

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΓΕΥΜΑΤΟΣ ΠΟΙΚΙΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

**ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ**

**ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1»**

**ΑΓΑΠΗΤΟΥ ΣΟΦΙΑ – ΠΗΝΕΛΟΠΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΓΕΥΜΑΤΟΣ ΠΟΙΚΙΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

**ΣΕ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΗ ΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ**

**ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1»**

**ΑΓΑΠΗΤΟΥ ΣΟΦΙΑ – ΠΗΝΕΛΟΠΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τεντολούρης Νικόλαος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κόκκινος Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μακρυλάκης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 23 - 6 - 2020**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Τεντολούρη Νικόλαο για την πολύτιμη βοήθεια και τη στήριξή του, μέχρι να ολοκληρωθεί αυτή η πτυχιακή εργασία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ είναι σημαντικό να ειπωθεί σε όλους όσους συντέλεσαν στην άρτια οργάνωση και πραγματοποίηση του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος σπουδών.

Ειδικές ευχαριστίες οφείλω να απευθύνω στην οικογένεια και τους φίλους μου, για την πίστη τους στις ικανότητές μου και τη βοήθεια που μου προσέφεραν, όταν οι συνθήκες το απαιτούσαν.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (SYMMARY).....	9
ΓΕΝΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ .....	10
1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1.....	10
1.1 Ορισμός.....	10
1.2 Επιδημιολογία.....	11
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	11
1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	11
1.3.1.1 Ηλικία.....	11
1.3.1.2 Φύλο.....	12
1.3.1.3 Φυλή & Εθνικότητα.....	12
1.3.1.4 Γενετική προδιάθεση.....	12
1.3.1.5 Επιγενετικές μεταβολές.....	14
1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	14
1.3.2.1 Εποχικότητα.....	14
1.3.2.2 Ιογενείς λοιμώξεις.....	14
1.3.2.3 Άλλοι παράγοντες.....	15
1.4 Φυσική πορεία της νόσου & παθογενετικός μηχανισμός.....	15
1.5 Διάγνωση.....	17
1.5.1 Διαγνωστικά κριτήρια.....	17
1.5.2 Ο ρόλος του c – πεπτιδίου.....	19
1.5.3 Ο ρόλος των ειδικών για το ΣΔ1 αντισωμάτων.....	19
1.6 Θεραπεία.....	20
1.6.1 Σκευάσματα ινσουλίνης .....	20

1.6.1.1	Ανθρώπινες ινσουλίνες.....	21
1.6.1.2	Ανάλογα ινσουλίνης.....	21
1.6.1.3	Μίγματα ινσουλινών.....	22
1.6.2	Τρόπος χορήγησης.....	22
1.6.2.1	Εντατικοποιημένο σχήμα πολλαπλών ενέσεων.....	23
1.6.2.2	Σύστημα συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης .....	24
1.7	Γλυκαιμικός έλεγχος.....	24
1.7.1	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.....	25
1.7.2	Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος.....	26
1.7.3	Χρόνος εντός στόχου & συχνότητα υπογλυκαιμιών.....	27
1.7.4	Έλεγχος κετονών.....	28
1.8	Διατροφικές συστάσεις για τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1.....	28
1.8.1	Διατροφική εκπαίδευση.....	28
1.8.2	Ενεργειακή πρόσληψη & σωματικό βάρος.....	29
1.8.3	Διατροφικά πρότυπα.....	29
1.8.4	Υδατάνθρακες.....	30
1.8.5	Πρωτεΐνες & λιπαρά.....	31
2.	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ.....	32
2.1	Δομή.....	32
2.2	Πέψη & μεταβολισμός.....	33
2.3	Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στην ομοίωση της γλυκόζης.....	34
2.4	Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στη μεταγευματική γλυκαιμία σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.....	36
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>		
1.	ΣΚΟΠΟΣ .....	37

2. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	38
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
3.1 Γλυκαιμική επίδραση των πρωτεϊνών ως μοναδικό συστατικό του γεύματος...	45
3.2 Γλυκαιμική επίδραση των πρωτεϊνών ως συστατικό μικτού γεύματος.....	46
3.2.1 Μελέτες χωρίς σαφή διαχωρισμό μεταξύ της επίδρασης των πρωτεϊνών και των λιπαρών στη μεταγευματική γλυκαιμία.....	46
3.2.2 Μελέτες με σαφή επίδραση των πρωτεϊνών στη μεταγευματική γλυκαιμία.....	49
3.2.2.1 Μελέτες με μικτό γεύμα με πρωτεΐνες, λιπαρά & υδατάνθρακες.....	49
3.2.2.2 Μελέτες με μικτό γεύμα με πρωτεΐνες & υδατάνθρακες.....	52
3.3 Ανάγκες σε ινσουλίνη.....	53
3.3.1 Υπολογισμός της δόσης ινσουλίνης.....	54
3.3.2 Χρονική στιγμή & διάρκεια έγχυσης ινσουλίνης.....	57
3.4 Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στην υπογλυκαιμία.....	59
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	64

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για τα άτομα με ΣΔ1. Έχει φανεί πως η προσθήκη διαιτητικής πρωτεΐνης σε ένα γεύμα συνεισφέρει στη γλυκαιμική απόκριση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να εντοπίσει και να συνοψίσει τη βιβλιογραφία, που αφορά την επίδραση της κατανάλωσης διαιτητικής πρωτεΐνης στα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης, καταλήγοντας σε χρήσιμα συμπεράσματα για τη διαχείριση γευμάτων ποικίλης περιεκτικότητας στο συστατικό αυτό, από άτομα με ΣΔ1.

**ΜΕΘΟΔΟΙ:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε βάσεις δεδομένων βιοϊατρικών επιστημών και σε βιβλιογραφικές λίστες μελετών ή κατευθυντήριων οδηγιών, για την εύρεση των κλινικών δοκιμών, που σχετίζονται με την επίδραση της πρόσληψης διαιτητικής πρωτεΐνης στη μεταγευματική γλυκαιμία σε άτομα με ΣΔ1.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Συμπεριλήφθηκαν 21 μελέτες, που εξέταζαν την επίδραση της πρωτεΐνης στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, είτε ως μοναδικό συστατικό (2 μελέτες), είτε στα πλαίσια μικτού γεύματος (19 μελέτες). Προέκυψε δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της γλυκαιμικής απόκρισης και της περιεκτικότητας του γεύματος σε πρωτεΐνη. Τα επίπεδα γλυκόζης αυξήθηκαν σημαντικά, όταν οι συμμετέχοντες κατανάλωναν  $\geq 75$ γρ πρωτεΐνης, χωρίς υδατάνθρακες και λιπαρά, ή  $\geq 12,5$ γρ πρωτεΐνης σε συνδυασμό με υδατάνθρακες ή  $\geq 35$ γρ πρωτεΐνης, σε γεύμα με υδατάνθρακες και λιπαρά. Ταυτόχρονα, η αύξηση του πρωτεϊνικού περιεχομένου του γεύματος οδήγησε σε καθυστερημένη και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη και ήπια μείωση των μεταγευματικών υπογλυκαιμιών.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η πρόσληψη διαιτητικής πρωτεΐνης από άτομα με ΣΔ1 διεγείρει δοσοεξαρτώμενα την μεταγευματική γλυκαιμία και αυξάνει τις ανάγκες σε ινσουλίνη, καθιστώντας σημαντικό το συνυπολογισμό του συστατικού αυτού στη γευματική δόση.



## **SUMMARY**

**AIM:** Postprandial hyperglycemia remains a challenge for people living with Type 1 Diabetes mellitus. There is evidence that the addition of dietary protein to a meal contributes to postprandial glycaemic response. This review aims to identify the relevant studies, and come to conclusions, for the management of postprandial hyperglycemia, caused by dietary protein consumption, in people with Type 1 DM.

**METHODS:** A search of the literature was performed on the relevant biochemical databases and the reference lists of guidelines and previous studies, in order to find the clinical trials, associated with the postprandial glucose excursion, caused by the consumption of dietary protein, in people with Type 1 DM.

**RESULTS:** The review included 21 published studies, that examined the impact of dietary protein on postprandial glucose, either as a single component of the meal (2 studies), or part of a mixed meal (19 studies). A dose-dependent relation between protein content and glycaemic excursion, was proved. The effect of protein consumption on glycaemic excursion is evident when  $\geq 75$ gr of protein are consumed alone, or when  $\geq 12,5$ gr of protein are combined with carbohydrates, or when  $\geq 35$ gr of protein are included in a meal with carbohydrates and fat. The increase of protein content of a meal also leads to extended postprandial hyperglycemia, increased insulin demand and modest decrease of postprandial hypoglycemia.

**CONCLUSIONS:** The consumption of dietary protein triggers a dose dependent increase on postprandial glucose levels and insulin demand, in people with type 1 DM. These findings highlight the importance of taking protein into account, when it comes to insulin dose calculation.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

#### 1.1 Ορισμός

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) αποτελεί μια ενδοκρινική διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών. Αιτία της διαταραχής αποτελεί η έλλειψη της ορμόνης ινσουλίνης, που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Είναι πολυπαραγοντικό νόσημα και χαρακτηρίζεται από τη μερική ή πλήρη καταστροφή των β κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans, με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ινσουλίνης ή την ελάχιστη έκκριση της, και συνέπεια την υπεργλυκαιμία [1, 2].

Διακρίνεται σε δυο τύπους, με βάση την παρουσία ή μη, αυτοάνοσου μηχανισμού καταστροφής των κυττάρων του παγκρέατος:

- Τύπος 1α (αυτοάνοσος ΣΔ)
- Τύπος 1β (ιδιοπαθής ΣΔ)

Η ανίχνευση ενός ή περισσότερων αυτο-αντισωμάτων έναντι του παγκρέατος στο αίμα των περισσότερων ατόμων με ΣΔ1, κατατάσσει την πλειοψηφία των ασθενών στον τύπο 1α. Ο μικρός αριθμός ατόμων που δεν αναπτύσσει αυτοαντισώματα, συγκροτεί την ομάδα του ιδιοπαθούς τύπου 1β [1, 2]. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 θεωρείται ένα από τα συχνότερα ενδοκρινικά και μεταβολικά νοσήματα στα παιδιά, καθώς η έναρξη της νόσου συμβαίνει συνήθως κατά την παιδική ηλικία [3].

Στα πλαίσια της πτυχιακής αυτής εργασίας θα αναφερθούμε τον ΣΔ1α, ο οποίος θα αναφέρεται ως ΣΔ1, χάριν συντομίας.

## **1.2 Επιδημιολογία**

Για το 2019, 463 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως, ζουν με ΣΔ, εκ των οποίων το 10% πάσχει από ΣΔ1 [4]. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η επίπτωση του ΣΔ1 αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο κατά 2-5% ετησίως, ενώ για το 2019 ήταν 10-20/100000 για τα άτομα 0-14 ετών [2, 3]. Περισσότερα από 1,1 εκατομμύρια άτομα κάτω των 20 ετών ζουν σήμερα με ΣΔ1, ποσό που αντικατοπτρίζει το 80-90% των παιδιών και εφήβων με ΣΔ [3, 4]. Το μεγαλύτερο πλήθος συνολικών και νέων περιστατικών σε ηλικίες 0-14 ετών, για το 2019, βρίσκεται στην Ινδία [5, 6].

Συγκρίνοντας την Ευρώπη με τις υπόλοιπες ηπείρους, προκύπτει πως αυτή έχει το μεγαλύτερο ποσοστό (26%) του παγκόσμιου πληθυσμού παιδιών και εφήβων με ΣΔ1. Ο ρυθμός αύξησης της επίπτωσης της νόσου στην Ευρώπη είναι 3% και συγκαταλέγεται στους υψηλότερους του κόσμου [6]. Αξίζει να σημειωθεί πως η Σουηδία και η Φινλανδία ανήκουν στις 5 χώρες με τη μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔ1 παγκοσμίως για τα άτομα κάτω των 20 ετών [5].

Όσον αφορά την Ελλάδα, η επίπτωση της νόσου είναι υψηλή, με 9,7 νέα περιστατικά ανά 100000 κατ' έτος για τα παιδιά ηλικίας 0 ως 14 ετών [7, 8].

## **1.3 Παράγοντες κινδύνου**

Για την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση του ΣΔ1, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που διερευνούν τους παράγοντες κινδύνου της νόσου.

### **1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου**

#### **1.3.1.1 Ηλικία**

Το 75-85% των ατόμων με ΣΔ1 διαγιγνώσκεται σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Φαίνεται πως όσο μικρότερη είναι η ηλικία διάγνωσης του ΣΔ, τόσο περισσότερες είναι οι πιθανότητες να οφείλεται σε αυτοανοσία. Έχει βρεθεί πως η μέγιστη επίπτωση του

ΣΔ1 αφορά την ηλικία 0-14 ετών, ενώ σταδιακά μειώνεται και σταθεροποιείται μετά το 15<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας [2, 3, 9]. Στα άτομα που διαγιγνώσκονται με αυτοάνοσο διαβήτη στην ενήλικη ζωή (latent autoimmune diabetes of adults - LADA), η εξέλιξη της νόσου είναι βραδύτερη [2].

#### **1.3.1.2 Φύλο**

Ο ΣΔ1 είναι ένα από τα νοσήματα που το φύλο δεν διαφοροποιεί σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης. Έχει αποδειχθεί πως στον παιδικό και εφηβικό πληθυσμό, τα αγόρια και τα κορίτσια επηρεάζονται στον ίδιο βαθμό [2, 3, 10]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες, όταν η διάγνωση γίνεται στην ενήλικη ζωή [11-14], ή όταν τα άτομα κατοικούν σε περιοχή με υψηλή επίπτωση [15, 16].

#### **1.3.1.3 Φυλή & εθνικότητα**

Τα δεδομένα για το ρόλο της φυλής ή της εθνικότητας στην εμφάνιση του ΣΔ1 είναι περιορισμένα. Μόνο μια μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έδειξε πως οι μη ισπανόφωνοι λευκοί έχουν το μέγιστο επιπολασμό και τη μέγιστη επίπτωση σε σχέση με τις εθνικότητες που εξετάστηκαν (μη ισπανόφωνη λευκή, αφροαμερικανική, ισπανική, ασιατική, Ναβάχο, νήσων του Ειρηνικού Ωκεανού) [17]. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος.

#### **1.3.1.4 Γενετική προδιάθεση**

Προϋπόθεση για την εκδήλωση του ΣΔ1 αποτελεί η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Ο ΣΔ1 συγκαταλέγεται στις πολυπαραγοντικές νόσους με την υψηλότερη γενετική επίδραση στην παθογένεια της. Μελέτες διδύμων έχουν δείξει πως η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε ομοζυγώτες, είναι 40%, ενώ σε ετεροζυγώτες είναι 5-6% – παρόμοια με την πιθανότητα αν νοσεί ο πατέρας (7%) ή η μητέρα (2-3%). Επίσης,

άτομα με συγγένεια πρώτου βαθμού με ασθενή έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ1 (5%) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (0,3%) [2].

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα, το πλήθος των γονιδίων που σχετίζονται με το ΣΔ1 είναι μεγαλύτερο από 60 [1]. Ένας από τους σημαντικότερους γονιδιακούς τόπους για το ΣΔ1 είναι το σύμπλεγμα των αντιγόνων των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (Human Leucocyte Antigen, HLA) ή αλλιώς το μείζον συμπλέγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex MHC) στο χρωμόσωμα 6 [1, 18]. Η κλάση II του HLA παίζει το σημαντικότερο ρόλο, με τις περιοχές DQ και DR να καθορίζουν το 40% της γενετικής προδιάθεσης [19]. Στις περιοχές αυτές εδράζονται αλληλία υψηλού κινδύνου (HLA DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201 και HLA DR4-DQA1\*0301-DQB1\*0302) ή προστασίας από τη νόσο (HLA DR2-DQA1\*0102-DQB1\*0602) [1, 20-22].

Εξετάζοντας τα γονίδια που καθορίζουν το υπόλοιπο 50-60% της γενετικής προδιάθεσης, εκτός του HLA, τα πιο σημαντικά είναι τα γονίδια της ινσουλίνης, του αντιγόνου 4 του κυτταροτοξικού T λεμφοκυττάρου (CTLA-4), της πρωτεϊνικής τυροσινικής φωσφατάσης μη υποδοχέα τύπου 22 (PTPN22) και της α-αλυσίδας της ιντερλευκίνης 2 [1, 9].

Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο της ινσουλίνης, στο χρωμόσωμα 11, είναι ο δεύτερος πιο καλά τεκμηριωμένος γενετικός τόπος και σε αυτό αποδίδεται το 10% της γενετικής προδιάθεσης της νόσου [23]. Το σημαντικότερο ρόλο παίζουν οι πολυμορφισμοί των διαδοχικών επαναλήψεων ποικίλου αριθμού (variable number of tandem repeats, VNTR) στον εκκινητή του γονιδίου [2, 18], καθορίζοντας τη μεταγραφή του γονιδίου στο θύμο αδένα. Η κλάση I του VNTR προδιαθέτει για μειωμένη ανοχή στο μόριο της ινσουλίνης και ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, ενώ η κλάση III έχει προστατευτική επίδραση. Τα άλλα 3 γονίδια (CTLA-4, της α-αλυσίδας του υποδοχέα της IL-2, PTPN22), έχουν παρόμοιο ρόλο, κωδικοποιώντας πρωτεΐνες που περιορίζουν τη

δράση των T λεμφοκυττάρων. Η δυσλειτουργία ή η μη παραγωγή τους οδηγεί σε αδυναμία καταστολής των T λεμφοκυττάρων και εκδήλωση της νόσου [19].

### **1.3.1.5 Επιγενετικές μεταβολές**

Παρότι, η γενετική προδιάθεση αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη της νόσου, εξίσου σημαντική είναι η συνεισφορά επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [3]. Κάτι τέτοιο είναι φανερό από την ταχεία αύξηση της επίπτωσης της νόσου, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε γενετικές αλλαγές [2, 3]. Οι επιγενετικές μεταβολές που ίσως σχετίζονται με το ΣΔ1, είναι η υπερμεθυλίωση ή η υπομεθυλίωση περιοχών των γονιδίων της αποκαρβοξυλάσης 2 του γλουταμινικού οξέος (GAD2), του HLA-DQB1, των CD14 μονοκυττάρων αλλά και υπομεθυλίωση του εκκινητή του γονιδίου της ινσουλίνης [1].

