from the dietary supervision. Before the intervention, only 10% of respondents had declared regular consumption. Over the course of the study, nearly two-thirds (62.5%) reported a frequent meals intake, although less than half (45%) continued this habit after the twelve-month period (Figure 5).

Post hoc test with the Bonferroni adjustment analysis showed a statistically significant difference in the frequency of consumed meals between pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $z = -0.525, p < 0.001$ ) and twelve months after the dietary intervention ( $z = -0.350, p = 0.010$ ). The significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months after dietary supervision) time points of analysis ( $z = 0.175, p = 0.203$ ).

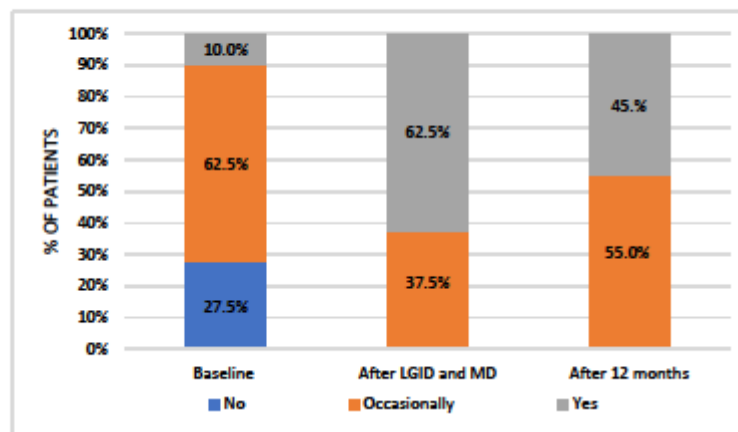


Figure 5. Meal frequency in the three-point period.



#### 4.5. Snacking between Meals

Significant differences occurred in terms of snacking between the main meals ( $\chi^2_{(df=2)} = 53.660, p < 0.001$ ) in the three-point period: baseline, after LGID and MD, and twelve months from the dietary supervision. More than half of the participants (57.5%) used to snack once a day before the intervention, which significantly decreased after six months of dietary supervision (5%) and twelve months from the dietary supervision (5%). Over the course of the study, patients mostly reported snacking once a week (40%), however after twelve months this habit enlarged to several times a week (40%) (Table 1). Post hoc analysis showed a statistically significant difference in the frequency of snacking between the pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $z = 1.213, p < 0.001$ ) and twelve months after the dietary intervention ( $z = 1.000, p < 0.001$ ). No significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months after dietary supervision) time points of analysis ( $z = -0.212, p = 0.342$ ).

**Table 1.** Frequency of snacking in the three-point period.

| Frequency         | Baseline |      | After LGID and MD |      | After 12 Months |      | $\chi^2_{(df=2)}$ | p-Value * |
|-------------------|----------|------|-------------------|------|-----------------|------|-------------------|-----------|
|                   | N        | %    | N                 | %    | N               | %    |                   |           |
| Never             | 8        | 20.0 | 8                 | 20.0 | 7               | 17.5 | 53.660            | <0.001    |
| 1–3 times a month | 0        | 0.0  | 3                 | 7.5  | 2               | 5.0  |                   |           |
| Once a week       | 0        | 0.0  | 16                | 40.0 | 13              | 32.5 |                   |           |
| Few times a week  | 3        | 7.5  | 11                | 27.5 | 16              | 40.0 |                   |           |
| Once a day        | 23       | 57.5 | 2                 | 5.0  | 2               | 5.0  |                   |           |
| Few times a day   | 6        | 15.0 | 0                 | 0.0  | 0               | 0.0  |                   |           |

\* Friedman test

#### 4.6. Type of Selected Snacks

Before the intervention, none of the subjects consumed vegetables as a type of snack. This habit significantly improved after the dietary intervention and continued after 12 months (31% and 33%, respectively). Vegetables became the most common type of snack, followed by nuts, seeds, and fruits. Just after the dietary supervision and after twelve months, participants excluded sweetened dairy products, sweets, and salty snacks as a type of snack (Table 2).

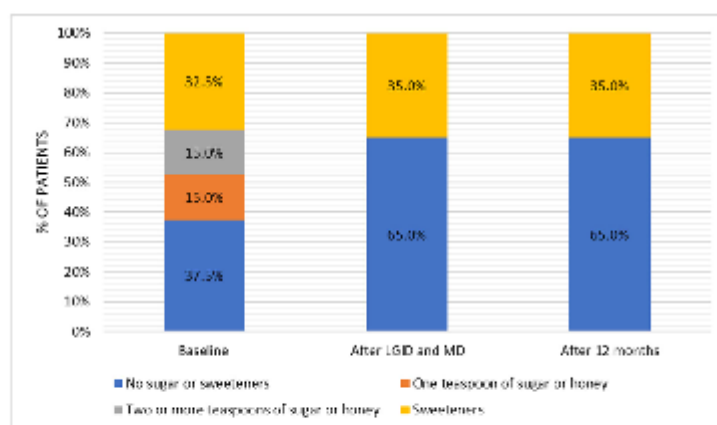
**Table 2.** Type of consumed snacks in the three-point period.

| Types of Snacks            | Baseline |      | After LGID and MD |      | After 12 Months |      |
|----------------------------|----------|------|-------------------|------|-----------------|------|
|                            | N        | %    | N                 | %    | N               | %    |
| Fruits                     | 15       | 46.9 | 7                 | 21.9 | 7               | 21.2 |
| Vegetables                 | -        | -    | 10                | 31.3 | 11              | 33.3 |
| Unsweetened dairy products | 3        | 9.4  | 5                 | 15.6 | 5               | 15.2 |
| Sweetened dairy products   | 3        | 9.4  | -                 | -    | -               | -    |
| Sweet snacks               | 6        | 18.8 | -                 | -    | -               | -    |
| Salty snacks               | 1        | 3.1  | -                 | -    | -               | -    |

#### 4.7. Hydration

In all three periods (baseline, after LGID and MD, and twelve months from the dietary supervision), patients selected water and tea as the most common type of fluids. There was a significant reduction in juice consumption ( $\chi^2_{(df=2)} = 8.714, p < 0.001$ ) after dietary intervention. Post hoc test with the Bonferroni adjustment showed no significant change between the second (after dietary supervision) and third (twelve months after dietary supervision) time points ( $z = -0.187, p = 0.402$ ).

Significant differences occurred in terms of added sugar in warm beverages ( $Q_{df=2} = 22.000, p < 0.001$ ). After six months of dietary supervision and after twelve-months follow-up, patients entirely abandoned added sugar, which was used by 30% of the subjects in the baseline (Figure 6). Post hoc test with the Bonferroni adjustment showed a statistically significant difference in the amount of added sugar between pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $z = -0.275, p < 0.001$ ) and after twelve months after the dietary intervention ( $z = -0.275, p < 0.001$ ). No significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months from the dietary supervision) time points of analysis ( $z = 0.000, p = 1.000$ ).



**Figure 6.** Adding sugar to consumed beverages in the three-point period.

#### 4.8. Dietary Guidelines Adherence Index

The analysis of the adherence to healthy and unhealthy patterns evaluated via the Dietary Guidelines Adherence Index showed significant differences ( $F_{(2,78)} = 27.30, p < 0.001, \eta^2 = 0.41, 90\%CI [0.26; 0.51]$ ) in the three-point period (Figure 7). The healthy eating pattern improved over the period of the dietary consultations and remained at the same level after twelve months. Fisher's least significant difference (LSD) post hoc test showed a statistically significant difference in the healthy eating pattern between the pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $p < 0.001$ ) and twelve months after the dietary intervention ( $p < 0.001$ ). No significant change was observed between the second (after dietary supervision) and the third (twelve months after dietary supervision) time points of analysis ( $p = 0.938$ ).