### **1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου**

#### **1.3.2.1 Εποχικότητα**

Αρκετές μελέτες εξετάζουν τη σχέση του ΣΔ1 με την εποχή γέννησης του ατόμου και την εποχή διάγνωσης της νόσου. Όσον αφορά την εποχή γέννησης, μέρος των μελετών υποστηρίζει πως τα άτομα που γεννήθηκαν την άνοιξη έχουν το μέγιστο ρυθμό εμφάνισης ΣΔ1, εν αντιθέσει με εκείνα που γεννήθηκαν φθινόπωρο ή χειμώνα [10, 24]. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά έρχονται σε αντίθεση με άλλες μελέτες, αφήνοντας περιθώριο για περαιτέρω έρευνα [25-27].

Σχετικά με την εποχικότητα της διάγνωσης, τα δεδομένα είναι πιο σαφή, δείχνοντας πως η επίπτωση της νόσου αυξάνεται τους χειμερινούς και να μειώνεται τους καλοκαιρινούς μήνες [28]. Πιθανές αιτίες αποτελούν η αύξηση των ιογενών λοιμώξεων [1, 29], η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η μειωμένη έκθεση στον ήλιο τους χειμερινούς μήνες [1, 30, 31].

### **1.3.2.2 Ιογενείς λοιμώξεις**

Ένας από τους πιο μελετημένους εκλυτικούς παράγοντες του ΣΔ1 είναι οι ιογενείς λοιμώξεις. Οι ιοί μπορεί να δράσουν άμεσα, καταστρέφοντας τα β-κύτταρα, ή έμμεσα επάγοντας την αυτοανοσία. Παρότι, οι ιοί που μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΔ1 είναι πολλοί, τα περισσότερα δεδομένα αφορούν τους εντεροϊούς, και κυρίως το στέλεχος Coxsackie B [29, 32]. Εκτός από τους εντεροϊούς, φαίνεται πως και ο ροταϊός, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός της παρωτίτιδας και ο ιός της συγγενούς ερυθράς παρουσιάζουν συσχέτιση με την εμφάνιση ΣΔ1. Παρότι υπάρχουν δείγματα της προσβολής των παγκρεατικών κυττάρων από ιούς στα διαβητικά άτομα, αυτό δεν αποτελεί αιτιολογία για εμφάνιση ΣΔ1. Συνεπώς, η σύνδεση της αυτοανοσίας με ένα συγκεκριμένο ιό δεν είναι βάσιμη, καθώς εξαρτάται από το στέλεχος αλλά και τη φάση της αυτοανοσίας του οργανισμού τη στιγμή έκθεσης στον ιό [29, 33].

### **1.3.2.3 Άλλοι παράγοντες**

Άλλοι παράγοντες, οι οποίοι έχουν εξεταστεί, είναι το εντερικό μικροβίωμα, διαιτητικοί παράγοντες (το αγελαδινό γάλα [34], η γλουτένη [35], η διακοπή του μητρικού θηλασμού, η έναρξη στερεάς τροφής [36], η βιταμίνη D [37], τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα [38], τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)) [1], το ψυχολογικό stress, η περιορισμένη έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες (Hygiene Hypothesis) [33], το υψηλό βάρος γέννησης και η απότομη αύξηση του [39]. Παρότι υπάρχει μια θεωρητική βάση για ενεργοποίηση μηχανισμών αυτοανοσίας από τους παραπάνω παράγοντες, τα δεδομένα δεν επαρκούν για να προκύψει σαφές συμπέρασμα.

#### 1.4 Φυσική πορεία της νόσου & παθογενετικός μηχανισμός

Η διαδικασία της αυτοανοσίας, η οποία θα οδηγήσει στην κλινική εκδήλωση του ΣΔ1 συνήθως ξεκινά τα πρώτα χρόνια της ζωής, με το ρυθμό εξέλιξής να διαφέρει από άτομο σε άτομο. Το διάστημα μέχρι την κλινική εκδήλωση της νόσου κυμαίνεται από μερικούς μήνες ως και αρκετά χρόνια, ανάλογα με το πλήθος των θετικών αντισωμάτων και τη γενετική προδιάθεση. Κυρίαρχο ρόλο στη γρήγορη εξέλιξη της νόσου παίζει η παρουσία του επιβαρυντικού HLA αλληλόμορφου [29].

Το παθοφυσιολογικό μοντέλο, το οποίο περιγράφει την πορεία της νόσου, υποστηρίζει πως η έναρξη πυροδοτείται από έκθεση των ατόμων με γενετική προδιάθεση, σε συγκεκριμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (ιογενής λοίμωξη, φλεγμονή στο γαστρεντερικό σύστημα, πρόωρη έκθεση σε σύνθετες διαιτητικές πρωτεΐνες κλπ). Η έκθεση αυτή οδηγεί σε μια σειρά διεργασιών αυτοανοσίας, κατά τις οποίες αρχικά αναπτύσσονται αυτοαντισώματα (ICA, IA-2A, GADA, Zn8T, IAA) έναντι β-κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των β κυττάρων (ινσουλινίτιδα). Ακολουθεί ο σταδιακός θάνατος τους, οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισής της. Μέχρι αυτό το σημείο, δεν υπάρχει συμπτωματολογία, ούτε επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης. Όσο επεκτείνεται η καταστροφή των β κυττάρων, τα επίπεδα γλυκόζης αρχίζουν να διαταράσσονται, χωρίς όμως να υπάρχει εκδήλωση συμπτωμάτων. Στο τελευταίο στάδιο, όταν πλέον έχει καταστραφεί το 80-90% των β κυττάρων, υπάρχει έκδηλος διαβήτης, με χαρακτηριστική συμπτωματολογία και υπεργλυκαιμία (Διάγραμμα 1)[40].

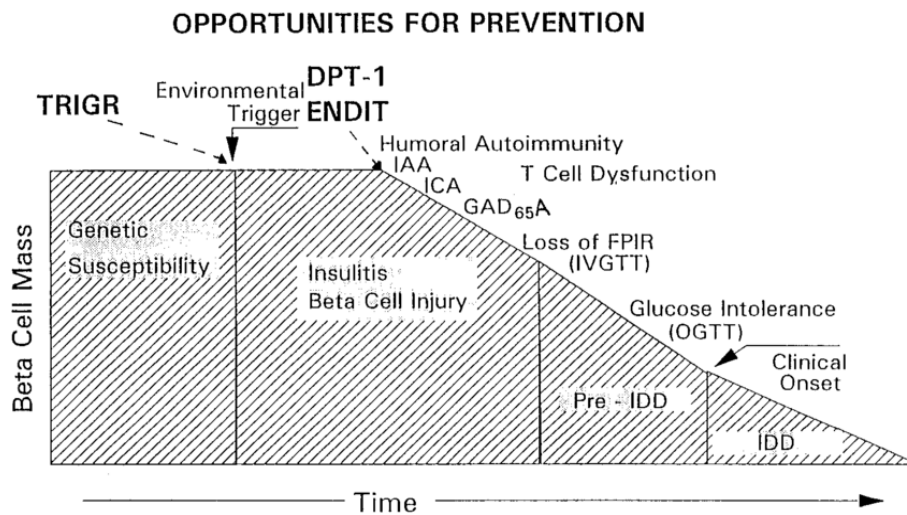
Παρότι ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός είναι αυτοανοσιακού χαρακτήρα, τα αυτοαντισώματα δεν προκαλούν την καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος. Ο κυτταρικός θάνατος οφείλεται στα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα και



μακροφάγα και στην έκθεση σε διαμεσολαβητές που εκκρίνονται από αυτά, όπως μονοξειδίο του αζώτου, κυτοκίνες και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [42].

### Διάγραμμα 1

## NATURAL HISTORY OF TYPE 1 DIABETES



Malone J. Strict Glycemic Control Is Necessary But Not Practical in Most Children with Type 1 Diabetes [Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism](#) 2000; 85: 518-522

Στον παθογενετικό μηχανισμό παίζει ρόλο η απώλεια της αυτό-ανοχής στα αυτό-αντιγόνα των β κυττάρων (προΐνσουλίνη, αντιγόνο 2 του ινσουλινώματος, ισομορφή 65 της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος) και η αδυναμία καταστολής των T λεμφοκυττάρων. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της καταστολής και της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων οδηγεί στην αυτοανοσία [6]. Αν και ο μηχανισμός δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, φαίνεται πως τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προσλαμβάνουν, επεξεργάζονται και παρουσιάζουν τα αυτοαντιγόνα στα CD4 ή στα CD8 T λεμφοκύτταρα, μέσω των μορίων της τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Έτσι, τα κυτταροτοξικά CD8 T λεμφοκύτταρα διεγείρονται και καταστρέφουν τα β κύτταρα του παγκρέατος. Επίσης, η παρουσίαση των αυτό-αντιγόνων εξυπηρετεί την ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων για την

παραγωγή αυτοαντισωμάτων (ICA, IAA, Zn8TA, GADA, IA- 2A). Η παρουσία αυτοαντισωμάτων διεγείρει ακόμα περισσότερο τα CD8 κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, οδηγώντας σε γρηγορότερη καταστροφή του παγκρέατος [6, 42].

## 1.5 Διάγνωση

### 1.5.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ1 στηρίζονται στις εργαστηριακές μετρήσεις και τη συμπτωματολογία του ατόμου. Η διάγνωση ορίζεται από τις τιμές γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Πίνακας 1) [7, 40]. Το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη μέρα, με την ίδια εξέταση, εκτός αν συνυπάρχει κλινική συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας [6, 7, 40, 41, 42].

#### Πίνακας 1

Διαγνωστικά κριτήρια	
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας <sup>1</sup> με την παρουσία συμπτωμάτων	≥126 mg/ dl
ή Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών (φόρτισης με γλυκόζη 75gr - OGTT) <sup>2</sup>	≥ 200 mg / dl
ή Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος, παρουσία συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας <sup>3</sup> ή διαβητικής κετοξέωσης ή μη κετοτικού υπερωσμωτικού συνδρόμου	≥ 200 mg / dl
ή Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA1c <sup>4</sup>	≥ 6,5 %

<sup>1</sup> Νηστεία: μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.

<sup>2</sup> Δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης (OGTT): διάλυμα άνυδρης γλυκόζης 75gr διαλυμένο σε νερό (οδηγίες Π.Ο.Υ.)

<sup>3</sup> Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας: πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, ανεξήγητη απώλεια βάρους, έντονη κόπωση

<sup>4</sup> Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρία προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την HbA1c ≥ 6,5 %. Η μέτρησή πρέπει να διενεργηθεί με μέθοδο, προτυποποιημένη σύμφωνα με διεθνώς αποδεκτά κριτήρια (πχ του Εθνικού Προγράμματος Προτυποποίησης της HbA1c των ΗΠΑ (NGSP). Δε θα πρέπει να συνυπάρχουν καταστάσεις που να καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c μη αξιόπιστη (πχ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία, λοίμωξη από HIV, θεραπεία με ερυθροποιητίνη, εγκυμοσύνη κλπ.) Τιμές HbA1c < 6,5 % δεν αποκλείουν την ύπαρξη ΣΔ. Στην Ελλάδα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν χρησιμοποιείται στη διάγνωση της νόσου λόγω αδυναμίας καθολικής εφαρμογής της προτυποποιημένης μεθόδου για τη μέτρηση της [7].

Τα παιδιά και οι έφηβοι συνήθως παρουσιάζουν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας στην έναρξη της νόσου, μερικές μέρες ή βδομάδες πριν τη διάγνωση. Περίπου το ένα τρίτο εμφανίζει διαβητική κετοξέωση, η οποία επιβεβαιώνει τη διάγνωση, μαζί με τυχαία μέτρηση γλυκόζης ή γλυκόζη νηστείας [40,41].

Όμως, απουσία τυπικής συμπτωματολογίας ή διαβητικής κετοξέωσης, τα παραπάνω κριτήρια δεν επαρκούν για να διακρίνουν τον τύπο διαβήτη και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο αλλά παρουσιάζουν το προφίλ που δεν ταιριάζει με ασθενής με ΣΔ1 (δείκτης μάζας σώματος μεγαλύτερος από 25 kg/ m<sup>2</sup>, ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, ήπια ή καθόλου συμπτωματολογία, απουσία προσωπικού ή/και οικογενειακού ιστορικού άλλου αυτοάνοσου νοσήματος) [43]. Για τη σωστή διάγνωση και την υπόδειξη του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν δείκτες, όπως το c-πεπτιδίο και τα ειδικά αυτοαντισώματα για το ΣΔ1, παρότι δεν προβλέπονται ως διαγνωστικά κριτήρια από τις κατευθυντήριες οδηγίες [40, 42, 44].

### **1.5.2 Ο ρόλος του c – πεπτιδίου**

Ο έλεγχος του c-πεπτιδίου χρησιμεύει στην αξιολόγηση της ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης. Το c-πεπτιδίο είναι μέρος του μορίου της προΐνσουλίνης και παράγεται σε ισομοριακές ποσότητες με την ινσουλίνη στο πάγκρεας. Επίπεδα μικρότερα από 0,8 ng/dl στο αίμα, ύστερα από δοκιμασία γλυκαγόνης, επιβεβαιώνουν την διάγνωση ΣΔ1 [42]. Αρκετές μελέτες προτείνουν την ένταξη του c-πεπτιδίου στα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ1. Ωστόσο, η υπο προϋποθέσεις χρήση του υποστηρίζεται επίσημα μόνο από μερικούς διεθνείς οργανισμούς [7, 40-46].

### **1.5.3 Ο ρόλος των ειδικών για το ΣΔ1 αντισωμάτων**

Τα αντισώματα, τα οποία σχετίζονται με το διαβήτη, είναι ένα σημαντικό εργαλείο, όταν η διάγνωση δεν είναι ξεκάθαρη. Η παρουσία τους σε ένα άτομο με διαβήτη,

επιβεβαιώνει την ύπαρξη της αυτοανοσίας, καθώς ένα ή περισσότερα θετικά αυτοαντισώματα είναι παρόντα στο 90% των ατόμων με ΣΔ1 κατά τη διάγνωση. Τα αυτοαντισώματα μπορεί να υπάρχουν στον οργανισμό για μεγάλο διάστημα πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου [6]. Η εμμένουσα παρουσία και το πλήθος θετικών αυτοαντισωμάτων σε άτομα, φαινομενικά υγιή, αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ΣΔ1 [40, 42, 47]. Ωστόσο, η απουσία τους δεν δηλώνει απαραίτητα και την απουσία αυτοανοσίας. Στα άτομα με ΣΔ1 υπάρχουν αυτοαντισώματα έναντι των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (ICA), έναντι της ινσουλίνης (IAA), έναντι του ψευδαργυρικού μεταφορέα 8 (ZnT8A), αυτοαντισώματα των ισομορφών 65 και 67 της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GADA) και αυτοαντισώματα του σχετιζόμενου με το ινσουλίνωμα αντιγόνου 2 (IA-2A) [1, 29, 48]. Ο έλεγχος των αυτοαντισωμάτων για την κατηγοριοποίηση του διαβήτη δεν υιοθετείται από όλες τις κατευθυντήριες συστάσεις [7, 43, 47].

Συνοψίζοντας, η διάγνωση του ΣΔ1 στηρίζεται πρωτίστως στις εργαστηριακές μετρήσεις, τη συμπτωματολογία, το ιστορικό και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς, και δευτερευόντων, στους τίτλους αυτοαντισωμάτων, ειδικών για το ΣΔ1, και το c – πεπτιδίου, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο [7, 41, 43].

## **1.6 Θεραπεία**

### **1.6.1 Σκευάσματα ινσουλίνης**

Ο ΣΔ1 χαρακτηρίζεται από πλήρη (ή σχεδόν πλήρη) ένδεια ινσουλίνης. Η ορμόνη αυτή, υπό φυσιολογικές συνθήκες, παράγεται και αποθηκεύεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και είναι απαραίτητη για την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα και τη διαχείριση των ενεργειακών υποστρωμάτων στον οργανισμό. Η αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων επιβάλλει τη δια βίου εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, η

οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ατόμων με ΣΔ1. Πριν την ανακάλυψή της, η πρόγνωση των ασθενών ήταν πολύ φτωχή. Έκτοτε όμως, έχουν γίνει σημαντικά βήματα, με σκοπό η ινσουλινοθεραπεία να προσομοιάζει το φυσιολογικό ρυθμό έκκρισης ινσουλίνης. Ο ρυθμός αυτός αποτελείται από τη «βασική» έκκριση, η οποία παραμένει σχετικά σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας, και την έκκριση κατά τη λήψη τροφής. Για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής προσομοίωσης της φυσιολογικής έκκρισης, το μόριο της ινσουλίνης έχει υποστεί διάφορες τροποποιήσεις και πλέον διατίθεται στην αγορά, είτε με τη μορφή ανθρώπινης ινσουλίνης, είτε ως ανάλογο αυτής [49].

#### **1.6.1.1 Ανθρώπινες ινσουλίνες**

Οι ανθρώπινες ινσουλίνες παρασκευάζονται με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA. Η απορρόφηση τους, κατά την υποδόρια έγχυση, ποικίλλει. Έτσι, η έναρξη, η αιχμή και η διάρκεια δράσης τους δεν είναι σταθερές, δυσχεραίνοντας την πρόβλεψη της δράσης του σκευάσματος και το γλυκαιμικό έλεγχο. Στις ανθρώπινες ινσουλίνες, η διάρκεια και η αιχμή της δράσης είναι δοσοεξαρτώμενες, κάτι που τις καθιστά ακόμα πιο δύσχρηστες, προκαλώντας συχνές υπογλυκαιμίες. Τα χαρακτηριστικά των ανθρώπινων ινσουλινών βραχείας (Regular) και ενδιάμεσης δράσης (ισοφανική ινσουλίνη NPH, ψευδαργυρούχος Lente) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 [49].

#### **1.6.1.2 Ανάλογα ινσουλίνης**

Τα μειονεκτήματα των ανθρώπινων ινσουλινών οδήγησαν στη δημιουργία των αναλόγων. Τα ανάλογα ινσουλίνης προέκυψαν από τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης, με σκοπό την αλλαγή της ταχύτητας απορρόφησής από τον οργανισμό. Έτσι, κατορθώθηκε η καλύτερη πρόβλεψη των χαρακτηριστικών της ινσουλίνης και ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος [49, 50]. Τα ανάλογα διακρίνονται σε ταχείας και μακράς δράσης. Τα ανάλογα ταχείας δράσης σχεδιάστηκαν για να

προσφέρουν γευματική κάλυψη, παρόμοια με τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης κατά το γεύμα [49]. Τα διαθέσιμα σκευάσματα είναι οι ινσουλίνες lispro, aspart και glulisine (Πίνακας 2). Λόγω των ιδιοτήτων τους, μειώνουν την πιθανότητα υπογλυκαιμίας και βοηθούν στην καλύτερη διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας [49, 51].

Από την άλλη, τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης σχεδιάστηκαν για να καλύψουν τη βασική υποκατάσταση της ινσουλίνης, χωρίς αιχμές και κίνδυνο υπογλυκαιμίας – κυρίως νυχτερινής. Αποτελούν σταθερά προϊόντα, χωρίς διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο και από μέρα σε μέρα. Τα διαθέσιμα ανάλογα είναι οι ινσουλίνες glargine, detemir και degludec (Πίνακας 2)[49, 51].

### 1.6.1.3 Μίγματα ινσουλίνης

Υπάρχει η δυνατότητα ανάμιξης ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης με ινσουλίνη βραχείας δράσης ή ανάλογο ταχείας δράσης, στο ίδιο διάλυμα, χωρίς να επηρεαστούν οι βιολογικές ιδιότητες και η δράση τους στον οργανισμό. Ένα τέτοιο σχήμα διευκολύνει ασθενείς που επιθυμούν να μειώσουν τον αριθμό των ενέσεων, ημερησίως. Ωστόσο, χρησιμοποιείται σπάνια στον ΣΔ1, και μόνο σε ασθενείς με σταθερό ημερήσιο πρόγραμμα που αδυνατούν να εφαρμόσουν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης [49].

### Πίνακας 2

Τύπος ινσουλίνης	Έναρξη δράσης	Αιχμή δράσης (ώρες)	Διάρκεια δράσης (ώρες)
Ανάλογα ταχείας δράσης			
Aspart	15 – 30 λεπτά	1-3	3-5
Lispro	15 – 30 λεπτά	1-3	3-5
Glulisine	15 – 30 λεπτά	1-3	3-5
Ανθρώπινου τύπου			
Βραχείας Δράσης Regular	30-45 λεπτά	2-4	5-8
Ενδιάμεσης δράσης NPH	1 ώρα	4-8	12-18
Ανάλογα βραδείας δράσης			
Detemir	2-4 ώρες	δεν έχει	12-24
Glargine	2-4 ώρες	δεν έχει	>24
Degludec	2-4 ώρες	δεν έχει	>24

Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association, Jane L. Chiang et al., Diabetes Care 2018;41:2026–2044

## **1.6.2 Τρόπος χορήγησης**

Η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί με ένεση ενδοφλέβια, ενδομυϊκά και υποδόρια. Στην καθημερινή κλινική πράξη, κυριαρχεί η υποδόρια χορήγηση, με βαθμονομημένες σύριγγες, πένες ινσουλίνης ή συσκευές συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης.

Εναλλακτική έναντι της ενέσιμης ινσουλίνης αποτελεί η χρήση εισπνεόμενου σκευάσματος, του οποίου η χορήγησή έχει αρκετούς περιορισμούς και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του [51-53].

Τα διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης συνδυάζονται για την επίτευξη του καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, ανάλογα με τον τρόπο ζωής και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς [54]. Η ινσουλινοθεραπεία σε άτομα με ΣΔ1 μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε με εντατικοποιημένο σχήματος πολλαπλών ενέσεων, είτε με συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία.

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη μεταβάλλονται ανάλογα με τη σύσταση του γεύματος, την άσκηση, πιθανές λοιμώξεις, το σωματικό βάρος και το στάδιο της ζωής του ατόμου (εφηβεία, εγκυμοσύνη).

### **1.6.2.1 Εντατικοποιημένο σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης**

Το εντατικοποιημένο σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης αποτελεί το θεραπευτικό σχήμα εκλογής για τα άτομα με ΣΔ1, καθώς προσφέρει ευελιξία, καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και μείωση των επιπλοκών της νόσου [52].

Για την υποκατάσταση του βασικού ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης, χορηγείται ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης ή ανθρώπινη ινσουλίνη ενδιάμεσης δράσης (NPH). Το εντατικοποιημένο σχήμα συμπληρώνεται από ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης ή ανθρώπινη ινσουλίνη βραχείας δράσης, τα οποία υποκαθιστούν τη γευματική έκκριση ινσουλίνης [41, 52]. Η δόση της γευματικής ινσουλίνης εξαρτάται από τη σύσταση του γεύματος, κυρίως σε υδατάνθρακες, τα προγευματικά επίπεδα

γλυκόζης, την αναλογία ινσουλίνης προς υδατάνθρακες (insulin carbohydrate ratio, ICR) του κάθε ατόμου και την άσκηση μετά το γεύμα. Το πλήθος των παραγόντων που επηρεάζουν τον υπολογισμό της γευματικής δόσης ινσουλίνης, καθιστά απαραίτητη την εκπαίδευση του ασθενούς [53, 55]. Η ινσουλίνη ταχείας δράσης χρησιμοποιείται, επίσης, για τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, με βάση τα επίπεδα σακχάρου και την ευαισθησία του ασθενούς στην ινσουλίνη (Insulin Sensitivity Factor).

#### **1.6.2.2 Σύστημα συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης**

Το σύστημα συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης (continuous subcutaneous insulin infusion system, CSII), ή αλλιώς αντλία ινσουλίνης, χρησιμοποιείται αρκετά τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία των ατόμων με ΣΔ1. Το σύστημα προγραμματίζεται να εγχύει ινσουλίνη με ένα βασικό ρυθμό καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας, ενώ στην περίπτωση λήψης τροφής, η έγχυση της γευματικής δόσης γίνεται χειροκίνητα (bolus) [56]. Η αντλία προσφέρει τη δυνατότητα προγραμματισμού διαφορετικών βασικών ρυθμών κατά τη διάρκεια της μέρας, ανάλογα με τις δραστηριότητες του ατόμου και τις μεταβολές της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη που παρέχεται από την αντλία είναι ταχείας δράσης. Η χρήση της αντλίας έχει σημαντικά πλεονεκτήματα (ευελιξία στη χορήγηση (απλή, διφασική, τετράγωνη, μικροδόσεις), υπολογισμός της δόσης και του ποσού ενεργής ινσουλίνης στον οργανισμό, ειδοποίηση στην υπεργλυκαιμία, αναστολή της έγχυσης κατά την υπογλυκαιμία) [41,56], αλλά και μειονεκτήματα (μολύνσεις από τον καθετήρα παροχής της ινσουλίνης, δυσλειτουργία της αντλίας και κίνδυνος κετοξέωσης, πολυπλοκότητα στη χρήση της, υψηλό κόστος) [53, 54]. Για αυτό και δεν υπάρχει, μέχρι στιγμής, επίσημη οδηγία που να στηρίζει την υπεροχή της αντλίας ινσουλίνης έναντι του εντατικοποιημένου σχήματος [43,56].



## **1.7 Γλυκαιμικός έλεγχος**

Έχει φανεί πως η διάρκεια και το μέγεθος της υπεργλυκαιμίας στον οργανισμό σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης των επιπλοκών της νόσου. Η επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει τον κίνδυνο των επιπλοκών και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Για να κατορθωθεί η ευγλυκαιμία, απαιτείται η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης και ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης του αίματος. Η αξιολόγηση της γλυκαιμικής ρύθμισης πραγματοποιείται με τη χρήση δεικτών, τόσο για τον άμεσο έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης για μια δεδομένη στιγμή, όσο και για την αξιολόγηση μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος. Τα αποτελέσματα του εκάστοτε δείκτη δίνουν πληροφορίες στον ασθενή και στο θεράποντα ιατρό για τη λήψη αποφάσεων σε σχέση με το θεραπευτικό σχήμα. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για την αξιολόγηση της γλυκαιμικής κατάστασης παρουσιάζονται παρακάτω [57].

### **1.7.1 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη**

Η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) αποτελεί βασικό εργαλείο αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου, με ισχυρή προγνωστική αξία για την εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΔ1. Η HbA1c εκτιμά κατά προσέγγιση τα επίπεδα γλυκόζης αίματος για τους 3 τελευταίους μήνες. Έχει φανεί πως σε ενήλικες με τιμές μικρότερες του 7% μειώθηκε ο κίνδυνος για μικροαγγειακές επιπλοκές, για αυτό και η τιμή αυτή επιλέχθηκε ως κατώφλι για τον ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο, σε ενήλικες και παιδιά. Επίπεδα μικρότερα από 6,5% είναι επιθυμητά, αρκεί αυτό να επιτυγχάνεται χωρίς υπογλυκαιμίες και μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Ελαστικότεροι γλυκαιμικοί στόχοι (HbA1c <8%) μπορούν να τεθούν σε περιπτώσεις σοβαρών υπογλυκαιμιών, παρουσία εκτεταμένων μικροαγγειακών ή και μακροαγγειακών επιπλοκών, μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, μεγάλη διάρκεια νόσου, άτομα των

οποίων η φροντίδα εξαρτάται από τρίτους ή είναι ηλικιωμένα [7, 57-59]. Η μέτρηση της HbA1c γίνεται κάθε 3 μήνες, βάσει προτυποποιημένης μεθόδου NGSP, εκτός αν ο θεράπων ιατρός κρίνει κάτι διαφορετικό. Σε καταστάσεις που επηρεάζουν την τιμή της HbA1c όπως αναιμίες, πρόσφατη μετάγγιση αίματος, εγκυμοσύνη ή νεφρική νόσος, η τιμή δεν είναι αντιπροσωπευτική της γλυκαιμικής κατάστασης του ασθενούς [41, 54]. Αξίζει να σημειωθεί πως η HbA1c δεν αξιολογεί τις διακυμάνσεις της γλυκόζης και τις υπογλυκαιμίες, για αυτό θα πρέπει να συνεκτιμάται μαζί με άλλους δείκτες [57].

### **1.7.2 Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος**

Οι ασθενείς με ΣΔ1 είναι επιρρεπείς σε μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών γλυκόζης και σε υπογλυκαιμίες, λόγω της απόλυτης έλλειψης ινσουλίνης. Ο αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης (self-monitoring of blood glucose, SMBG) με μετρητή στο τριχοειδικό αίμα είναι απαραίτητος στη θεραπεία του ΣΔ1, καθώς βοηθά στην λήψη αποφάσεων σε σχέση με τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα, την άμεση πρόληψη της υπογλυκαιμίας, την προσαρμογή της δόσης ινσουλίνης στην υπεργλυκαιμία και τον εντοπισμό επαναλαμβανόμενων μοτίβων των επιπέδων γλυκόζης που ίσως να δυσχεραίνουν τη γλυκαιμική ρύθμιση [57]. Η μέση συνιστώμενη συχνότητα αυτοελέγχου είναι τουλάχιστον 6-10 φορές ημερησίως και σχετίζεται με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και λιγότερες επιπλοκές [53, 60]. Η τιμή γλυκόζης αίματος πρέπει να μετράται πριν και μετά τα γεύματα και τα snack, πριν τον ύπνο, πριν και μετά την άσκηση και την οδήγηση και σε περίπτωση υπογλυκαιμίας μέχρι η τιμή της να φτάσει τα φυσιολογικά επίπεδα. Συνήθης στόχος στο τριχοειδικό αίμα είναι τιμές από 80-130mg/dl κατά τη νηστεία και μικρότερες από 180mg/dl, 1-2 ώρες μετά το γεύμα. Για την επίτευξη αυστηρότερου γλυκαιμικού ελέγχου, επιδιώκονται επίπεδα γλυκόζης  $\leq 110$ mg/dl κατά τη νηστεία και  $\leq 140$ mg/dl, 1-2 ώρες μεταγευματικά. Οι στόχοι για το βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο διαφοροποιούνται ελαφρά ανάμεσα στους διάφορους

διεθνείς οργανισμούς. Ωστόσο, το σημαντικότερο ρόλο παίζει η εξατομίκευση του στόχου βάσει ηλικίας, διάρκειας της νόσου, συννοσηροτήτων, θεραπευτικού σχήματος, τρόπου ζωής, παρουσίας εγκυμοσύνης και ικανότητας αντίληψης της υπογλυκαιμίας [41, 57-59]. Στα παιδιά και τους εφήβους, ο αυτοέλεγχος συχνά πραγματοποιείται ή υποβοηθείται από την οικογένεια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτό το κομμάτι.

### **1.7.3 Χρόνος εντός στόχου & συχνότητα υπογλυκαιμιών**

Η ένταξη των νέων τεχνολογιών στον γλυκαιμικό έλεγχο, με την χρήση συστήματος συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (continuous glucose monitoring system, CGMS), προσφέρει νέες δυνατότητες στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του θεραπευτικού σχήματος. Το CGMS αποτελείται από έναν αισθητήρα μέτρησης της γλυκόζης στο μεσοκυττάριο υγρό, με ικανοποιητική αντιστοιχία με την τιμή στο πλάσμα του αίματος [53]. Αυτή η αντιστοιχία αποδυναμώνεται στην υπογλυκαιμία, λόγω της χρονικής διαφοράς στις αυξομειώσεις της γλυκόζης μεταξύ του τριχοειδικού αίματος και του μεσοκυττάριου υγρού. Για αυτό και η αξιολόγηση της γλυκόζης σε αυτή την περίπτωση γίνεται με βάση την τιμή στο τριχοειδικό αίμα. Υπάρχουν 3 είδη CGMS, - πραγματικού χρόνου (real time CGMS), ενδιάμεσης σάρωσης, τυφλό - που παρουσιάζουν μικρές διαφοροποιήσεις [53]. Ωστόσο, όλα παρέχουν πληροφορίες για τις διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης, τη συχνότητα και την ένταση της υπογλυκαιμίας και της υπεργλυκαιμίας. Οι νέοι δείκτες γλυκαιμικής ρύθμισης που εισάγει η χρήση CGMS είναι ο χρόνος εντός στόχου (time in range, TIR) και η συχνότητα των υπογλυκαιμιών, δηλαδή ο χρόνος κάτω από το στόχο (time below range, TBR) [57]. Ως TIR ορίζεται το ποσοστό του χρόνου κατά τον οποίο η τιμή γλυκόζης κυμαίνεται εντός του εύρους που έχει οριστεί ως φυσιολογικό και συνήθως επιλέγεται 70-180mg/dl. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν πως TIR 70% σχετίζεται με

τιμές HbA1c περίπου 7%, ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο και μικρότερο κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών. Συνεπώς, TIR μικρότερο ή ίσο του 70% θα μπορούσε να αποτελεί γλυκαιμικό στόχο για τα άτομα που φέρουν CGMS, με την προϋπόθεση ότι ο αισθητήρας είναι ενεργός για το 70% του χρόνου που τον φορά το άτομο [57, 59]. Όσον αφορά τις υπογλυκαιμίες, ως TBR ορίζεται το ποσοστό του χρόνου με τιμή γλυκόζης κάτω από 69 mg/dl. Η χρήση CGMS διευκολύνει τον αυτοέλεγχο γλυκόζης και βοηθά στη μείωση των επιπέδων της HbA1c και του ποσοστού των υπογλυκαιμιών, για αυτό και συστήνεται ανεξαρτήτως είδους θεραπείας και ηλικίας [41, 53, 60].

#### **1.7.4 Έλεγχος κετονών**

Η συστηματική μέτρηση των κετονών στο αίμα ή τα ούρα είναι σημαντική σε περίπτωση παρατεταμένης υπεργλυκαιμίας ή σοβαρής ασθένειας (πυρετός, ναυτία, εμετός, άλγος στο επιγάστριο), για την πιθανή προσαρμογή της δόσης ινσουλίνης ή την επιβεβαίωση της ανάγκης για μεταφορά στα επείγοντα περιστατικά. Στα παιδιά, η κέτοση λόγω νηστείας τις πρωινές ώρες μπορεί να συμβεί και απουσία ασθένειας ή μεταβολικής διαταραχής [41]. Ωστόσο, η μέτρηση κετονών δεν περιλαμβάνεται στις μετρήσεις αυτοελέγχου ρουτίνας για ένα άτομο σε ΣΔ1.