The unhealthy diet index decreased significantly ( $F_{(2,78)} = 433.39, p < 0.001, \eta^2 = 0.91, 90\%CI [0.89; 0.93]$ ) during the period of dietary supervision compared to the baseline period (Figure 8). After twelve months the index slightly increased, but it was not a statistically significant difference ( $p = 0.060$ ) in overall evaluation. The non-substantial rise was the result of a greater consumption of highly processed foods such as white bread, breakfast cereals, sweets, and junk food compared to the time of dietary supervision. Fisher's least significant difference post hoc test showed a statistically significant difference in the unhealthy eating pattern between pre-intervention period and immediately after the end of the dietary supervision ( $p < 0.001$ ) and after twelve months after the dietary intervention ( $p < 0.001$ ).

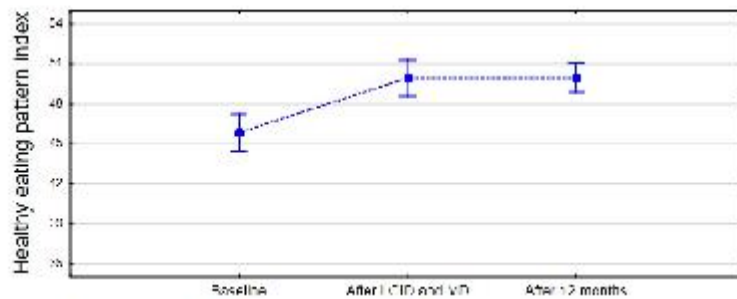


Figure 7. The mean of the healthy eating pattern index in the three-point period.

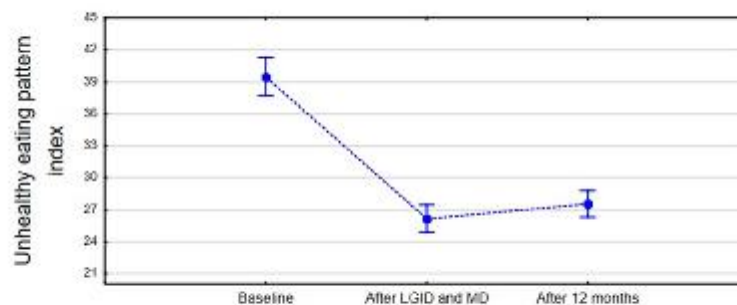


Figure 8. The mean of the unhealthy eating pattern index in the three-point period.

4.9. Hypoglycemic-like Symptoms in Postprandial Period

There was a statistically significant reduction in the severity in eight out of ten analyzed hypoglycemic-like symptoms after dietary interventions (Table 3). The strongest effect was observed for the following symptoms: hunger ( $\eta^2 = 0.66$ ), impaired concentration ( $\eta^2 = 0.61$ ), hand tremor ( $\eta^2 = 0.55$ ), and fatigue ( $\eta^2 = 0.51$ ). Blurred vision and slurred speech were the least reported symptoms and no significant disparities were observed in all four evaluations (at baseline, after LGID, after MD, and twelve months from the dietary supervision). The occurrence of the hypoglycemic-like symptoms was comparable between the first diet (LGID) and the second nutritional strategy (MD). However, while following the MD, patients reported greater reduction in the severity of the following symptoms: hunger ( $p < 0.001$ ), tremor ( $p < 0.001$ ), anxiety ( $p < 0.001$ ), and impaired concentration ( $p < 0.001$ ).

Table 3. Hypoglycemic symptoms in postprandial period.

| Symptom     | Baseline |      | After LGID |      | After MD |      | After 12 Months |      | $F_{df=3}$ | p-Value * | $\eta^2$<br>(90%CI)  |
|-------------|----------|------|------------|------|----------|------|-----------------|------|------------|-----------|----------------------|
|             | M        | SD   | M          | SD   | M        | SD   | M               | SD   |            |           |                      |
| Sweating    | 1.63     | 0.95 | 1.45       | 0.81 | 1.43     | 0.64 | 1.43            | 0.64 | 3.201      | 0.026     | 0.08<br>(0.01; 0.14) |
| Hunger      | 3.88     | 0.88 | 2.35       | 0.74 | 1.78     | 0.58 | 2.03            | 0.66 | 76.007     | <0.001    | 0.66<br>(0.57; 0.71) |
| Tachycardia | 1.18     | 0.55 | 1.08       | 0.35 | 1.05     | 0.22 | 1.05            | 0.22 | 3.266      | 0.024     | 0.08<br>(0.01; 0.15) |

Table 3. Cont.

| Symptom                | Baseline |      | After LGID |      | After MD |      | After 12 Months |      | $F_{df=3}$ | $p$ -Value * | $\eta^2$<br>(90%CI)  |
|------------------------|----------|------|------------|------|----------|------|-----------------|------|------------|--------------|----------------------|
|                        | M        | SD   | M          | SD   | M        | SD   | M               | SD   |            |              |                      |
| Tremor                 | 3.45     | 1.08 | 2.15       | 0.83 | 1.75     | 0.63 | 1.70            | 0.56 | 48.101     | <0.001       | 0.55<br>(0.44; 0.62) |
| Anxiety                | 3.38     | 0.90 | 2.78       | 0.83 | 2.08     | 0.53 | 2.10            | 0.55 | 40.028     | <0.001       | 0.51<br>(0.39; 0.58) |
| Fatigue                | 3.23     | 1.05 | 2.45       | 0.78 | 2.23     | 0.48 | 2.28            | 0.51 | 26.633     | <0.001       | 0.41<br>(0.28; 0.49) |
| Blurred Vision         | 1.05     | 0.32 | 1.05       | 0.32 | 1.03     | 0.16 | 1.03            | 0.16 | 1.000      | 0.396        | -                    |
| Impaired Concentration | 4.20     | 0.85 | 3.00       | 0.78 | 2.38     | 0.63 | 2.43            | 0.55 | 60.153     | <0.001       | 0.61<br>(0.51; 0.67) |
| Slurred Speech         | 1.08     | 0.47 | 1.08       | 0.47 | 1.05     | 0.32 | 1.00            | 0.00 | 1.000      | 0.373        | -                    |
| Fainting               | 1.60     | 1.03 | 1.05       | 0.22 | 1.15     | 0.58 | 1.08            | 0.27 | 9.935      | <0.001       | 0.20<br>(0.09; 0.29) |

M—mean, SD—standard deviation,  $df$ —degree of freedom,  $\eta^2$ —eta-squared. \* Repeated measures ANOVA.

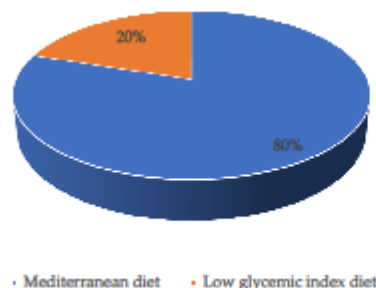
#### 4.10. Preferable Dietary Pattern

At the end of the dietary supervision, a significant percentage of patients (80%) selected the Mediterranean diet as a preferable dietary pattern (Figure 9). Previous dietary regimens had no effect on the currently selected dietary pattern (Table 4).