### **1.8 Διατροφικές συστάσεις για τα άτομα με ΣΔ1**

#### **1.8.1 Διατροφική εκπαίδευση**

Στα πλαίσια της πολύπλευρης προσέγγισης του ΣΔ1, είναι απαραίτητη η διατροφική εκπαίδευση του ασθενούς. Η συμβουλευτική από εξειδικευμένο διαιτολόγο αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας και βελτιώνει την γλυκαιμική ρύθμιση κατά 1,0 ως 1,9% της HbA1c, περιορίζοντας την πιθανότητα για σοβαρή υπογλυκαιμία και διαβητική κετοξέωση [7]. Το διατροφικό πλάνο θα πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες σε

θρεπτικά συστατικά για τη σωματική και νοητική ανάπτυξη και να σχεδιάζεται βάσει των συννοσηροτήτων (καρδιαγγειακή νόσο, νεφροπάθειες, κοιλιοκάκη), των επιπλοκών της νόσου, της φαρμακευτικής αγωγής, των διατροφικών συνηθειών και του τρόπου ζωής του ασθενούς [41, 60]. Αναπόσπαστο κομμάτι της εκπαίδευσης αποτελεί ο υπολογισμός της γευματικής δόσης ινσουλίνης ανάλογα με την πρόσληψη υδατανθράκων, τα επίπεδα γλυκόζης προγευματικά και την φυσική δραστηριότητα μετά το γεύμα. Ο υπολογισμός των υδατανθράκων μπορεί να γίνει με μέτρηση γραμμαρίων, με τη μέθοδο των ισοδυνάμων ή με εμπειρική εκτίμηση της ποσότητας, χωρίς να υπάρχει σημαντική υπεροχή κάποιας μεθόδου στο γλυκαιμικό έλεγχο. Υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της ποσότητας των υδατανθράκων κατά 10-15 γραμμάρια δεν είναι ικανή να προκαλέσει υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία, αντίστοιχα [41, 60, 61, 62]. Μεγέθη, χρήσιμα για τη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση, είναι ο λόγος ινσουλίνης προς υδατάνθρακες (ICR, insulin carbohydrate ratio) που χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της γευματικής δόσης ινσουλίνης, και ο παράγοντας ευαισθησίας στην ινσουλίνη (ISF, insulin sensitivity factor), ο οποίος χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της διορθωτικής δόσης ινσουλίνης [60,61].

### **1.8.2 Ενεργειακή πρόσληψη & σωματικό βάρος**

Σχετικά με την ενεργειακή πρόσληψη έχει αποδειχθεί πως το θετικό ισοζύγιο ενέργειας και ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με μακροαγγειακές επιπλοκές και αμφιβληστροειδοπάθεια στο ΣΔ1. Δεν υπάρχει, όμως, κάποια δημοσιευμένη μελέτη που να επιβεβαιώνει άμεση σχέση του σωματικού βάρους ή της απώλειας βάρους με τα επίπεδα γλυκόζης στον ΣΔ1. Ανεξάρτητα από το γλυκαιμικό έλεγχο, συστήνεται η διατροφική συμβουλευτική για τον έλεγχο του σωματικού βάρους, όπως και στο γενικό πληθυσμό [63].

### **1.8.3 Διατροφικά πρότυπα**

Δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την υπεροχή συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου έναντι κάποιου άλλου, ούτε συγκεκριμένων αναλογιών μακροθρεπτικών συστατικών (υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπαρών) για την επίτευξη του βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου. Η κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών γίνεται με βάση τις προτιμήσεις και τις ανάγκες του ασθενούς. Σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ1 συστήνεται ένα υγιεινό και ισορροπημένο διατροφικό πρότυπο με ποικιλία τροφίμων και θρεπτικών συστατικών [41, 60, 63].

### **1.8.4 Υδατάνθρακες**

Το είδος και η ποσότητα των υδατανθράκων αποτελούν τον κύριο διατροφικό στόχο των ατόμων με ΣΔ1, καθώς είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν στη γλυκαιμική απόκριση μεταγευματικά.

Όσον αφορά την ποσότητα, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν πως μια συγκεκριμένη αναλογία υδατανθράκων στην ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Διατροφικά σχήματα όπου 45-60% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από υδατάνθρακες, είναι ασφαλή και αποδεκτά. Τελευταία, διερευνάται η πιθανή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια διατροφικών προτύπων χαμηλών υδατανθράκων σε άτομα με ΣΔ1, αναμένοντας μεγαλύτερο πλήθος μελετών για την εξαγωγή συμπεράσματος [64].

Παρότι, η ποσότητα των υδατανθράκων φαίνεται να καθορίζει κατά κύριο λόγο τη μεταγευματική γλυκαιμία, υπάρχουν ενδείξεις ότι και η ποιότητα παίζει ρόλο. Δεν υπάρχει αυστηρός περιορισμός στο είδος των υδατανθράκων. Ωστόσο, συστήνεται όπως και στο γενικό πληθυσμό, να προτιμώνται πηγές όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, γαλακτοκομικά και προϊόντα ολικής άλεσης, αντί για προϊόντα πλούσια σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες, χυμούς φρούτων ή ποτά με προστιθέμενη ζάχαρη

[63, 65]. Ο γλυκαιμικός δείκτης, οι φυτικές ίνες και τα σάκχαρα είναι οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο [41, 65].

Για το γλυκαιμικό δείκτη υπάρχουν ενδείξεις πως σχετίζεται ανεξάρτητα με την HbA1c και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Ωστόσο, μεταβλητές όπως το περιεχόμενο του γεύματος σε λιπαρά και πρωτεΐνες, η περιεκτικότητα του τροφίμου σε διαιτητικές ίνες, η βασική ινσουλίνη και η συχνότητα αυτοελέγχου της γλυκόζης, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή σαφούς συμπεράσματος. Παρότι, μπορεί η κατανάλωση των τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη να οδηγεί με μέτρια βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, προς το παρόν δεν υπάρχει σύσταση για κατανάλωση των προϊόντων αυτών από τα άτομα με ΣΔ1 [43, 63, 65].

Όσον αφορά την επίδραση των διαιτητικών ινών στο γλυκαιμικό έλεγχο του ΣΔ1, φαίνεται πως δεν είναι ξεκάθαρη, καθώς δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες που να την υποστηρίζουν. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι διαιτητικές ίνες οποιουδήποτε τύπου σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα HbA1c και μείωση του κινδύνου για διαβητική κετοξέωση και υπογλυκαιμία. Ωστόσο, η σύσταση παραμένει στα 30gr διαιτητικών ινών ημερησίως, όμοια με το γενικό πληθυσμό [63].

Τέλος, στα πλαίσια προσκόλλησης σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο για τα άτομα με ΣΔ, συστήνεται η πρόσληψη απλών σακχάρων (προστιθέμενων ή φυσικών) να μην ξεπερνά το 5% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Επίσης, προτείνεται η αντικατάσταση τους από άλλους υδατάνθρακες όπου είναι δυνατόν, χωρίς όμως αυτό να διαφοροποιεί σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων. Συνεπώς, μέτρια ποσότητα απλών σακχάρων μπορεί να συμπεριληφθεί στη διατροφή των ατόμων με ΣΔ1, με την προϋπόθεση ότι έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο [7, 63]. Ασφαλή θεωρούνται και τα μη θερμιδικά γλυκαντικά, καθώς δεν επιδρούν στη γλυκαιμία [63].

### **1.8.5 Πρωτεΐνες & λιπαρά**

Μικρές μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης και λιπαρών οδηγεί σε καθυστερημένη και παρατεταμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία στα άτομα με ΣΔ1. Για την καλύτερη διαχείριση τέτοιων γευμάτων έχει προταθεί η αλλαγή του τρόπου χορήγησης της ινσουλίνης, μοιράζοντας τη δόση στο διάστημα που ακολουθεί το γεύμα (δύο ενέσεις στο εντατικοποιημένο σχήμα ή διφασική έγχυση στην αντλία ινσουλίνης). Ενώ ταυτόχρονα, αναδεικνύεται ο ρόλος του συνυπολογισμού της ποσότητας των πρωτεϊνών και των λιπαρών στη δόση της ινσουλίνης, για τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Βέβαια, χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες για να καθιερωθεί ο συστηματικός υπολογισμός πρωτεϊνών και λίπους ως μέσο βελτίωσης της μεταγευματικής γλυκαιμίας [41, 60, 63, 65].

## **2. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

Οι πρωτεΐνες, των οποίων το όνομα προέρχεται από τη λέξη πρωτεΐος και δηλώνει το σημαντικό τους ρόλο στις βιολογικές διαδικασίες, είναι τα πιο άφθονα βιολογικά μακρομόρια στη φύση. Χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια στη δομή τους, κάτι που δηλώνει την τεράστια ποικιλία των βιολογικών τους λειτουργιών [66].

Μεγάλη σημασία έχουν για τη ζωή, οι πρωτεΐνες που προσλαμβάνονται μέσω της τροφής, τόσο στα ζώα, όσο και στους ανθρώπους. Οι διαιτητικές πρωτεΐνες εξυπηρετούν πληθώρα δομικών και βιοχημικών λειτουργιών και έχουν σημαντικές επιδράσεις στην υγεία [66, 67].

### **2.1 Δομή**

Παρά την ετερογένεια στη δομή τους, όλες οι πρωτεΐνες είναι κατά βάση πολυμερή, δηλαδή αλυσίδες, από αμινοξέα, τα οποία είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς. Η διαφοροποίηση τους προέρχεται από την ακολουθία των



αμινοξέων που περιλαμβάνουν (πρωτοταγής δομή), την αλληλεπίδραση των αμινοξέων μεταξύ τους και τις τοπικές πτυχώσεις του μορίου (δευτεροταγής δομή), την μορφή της πρωτεΐνης στο χώρο (τριτοταγής δομή) και το συνδυασμό περισσότερων της μιας αλυσίδων αμινοξέων (πολυπεπτιδικών αλυσίδων) (τεταρτοταγής δομή) [66].

Το τεράστιο πλήθος των πρωτεϊνών, είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού 20 αμινοξέων, τα οποία έχουν έναν κοινό σκελετό με ένα άτομο άνθρακα, μια αμινομάδα και μια καρβοξυλομάδα, και διαφοροποιούνται από μια πλευρική ομάδα (R) [67].

Τα περισσότερα από τα αμινοξέα μπορούν να συντεθούν από τον ίδιο τον οργανισμό, και ονομάζονται μη απαραίτητα. Ωστόσο, υπάρχουν και κάποια αμινοξέα, τα οποία δεν μπορεί να συνθέσει ο οργανισμός και πρέπει να προσληφθούν μέσω της τροφής και ονομάζονται απαραίτητα. Επίσης, υπάρχουν και κάποια αμινοξέα, που είναι απαραίτητα κατά συνθήκη [67, 68].

## **2.2 Πέψη & μεταβολισμός**

Η πρόσληψη και πέψη των διαιτητικών πρωτεϊνών είναι εξαιρετικής σημασίας για τον οργανισμό. Όπως προαναφέρθηκε, οι διαιτητικές πρωτεΐνες αποτελούν πηγή των απαραίτητων αμινοξέων για τον οργανισμό, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών κατά την ανάπτυξη και την αποκατάσταση φθορών. Ταυτόχρονα, οι πρωτεΐνες που λαμβάνονται μέσω της τροφής, είναι η κύρια πηγή αζώτου για τον οργανισμό. Το άζωτο αποτελεί απαραίτητο συστατικό για τη σύνθεση μορίων όπως τα νουκλεϊκά οξέα, οι νευροδιαβιβαστές, τα ένζυμα, τα αντισώματα και τα μη απαραίτητα αμινοξέα [68]. Επίσης, οι διαιτητικές πρωτεΐνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως πηγή ενέργειας για τον οργανισμό, αφού αποδίδουν περίπου 4 θερμίδες ανά γραμμάριο, είτε με άμεση οξειδωσή τους, είτε αποθηκευμένα ως γλυκογόνο ή λιπώδης ιστός [66, 68].

Ωστόσο, για να μπορέσουν οι πρωτεΐνες να χρησιμοποιηθούν με όλους τους παραπάνω τρόπους, είναι απαραίτητη η πέψη τους. Ύστερα από την πρόσληψή τους, οι πρωτεΐνες, διερχόμενες από τον γαστρεντερικό αυλό, διασπώνται σε αμινοξέα με τη βοήθεια ενζύμων, που ονομάζονται πρωτεάσες. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η πεψίνη που εκκρίνεται από τα θεμέλια κύτταρα στο στομάχο, η θρυψίνη, η χυμοθρυψίνη, η αμινοπεπτιδάση και η καρβοξυπεπτιδάση, που εκκρίνονται στο λεπτό έντερο από το πάγκρεας. Μετά τη δράση αυτών των ενζύμων, οι πρωτεΐνες έχουν κατακερματιστεί σε ελεύθερα αμινοξέα, διπεπτίδια και τριπεπτίδια, τα οποία απορροφώνται από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου, διασπώνται περαιτέρω και περνούν στην κυκλοφορία ως αμινοξέα [67,68].

Τα ελεύθερα αμινοξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για την άμεση παραγωγή ενέργειας (ATP), είτε ως πηγή ενδιάμεσων μεταβολιτών για τη σύνθεση διάφορων μορίων. Για να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν τα αμινοξέα ως πρώτη ύλη άλλων ενώσεων, θα πρέπει να προηγηθεί η απομάκρυνση της αμινομάδας τους, μέσω απαμίνωσης ή τρανσαμίνωσης, και να δημιουργηθούν τα κετοξέα. Στη συνέχεια, τα μόρια αυτά εισέρχονται είτε στον κύκλο του Krebs, αποδίδοντας διοξείδιο του άνθρακα και ATP, είτε στην οδό σύνθεσης της γλυκόζης ή των λιπαρών οξέων, ως ενδιάμεσο υπόστρωμα [67]. Η αμινομάδα, η οποία απομακρύνθηκε από το αμινοξύ, είτε αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω του κύκλου της ουρίας, είτε χρησιμοποιείται για τη σύνθεση αζωτούχων ενώσεων στον οργανισμό. Ωστόσο, ο οργανισμός έχει τη δυνατότητα να επαναλάβει τις παραπάνω διαδικασίες, αντίστροφα, χρησιμοποιώντας τα κετοξέα που προκύπτουν από το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπαρών για την παραγωγή μη απαραίτητων αμινοξέων και κατ' επέκταση τη δημιουργία νέων πρωτεϊνών δομικού ή λειτουργικού ρόλου στον οργανισμό [66-68].

### 2.3 Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στην ομοιόσταση της γλυκόζης

Όπως προαναφέρθηκε, η πέψη των πρωτεϊνών αυξάνει τη συγκέντρωση των ελεύθερων αμινοξέων στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να πυροδοτούνται ορισμένες βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με τη λειτουργία του παγκρέατος, τη ρύθμιση μεταβολικών διεργασιών όπως η κετογένεση, η γλυκονεογένεση και η γλυκογονόλυση και την τροποποίηση της σηματοδότησης μονοπατιών που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί πως η παρουσία αμινοξέων διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος σε υγιή άτομα, μέσω διάφορων μηχανισμών όπως η ρύθμιση των διαύλων ιόντων, η ενεργοποίηση της γλουταμικής δεϋδρογενάσης κλπ. [69]. Ταυτόχρονα, κάποια αμινοξέα (αργινίνη, γλουταμίνη, γλυκίνη, αλανίνη), φαίνεται να προκαλούν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α κύτταρα του παγκρέατος [70]. Η σύνδεση της γλυκαγόνης στους υποδοχείς της στο ήπαρ, διεγείρει την γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση. Λόγω αυτής της επίδρασης, τα τέσσερα αυτά αμινοξέα ονομάστηκαν γλυκογενετικά. Έτσι, έχει διαπιστωθεί πως από την πρόσληψη 100γρ διαιτητικής πρωτεΐνης, τα 50 ως 60γρ θα μετατραπούν σε γλυκόζη [71]. Έχει αποδειχθεί, ακόμη, πως η αυξημένη διαθεσιμότητα αμινοξέων διαταράσσει τον καταρράκτη των αντιδράσεων σηματοδότησης της ινσουλίνης, προκαλώντας αντίσταση. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί κυρίως σε μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς και από το ήπαρ, που προοριζόταν για τη σύνθεση γλυκογόνου [72, 73]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να επιτείνεται, αν λάβει κανείς υπόψη πως η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε πρωτεΐνη αυξάνουν τα επίπεδα κορτιζόλης μεταγευματικά [74]. Φαίνεται πως το υψηλό πρωτεϊνικό περιεχόμενο του γεύματος, επιδρά και σε άλλες ορμόνες, αυξάνοντας τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης, του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGF-1), της

χολοκυστοκινίνης (CCK), του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) και του πεπτιδίου ΥΥ (PYY) και μειώνοντας τα επίπεδα της γρελίνης, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά [69, 75].

Ωστόσο, παρά το πλήθος των αλλαγών που πραγματοποιούνται στον οργανισμό με την κατανάλωση πρωτεϊνών, δεν υπάρχει σημαντική επίδραση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης υγιών ατόμων [76, 77].

#### **2.4 Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στη μεταγευματική γλυκαιμία σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιδρά η κατανάλωση πρωτεΐνης στο ορμονικό προφίλ υγιών ατόμων, λειτουργούν αντίστοιχα και στα άτομα με ΣΔ1. Η σημαντική διαφορά στην περίπτωση των ατόμων με τη νόσο έγκειται στην απουσία ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης, η οποία θα κατέστρεφε την έκκριση γλυκαγόνης και όσα εκείνη συνεπάγεται. Συνεπώς, από όσα περιγράφηκαν παραπάνω, αναμένεται η κατανάλωση πρωτεϊνών να οδηγεί σε αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στα άτομα με ΣΔ1.

Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές κλινικές δοκιμές, οι οποίες θα συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στη μεταγευματική γλυκαιμία σε άτομα με ΣΔ1.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Η διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για τα άτομα με ΣΔ1, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιαγγειακής νόσου [78]. Ως τώρα, ο υπολογισμός της γευματικής δόσης της ινσουλίνης γινόταν λαμβάνοντας υπόψη την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος, αφού αυτό είναι το μακροθρεπτικό συστατικό που έχει την μεγαλύτερη επίδραση στη μεταγευματική γλυκαιμία [50, 51]. Ωστόσο, φαίνεται πως κάποιες φορές αυτό δεν είναι αρκετό για να επιτευχθεί ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος. Υπάρχει πληθώρα μελετών που υποστηρίζουν τη συνεισφορά των πρωτεϊνών στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης μετά το γεύμα [55]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι διεθνείς οργανισμοί σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, αναφέρουν πως η εκτίμηση της ποσότητας πρωτεϊνών και λιπαρών του γεύματος και η αντίστοιχη τροποποίηση της γευματικής δόσης ινσουλίνης μπορεί να προσφέρει επιπλέον όφελος στους ασθενείς με ΣΔ1, επιτυγχάνοντας καλύτερη μεταγευματική γλυκαιμία και κατ' επέκταση καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο [7, 50, 51, 63, 79].

Συνεπώς, η παρούσα ανασκόπηση έχει ως σκοπό να εντοπίσει και να συνοψίσει τη βιβλιογραφία που αφορά την επίδραση της κατανάλωσης γευμάτων ποικίλης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης και στις ανάγκες σε ινσουλίνη, καταλήγοντας σε χρήσιμα συμπεράσματα για τη διαχείριση μικτών γευμάτων από τα άτομα με ΣΔ1.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την εύρεση όλων των δημοσιευμένων στοιχείων που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, πραγματοποιήθηκε έρευνα στις βάσεις δεδομένων βιοϊατρικών επιστημών MEDLINE (25 άρθρα) και Cochrane Central Register of Controlled trials (21 άρθρα). Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν βιβλιογραφικές αναφορές από προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών, σχετικών με το Σακχαρώδη Διαβήτη.

Οι λέξεις- κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό σχετικών άρθρων, ήταν: 'type 1 diabetes' AND 'dietary protein' AND 'postprandial blood glucose'.

Συμπεριλήφθηκαν κλινικές δοκιμές, γραμμένες στην αγγλική γλώσσα, που είχαν πραγματοποιηθεί σε ενήλικες, εφήβους ή παιδιά με ΣΔ1, και όχι σε πειραματόζωα. Δεν υπήρξε αποκλεισμός μελετών λόγω της φυλής, του φύλου και της ηλικίας των συμμετεχόντων. Το χρονικό εύρος, στο οποίο πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες, ξεκινά από το 1990 έως και το 2020.

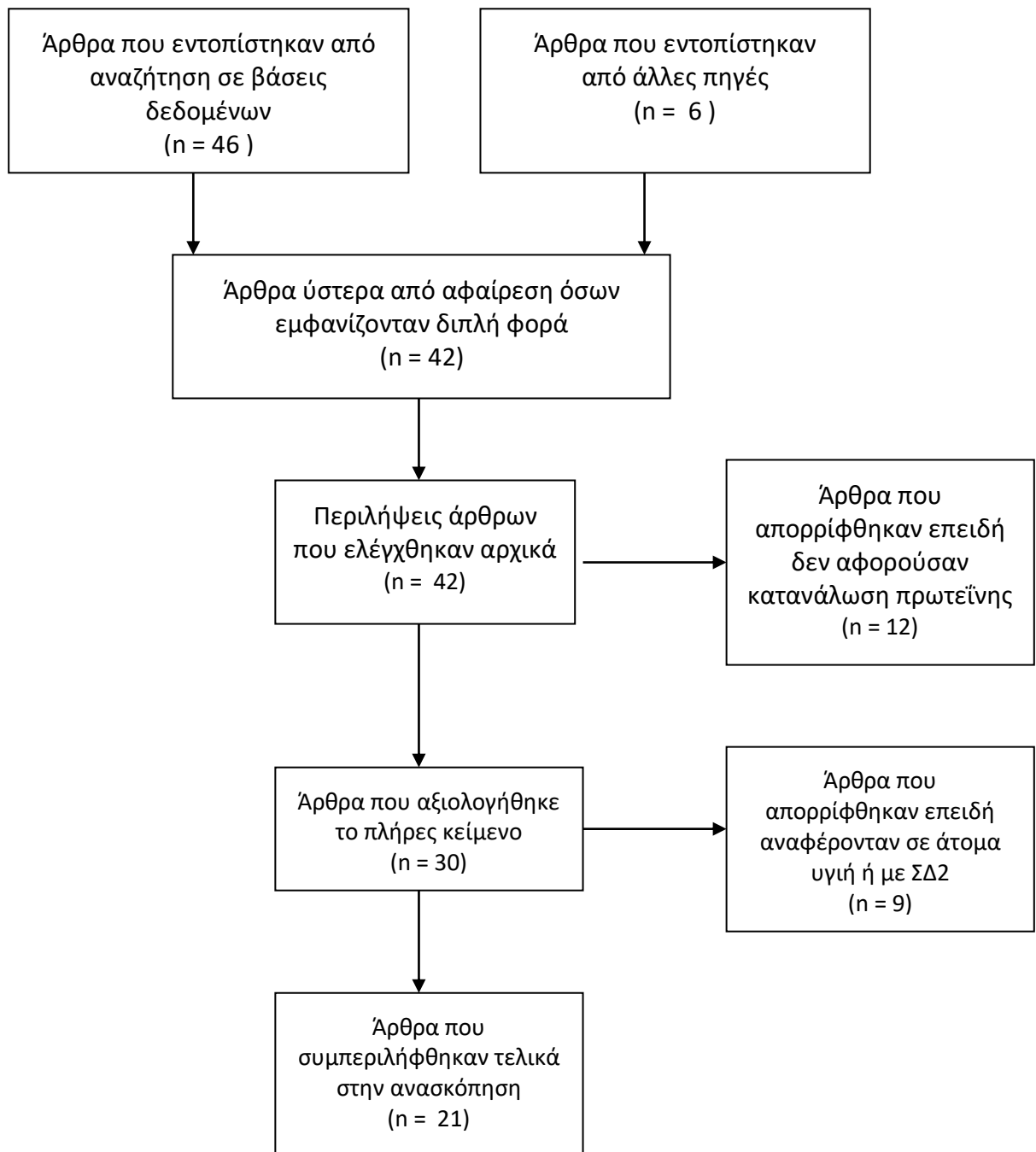
Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της κατανάλωσης πρωτεΐνης, είτε ως μοναδικό συστατικό του γεύματος, είτε στα πλαίσια ενός μικτού γεύματος με υδαάνθρακες ή / και λιπαρά. Μελέτες, οι οποίες αφορούσαν την αποκλειστική επίδραση των λιπαρών στην μεταγευματική γλυκαιμία, χωρίς να εστιάσουν στην πρωτεΐνη, δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Από την έρευνα που πραγματοποιήθηκε, εντοπίστηκαν 46 μελέτες, με βάση τα χαρακτηριστικά που τέθηκαν στην αναζήτηση, και άλλες 6 από την αναζήτηση στη βιβλιογραφία άλλων μελετών. Αφαιρώντας όσες εμφανίστηκαν διπλή φορά, προέκυψαν 42 μελέτες. Ύστερα από έλεγχο των περιλήψεων των μελετών αυτών, εξαιρέθηκαν όσες δεν αναφέρονταν στην κατανάλωση πρωτεΐνης. Εξετάζοντας το

πλήρες κείμενο 30 άρθρων, απορρίφθηκαν 9, τα οποία αφορούσαν υγιή πληθυσμό ή άτομα με ΣΔ2. Εν τέλει, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 21 μελέτες.

Η πορεία επιλογής των άρθρων παρουσιάζεται, αναλυτικά και στο Διάγραμμα 2.

### Διάγραμμα 2



Η συνοπτική παρουσίαση των δεδομένων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, παρατίθεται στον Πίνακα 3, η δομή του οποίου στηρίχθηκε στο πρότυπο του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Φροντίδας (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) της Μεγάλης Βρετανίας [80] και σε πίνακες δεδομένων ανασκοπήσεων, με θέμα παρόμοιο με αυτό της εργασίας [81]. Τα στοιχεία, τα οποία παρατίθενται, είναι η αναφορά στο συγγραφέα, το είδος της μελέτης, τα χαρακτηριστικά του δείγματος, το είδος της παρέμβασης, στοιχεία που αφορούν το σχεδιασμό της μελέτης (μέτρηση γλυκόζης, χορήγηση ινσουλίνης, σύσταση καταναλισκόμενου γεύματος) και τα αποτελέσματα.



**Πίνακας 3**

Άρθρο	Σχεδιασμός μελέτης	Χαρακτηριστικά δείγματος (πλήθος, φύλο, ηλικία, BMI, HbA1c (%), διάρκεια νόσου)	Είδος Παρέμβασης	Μέθοδος & συχνότητα μέτρησης γλυκόζης	Ινσουλίνη (υπολογισμός δόσης, τρόπος χορήγησης)	Χαρακτηριστικά γεύματος	E (kcal)	CHO (γρ)	Pr (γρ)	Fat (γρ)	Αποτελέσματα
Bell KJ et al., 2014	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	15, A:4,Γ:11 38±17 έτη 24,6 ± 2,4 kg/m <sup>2</sup> 6,99±0,72 14,4±14 έτη	Λήψη 6 τροφίμων χαμηλών σε CHO & υπολογισμός δόσης ινσουλίνης με 2 τρόπους	τριχοειδικό αίμα για 0', 15', 30', 45', 60', 90', 120', 150' & 180'	<u>Τρόπος 1:</u> ICR για CHO <u>Τρόπος 2:</u> FID* & αντλία με έγχυση όλης της δόσης πριν το γεύμα	Τρόφιμο 1 Τρόφιμο 2 Τρόφιμο 3 Τρόφιμο 4 Τρόφιμο 5 Τρόφιμο 6 **	341,8 234,3 285,1 287,4 221,1 944,1	0 14 2 45 36 19	59,8 12,4 23,6 13,8 15,0 39,5	11 14 20 5,8 1,9 79	<u>Μέση τιμή γλυκόζης (0'-180')</u> ICR > FID: 117 >102,6mg/dl (p=0,003) <u>Μέση αλλαγή γλυκόζης</u> ICR > FID: 1,8 >-12,6 mg/dl (p=0,001) <u>Μέγιστη διαφορά γλυκόζης (0'-180')</u> ICR < FID: 66,6 < 79mg/dl (p=0,02) <u>Χρονική στιγμή αιχμής γλυκόζης</u> ICR> FID: 56' > 34' (p=0,007) Υπογλυκαιμία ICR = FID (p=0,155)
Bell KJ et al., 2016	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	10, A:9,Γ:1, 60,4±11,3 έτη 25,8 ± 3,5 kg/m <sup>2</sup> 7,1±0,8 54±7 έτη	2 γεύματα με ίδια ποσότητα CHO 1: χαμηλό pr & fat 2: υψηλό pr & fat & υπολογισμός δόσης ινσουλίνης με 2 τρόπους	φλεβικό αίμα για - 30', -20', 0' και κάθε 30' για 6 ώρες	<u>Φάση 1:</u> γεύμα 1&2 με όμοια δόση βάσει ICR για CHO, διφασική έγχυση 50/50 <u>Φάση 2:</u> γεύμα 2 με δόση βάσει αλγορίθμου (MPB) για επίτευξη στόχων γλυκόζης, διφασική έγχυση	Γεύμα 1 (Pizza με σάλτσα) Γεύμα 2 (Pizza με σάλτσα & τυρί)	273 764	50 50	9 36	4 44	<u>Φάση 1:</u> AUC: Γεύμα 2>1: 27092>13320mg/dl, p<0013, σημαντικές διαφορές ≥ 180' <u>Φάση 2:</u> AUC: MPB < ICR: 11712<27092mg/dl, p=0,0013) Δόση ινσουλίνης: MPB> ICR κατά 65% βέλτιστη χορήγηση: διφασική 30/70
Swinburne - Borie C. et al., 2013	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	29, A:14, Γ: 15 38±11 έτη 25,1±3,5 kg/m <sup>2</sup> 8,2±1 18±10 έτη	2 βραδινά γεύματα ίδια σύσταση σε CHO & fat Γεύμα 1: ελέγχου Γεύμα 2: υψηλής pr	CGMS & τριχοειδικό αίμα 0, 2, 3,5, 5, 8 & 12 ώρες	Ίδια γευματική δόση βάσει ICR για τα 2 γεύματα Αντλία ή ενέσιμα	Γεύμα 1 Γεύμα 2 (+ 300γρ τυρί 0% fat)	918 1002	87 87	39 60	46 46	<u>CGMS:</u> Μέση τιμή γλυκόζης: Γεύμα 1=2 AUC 150'-300': Γεύμα 1<2 (p= 0,017) <u>Τριχοειδικό αίμα:</u> AUC: Γεύμα 1= 2 (p= 0,46)
Evans M et al., 2019	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	11, A:5, Γ:6 16,5± 2,7έτη Z score:0,4±0,6 6,9±0,8 6,9±5,1 έτη	Γεύμα 1: ελέγχου Γεύμα 2:υψηλής pr	Φλεβικό αίμα κάθε 5'-10' για 5 ώρες	Ενδοφλέβια χορήγηση με ρυθμό για τιμές γλυκόζης 70-145mg/dl	Γεύμα 1 (ζυμαρικά με σάλτσα) Γεύμα 2 (ζυμαρικά με κιμά)	218 444	31,1 31,9	5,4 60,1	8 8,4	<u>Σταθμισμένη μέση τιμή γλυκόζης</u> Γεύμα 1 < 2: 102,2< 107,1mg/dl (p<0,001) <u>Συνολική δόση ινσουλίνης</u> Γεύμα 1 < 2: 6,7<10,4 IU (p=0,001) <u>Μοτίβο έγχυσης ινσουλίνης</u> Γεύμα 2:Αύξηση αναγκών 0'-120'(p<0,05)
García-López JM. et al., 2013	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	17, A:4,Γ:13, 35,8±8,4 έτη 25,3 ± 4,0 kg/m <sup>2</sup> 7,7±0,8 17,7 ±7,7 έτη	2 γεύματα ίδια σύσταση σε CHO Γεύμα 1:ελέγχου Γεύμα 2: υψηλό pr & fat	CGMS ανά 30' & τριχοειδικό αίμα ανά ώρα για 3 ώρες	Ίδια γευματική δόση βάσει ICR για τα 2 γεύματα Αντλία ή ενέσιμα	Γεύμα 1 (ζυμαρικά με σάλτσα) Γεύμα 2 (ζυμαρικά με κρέας)	293 652	50 50	3,3 28,9	8,9 37	<u>Μέση τιμή γλυκόζης:</u> Γεύμα 1=2 (p>0,078) <u>Χρονική στιγμή αιχμής γλυκόζης</u> Γεύμα 1 : 60' & επιστροφή στο baseline Γεύμα 2: 90' & διάρκεια >3 ωρών <u>Επίπεδα γλυκόζης σε διάφορες στιγμές</u> υπάρχει διαφορά 90'-180'(p<0,001)
Gingras V. et al., 2018	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη	15, A:7, Γ:8 42 [36-53] έτη 26,6 [24,6-28,5] kg/m <sup>2</sup> 7,0 [6,6-7,4]	4 πρωινά γεύματα όμοια σε CHO Γεύμα 1: χαμηλό fat & pr Γεύμα 2: χαμηλό fat & υψηλή pr	CGMS (real time) κάθε 10' για 5 ώρες	Χρήση αλγορίθμου Αρχική δόση (βάσει ICR μόνο για CHO) & διορθωτική για διατήρηση ευγλυκαιμίας	Γεύμα 1 Γεύμα 2 Γεύμα 3 Γεύμα 4	355 470 632 771	75 76 74 74	7 35 10 34	1 1 33 36	<u>AUC χωρίς διαφορά</u> (p>0,05) <u>Αιχμή γλυκόζης χωρίς διαφορά</u> (p>0,05) <u>Χρονική στιγμή αιχμής γλυκόζης</u> Γεύμα 1 <4: 85' < 125' (p<0,05) <u>Τυπική απόκλιση:</u> Γεύμα1>2,4 (p<0,05)