Table 4. Influence of previous diets on choice of current preferred dietary pattern.

| Previous Diets    | MD (N = 32) |       | LIGD (N = 8) |       | $p$ -Value * | OR<br>(95%CI)         |
|-------------------|-------------|-------|--------------|-------|--------------|-----------------------|
|                   | N           | %     | N            | %     |              |                       |
| Dukan Diet        | 15          | 46.88 | 1            | 12.50 | 0.114        | 0.16<br>(0.02; 1.47)  |
| Copenhagen Diet   | 5           | 15.63 | 2            | 25.00 | 0.611        | 1.80<br>(0.28; 11.60) |
| Atkins Diet       | 1           | 3.13  | 0            | 0.00  | 1.000        | 1.40<br>(0.05; 37.89) |
| Paleo Diet        | 6           | 18.75 | 0            | 0.00  | 0.318        | 0.24<br>(0.01; 4.71)  |
| Ketogenic Diet    | 8           | 25.00 | 1            | 12.50 | 0.655        | 0.43<br>(0.05; 4.04)  |
| Monodiet          | 3           | 9.68  | 0            | 0.00  | 1.000        | 0.48<br>(0.02; 10.22) |
| Gluten-free diet  | 11          | 35.48 | 2            | 25.00 | 0.694        | 0.61<br>(0.10; 3.53)  |
| Lactose-free diet | 5           | 15.63 | 0            | 0.00  | 0.563        | 0.29<br>(0.01; 5.88)  |
| Vegan diet        | 10          | 31.25 | 1            | 12.50 | 0.405        | 0.31<br>(0.03; 2.91)  |
| Vegetarian diet   | 13          | 40.63 | 1            | 12.50 | 0.222        | 0.21<br>(0.02; 1.90)  |

OR—odds ratio, CI—confidence interval. \* Two-tailed Fisher's tests.



**Figure 9.** Preferable dietary pattern after six months dietary supervision.

## 5. Discussion

It should be emphasized that our research is the first, long term study that analyzed the severity of symptoms attributed to hypoglycemia in line with dietary intervention. The study, conducted in the real-world setting, has shown that adequate dietary interventions might have a profound impact on the reduction of hypoglycemic-like symptoms in the postprandial period in non-diabetic patients.

The dietary survey conducted at the pre-study stage allowed us to assess the habitual nutritional habits of subjects with symptoms attributed to hypoglycemia. Most patients used to have four meals per day without any regular pattern in terms of meal timing. The time gap between meals was greater than six hours; nonetheless, the majority of patients reported additional snacking once a day. Half of the respondents reported frequent consumption (several times a week) of red meat and meat products, whereas fish appeared in the diet only occasionally (one to three times a month). On a weekly basis, sweetened dairy products and high-fat dairy products were preferred over natural, skim, and semi-skimmed dairy products. Refined grains appeared to be chosen notably more often than whole-grain alternatives. Throughout the day, fruits were consumed more frequently than vegetables. In addition, 50% of patients consumed fast food once a week. Sweets were eaten once a day by 60% of the subjects, and 25% of participants reported eating candies several times a day. These observations presented a view of the typical Western diet, which is characterized by a high intake of highly processed foods, rich in sugars and saturated fats.

Moreover, the majority of participants reported undertaking various dietary modifications in order to reduce hypoglycemic-like symptoms. This may suggest a potential public awareness of the notable nutritional impact on comorbidities and overall well-being [27]. However, insufficient dietary knowledge and lack of support from an experienced dietitian can lead to the implementation of unsuitable dietary modifications [28]. The patients testified that selected dietary adjustments were self-initiated without the professional assistance of a dietitian. The dietary choices were diverse and included elimination diets (gluten-free, lactose-free), plant-based diets (vegetarian, vegan) and diets with modified macronutrient intake (Ketogenic, Atkins, Paleo, and Dukan). The controversial, low-energy diets such as the Copenhagen diet or the monotrophic diet (the monodiet or single-food diet), which could lead to nutrient deficiencies, also were reported by the patients. The most prevailing diet appeared to be the Dukan diet, characterized as a high-protein, low carbohydrate diet based primarily on meat, poultry, fish and seafood, eggs, and dairy. In all cases, chosen modifications did not improve well-being and failed to reduce the severity of hypoglycemic-like symptoms. There is no scientific research to support the non-beneficial outcome of given diets in terms of reactive hypoglycemia. Nevertheless, assuming that those diets may have been poorly balanced with insufficient nutrient quantity, the lack of effectiveness should not be questioned.

The current study has focused on two types of diets—LGID and MD, commonly established as healthy eating patterns [29,30]. Interestingly, before the study, none of the participants had implemented these nutritional habits as a part of a diet therapy. It should

be highlighted that LGID and MD also have not been appraised in any scientific studies in the context of hypoglycemic-like symptoms in non-diabetic individuals. Therefore, no other methodical evidence can be invoked in the direct relation to the diet composition in line with suspected RH. In contrast to the previous nutritional alterations that were self-implemented, the dietary adjustments proposed by the dietitian resulted in positive changes in overall well-being. The effectiveness of the nutritional modifications should be considered in terms of the individual dietary approach, the adjustments to the daily nutrition, patient's adherence, and psychological factors.

The first major part was the one-on-one dietary education that each patient underwent. In this manner, it was possible to share all the essential information about the diet, focusing on the list of recommended and non-recommended foods, frequency of consumed meals, and proper hydration. Each patient had the opportunity to ask questions relating to the diet modifications, which ensured a better understanding of the recommendations. This is an indispensable principle to plan and prepare the meals correctly, respecting the guidelines and dietary preferences. Tailoring the healthy diet to match dietary preferences and nutritional requirements is one of the key approaches to enhance adherence to the dietary changes [31]. When deciding on the sequence of diets (LGID and MD), it was considered that patients tend to be more committed in the first stage of alterations, which may diminish over time [32]. The low glycaemic index diet was proposed as the first dietary pattern, considering that the diet may be more demanding due to the need to analyze the glycaemic index value of chosen products. The second dietary protocol, based on the recommendations of the Mediterranean diet, intended to be a continuation of the well-established dietary habits but with a less restricted approach. The follow-up appointments were designed to verify the implemented changes and to sustain the patient's self-engagement. It appears to be the most reliable approach to support consistency in the everyday diet [33]. After a period of six months, two educational meetings, and two follow-up appointments, significant improvements in the dietary habits in line with a decline in the severity of hypoglycemic-like symptoms were observed. Moreover, the reported decrease in symptoms was comparable after LGID and MD. Based on the study results, the outcome was promising, particularly in the perspective of previous failures in the effectiveness of dietary modifications undertaken by the patients. It is reasonable to assume that the proper understanding of the healthy dietary guidelines and the perceived improvement in a well-being may have prompted the willingness to continue with the initiated dietary changes. To verify this assumption, the follow up was performed after twelve months. A one-year follow-up seemed to be sufficient duration that may demonstrate a potential shift in the dietary patterns. Mixed outcomes were expected—on one side, adherence to the recommendations that had improved overall well-being, but on the other, deterioration of healthy habits due to the lack of dietary check-ups. The final report obtained after twelve months confirmed the participant's perseverance to follow the beneficial eating habits in line with sustained tendency in the decline in symptom severity in the postprandial period.