		21 [14-31] έτη	Γεύμα 3: υψηλό fat & χαμηλή pr Γεύμα 4: υψηλό fat & pr		κλειστό κύκλωμα έγχυσης ινσουλίνης							<u>Συντελεστής διακύμανσης</u> Γεύμα 1 > 2,3,4 (p<0,05) <u>Τιμή γλυκόζης ανά μισάωρο</u> 30',60': Γεύμα 1>4 (p<0,05) 210'-300': Γεύμα 1<4 (p<0,05) <u>Διορθωτική δόση</u> : χωρίς διαφορά(p>0,05) <u>Συνολική δόση ινσουλίνης</u> Γεύμα 1<4: 4,4<6,1 IU (p<0,05)
Van der Hoogt M. et al., 2017	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	22, A:13,Γ:9, 10,4±4 έτη - kg/m <sup>2</sup> 8,23±0,82 3,5 ±1,5 έτη	2 βραδινά γεύματα με όμοια ποσότητα CHO 1. χαμηλό σε pr & fat 2. υψηλό σε pr & fat	CGMS & τριχοειδικό αίμα ανά 2 ώρες για 10 ώρες	Υπολογισμός γευματικής δόσης με CHO μόνο (bolus wizard, αντλία) & Διορθωτικές δόσεις κάθε 2 ώρες αν είναι απαραίτητο Αντλία	<u>Γεύμα 1</u> κοτόπουλο & ρύζι <u>Γεύμα 2</u> Κοτόπουλο ρύζι & σάλτσα	273  396	40,2  40,2	10,6  26,6	7,7  15		<u>Συνολική δόση ινσουλίνης</u> : 1<2: 2,7 < 3,48 IU (p<0,001) <u>Διορθωτική δόση</u> : 1<2: 0,15 < 1,2 IU (p<0,001) <u>Διάρκεια αυξημένων επιπέδων γλυκόζης</u> 1<2: 185'<364' (p<0,001) <u>AUC</u> :1<2: 833 < 3564 mg/dl(p=0,02) <u>Υπογλυκαιμία</u> : 1>2: 7%>1% (p=0,02)
Kalergis M. et al., 2003	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	15, A:9, Γ:6 41±12 έτη 25,6±4,5 kg/ m <sup>2</sup> 8,1±1,2 23±11 έτη	4 προ ύπνου γεύματα 1. placebo 2. ελέγχου 3. υψηλό σε CHO 4. υψηλό σε pr Συγκρίνοντας ομάδες με γλυκόζη στο χρόνο 0 Ομάδα A: <126mg/dl Ομάδα B: 126-180mg/dl Ομάδα Γ: >180mg/dl	Φλεβικό αίμα κάθε 1 ώρα και για 8 ώρες	Βασική ενέσιμη ινσουλίνη (κυρίως NPH) (χωρίς γευματική δόση)	Γεύμα 1 Γεύμα 2 Γεύμα 3 Γεύμα 4	0 191 187 192	0 30 29 15	0 11 11 24	0 3 3 3		<u>Ελάχιστη τιμή γλυκόζης</u> 1<2,3,4 για ομάδες A&B (p<0,048) <u>Μέση τιμή γλυκόζης</u> 1<2,3,4 για ομάδες A & B (p<0,001) 4>1,2,3: 15,4>10,4, 11,1, 12,7mg/dl για ομάδα Γ (p<0,001) <u>Νυχτερινής υπογλυκαιμία</u> Ομάδα A>B>Γ (p=0,05) 1>3>2,4 (p<0,001)(2,4: 0 υπογλυκαιμίες) <u>Πρωινής υπεργλυκαιμία</u> 1<2,3<4( <b>p=0,13</b> )
Krebs JD et al., 2018	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	16, A:8, Γ:8 38,7±14,8 έτη - kg/ m <sup>2</sup> 7,2±1 23±14,5 έτη	Λήψη ροφήματος & 2 τρόποι υπολογισμού δόσης ινσουλίνης Τρόπος 1: ελέγχου Τρόπος 2: επιπλέον δόση για pr	Φλεβικό αίμα Για 20',40',60', 90', 120', 150' &180'	Τρόπος 1: ICR μόνο CHO Τρόπος 2: βάσει ICR & επιπλέον δόση βάσει IPR Ενέσιμα ή αντλία στην έναρξη του γεύματος	Ρόφημα (pr αρακά)	237,6	14	40	2,4		<u>Μέση τιμή γλυκόζης</u> Τρόπος 1 > 2:180 >149,4mg/dl (p=0,003) <u>Ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία</u> Τρόπος 1>2: 73,7%> 54,8% (p=0,002) <u>Υπογλυκαιμία</u> :χωρίς διαφορά ( <b>p=0,087</b> )
Klupa T. et al., 2015	Μη τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	10, A:4, Γ:6 32,3±8,6 έτη ΣΒ:71,1±12,7 kg 6,8±0,4 11,7±6,4 έτη	Φάση 1: νηστεία Φάση 2: πρόσληψη πρωτεϊνών ροφήματος σε ποσότητα για πρόσληψη pr 0,3gr/kg ΣΒ	CGMS για 6 ώρες	Διατήρηση βασικού ρυθμού χωρίς γευματική δόση (bolus) & αντλία	Ρόφημα pr (pure protein drink)	88	<0,4	21	0,4		<u>Μέση μέγιστη αύξηση γλυκόζης</u> Φάση 1vs2: 26,6vs 27,6 mg/dl (p=0,85) <u>Διαφορά τιμής γλυκόζης μεταξύ 0 &amp;6 ώρες</u> Φάση 1<2: 12,5< 19 mg/dl (p=0,04) <u>SD***</u> :Φάση 1<2: 36,4 <38,9mg/dl(p=0,01)
Kordonouri O. et al., 2012	Τυχοιοποιημένη, διπλά διασταυρούμενη	42, A:19,Γ:23 12,3±3,6 έτη - ± - kg/m <sup>2</sup> - ± - 5,2 ±3,1 έτη	Λήψη γεύματος 4 φορές με κλασική ή διφασική έγχυση ινσουλίνης & 2 τρόπους υπολογισμού δόσης ινσουλίνης -βάσει ICR μόνο CHO - συνυπολογισμός CHO & pr / fat (CPF) για 100kcal pr/fat, όσες μονάδες χρειάζεται κάθε	CGMS & μέτρηση σε τριχοειδικό αίμα (0, 2, 6 ώρες) για 6 ώρες	<u>Κλασική έγχυση</u> ICR μόνο CHO ή CPF <u>Διφασική έγχυση</u> - ICR μόνο CHO: έγχυση 70% προ γεύματος, 30% τις 2 επόμενες ώρες -CPF: αρχική έγχυση ποσότητας για CHO & παρατεταμένη ανάλογα με την δόση ινσουλίνης για pr/ fat	Γεύμα (pizza)	-	50%	16%	34%		<u>AUC (κλασική &amp; διφασική)</u> CPF < CHO: 805<927mg/dl,p<0,001 <u>Μέση τιμή γλυκόζης (κλασική &amp; διφασική)</u> CPF < CHO: 137,8 <160,5 mg/dl, p<0,001 <u>Διχμή γλυκόζης</u> Διφασική: CPF<CHO. 176'<256' (p=0,001) Κλασική: CPF =CHO (p>0,05) <u>Μέγιστη διάρκεια μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας</u> : κλασική έγχυση, CHO <u>Υπογλυκαιμίες</u> CPF > CHO: 35,7% > 9,5% (p<0,001)

			άτομο		Αντλία							κυρίως στη διφασική έγχυση
Lopez P.E. et al., 2017	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	22, A:11, Γ:11 12,9±6,7 έτη Z score:0,4±0,7 6,9±0,6 5,2±3,6 έτη	Λήψη γεύματος 6 φορές & κλασική (1)& διφασική έγχυση σε 30/70(2), 40/60(3), 50/50(4), 60/40(5), 70/30(6)	CGMS κάθε 5' για 5 ώρες	Υπολογισμός με ICR & Αντλία ινσουλίνης	pancakes	615	30	40	35		Γλυκαιμική απόκριση: 90':1 <2,3 (p=0,024) 120', 150': 1<3 (p<0,04) 120'-300': 1,6 σημαντική αύξηση & 2 σημαντική μείωση AUC: 60'-120': 1<3,4 (p<0,02) 240'-300': 1>2 (p=0,004)
Neu A, et al., 2014	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	15, A:13, Γ:2 16,8±2,9 έτη 21,1±2,19 kg/m <sup>2</sup> 6,9±0,8 6,9±4,6 έτη	Λήψη γευμάτων με ίδια ποσότητα CHO Γεύμα 1: ελέγχου Γεύμα 2: υψηλό pr & fat	CGMS & τριχοειδικό αίμα 0, 2, 4,11 & 12 ώρες	Ίδια δόση βάσει ICR μόνο για CHO (ενέσιμα ή αντλία)	Γεύμα 1 Γεύμα 2	560 1190	70 70	28 110	19 52		AUC: 1 < 2 :1400<1967mg/dl (p<0,05) Μέγιστη διαφορά AUC: 1<2: 100<197mg/dl, (p<0,05) για 6 <sup>η</sup> ώρα Τιμή γλυκόζης 12 <sup>η</sup> ώρα: 1<2:91<153 mg/dl, (p<0,05)
Paterson MA. et al., 2017	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	27, A:15,Γ:12, 20,7±10,3 έτη 22 ± 3,6 kg/m <sup>2</sup> 7,1±0,95 8,4 ±6,1 έτη	5 προ ύπνου ροφήματα με ίδια ποσότητα CHO, fat & ποικίλη pr: 1. 0γρ 2.12,5 γρ 3.25γρ 4.50γρ 5.75γρ Pr:σκόνη pr ορού γάλακτος CHO:σκόνη γλυκόζης	CGMS για 5 ώρες	Ίδια δόση βάσει ICR μόνο για CHO (ενέσιμα ή αντλία)	Ρόφημα 1 Ρόφημα 2 Ρόφημα 3 Ρόφημα 4 Ρόφημα 5	120 170 220 320 420	30 30 30 30 30	0 12,5 25 50 75	0 0 0 0 0		Μέση τιμή γλυκόζης 30' & 60': ρόφημα 5<1 (p<0,039) 120': ρόφημα 2,5>1 (p<0,05) 150'-300': ρόφημα 2,3,4,5>1 (p<0,05) Μέγιστη γλυκαιμική απόκριση στα 300': Ρόφημα 5 (+90mg/d, p<0,001) Δοσοεξαρτώμενη απόκριση 30' & 60': για κάθε 10γρ αύξηση pr. μείωση γλυκόζης κατά 1,8 & 3,2mg/dl, p<0,007) 150' & 300': για κάθε 10γρ αύξηση pr, αύξηση γλυκόζης 4,9 & 11,5mg/dl, p<0,05)
Paterson M.A. et al., 2016	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	27, A:11, Γ:16 21,7±11,7 έτη 21±3,1 kg/ m <sup>2</sup> 6,9±0,8 7,8±6,8 έτη	8 προ ύπνου ροφήματα 1. νερό 2.12,5 γρ pr 3.25γρ pr 4.50γρ pr 5.75γρ pr 6.100γρ pr 7.10γρ γλυκόζη 8.20γρ γλυκόζη	CGMS για 5 ώρες	Βασικός ρυθμός αντλίας ή Βραδείας δράσης ενέσιμη ινσουλίνη (χωρίς γευματική δόση)	Ρόφημα 1 Ρόφημα 2 Ρόφημα 3 Ρόφημα 4 Ρόφημα 5 Ρόφημα 6 Ρόφημα 7 Ρόφημα 8	0 50 100 200 300 400 40 80	0 0 0 0 0 0 10 20	0 12,5 25 50 75 100 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0		Γλυκαιμική απόκριση 60'-120': 8>baseline (p<0,001) 3,5,6<baseline(p<0,001) 180'-300': 5,6>1: 5 (13-30mg/dl) (p<0,045) 6(19-31 mg/dl) (p<0,002) 5,6=8 (p<0,05) με συνεχή παρατεταμένη αύξηση για τα 5,6, 3,4 ~ baseline (p>0,05) Μέσος χρόνος αιχμής γλυκόζης Ρόφημα 2: 60' & διατήρηση ως τα 300' Ρόφημα 5,6 = 2 στα 180' -300'
Pańkowska E. et al., 2012	Τυχοιοποιημένη, μη διασταυρούμενη	Ομάδα A/ B 12/11, -/- 14,9±2,0/ 15,5±1,7 έτη 42,6 ± 25/ 80,4 ±12,2 εκ/ρια 7,5±1,3/ 7,2±0,9 6,5 ±2,8/ 6,2 ±3,5 έτη	Λήψη βραδινού γεύματος σταθερής σύστασης Ομάδα A: διφασική έγχυση(παρατεταμένη για 6 ώρες) Ομάδα B: ελέγχου – κλασική έγχυση	Φλεβικό αίμα για 0', 30', 60', 120', 240', 360'	Ομάδα A: υπολογισμός CHO, pr & fat, βάσει ICR (ισοδύναμο pr&fat = 100kcal από pr&fat) Ομάδα B: υπολογισμός μόνο CHO βάσει ICR Αντλία ινσουλίνης	Γεύμα (pizza)	586,7	46,8	25,4	33		Γλυκαιμική απόκριση Ομάδα B σημαντική αύξηση από baseline για 120', 240', 360' (p<0,004) Ομάδα A σημαντική μείωση από 60'-120' Επίπεδα γλυκανόνης Ομάδα A= B 360': Ομάδα B<Ομάδα C= υγιής πληθυσμός (p=0,04)
Peters A.L. & Davidson MB., 1993	Τυχοιοποιημένη διασταυρούμενη	12, A:4, Γ:8 36,3±2,7 έτη 22,5±0,6 kg/ m <sup>2</sup> 9,8±0,3 19,5±2,6 έτη	3 βραδινά μικτά γεύματα όμοια ποσότητα CHO 1. ελέγχου 2. αυξημένο fat 3. αυξημένο pr	τριχοειδικό αίμα κάθε 30' για 5 ώρες	μεταβαλλόμενη έγχυση ινσουλίνης από ειδικό σύστημα ελέγχου CGIIS για επίτευξη γλυκόζης 120mg/dl	Γεύμα 1 Γεύμα 2 Γεύμα 3	448,8 652,4 66,4,2	57,5 58,3 58,8	25 23,8 76,2	13 36 14		AUC 0'-300': Γεύμα 3>1,2 (p=0,005) 0'-150': χωρίς διαφορά 150'-300': Γεύμα 3>1,2 (p=0,002) 0'-90': Γεύμα 2<3 (p<0,023) Δόση ινσουλίνης 0'-300': χωρίς διαφορά

												150'-300': Γεύμα 3>1,2 (p<0,005)
Piechowiak K. et al., 2017	Τυχαιοποιημένη διασαυρούμενη	58, A:24,Γ:34, 14,7±2,2 έτη 21,5±3,6 kg/m <sup>2</sup> 8,3±1,1 8,3 ±3,4 έτη	Λήψη πρωινού γεύματος σταθερής σύστασης & διαχείριση με 2 τρόπους χορήγησης ινσουλίνης	CGMS & τριχοειδικό αίμα (60', 120', 180', μετά τη χορήγηση bolus)	1. Κλασική έγχυση (ICR, για κάθε 40 kcal που προέρχονται από υδατάνθρακες) 2. Διφασική έγχυση (κλασική + ICR για 100kcal από pr/fat), Αντλία	Γεύμα (τυρί cottage, ζαμπόν κοτόπουλο, ντομάτα, ψωμί ολικής άλεσης)	309	30	36	5		Μέση τιμή γλυκόζης 60', 120': χωρίς διαφορά (p>0,05) 180': 2 < 1 (p=0,004) AUC: χωρίς διαφορά (p=0,4) Μέσο εύρος γλυκαιμικής απόκρισης (MAGE): 120': 2 < 1 (p=0,008) Υπογλυκαιμίες: χωρίς διαφορά (p=0,152)
Smart C.E. et al., 2013	Τυχαιοποιημένη, διασαυρούμενη	33, A:17,Γ:27 12,2±2,5 έτη Z score 0,6 ± 0,8 7,2±0,8 4,9 ±3,2 έτη	4 πρωινά γεύματα όμοια σε CHO 1.χαμηλό fat & pr 2.χαμηλό fat & υψηλή pr 3.υψηλό fat & χαμηλή pr 4.υψηλό fat & pr (για παιδιά<45kg, λήψη 75% του γεύματος)	CGMS για 5 ώρες	Ίδια δόση βάσει ICR μόνο για CHO (ενέσιμα ή αντλία)	Γεύμα 1 Γεύμα 2 Γεύμα 3 Γεύμα 4	178,4 315,1 457,4 596	30,3 30 30,3 29,8	5,3 40 5,3 40	4 3,9 35 35		Μέση τιμή γλυκόζης 2>1 (180'-300') (p≤0,02) 3>1 (210'-300') (p≤0,01) 4 >1,2,3 (180'-300') (p<0,04) 2 = 3 (120'-300') (p>0,05) Αιχμή γλυκόζης 4 >1,2,3:106>85,79, 33 mg/dl (p<0,049) Χρονική στιγμή αιχμής: 4>1,2,3: 143'> 79,96,126, (p<0,001) Υπογλυκαιμίες: 2,4<1,3 (p=0,03)
Uthoff H. et al., 2010	Προοπτική μελέτη παρέμβασης	16, A:10,Γ:6 44±12 έτη 24 ± 3 kg/m <sup>2</sup> 7,5±0,6 15 ±12 έτη	Λήψη βραδινού γεύματος υψηλού σε pr, fat & χαμηλού σε CHO, 3φορές	τριχοειδικό αίμα (ανά ώρα) για 4 ώρες	Βασικός ρυθμός ή βασική ινσουλίνη χωρίς γευματική δόση	Γεύμα	612	2,5	32,4	52		Μέση αύξηση γλυκόζης από το σημείο αναφοράς (4 ώρες) 56mg/dl (p<0,001)
Winiger G. et al., 1995	Διασαυρούμενη	8, A:-, Γ:- 56±3,8 έτη 22,7±1,1 kg/ m <sup>2</sup> - ±- - ± - έτη	2 βραδινά γεύματα 1: υψηλό fat & χαμηλή pr 2: υψηλή pr & χαμηλό fat	Φλεβικό αίμα κάθε 1 ώρα και για 12 ώρες	Γευματική δόση βάσει ICR μόνο για CHO: 2/3: 0'-120' 1/3:120'-240' Αντλία	Γεύμα 1 Γεύμα 2	650 650	58 58	9 57	43 21		Μέση τιμή γλυκόζης 240'-540': 1 < 2: 90-111,6 vs 95,4-173 mg/dl(p<0,02) Επίπεδα γλυκαγόνης: Γεύμα1<2 (p<0,023) Επίπεδα κορτιζόλης & αυξητικής ορμόνης: Γεύμα 1=2: p>0,05

CHO: υδατάνθρακες, pr: πρωτεΐνες, Fat:λιπαρά, E: ενέργεια, ΣΒ: σωματικό βάρος, CGMS: continuous glucose monitoring system, σύστημα , συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, ICR: insulin – carbohydrate ratio, λόγος ινσουλίνης προς υδατάνθρακες, IPR: insulin – protein ratio, λόγος ινσουλίνης προς πρωτεΐνη, AUC: area under the curve, περιοχή (εμβαδόν) κάτω από την καμπύλη γλυκόζης, IU: insulin units, μονάδες ινσουλίνης, αντλία: αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης

\*FID: Food Insulin Demand = Food Insulin Index \* Ενέργεια (kJ) ανά μερίδα/ 1000

\*\*Τρόφιμο 1: Μοσχαρίσια μπριζόλα, Τρόφιμο 2: Τηγανιτό πανέ ψάρι, Τρόφιμο 3: Αυγό ποσέ, Τρόφιμο 4: Γιαούρτι χαμηλών λιπαρών με γεύση φράουλα, Τρόφιμο 5: Φασόλια, Τρόφιμο 6: αλατισμένα φιστίκια

\*\*\*SD: Standard Deviation, Τυπική απόκλιση

### **3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Για την ευκολότερη κατανόηση των αποτελεσμάτων των μελετών, οι οποίες συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση, γίνεται κατηγοριοποίηση με βάση τη σύσταση του γεύματος που χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες.

#### **3.1 Γλυκαιμική επίδραση των πρωτεϊνών ως μοναδικό συστατικό του γεύματος**

Οι μελέτες, οποίες εξέτασαν την επίδραση της πρωτεΐνης, απουσία υδατανθράκων και λιπαρών, στη γλυκαιμική απόκριση είναι περιορισμένες [82, 83].

Στη μελέτη των Klupa και συνεργατών, οι συμμετέχοντες έλαβαν ρόφημα, με 21γρ πρωτεΐνης (0,3γρ πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους, 0,4γρ υδατάνθρακες, 0,4γρ λιπαρά), χωρίς χορήγηση γευματικής δόσης ινσουλίνης. Η κατανάλωση του ροφήματος αύξησε ελάχιστα – αλλά στατιστικά σημαντικά ( $p=0,04$ ) - στη μεταγευματική γλυκαιμία, (12,5 mg/dl σε νηστεία έναντι 19 mg/dl μετά τη λήψη ροφήματος) και προκάλεσε μεγαλύτερη διακύμανση της γλυκόζης σε σχέση με τη νηστεία (38,9 έναντι 36,4mg/dl,  $p=0,01$ ). Η μικρή διαφοροποίηση των επιπέδων γλυκόζης πιθανόν οφείλεται στην κατανάλωση μικρής ποσότητας πρωτεΐνης και την απουσία υδατανθράκων και λιπαρών από το γεύμα, που διαφοροποιούν τη γλυκαιμική απόκριση που προκαλεί η πρωτεΐνη. Το εύρημα αυτό έχει κλινική σημασία, καθώς επιτρέπει στα άτομα με ΣΔ1 την κατανάλωση γευμάτων παρόμοιας σύστασης, χωρίς λήψη γευματικής δόσης ινσουλίνης [82].

Από την άλλη πλευρά, στη μελέτη των Paterson και συνεργατών, εξετάστηκε η γλυκαιμική απόκριση για διάφορες ποσότητες πρωτεΐνης (12,5, 25, 50, 75, 100γρ) σε σχέση με ρόφημα ελέγχου (νερό) και δυο ροφήματα γλυκόζης (10 & 20γρ), χωρίς έγχυση γευματικής ινσουλίνης. Από τα 180 λεπτά και έπειτα, οι τιμές γλυκόζης των ροφημάτων 75 και 100γρ πρωτεΐνης ήταν μεγαλύτερες από το ρόφημα ελέγχου

( $p=0,045$ ,  $p=0,002$ ) και παρόμοιες με το ρόφημα 20γρ γλυκόζης ( $p<0,05$ ). Η αύξηση της γλυκόζης για τα δύο αυτά ροφήματα είχε καθυστερημένη έναρξη και αιχμή στα 90 και 180 λεπτά, αντίστοιχα, σε αντίθεση με το ρόφημα 20γρ γλυκόζης με άμεση αύξηση και αιχμή στα 60 λεπτά. Η αιχμή γλυκόζης διατηρήθηκε ως τα 300 λεπτά, τόσο για τα ροφήματα πρωτεΐνης, όσο και για το ρόφημα γλυκόζης. Η γλυκαιμική απόκριση για τα ροφήματα με τα 25 και 50γρ πρωτεΐνης δε φάνηκε να διαφοροποιείται από το ρόφημα ελέγχου ( $p>0,05$ ). Συμπερασματικά, κατανάλωση πρωτεΐνης  $\geq 75$ γρ, χωρίς υδατάνθρακες και λιπαρά, προκαλεί σημαντική γλυκαιμική απόκριση, παρόμοια με αυτή της λήψης 20γρ γλυκόζης, με καθυστερημένη αιχμή και παρατεταμένη διάρκεια [83]. Η διαφορά στα αποτελέσματα των δυο μελετών φανερώνει τη δόσοεξαρτώμενη σχέση της γλυκαιμικής απόκρισης από την ποσότητα πρωτεΐνης γεύματος.

### **3.2 Γλυκαιμική επίδραση των πρωτεϊνών ως συστατικό μικτού γεύματος**

Όσον αφορά τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με μικτά γεύματα, παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στο σχεδιασμό (σύσταση γεύματος, δόση ινσουλίνης κλπ.).

#### **3.2.1 Μελέτες χωρίς σαφή διαχωρισμό μεταξύ της επίδρασης των πρωτεϊνών και των λιπαρών στη μεταγευματική γλυκαιμία**

Σε πολλές μελέτες, η ποσότητα της πρωτεΐνης αυξήθηκε ταυτόχρονα με την ποσότητα των λιπαρών στο ίδιο γεύμα. Αυτό δεν επιτρέπει την εξαγωγή ξεκάθαρα συμπεράσματος για την επίδραση του κάθε συστατικού στην αύξηση της γλυκόζης.

Ο Neu και οι συνεργάτες του σύγκριναν τη γλυκαιμική απόκριση ύστερα από λήψη ενός γεύματος ελέγχου (70γρ υδατάνθρακες, 28γρ πρωτεΐνες, 19γρ λιπαρά) και ενός γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνες και λιπαρά (70γρ υδατάνθρακες, 110γρ πρωτεΐνες, 52γρ λιπαρά). Η δόση ινσουλίνης ήταν ίδια και για τα δύο γεύματα και υπολογίστηκε βάσει του ICR κάθε ατόμου. Παρατηρήθηκε πως με αύξηση της πρωτεΐνης κατά 80γρ

και των λιπαρών κατά 33γρ, αύξηθηκαν σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης (AUC: 1967 έναντι 1400mg/dl,  $p<0,05$ ), προκλήθηκε μεγαλύτερη αιχμή την 6<sup>η</sup> ώρα (197 έναντι 100mg/dl,  $p<0,05$ ) και μεγαλύτερη τιμή γλυκόζης τη 12<sup>η</sup> ώρα (153 έναντι 91mg/dl,  $p<0,05$ ). Συνεπώς, η συνδυαστική αύξηση της ποσότητας πρωτεΐνης (κατά 80γρ) και λιπαρών (κατά 33γρ) προκαλεί αύξηση της γλυκαιμικής απόκρισης, της διάρκειας και της αιχμής για 12 ώρες μετά το γεύμα [84].

Παρόμοια πειραματική διαδικασία ακολούθησαν η Bell και οι συνεργάτες της, οι οποίοι σύγκριναν τη γλυκαιμική απόκριση ενός μικτού γεύματος ελέγχου με ένα γεύμα ίδιας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (50γρ) αλλά πλουσιότερο σε πρωτεΐνη και λίπος κατά 27γρ και 40γρ, αντίστοιχα. Η δόση ινσουλίνης, όμοια για τα δύο γεύματα, υπολογίστηκε βάσει ICR, με τη διαφορά πως η έγχυση ήταν διφασική, με το 50% να χορηγείται αμέσως πριν το γεύμα και το υπόλοιπο 50% παρατεταμένα. Παρατηρήθηκε πως το πλούσιο σε πρωτεΐνη και λιπαρά γεύμα, είχε υπερδιπλάσια επιφάνεια κάτω από την καμπύλη γλυκόζης σε σχέση με το γεύμα ελέγχου (27092 έναντι 13320 mg/dl), με σημαντικές διαφορές μετά τα 180 λεπτά ( $p<0,0013$ ) [85].

Σε μικρότερες ποσότητες κινήθηκαν οι Van der Hoogt και συνεργάτες, με χορήγηση μικτών γευμάτων (40γρ υδατανθράκων) υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και λιπαρά (26,6γρ και 15γρ, αντίστοιχα) και χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και λιπαρά (10,6γρ και 7,7γρ, αντίστοιχα). Χορηγήθηκε γευματική δόση ινσουλίνης βάσει υδατανθράκων και διορθωτική δόση, όπου αυτό ήταν αναγκαίο. Φαίνεται πως το πρώτο γεύμα έχει μεγαλύτερη περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (3564 έναντι 833mg/dl,  $p=0,02$ ), επιβεβαιώνοντας την υπεργλυκαιμική επίδραση της προσθήκης λιπαρών και πρωτεΐνης στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και την παράταση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας (364 έναντι 185 λεπτά,  $p<0,001$ ), παρά την επιπλέον χορήγηση διορθωτικής δόσης [86].

Ελαφρώς διαφοροποιημένα αποτελέσματα προέκυψαν από τους Garcia-Lopez και συνεργάτες, εξετάζοντας την επίδραση γεύματος παρέμβασης με 29γρ πρωτεΐνης και 37γρ λιπαρών και σταθερή ποσότητα υδατανθράκων (50γρ), σε σχέση με γεύμα ελέγχου με 3γρ πρωτεΐνης και 9γρ λιπαρών. Δόθηκε όμοια γευματική δόση ινσουλίνης προ γεύματος, βάσει της ποσότητας υδατανθράκων. Φάνηκε πως οι τιμές γλυκόζης για το γεύμα παρέμβασης ήταν υψηλότερες από τα 90 ως 180 λεπτά ( $p < 0,001$ ). Ωστόσο, η μέση τιμή γλυκόζης για τα δύο γεύματα δεν ήταν σημαντικά διαφορετική ( $p > 0,078$ ), κάτι που ίσως οφείλεται στη μικρή διάρκεια της παρέμβασης, αλλά και στη μικρή αναλογία πρωτεΐνης προς υδατάνθρακες του γεύματος που οδηγεί σε καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης [87].

Εξετάζοντας την επίδραση της πρωτεΐνης και των λιπαρών στη μεταγευματική γλυκαιμία, απουσία υδατανθράκων, από τους Uthoff και συνεργάτες, χορηγήθηκε γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη (32,4γρ) και λιπαρά (52γρ), χωρίς υδατάνθρακες (2,5γρ) και συγκρίθηκε με την κατάσταση νηστείας. Στη μελέτη αυτή δε χορηγήθηκε γευματική δόση ινσουλίνης. Μετρώντας τα επίπεδα γλυκόζης για 4 ώρες μετά το γεύμα, παρατηρήθηκε αύξηση της μέση τιμής γλυκόζης κατά 56mg/dl ( $p < 0,001$ ). Η γρήγορη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης εντός 4 ωρών- αντί για την καθυστερημένη αύξηση που έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες-, ίσως οφείλεται στον υψηλό λόγο πρωτεΐνης προς υδατάνθρακες του γεύματος της μελέτης. Έχει φανεί πως όσο υψηλότερος είναι ο λόγος πρωτεΐνης προς υδατάνθρακες σε ένα γεύμα, τόσο περισσότερο διεγείρεται η έκκριση γλυκαγόνης, προκαλώντας υπεργλυκαιμία [88, 89]. Επίσης, αυτή η αύξηση μπορεί να υπάρχει και σε άλλες μελέτες αλλά να μην είναι ανιχνεύσιμη λόγω της δράσης της γευματικής δόσης ινσουλίνης [90].

Από τις παραπάνω μελέτες, συμπεραίνεται πως η αύξηση του περιεχομένου του γεύματος σε μακροθρεπτικά συστατικά, πέραν των υδατανθράκων, διεγείρει



σημαντικά τη γλυκαιμική απόκριση, χωρίς όμως να αποσαφηνίζεται σε τι ποσοστό συνεισφέρουν τα λιπαρά και οι πρωτεΐνες, αντίστοιχα.

### **3.2.2 Μελέτες με σαφή επίδραση των πρωτεϊνών στη μεταγευματική γλυκαιμία**

Στην προσπάθεια να αποσαφηνιστεί το ποσοστό συνεισφοράς της πρωτεΐνης στη μεταγευματική γλυκαιμία, ανεξάρτητα από τα λιπαρά, σχεδιάστηκαν μελέτες, που διαφοροποιούσαν την ποσότητα της πρωτεΐνης, κρατώντας σταθερές τις ποσότητες των υδατανθράκων και των λιπαρών.

#### **3.2.2.1 Μελέτες με μικτό γεύμα με πρωτεΐνες, λιπαρά & υδατάνθρακες**

Μια από τις πρώτες μελέτες που εξέτασαν την ξεχωριστή επίδραση της πρωτεΐνης στη μεταγευματική γλυκαιμία, σε μικτό γεύμα, ήταν εκείνη των Peters και Davidson. Έγινε σύγκριση μεταξύ γεύματος ελέγχου (58γρ υδατανθράκων, 25γρ πρωτεΐνη, 13γρ λιπαρά), με γεύμα υψηλής πρωτεΐνης (58γρ υδατάνθρακες, 76γρ πρωτεΐνη, 14γρ λιπαρά) και γεύμα υψηλών λιπαρών (58γρ υδατάνθρακες, 24γρ πρωτεΐνη, 36γρ λιπαρά), με σύστημα συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, έτσι ώστε να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος (120mg/dl). Φάνηκε ξεκάθαρα πως, παρά τη συνεχή έγχυση ινσουλίνης, η κατά 50γρ μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης στο γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη προκάλεσε μεγαλύτερη γλυκαιμική απόκριση, τόσο στο συνολικό διάστημα των 5 ωρών ( $p=0,005$ ), όσο και από την 3<sup>η</sup> ώρα και έπειτα ( $p=0,002$ ) σε σχέση με τα άλλα δύο γεύματα, όταν συγκρίθηκε η περιοχή κάτω από την καμπύλη [71].

Αντίστοιχα ευρήματα υπήρχαν στη μελέτη των Evans και συνεργατών, όπου συγκρίθηκαν δυο μικτά γεύματα, με σταθερή περιεκτικότητα υδατανθράκων (31γρ) και λιπαρών (8γρ), και διαφοροποίηση στην ποσότητα της πρωτεΐνης (5 και 60γρ). Η ινσουλίνη χορηγήθηκε ενδοφλέβια, με τη δόση να ποικίλει, ώστε η γλυκόζη να κινείται σε συγκεκριμένο εύρος, μεταγευματικά. Παρατηρήθηκε ότι, παρά τη συνεχή έγχυση

ινσουλίνης για διατήρηση ευγλυκαιμίας, το γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη είχε μεγαλύτερη μέση τιμή γλυκόζης σε σχέση με το γεύμα ελέγχου (107 έναντι 102,2 mg/dl,  $p < 0,001$ ) [91].

Μικρές διαφοροποιήσεις είχε η μελέτη από τους Winiger και συνεργάτες, οι οποίοι σύγκριναν δυο ισοθερμικά γεύματα με διαφορετική σύσταση σε πρωτεΐνη και λιπαρά (υψηλών λιπαρών (9γρ πρωτεΐνης, 43γρ λιπαρών), υψηλής πρωτεΐνης (57γρ πρωτεΐνη, 21γρ λιπαρά)), και σταθερή ποσότητα υδατανθράκων (58γρ). Η ινσουλίνη χορηγήθηκε διφασικά, υπολογισμένη βάσει ICR. Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο γεύμα υψηλής πρωτεΐνης (από 95 σε 173 mg/dl) σε σχέση με το γεύμα υψηλών λιπαρών (από 90 σε 111mg/dl) για το διάστημα από την 4<sup>η</sup> ως την 9<sup>η</sup> ώρα μετά το γεύμα ( $p < 0,02$ ). Ελέγχοντας, ταυτόχρονα τα επίπεδα γλυκαγόνης, προέκυψε πως το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης υπερείχε του γεύματος υψηλών λιπαρών ( $p < 0,023$ ), χωρίς όμως να παρατηρείται το ίδιο στα επίπεδα κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης ( $p > 0,05$ ) [92].

Έναν πιο σύνθετο σχεδιασμό ακολούθησαν οι Smart και συνεργάτες, σχεδιάζοντας 4 διαφορετικά γεύματα, με σταθερή ποσότητα υδατανθράκων (30γρ) και διαφοροποίηση στην πρωτεΐνη και τα λιπαρά (ελέγχου (5,3γρ πρωτεΐνη, 4γρ λιπαρά), υψηλής πρωτεΐνης (40γρ πρωτεΐνη, 3,9γρ λιπαρά), υψηλού λίπους (5,3γρ πρωτεΐνη, 35,0γρ λιπαρά), υψηλής πρωτεΐνης & λίπους (40γρ πρωτεΐνη, 35γρ λιπαρά)). Όσον αφορά το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης σε σχέση με το γεύμα ελέγχου, παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά στα 180 λεπτά ( $p \leq 0,02$ ), οδηγώντας στο συμπέρασμα πως η αύξηση της πρωτεΐνης κατά 35γρ επιφέρει σημαντική γλυκαιμική απόκριση, ανεξάρτητα από τα λιπαρά. Συγκρίνοντας όμως, το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης με το γεύμα υψηλών λιπαρών δεν βρέθηκε διαφορά ( $p > 0,05$ ), πέρα από το διάστημα 0 ως 90 λεπτών που το γεύμα υψηλού λίπους ήταν σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση και

με το γεύμα ελέγχου ( $p=0,009$ ), λόγω καθυστερημένης κένωσης του στομάχου. Όσον αφορά το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης και υψηλού λίπους φάνηκε να υπερισχύει όλων έχοντας τη μέγιστη γλυκαιμική απόκριση από τα 180 λεπτά και έπειτα ( $p<0,04$ ), τη μέγιστη αλλά και πιο καθυστερημένη αιχμή γλυκόζης (106 mg/dl, ( $p<0,049$ ), 143 λεπτά, ( $p<0,001$ ), αντίστοιχα), αποδεικνύοντας την αθροιστική δράση των λιπαρών και της πρωτεΐνης για το διάστημα 180-300 λεπτά [93].