The healthy diet index remained unmodified after one year in comparison to the period of dietary supervision. Patients were more likely to choose whole grains, vegetables, foods that provide a good source of protein (lean meat, natural dairy products, legumes), and healthy fats (nuts, seeds, fish, vegetable oils) compared to the baseline. The long-term dietary interventions resulted in a positive outcome in terms of the correct number of meals consumed per day both during and after the dietary supervision. This might be consistent with the statement that shows an association between improvement in the diet quality and larger number of smaller meals [34]. The regularity of meals was found to be better during the intervention than in the post-intervention period; however, no increase in the frequency of snacking was observed. The significant reduction in snacking in-between meals, in comparison to the pre-intervention period, may indicate a greater awareness of choosing well-balanced meals that provide a longer satiety duration [35]. Moreover, improved dietary knowledge helped to promote a shift in a snack type from highly processed sweets to low-processed foods, such as vegetables. Considering the presentation of symptoms

(typical for hypoglycemia) in the postprandial period, the idea of a well-structured meal plan, which would enforce regularity of meals consumption, seems to be favorable. This could diminish a sudden onset of hunger, irritation, or impaired concentration, which are identifiable symptoms consistent with hypoglycemia. In addition, proper meal timing would lower the temptation of snacking, which could be favorable in the reducing a sudden glucose fluctuation.

Interestingly, the unhealthy diet index did not change significantly after one year; patients were more likely to consume highly processed foods. Those choices did not increase the severity of hypoglycemic-like symptoms, although the adverse effects may be noticed at a posterior period. It should be noted that sustainable dietary changes require a strong personal commitment, which may be challenging in the long-term outlook. For this reason, follow-up appointments and support from a dietitian may be essential in preserving prolonged improvements [36]. The frequency of consultations should be individually arranged, based on the patient's needs.

In light of selecting the best dietary pattern for patients with hypoglycemic-like symptoms, the proposed models seem to have beneficial effects. Adherence to LGID and MD had significant impact in terms of symptoms reduction, which supports their effectiveness. In assessing the efficiency of those two diets, it is relevant to underline their common factor—low-processed and high-fiber foods. The main difference between those dietary patterns is the ability to choose healthy products with higher glycemic index, which is acceptable in the Mediterranean diet. The favorable effects of MD may undermine the exclusion of medium- and high-glycemic index foods, particularly, if a patient with hypoglycemic-like symptoms does not have insufficient secretion of insulin or impaired insulin action. It should be highlighted that glycemic index may affect the postprandial glycemia; however, non-diabetic patients do not indicate a negative association with changes in  $\beta$ -cell function or oxidative stress markers [37]. Based on the reported symptom decline that was achieved via both dietary models, it seems that there is no evidence to avoid healthy low-processed foods but with higher glycemic index. Therefore, the improvement in well-being should not be solely explained by the blood glucose stabilizing effects, as it appears that glycemic fluctuations may not be the primary causative factor.

Most dietary studies are appraised in the view of individuals with comorbidities. Thus, the impact of the implemented diet can be evaluated in terms of physiological and biochemical alterations. In the case of patients without metabolic disturbance but still manifesting symptoms attributed to hypoglycemia, it is difficult to clearly explain the changes observed after the dietary modifications. However, there is a remarkable amount of research demonstrating the influence of a dietary pattern on improvement of overall health and well-being [38–40]. It is reasonable to speculate whether a better state of mind may have reduced the perception of symptoms attributed to hypoglycemia. The individual, long-term supervision has allowed for focusing on the patient's concerns and collectively discussing dietary changes in line with symptom frequency. This may have had an impact on better understanding of the patient's health status, which influences the improvement of psychological well-being. Therefore, non-nutritional factors, such as emotional and psychological states, which may affect symptoms severity, should also be taken into consideration during the treatment. Hence, along with dietary assistance, the patient should be supported with psychological care.

Considering the obtained results that emphasize the positive impact of a healthy eating pattern on overall well-being, it is also important to highlight the constantly debated topic of the gut microflora and its influence on overall health [41]. There is an interrelated link between nutrition and the microbiota because dietary habits influence colonization and life-long microbiome rearrangement. A pilot study involving patients with RH evaluated the composition of the gut microbiota and the potential role of a diet rich in fiber and fermented products [42]. The short-term observation confirmed the positive impact of diet composition on the increase in short-chain fatty acids (SCFAs), which are end products of the microbiota fermentation of complex carbohydrates in the gut. CFAs are involved in

many metabolic pathways, including glucose metabolism. Moreover, there is a growing number of studies investigating the correlation between the composition of the gut flora and mental health. Based on these observations, it may be speculated whether the improvement in the dietary habits also has a beneficial impact on the microflora, which, in turn, may have promoted better state of mind among the patients [43]. However, this was not the intended purpose of our study, and none of those parameters were assessed during the research. A further investigation in this regard would be recommended in order to explore more specific dietary findings in line with symptoms attributed to hypoglycemia.

Several limitations should be considered in the interpretation of the study. The first weakness includes evaluation of hypoglycemic-like symptoms. Perceived symptoms may have subjective interpretation and be affected by many additional factors. The rating scale allows the patient to determine the severity of the symptoms, but the risk of over- or under-scoring by the patient should be considered. The second limitation is the reliability of the responses regarding the dietary habits. The data were analyzed based on self-reported answers given by the participants. It raises the question of recall bias and potential modification of the actual dietary choices only to match the expectations. However, based on the study results, improvements in dietary habits were consistent in the long-term perspective and in line with symptom decline reported by the patients. It may suggest a reliable dietary adherence and accuracy of given answers. A third limitation is the lack of a control group. One of the main purposes of this research was to evaluate the occurrence of postprandial hypoglycemic-like symptoms in line with dietary modifications. In healthy subjects or those without suspected reactive hypoglycemia, the incidents indicating hypoglycemia are not commonly observed. Therefore, it would not be possible to evaluate the impact of dietary modifications on the onset of hypoglycemic-like symptoms. A final limitation is the fact that not all disease entities could be diagnosed during the performed screening. Despite thorough medical examination and exclusion of many pathological conditions, there is a risk of under diagnosis. Rare conditions such as pheochromocytoma can also lead to hypertension (chronic or paroxysmal) and present similar symptoms to those associated with RH. However, the participants had no history of hypertension and multiple measurements taken in the hospital setting confirmed blood pressure was correct. Additionally, reduction of symptoms after the implementation of dietary modifications would further suggest that pheochromocytoma diagnosis is highly unlikely.

Given the fact the study itself may have been the initial investigation of this issue, the reproducibility of the study cannot be assessed unambiguously. Moreover, this is the first study conducted in this field and, due to the relatively small number of participants, it should be treated as a preliminary study. It should be noted that the study is a long-term investigation performed in a real-world setting, therefore the reliability of the obtained results tends to be higher and have the potential to capture outcomes that are more relevant to the patients. For this reason, it is highly recommended to perform equivalent research, with the applied methodology on a larger group of patients.

In conclusion, based on the results, the study demonstrates that among patients with symptoms attributed to hypoglycemia, there was significant improvement in the reduction of symptoms consistent with hypoglycemia after dietary intervention based on a healthy eating pattern. The evaluated effects of LIGD and MD were similar; however, participants rated the Mediterranean diet as a pattern that was easier to follow in the daily life and several symptoms became less severe. Hence, it is reasonable to believe that more than just one dietary factor could be responsible for the improvement in patients' well-being. The study approach was to achieve substantial changes in the overall eating patterns that were both realistic and had beneficial outcomes. This purpose has been accomplished in light of the long-term dietary adjustments and the subsequent decrease in symptoms attributed to hypoglycemia. Therefore, greater attention should be devoted to the one-on-one dietary education based on a healthy eating pattern rather than the macronutrient composition of the diet per se. Furthermore, it should be recommended to provide long-term support for the patient in the process of dietary changes—both nutritionally and psychologically.



Due to the favorable outcome of the study, further research is recommended to investigate a relationship between dietary patterns and reduction of symptoms attributed to hypoglycemia.

## 6. Conclusions

Healthy modification in the dietary habits may improve the well-being and reduce the severity of postprandial hypoglycemic-like symptoms. Therefore, dietary intervention focused on appropriate nutritional management combined with follow-up consultations may be a beneficial step towards comprehensive treatment of non-diabetic patients who present with hypoglycemic-like symptoms in the postprandial period.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.H., M.W. and I.T.; methodology, M.H.; software, M.P.; validation, M.H., M.W. and I.T.; formal analysis, M.P.; investigation, M.H.; resources, M.H.; data curation, M.H.; writing—original draft preparation, M.H.; writing—review and editing, M.H., I.T. and M.W.; visualization, M.H. and M.P.; supervision, I.T. and M.W.; project administration, M.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of Commission for Ethics and Supervision of Human and Animal Research at Central Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs and Administration in Warsaw (protocol code E.D/33/2019 and date of approval 25 January 2019).

**Informed Consent Statement:** Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are openly available.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* **2018**, *41* (Suppl. 1), S55–S64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Ojha, A.; Ojha, U.; Mohammed, R.; Chandrashekar, A.; Ojha, H. Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* **2019**, *11*, 57–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Silbert, R.; Salcido-Montenegro, A.; Rodriguez-Gutierrez, R.; Katabi, A.; McCoy, R.G. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr. Diabetes Rep.* **2018**, *18*, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Brun, J.F.; Fedou, C.; Mercier, J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* **2000**, *26*, 337–351.
5. Hall, M.; Walicka, M.; Traczyk, I. Reactive hypoglycemia—an interdisciplinary approach of the disease of XXI Century. *Wiad. Lek.* **2020**, *73*, 384–389. [[CrossRef](#)]
6. Hall, M.; Walicka, M.; Panczyk, M.; Traczyk, I. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 276. [[CrossRef](#)]
7. Blumberg, S. Should hypoglycemia patients be prescribed a high-protein diet? *J. Am. Diet. Assoc.* **2005**, *105*, 196–197. [[CrossRef](#)]
8. Bell, K.J.; Smart, C.E.; Steil, G.M.; Brand-Miller, J.C.; King, B.; Wolpert, H.A. Impact of fat, protein, and glycaemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* **2015**, *38*, 1008–1015. [[CrossRef](#)]
9. Evert, A.B.; Boucher, J.L.; Cypress, M.; Dunbar, S.A.; Franz, M.J.; Mayer-Davis, E.J.; Neumiller, J.J.; Nwankwo, R.; Verdi, C.L.; Urbanski, P.; et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 3821–3842. [[CrossRef](#)]
10. Ajala, O.; English, P.; Pinkney, J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *97*, 505–516. [[CrossRef](#)]
11. Ojo, O. Nutrition and Chronic Conditions. *Nutrients* **2019**, *11*, 459. [[CrossRef](#)]
12. Everitt, A.V.; Hilmer, S.N.; Brand-Miller, J.C.; Jamieson, H.A.; Truswell, A.S.; Sharma, A.P.; Mason, R.S.; Morris, B.J.; Le Couteur, D.G. Dietary approaches that delay age-related diseases. *Clin. Interv. Aging* **2006**, *1*, 11–31. [[CrossRef](#)]
13. Schulze, M.B.; Martínez-González, M.A.; Fung, Y.T.; Lichtenstein, A.H.; Forouhi, N.G. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ* **2018**, *361*, k2396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Tripp, M.L.; Dahlberg, C.J.; Eliason, S.; Lamb, J.J.; Ou, J.J.; Gao, W.; Bhandari, J.; Graham, D.; Dudleenamjil, E.; Babish, J.G. A Low-Glycemic, Mediterranean Diet and Lifestyle Modification Program with Targeted Nutraceuticals Reduces Body Weight, Improves Cardiometabolic Variables and Longevity Biomarkers in Overweight Subjects: A 13-Week Observational Trial. *J. Med. Food* **2019**, *22*, 479–489. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Jones, J.L.; Fernandez, M.L.; McIntosh, M.S.; Najm, W.; Calle, M.C.; Kalynych, C.; Vukich, C.; Barona, J.; Ackermann, D.; Kim, J.E.; et al. A Mediterranean-style low-glycemic-load diet improves variables of metabolic syndrome in women, and addition of a phytochemical-rich medical food enhances benefits on lipoprotein metabolism. *J. Clin. Lipidol.* **2011**, *5*, 188–196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Zafar, M.I.; Mills, K.E.; Zheng, J.; Regmi, A.; Hu, S.Q.; Gou, L.; Chen, L.L. Low-glycemic diets as an intervention for diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* **2019**, *110*, 891–902. [\[CrossRef\]](#)
17. Eleazu, C.O. The concept of low glycaemic index and glycaemic load foods as panacea for type 2 diabetes mellitus; prospects, challenges and solutions. *Afr. Health Sci.* **2016**, *16*, 468. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Bell, S.J.; Sears, B. Low-glycemic-load diets: Impact on obesity and chronic diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2003**, *43*, 357–377. [\[CrossRef\]](#)
19. Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Long-term effects of low glycaemic index/load vs. high glycaemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *23*, 699–706. [\[CrossRef\]](#)
20. Wolever, T.M. Is glycaemic index (GI) a valid measure of carbohydrate quality? *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 522–531. [\[CrossRef\]](#)
21. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Bellastella, G.; Panagiotakos, D.B.; Giugliano, D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: Cardiometabolic benefits. *Endocrine* **2017**, *56*, 27–32. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Di Daniele, N.; Noce, A.; Vidiri, M.F.; Moriconi, E.; Marrone, G.; Annicchiarico-Petruzzelli, M.; D'Urso, G.; Tesouro, M.; Rovella, V.; De Lorenzo, A. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* **2017**, *8*, 8947–8979. [\[CrossRef\]](#)
23. Davis, C.; Bryan, J.; Hodgson, J.; Murphy, K. Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients* **2015**, *7*, 9139–9153. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Jezewska-Zychowicz, M.; Gawecki, J.; Wadolowska, L.; Czarnocinska, J.; Galinski, G.; Kollajtis-Dolowy, A.; Roszkowski, W.; Wawrzyniak, A.; Przybylowicz, K.; Krusinska, B. Dietary habits and nutrition beliefs questionnaire for people 15–65 years old, version 1.1—Interviewer administered questionnaire. In *Dietary Habits and Nutrition Beliefs Questionnaire and the Manual for Developing of Nutritional Data*; Gawecki, J., Ed.; Polish Academy of Sciences: Olsztyn, Poland, 2014; pp. 3–20.
25. Sińska, B.; Jaworski, M.; Panczyk, M.; Traczyk, I.; Kucharska, A. The Role of Resilience and Basic Hope in the Adherence to Dietary Recommendations in the Polish Population during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients* **2021**, *13*, 2108. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Serra-Majem, L.; Tomaino, L.; Dernini, S.; Berry, E.M.; Lairon, D.; Ngo de la Cruz, J.; Bach-Faig, A.; Donini, L.M.; Medina, E.X.; Belahsen, R.; et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int. J. Ern. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8758. [\[CrossRef\]](#)
27. Adan, R.A.H.; van der Beek, E.M.; Buitelaar, J.K.; Cryan, J.F.; Hebebrand, J.; Higgs, S.; Schellekens, H.; Dickson, S.L. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *29*, 1321–1332. [\[CrossRef\]](#)
28. Varstone, M.; Giacomini, M.; Smith, A.; Brundisini, F.; DeJean, D.; Winsor, S. How diet modification challenges are magnified in vulnerable or marginalized people with diabetes and heart disease: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* **2013**, *13*, 1–40.
29. Augimeri, G.; Bonfigliolo, D. The Mediterranean Diet as a Source of Natural Compounds: Does It Represent a Protective Choice against Cancer? *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 920. [\[CrossRef\]](#)
30. Bergia, R.E., 3rd; Biskup, I.; Giacco, R.; Costabile, G.; Gray, S.; Wright, A.; Vitale, M.; Campbell, W.W.; Landberg, R.; Riccardi, G. The MEDGICarb-Study: Design of a multi-center randomized controlled trial to determine the differential health-promoting effects of low- and high-glycemic index Mediterranean-style eating patterns. *Contemp. Clin. Trials Commun.* **2020**, *19*, 100640. [\[CrossRef\]](#)
31. Gibson, A.; Sainsbury, A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behav. Sci.* **2017**, *7*, 44. [\[CrossRef\]](#)
32. Davis, R.; Campbell, R.; Hildon, Z.; Hobbs, L.; Michie, S. Theories of behaviour and behaviour change across the social and behavioural sciences: A scoping review. *Health Psychol. Rev.* **2015**, *9*, 323–344. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Krist, A.H.; Tong, S.T.; Aycock, R.A.; Longo, D.R. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. *Stud. Health Technol. Inform.* **2017**, *240*, 284–302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Aljuraiban, G.S.; Chan, Q.; Oude Griep, L.M.; Brown, I.J.; Davighus, M.L.; Stamler, J.; Van Horn, L.; Elliott, P.; Frost, G.S. The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and Body Mass Index: The INTERMAP Study, a Population-Based Study. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2015**, *115*, 528–536.e521. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Paoli, A.; Tinsley, G.; Bianco, A.; Moro, T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients* **2019**, *11*, 719. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Sherman, A.M.; Bowen, D.J.; Vitolins, M.; Perri, M.G.; Rosal, M.C.; Sevcik, M.A.; Ockene, J.K. Dietary adherence: Characteristics and interventions. *Control. Clin. Trials* **2000**, *21*, 206–211s. [\[CrossRef\]](#)

37. Utzschneider, K.M.; Johnson, T.N.; Breymeyer, K.L.; Bettcher, L.; Raftery, D.; Newton, K.M.; Neuhauser, M.L. Small changes in glucose variability induced by low and high glycemic index diets are not associated with changes in  $\beta$ -cell function in adults with pre-diabetes. *J. Diabetes Complicat.* **2020**, *34*, 107586. [[CrossRef](#)]
38. Holt, M.E.; Lee, J.W.; Morton, K.R.; Tonstad, S. Mediterranean diet and emotion regulation. *Med. J. Nutr. Metab.* **2014**, *7*, 163–172. [[CrossRef](#)]
39. Echeverria, G.; Tiboni, O.; Berkowitz, L.; Pinto, V.; Samith, B.; Von Schultendorff, A.; Pedrals, N.; Bitran, M.; Ruini, C.; Ryff, C.D.; et al. Mediterranean Lifestyle to Promote Physical, Mental, and Environmental Health: The Case of Chile. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8482. [[CrossRef](#)]
40. Andrade, V.; Jorge, R.; Garcia-Conesa, M.T.; Philippou, E.; Massaro, M.; Chervenkov, M.; Ivanova, T.; Maksimova, V.; Smilkov, K.; Ackova, D.G.; et al. Mediterranean Diet Adherence and Subjective Well-Being in a Sample of Portuguese Adults. *Nutrients* **2020**, *12*, 3837. [[CrossRef](#)]
41. Jeffery, I.B.; O'Toole, P.W. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* **2013**, *5*, 234–252. [[CrossRef](#)]
42. Quercia, S.; Turrioni, S.; Fiori, J.; Soverini, M.; Rampelli, S.; Biagi, E.; Castagnetti, A.; Consolandi, C.; Severgnini, M.; Pianesi, M.; et al. Gut microbiome response to short-term dietary interventions in reactive hypoglycemia subjects. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2017**, *33*, e2927. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Merza, G.; Noce, A.; Marrone, G.; Cintoni, M.; Tarantino, M.G.; Capacci, A.; De Lorenzo, A. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients* **2020**, *13*, 7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 6. Lista załączników

### 6.1. Wzór kwestionariuszy użytych w badaniu

#### 6.1.1. Ocena częstotliwości spożycia żywności i regularności posiłków



**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Wydział Nauk O Zdrowiu**

**Zakład Żywienia Człowieka**



#### **Kwestionariusz I**

Ocena częstotliwości spożycia żywności i regularności posiłków

- 1) Ile posiłków spożywa Pan/Pani zazwyczaj w ciągu dnia?
  - a) 1 posiłek
  - b) 2 posiłki
  - c) 3 posiłki
  - d) 4 posiłki
  - e) 5 posiłków
  - f) 6 posiłków lub więcej
  
- 2) Czy spożywa Pan/Pani posiłki regularnie, o stałych porach lub o równych odstępach czasu?
  - a) tak
  - b) czasem
  - c) nie
  
- 3) Jak często spożywa Pan/Pani żywność (pojada) między posiłkami?
  - a) Nigdy
  - b) 1-3 razy w miesiącu
  - c) Raz w tygodniu
  - d) Kilka razy w tygodniu
  - e) Raz dziennie
  - f) Kilka razy w ciągu dnia
  
- 4) Jaką żywność spożywa Pan/Pani zazwyczaj między posiłkami w dni powszednie?
  - a) Owoce
  - b) Warzywa
  - c) Niesłodzone napoje i desery mleczne, np. jogurty, serki twarogowe, mleko
  - d) Słodzone napoje i desery mleczne, np. serki homogenizowane, napoje mleczne słodzone, mleko Smakowe
  - e) Słodkie przekąski, np. cukierki, ciastka, ciasta, batony czekoladowe, batony typu 'musli', wafle
  - f) Słone przekąski, np. krakersy, paluszki, chipsy, frytki
  - g) Orzechy, migdały, nasiona, pestki

- 5) Jaka jest długość przerw między spożywanymi posiłkami?
- a) 1-2 godziny
  - b) 3-4 godziny
  - c) 5-6 godzin
  - d) więcej niż 6 godzin
- 6) Jakie mleko i napoje mleczne spożywa Pan/Pani najczęściej?
- a) standardowej zawartości tłuszczu (pełnotłuste)
  - b) O obniżonej zawartości tłuszczu
  - c) Bez tłuszczu
- 7) Jakiego tłuszczu do smarowania pieczywa używa Pan/Pani najczęściej?
- a) Nie używam żadnego tłuszczu do smarowania pieczywa
  - b) Stosuję różne tłuszcze
  - c) Majonez
  - d) Margaryna
  - e) Masło
  - f) Mix masła z margaryną
  - g) Smalec
- 
- 8) Jakie płyny najczęściej spożywa Pan/Pani w ciągu dnia?
- a) Wodę mineralną
  - b) Wodę smakową
  - c) Soki owocowe
  - d) Napoje gazowane
  - e) Herbata
  - f) Kawa
  - g) Mleko
- 9) Jak często pije Pan/Pani kawę?
- a) nigdy
  - b) 1-3 razy w miesiącu
  - c) 1 raz w tygodniu
  - d) kilka razy w tygodniu
  - e) raz dziennie
  - f) kilka razy dziennie
- 10) Czy dosładza Pan/Pani spożywane napoje (np. herbatę, kawę, kakao)?
- a) Nie
  - b) Tak, dosładzam jedną łyżeczką cukru lub miodu
  - c) Tak, dosładzam dwiema lub więcej łyżeczkami cukru lub miodu
  - d) Tak, stosuje słodziki
- 11) Jak często pije Pan/Pani soki owocowe?
- a) nigdy
  - b) 1-3 razy w miesiącu

- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie
- f) kilka razy dziennie

12) Jak często pije Pan/Pani napoje alkoholowe?

- a) nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie
- f) kilka razy dziennie

13) Jak często spożywa Pan/Pani wymienione produkty pochodzenia zwierzęcego?

| Produkty   | Nigdy | 1-3/msc | Raz w tygodniu | Kilka razy w tygodniu | Raz dziennie | Kilka razy dziennie |
|--|-------|---------|----------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Mięso czerwone np. wieprzowina, wołowina, cielęcina, dziczyzna |       |         |                |                       |              |                     |
| Mięso białe – kurczak, indyk, królik                           |       |         |                |                       |              |                     |
| Wędliny wieprzowe lub drobiowe, kielbasy, parówki              |       |         |                |                       |              |                     |
| Ryby   |       |         |                |                       |              |                     |
| Jaja   |       |         |                |                       |              |                     |

14) Jak często spożywa Pan/Pani wymienione produkty mleczne?

| Produkty  | Nigdy | 1-3 /msc | Raz w tygodniu | Kilka razy w tygodniu | Raz dziennie | Kilka razy dziennie |
|---|-------|----------|----------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Produkty mleczne jak: mleko, jogurty naturalne, kefir naturalne, ser twarogowy, serek zmiasty |       |          |                |                       |              |                     |

|                                    |  |  |  |  |  |  |
|------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Jogurty i serki ze wsadem owocowym |  |  |  |  |  |  |
| Sery żółte, pleśniowe              |  |  |  |  |  |  |

15) Jak często spożywa Pan/Pani rośliny strączkowe (np. fasolę, groch, soję, ciecierzycę, soczewicę)?

- nigdy
- 1-3 razy w miesiącu
- 1 raz w tygodniu
- kilka razy w tygodniu
- raz dziennie
- kilka razy dziennie

16) Jak często spożywa Pan/Pani wymienione produkty zbożowe?

| Produkty  | Nigdy | 1-3 /msc | Raz w tygodniu | Kilka razy w tygodniu | Raz dziennie | Kilka razy dziennie |
|---|-------|----------|----------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Pieczczywo jasne np. bułki, chleb, pieczywo tostowe                     |       |          |                |                       |              |                     |
| Pieczczywo ciemne np. pełnoziarniste, razowe                            |       |          |                |                       |              |                     |
| Kasze, ryż i makarony z pełnego przemiału np. gryczane, jaglane, razowe |       |          |                |                       |              |                     |
| Kasze, ryż i makarony oczyszczone - np. manna, kuskus, semolina         |       |          |                |                       |              |                     |
| Płatki owsiane  |       |          |                |                       |              |                     |
| Płatki śniadaniowe  |       |          |                |                       |              |                     |

17) Jak często spożywa Pan/Pani wymienione produkty bogate w tłuszcz?e?

| Produkty  | Nigdy | 1-3 /msc | Raz w tygodniu | Kilka razy w tygodniu | Raz dziennie | Kilka razy dziennie |
|-----------|-------|----------|----------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Masło     |       |          |                |                       |              |                     |
| Margaryna |       |          |                |                       |              |                     |

|                  |  |  |  |  |  |  |
|------------------|--|--|--|--|--|--|
| Oleje roślinne   |  |  |  |  |  |  |
| Awokado          |  |  |  |  |  |  |
| Orzechy i pestki |  |  |  |  |  |  |

18) Jak często spożywa Pan/Pani warzywa?

- a) nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie
- f) kilka razy dziennie

19) Jak często spożywa Pan/Pani ziemniaki (nie wliczając frytek i chipsów)?

- a) Nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) Raz w tygodniu
- d) Kilka razy w tygodniu
- e) Raz dziennie
- f) Kilka razy w ciągu dnia

20) Jak często spożywa Pan/Pani owoce?

- a) nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie kilka
- f) razy dziennie

21) Jak często spożywa Pan/Pani produkty typu fast food (np. frytki, hamburgery, pizzę, hot dogi, zapiekanki)?

- a) nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie
- f) kilka razy dziennie

22) Jak często spożywa Pan/Pani słodycze? (np. wyroby cukiernicze, ciastka, batony, czekolady, cukierki)?

- a) nigdy
- b) 1-3 razy w miesiącu
- c) 1 raz w tygodniu
- d) kilka razy w tygodniu
- e) raz dziennie
- f) kilka razy dziennie



## 6.1.2. Ocena stosowanych diet przez pacjenta



Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk O Zdrowiu

Zakład Żywienia Człowieka



### Kwestionariusz II

Analiza stosowanych diet przez pacjenta

|   | Tak | Nie |
|---|-----|-----|
| Dieta Dukana                                  |     |     |
| Dieta Kopenhaska                              |     |     |
| Dieta Atkinsa                                 |     |     |
| Dieta Paleo                                   |     |     |
| Dieta Ketogeniczna                            |     |     |
| Monodieta np. post owocowy / warzywno-owocowy |     |     |
| Dieta bezglutenowa                            |     |     |
| Dieta bezlaktozowa                            |     |     |
| Dieta wegańska                                |     |     |
| Dieta wegetariańska                           |     |     |
| Inne:   |     |     |

### 6.1.3. Ocena występowania objawów neurovegetatywnych i neuroglikopenicznych



Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk O Zdrowiu

Zakład Żywienia Człowieka



#### Kwestionariusz II

Analiza stosowanych diet przez pacjenta

|   | Tak | Nie |
|---|-----|-----|
| Dieta Dukana                                  |     |     |
| Dieta Kopenhaska                              |     |     |
| Dieta Atkinsa                                 |     |     |
| Dieta Paleo                                   |     |     |
| Dieta Ketogeniczna                            |     |     |
| Monodieta np. post owocowy / warzywno-owocowy |     |     |
| Dieta bezglutenowa                            |     |     |
| Dieta bezlaktozowa                            |     |     |
| Dieta wegańska                                |     |     |
| Dieta wegetariańska                           |     |     |
| Inne:   |     |     |

## 6.2. Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa, 15.05.2022  
(miejscowość, data)

dr hab. inż. Iwona Traczyk  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym*, *Wiad. Lek.* 2020;73(2):384-389 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*analiza krytyczna roboczej wersji artykułu, opieka merytoryczna, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład *Marianny Hall* w powstawanie publikacji określam jako 90%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, zebranie literatury w zakresie podjętego tematu, analiza opublikowanych danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej  
*mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIFROMIR  
Zakładu Żywności Człowieka  
- Wydziału Nauk o Zdrowiu  
*Iwona Traczyk*  
dr hab. Iwona Traczyk

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejscowość, data)

dr hab. inż. Iwona Traczyk  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, J Pers Med 2021 Apr 7;11(4):276* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*opracowanie koncepcji pracy, opieka merytoryczna, analiza krytyczna roboczej wersji artykułu, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8%.

Wkład *Marianny Hall* w powstawanie publikacji określam jako 77%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji) \*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

*mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIEROWNIK  
Zakładu Żywności Człowieka  
Wydziału Nauk o Żywności  
*Iwona Traczyk*  
dr hab. Iwona Traczyk

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejsowość, data)

dr hab. inż. Iwona Traczyk  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study*, *Nutrients* 2022, 14(3), 497 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*opracowanie koncepcji pracy, opieka merytoryczna, nadzór nad przebiegiem badania, analiza krytyczna roboczej wersji artykułu, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład *Marianny Hall* w powstawanie publikacji określam jako 77%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(szczegółowy opis wkładu kandydata do stopnia w powstaniu publikacji) \*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej *mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

KIE-ROMMIK  
Zakładu Żywności Człowieka  
Wydziału Nauk o Zdrowiu  
  
dr hab. Iwona Traczyk

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejsce i data)

dr u. med. Magdalena Walicka  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym*, *Wiad. Lek.* 2020;73(2):384-389 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowaniu, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*analiza krytyczna roboczej wersji artykułu, opieka merytoryczna, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład *Marianny Hall* w prowadzenie publikacji określam jako 90%.

(imię i nazwisko, data dostępu)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, zebranie literatury w zakresie podjętego tematu, analiza opublikowanych danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(miejscowość, data dostępu, data i godzina w momencie publikacji)

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej mgr *Marianny Hall*

(imię i nazwisko, data dostępu)

dr u. med. Magdalena Walicka  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Geriatrii, Szpital  
15.05.2022

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejscowość, data)

dr n. med. Magdalena Wąlicka  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia. J Pers Med 2021 Apr 7;11(4):276-289* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*opracowanie koncepcji pracy, opieka merytoryczna, nadzór nad przebiegiem badania, analiza krytyczna roboczej wersji artykułu, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%.

Wkład *Marianny Hall* w powstanie publikacji określam jako 77%.

(imię i nazwisko świadcy do sprawy)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(szczegółowy opis wkładu konkretnym do składu w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej *mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko świadcy do sprawy)

dr n. med. Magdalena Wąlicka  
specjalista chorób wewnętrznych  
Endokrynologia i Diabetologia  
2022

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji i metodyki, wykonania badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejscowość, data)

dr n. med. Magdalena Walicka  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Assessing Long Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes. A One-Year Follow-Up Study*, *Nutrients* 2022, *14(5)*, 497-516 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*opracowanie koncepcji pracy, opieka merytoryczna, analiza krytyczna rękopisu wersji artykułu, korekta pracy przed złożeniem do druku*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 8%.

Wkład *Marianny Hall* w powstanie publikacji określam jako 77%.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmować on: *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(% merytoryczny wkład kandydata do stopnia w powstaniu publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie ww. pracy jako część rozprawy doktorskiej *mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr n. med. Magdalena Walicka  
opracowanie pracy, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Warszawa, 15.05.2022  
(miejsowość, data)

dr hab. n. o zdr. Mariusz Panczyk  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, J Pers Med 2021 Apr 7;11(4):276* oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*analiza i interpretacja wyników, poprawki merytoryczne, zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład *Marianny Hall* w powstawanie publikacji określam jako 77%,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji) \*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej *mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 15.05.2022  
(miejsowość, data)

dr hab. n. o zdr. Mariusz Panczyk  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study*, *Nutrients* 2022, 14(3), 497 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

*analiza i interpretacja wyników, poprawki merytoryczne i zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu*

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

Wkład *Marianny Hall* w powstawanie publikacji określam jako 77%,

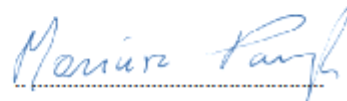
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: *opracowanie koncepcji pracy, opracowanie metodyki, wykonanie badania, gromadzenie i zestawienie danych, analiza i interpretacja danych, napisanie wstępnej wersji manuskryptu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu*

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji) \*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej *mgr Marianny Hall*

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

## 7. Bibliografia

1. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(8).
2. Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. *Physiology, Glucose Metabolism*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

3. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016;48(3):e219-e.
4. Gasbjerg LS, Helsted MM, Hartmann B, Sparre-Ulrich AH, Veedfald S, Stensen S, et al. GIP and GLP-1 Receptor Antagonism During a Meal in Healthy Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
5. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E671-8.
6. Hantziadimitis PJ, Lappin SL. *Physiology, Glucose*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

7. Petersen KF, Dufour S, Cline GW, Shulman GI. Regulation of hepatic mitochondrial oxidation by glucose-alanine cycling during starvation in humans. *J Clin Invest*. 2019;129(11):4671-5.
8. Perry RJ, Wang Y, Cline GW, Rabin-Court A, Song JD, Dufour S, et al. Leptin Mediates a Glucose-Fatty Acid Cycle to Maintain Glucose Homeostasis in Starvation. *Cell*. 2018;172(1-2):234-48.e17.
9. Lucidi P, Rossetti P, Porcellati F, Pampanelli S, Candeloro P, Andreoli AM, et al. Mechanisms of insulin resistance after insulin-induced hypoglycemia in humans: the role of lipolysis. *Diabetes*. 2010;59(6):1349-57.
10. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S55-s64.
11. Nunes AP, Yang J, Radican L, Engel SS, Kurtyka K, Tunceli K, et al. Assessing occurrence of hypoglycemia and its severity from electronic health records of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:192-203.
12. Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37-R47.
13. Ibrahim M, Baker J, Cahn A, Eckel RH, El Sayed NA, Fischl AH, et al. Hypoglycaemia and its management in primary care setting. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(8):e3332.
14. Hall M, Walicka M, Traczyk I. [Reactive hypoglycemia - an interdisciplinary approach of the disease of XXI Century]. *Wiad Lek*. 2020;73(2):384-9.
15. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab*. 2000;26(5):337-51.
16. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(4):276.
17. Piziak VK, Cryar AK. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995;333(17):1154; author reply 5.
18. 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):73-6.

19. 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.
20. Simpson EJ, Holdsworth M, Macdonald IA. Interstitial glucose profile associated with symptoms attributed to hypoglycemia by otherwise healthy women. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):354-61.
21. Tsypes A, Aldao A, Mennin DS. Emotion dysregulation and sleep difficulties in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2013;27(2):197-203.
22. Aucoin M, Bhardwaj S. Generalized Anxiety Disorder and Hypoglycemia Symptoms Improved with Diet Modification. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:7165425.
23. Stuart K, Field A, Raju J, Ramachandran S. Postprandial Reactive Hypoglycaemia: Varying Presentation Patterns on Extended Glucose Tolerance Tests and Possible Therapeutic Approaches. *Case Reports in Medicine.* 2013;2013:1-5.
24. Traub ML, Jain A, Maslow BS, Pal L, Stein DT, Santoro N, et al. The "muffin test"-an alternative to the oral glucose tolerance test for detecting impaired glucose tolerance. *Menopause.* 2012;19(1):62-6.
25. Buss RW, Kansal PC, Roddam RF, Pino J, Boshell BR. Mixed meal tolerance test and reactive hypoglycemia. *Horm Metab Res.* 1982;14(6):281-3.
26. Saha B. Post prandial plasma glucose level less than the fasting level in otherwise healthy individuals during routine screening. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21(2):67-71.
27. Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study. *Nutrients.* 2022;14(3):497.
28. Vega-López S, Venn B, Slavin J. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2018;10(10):1361.
29. 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):220-3.
30. Nuttall FQ, Gannon MC. Dietary Protein and the Blood Glucose Concentration. *Diabetes.* 2013;62(5):1371-2.
31. Comerford K, Pasin G. Emerging Evidence for the Importance of Dietary Protein Source on Glucoregulatory Markers and Type 2 Diabetes: Different Effects of Dairy, Meat, Fish, Egg, and Plant Protein Foods. *Nutrients.* 2016;8(8):446.
32. Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis.* 2000;150(2):227-43.
33. Krishnan S, Cooper JA. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):691-710.
34. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Peng MM, Ye X, Chen LL. Low glycaemic index diets as an intervention for obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(2):290-315.
35. Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism.* 2005;2(1):5.