Παρόμοιο σχεδιασμό με τους Smart και συνεργάτες, ακολούθησε στα γεύματα ο Gingras και συνεργάτες. Τα 4 γεύματα είχαν σταθερή σύσταση υδατανθράκων (75γρ), και διαφορετικές ποσότητες πρωτεΐνης και λιπαρών (ελέγχου (7γρ πρωτεΐνη, 1γρ λιπαρά), υψηλής πρωτεΐνης (35γρ πρωτεΐνη, 1γρ λιπαρά), υψηλού λίπους (10γρ πρωτεΐνη, 33γρ λιπαρά), υψηλής πρωτεΐνης και υψηλού λίπους (34γρ πρωτεΐνη, 36γρ λιπαρά)). Αυτή τη φορά, η χορήγηση ινσουλίνης έγινε μέσω κλειστού κυκλώματος συνεχούς έγχυσης, με στόχο συγκεκριμένο εύρος γλυκόζης μεταγευματικά, για αυτό και κάποια από τα συμπεράσματα για τη γλυκαιμική απόκριση προέκυψαν έμμεσα από τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των γευμάτων όσον αφορά την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ( $p>0,05$ ) και την αιχμή γλυκόζης ( $p>0,05$ ). Ωστόσο, οι συνολικές ανάγκες σε ινσουλίνη ήταν μεγαλύτερες για το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης και υψηλού λίπους σε σχέση με το γεύμα ελέγχου (6,1 έναντι 4,4 IU,  $p<0,05$ ), χωρίς να υπάρχει όμως άλλη διαφοροποίηση για το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης ή τη διορθωτική δόση ( $p>0,05$ ). Επίσης, το γεύμα υψηλής πρωτεΐνης και υψηλού λίπους παρουσιάζει καθυστερημένη αιχμή γλυκόζης σε σχέση με το γεύμα ελέγχου (125 έναντι 85 λεπτά,  $p<0,05$ ). Τέλος, η τυπική απόκλιση του γεύματος ελέγχου ήταν μεγαλύτερη από αυτή των γευμάτων που είναι υψηλά σε πρωτεΐνη ( $p<0,05$ ). Προκύπτει, λοιπόν, πως στα πλαίσια ενός κλειστού κυκλώματος έγχυσης ινσουλίνης,

η απλή προσθήκη πρωτεΐνης ή λιπαρών δεν επηρέασε τη γλυκαιμία και τις ανάγκες σε ινσουλίνη, πιθανόν επειδή η ποσότητα πρωτεΐνης και λιπαρών που προστέθηκε δεν ήταν αρκετή, ειδικά στην περίπτωση της πρώτης. Ωστόσο, η προσθήκη και των δύο ταυτόχρονα, φέρνει σημαντική αύξηση των αναγκών ινσουλίνης, τονίζοντας την αθροιστική τους δράση στην καθυστερημένη αιχμή και υπεργλυκαιμία και την περιορισμένη γλυκαιμική διακύμανση που προκαλούν [94].

Διερευνώντας την επίδραση αύξησης μικρότερης ποσότητας πρωτεΐνης σε ένα μικτό γεύμα, οι Borie-Swinburne και συνεργάτες, συνέκριναν 2 γεύματα ίδιας περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (87γρ) και λιπαρά (46γρ), διαφοροποιώντας την περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (39γρ έναντι 60γρ). Χορηγήθηκε γευματική δόση ινσουλίνης, κοινή και για τα δυο γεύματα, βάσει του ICR κάθε ασθενούς. Από τα αποτελέσματα της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά της μέσης τιμής γλυκόζης και της περιοχής κάτω από την καμπύλη ( $p=0,46$ ) μεταξύ των δύο γευμάτων για 12 ώρες μετά το γεύμα, πέρα από μια ήπια- ίσως όχι κλινική σημαντική- αύξηση της γλυκόζης ( $p<0,017$ ) στο γεύμα με το υψηλότερο πρωτεϊνικό περιεχόμενο για το διάστημα από 150 ως 300 λεπτά. Φάνηκε, λοιπόν, πως η προσθήκη μικρή ποσότητας πρωτεΐνης (20γρ) δεν έχει επίδραση στη μεταγευματική γλυκαιμία, ενισχύοντας την άποψη για δοσοεξαρτώμενη σχέση γλυκόζης και ποσότητας πρωτεΐνης και στα μικτά γεύματα. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί η ετερογένεια στις τιμές γλυκόζης μεταξύ των γευμάτων προγευματικά [95].

### **3.2.2.2 Μελέτες με μικτό γεύμα με πρωτεΐνες & υδατάνθρακες**

Προσπαθώντας να απομονώσουν την επίδραση της πρωτεΐνης από αυτή των λιπαρών, στη μεταγευματική γλυκαιμία, η Paterson και συνεργάτες, εξέτασαν την επίδραση πέντε διαφορετικών ροφημάτων ποικίλης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (0, 12,5, 25, 50, 75γρ), με όμοια περιεκτικότητα υδατανθράκων (30γρ) και μηδενική

περιεκτικότητα λιπαρών. Η ινσουλίνη χορηγήθηκε, λαμβάνοντας υπόψη μόνο την περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες. Παρατηρήθηκε πως η πρωτεΐνη προκαλεί σημαντική γλυκαιμική απόκριση από τα 150 λεπτά και έπειτα, παρουσία υδατανθράκων, ακόμα και σε μικρές ποσότητες (από 12,5 ως και 75γρ,  $p<0,05$ ). Για κάθε αύξηση της πρωτεΐνης κατά 10γρ, διαπιστώνεται καθυστερημένη και παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης κατά 4,9 mg/dl και 11,5 mg/dl στα 150 και 300 λεπτά, αντίστοιχα ( $p<0,05$ ). Έτσι, φανερώνεται η δοσοεξαρτώμενη σχέση της γλυκαιμικής απόκρισης με την ποσότητα πρωτεΐνης. Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, το ρόφημα με τη μέγιστη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη (75γρ) παρουσιάζει τη μέγιστη γλυκαιμική απόκριση σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα ( $p<0,001$ ). Αξίζει να σημειωθεί πως η επιλογή ροφήματος ως γεύμα ίσως επιταχύνει την κένωση του στομάχου και την απορρόφηση των μακροθρεπτικών, προκαλώντας εντονότερη γλυκαιμική απόκριση ακόμα και από μικρές ποσότητες πρωτεΐνης (12,5γρ) [96].

Άλλη μια μελέτη με χαμηλή περιεκτικότητα λιπαρών στο γεύμα είναι αυτή των Kalergis και συνεργατών. Οι ερευνητές συνέκριναν ένα προ ύπνου γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (15γρ υδατάνθρακες, 24γρ πρωτεΐνη, 3γρ λιπαρά), σε σχέση με γεύματα χαμηλότερης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (11γρ), αλλά διπλάσιους υδατάνθρακες (30γρ), χωρίς έγχυση γευματικής δόσης ινσουλίνης. Προέκυψε πως το γεύμα που ήταν πλούσιο σε πρωτεΐνη προκάλεσε τη μεγαλύτερη αύξηση της μέσης τιμής γλυκόζης (15,4 έναντι 10,4, 11,1, 12,7 mg/dl,  $p<0,001$ ), όταν τα προγευματικά επίπεδα ήταν μεγαλύτερα από 180mg/dl [97].

### **3.3 Ανάγκες σε ινσουλίνη**

Στην πλειοψηφία των μελετών, παρατηρείται πως η πρόσληψη σημαντικής ποσότητας πρωτεΐνης, είτε ως μοναδικό συστατικό του γεύματος, είτε συνδυαστικά

με υδατάνθρακες ή και λιπαρά, προκαλεί καθυστερημένη και παρατεταμένη γλυκαιμική απόκριση. Κάτι τέτοιο, επιβάλλει την τροποποίηση του μοτίβου χορήγησης ινσουλίνης και την αύξηση της δόσης, συνυπολογίζοντας την ποσότητα πρωτεΐνης [86, 91, 93].

### **3.3.1 Υπολογισμός της δόσης ινσουλίνης**

Όσον αφορά την επιπλέον δόση της ινσουλίνης που αντιστοιχεί στην πρωτεΐνη, έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι υπολογισμού της, καθώς ο απλός υπολογισμός με βάση την ποσότητα των υδατανθράκων φαίνεται πως δεν επαρκεί για τη βέλτιστη διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Στην πρώτη μελέτη των Bell και συνεργατών συγκρίθηκε ο απλός τρόπος υπολογισμού της ινσουλίνης με τον σύνθετο υπολογισμό βάσει της απαιτούμενης ποσότητας ινσουλίνης για το τρόφιμο (Food insulin demand, FID), όπου FID ισούται με το γινόμενο του δείκτη ινσουλίνης του τροφίμου (FII) με την ενέργεια (kJ) δια 1000 [76]. Οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν τρόφιμα με κύριο συστατικό την πρωτεΐνη και χαμηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων. Παρατηρήθηκε πως για το σύνθετο υπολογισμό, η μέση τιμή γλυκόζης ήταν χαμηλότερη (102,6 έναντι 117 mg/dl,  $p=0,003$ ), το εύρος των τιμών γλυκόζης, μεγαλύτερο (79 έναντι 66,6mg/dl,  $p=0,02$ ) και η μέση αλλαγή τιμής γλυκόζης, μεγαλύτερη κατά απόλυτη τιμή (-12,6 έναντι 1,8 mg/dl,  $p=0,001$ ). Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως ο σύνθετος τρόπος υπολογισμού, βάσει FID για τρόφιμα με σημαντική ποσότητα πρωτεΐνης και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες βοηθά στην διαχείριση της μεταγευματικής γλυκαιμίας [98].

Η επόμενη μελέτη των Bell και συνεργατών, συνέκρινε και πάλι τον απλό τρόπο υπολογισμού με ένα σύνθετο, βάσει αλγορίθμου (model predictive bolus (MPB) algorithm), για τις ανάγκες μικτού γεύματος (50γρ υδατάνθρακες, 36γρ πρωτεΐνη, 44γρ λιπαρά). Ο σύνθετος τρόπος φάνηκε, ξανά, αποτελεσματικότερος, αφού είχε

μικρότερη περιοχή κάτω από την καμπύλη (11712 έναντι 27092mg/dl,  $p=0,0013$ ) και μικρότερη μεταβολή της γλυκόζης (24 έναντι 73mg/dl,  $p=0,001$ ). Οι ερευνητές συμπεραίνουν πως για τη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση γευμάτων υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και λιπαρά, η δόση ινσουλίνης πρέπει να αυξηθεί κατά  $65\% \pm 10\%$ , χωρίς να διαχωρίζεται η δόση που αφορά αποκλειστικά την πρωτεΐνη [85, 94].

Συνεχίζοντας στη μελέτη του Krebs και συνεργατών, συγκρίθηκε ο απλός υπολογισμός με σύνθετο βάσει ενός λόγου ινσουλίνης προς πρωτεΐνη (Insulin Protein Ratio, IPR). Χορηγήθηκε ρόφημα πρωτεΐνης (14γρ υδατάνθρακες, 40γρ πρωτεΐνη, 2,4γρ λιπαρά), που λόγω του χαμηλού περιεχομένου του σε λιπαρά, οδηγεί στο συμπέρασμα πως η επιπρόσθετη ποσότητα ινσουλίνης καλύπτει την πρωτεΐνη. Η επιπλέον δόση υπολογίστηκε βάσει της παραδοχής πως αν 1 μονάδα ινσουλίνης αντιστοιχεί σε 10γρ υδατανθράκων, τότε 1 μονάδα αντιστοιχεί και σε 20γρ πρωτεΐνης. Επίσης, η δόση ινσουλίνης χορηγήθηκε και στις δύο περιπτώσεις όλη στην αρχή του γεύματος, αποδεικνύοντας την υπεροχή του σύνθετου τρόπου υπολογισμού στο γλυκαιμικό έλεγχο, ανεξάρτητα από τον τρόπο έγχυσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η μέση τιμή γλυκόζης, ήταν υψηλότερη για τον απλό σε σχέση με το σύνθετο υπολογισμό (180 έναντι 149,4mg/dl,  $p=0,003$ ), όπως αντίστοιχη τάση φάνηκε και στο ποσοστό του χρόνου σε υπεργλυκαιμία ( $73,7\%$  έναντι  $54,8\%$ ,  $p=0,002$ ) [99].

Σε αρκετές μελέτες επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί ο υπολογισμός της επιπλέον δόσης ινσουλίνης που αντιστοιχεί στην πρωτεΐνη και τα λιπαρά, αποδίδοντας σε κάθε 100 θερμίδες που προέρχονται από πρωτεΐνη και λιπαρά, την δόση ινσουλίνης που αντιστοιχεί σε 10γρ υδατανθράκων, βάσει του ICR που έχει το κάθε άτομο.

Η Κορδονούρη και οι συνεργάτες της χρησιμοποίησαν τον παραπάνω τρόπο υπολογισμού της επιπλέον δόσης της πρωτεΐνης και τον συνέκριναν με τον απλό υπολογισμό, βάσει υδατανθράκων σε μικτό γεύμα (50% υδατάνθρακες, 16% πρωτεΐνη, 34% λιπαρά). Διαπιστώθηκε πως ο σύνθετος υπολογισμός σε σχέση με τον απλό, οδηγεί σε χαμηλότερη μέση τιμή γλυκόζης για τις επόμενες 6 ώρες από το γεύμα (160,5 έναντι 137,8 mg/dl,  $p < 0,001$ ) και μικρότερη περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (926 έναντι 805 mg/dl,  $p < 0,001$ ), ανεξαρτήτως τρόπου χορήγησης [100]. Αντίστοιχα, οι Pankowska και συνεργάτες, εφάρμοσαν τον ίδιο τρόπο υπολογισμού σε μικτό γεύμα (47γρ υδατάνθρακες, 25γρ πρωτεΐνη, 33γρ λιπαρά), συγκρίνοντάς τον, με τον απλό υπολογισμό βάσει υδατανθράκων. Αποδείχθηκε πως ο σύνθετος υπολογισμός βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς η ομάδα ελέγχου είχε μεγαλύτερες τιμές γλυκόζης ( $p < 0,004$ ) για το διάστημα από 120 ως 360 λεπτά, χωρίς όμως να διακρίνεται η δόση που αντιστοιχεί αποκλειστικά στην πρωτεΐνη [101]. Άλλη μια μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό είναι αυτή των Piechowiak και συνεργατών, με μικτό γεύμα χωρίς μεγάλη ποσότητα λιπαρών (30γρ υδατάνθρακες, 36γρ πρωτεΐνη, 5γρ λιπαρά). Οι ερευνητές σύγκριναν το σύνθετο με τον απλό υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης και τη διφασική με την απλή έγχυση, αντίστοιχα. Λόγω της χαμηλής περιεκτικότητας του γεύματος σε λιπαρά, συμπεραίνεται πως η επιπλέον ποσότητα ινσουλίνης κάλυπτε κυρίως την πρωτεΐνη. Φάνηκε πως η ομάδα στην οποία εφαρμόστηκε ο σύνθετος υπολογισμός και η διφασική έγχυση είχε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο αφού, η μέση τιμή γλυκόζης ήταν χαμηλότερη στα 180 λεπτά ( $p = 0,004$ ) και το μέσο εύρος της γλυκαιμικής απόκρισης στα 120 λεπτά, ήταν μικρότερο ( $p = 0,008$ ) [102].



Στις δυο τελευταίες μελέτες, δεν είναι σαφής ο διαχωρισμός της επίδραση του σύνθετου υπολογισμού σε σχέση με τη διφασική έγχυση, και πόσο συνεισφέρει καθένα από αυτά στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Μια ακόμα πρόταση για τον υπολογισμό της δόσης που αντιστοιχεί σε πρωτεΐνη και λιπαρά, έρχεται από τη μελέτη των Van der Hoogt και συνεργατών, συγκρίνοντας ένα γεύμα ελέγχου (40γρ υδατάνθρακες, 11γρ πρωτεΐνη, 8γρ λιπαρά) με γεύμα παρέμβασης (40γρ υδατάνθρακες, 27γρ πρωτεΐνη, 15γρ λιπαρά). Η ινσουλίνη χορηγήθηκε ως γευματική δόση, βάσει υδατανθράκων, αλλά και ως διορθωτική, όπου ήταν αναγκαίο. Προκύπτει πως η δόση ινσουλίνης του γεύματος παρέμβασης ήταν κατά 31% μεγαλύτερη (3,5 έναντι 2,7 IU,  $p < 0,001$ ). Οι ερευνητές προτείνουν χορήγηση μιας μονάδας ινσουλίνης για κάθε 8γρ πρωτεΐνης ή 4γρ λιπαρών [86].

Οι αλγόριθμοι για τον υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης για οποιοδήποτε μακροθρεπτικό συστατικό αποτυγχάνουν εν μέρει λόγω των διαφοροποιήσεων από άτομο σε άτομο, της αντίστασης στην ινσουλίνη που μπορεί να υπάρχει, της διάρκειας της νόσου κλπ.

Συμπερασματικά, η αύξηση της δόσης ινσουλίνης λαμβάνοντας υπόψη την ποσότητα πρωτεΐνης-και λιπαρών- του γεύματος οδηγεί σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, ακόμα και όταν η έγχυση δεν είναι διφασική και παρατεταμένη.

### **3.3.2 Χρονική στιγμή & διάρκεια έγχυσης ινσουλίνης**

Έχει διαπιστωθεί από την πλειοψηφία των μελετών πως η κατανάλωση πρωτεΐνης σε μικτό γεύμα ή ως μόνο συστατικό του γεύματος, οδηγεί σε καθυστερημένη υπεργλυκαιμία, που ξεκινά συνήθως 2,5 με 3 ώρες από τη λήψη του γεύματος, και συνήθως διατηρείται μέχρι το τέλος της παρέμβασης [71]. Αξιοποιώντας αυτό το

εύρημα, διερευνήθηκε ο βέλτιστος τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης συγκρίνοντας την κλασική έγχυση πριν το γεύμα με τη διφασική και παρατεταμένη έγχυση.

Σε μελέτη των Bell και συνεργατών, πραγματοποιήθηκε συνεχής παρατεταμένη χορήγηση ινσουλίνης, για την κάλυψη των αναγκών μικτού γεύματος (50gr υδατάνθρακες, 44gr λίπος, 36gr πρωτεΐνη). Προέκυψε πως ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος επιτεύχθηκε χορηγώντας το 30% της δόσης της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος και το υπόλοιπο 70%, παρατεταμένα για τις επόμενες 2,5 ώρες [85].

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν, όταν οι Lopez και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση της διφασικής έγχυσης στη μεταγευματική γλυκαιμία μικτού γεύματος (30gr υδατάνθρακες, 40gr πρωτεΐνη, 35gr λιπαρά) συγκρίνοντας την κλασική έγχυση με συνδυασμούς διφασικής παρατεταμένης έγχυσης, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 και 70/30. Οι ερευνητές διαπίστωσαν πως τις 3 πρώτες ώρες, ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος επιτυγχάνεται με την κλασική έγχυση. Η καλύτερη διαχείριση της παρατεταμένης μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας κατορθώνεται με έγχυση 30/70, πετυχαίνοντας μικρότερη περιοχή κάτω από την καμπύλη σε σχέση με την κλασική έγχυση ( $p=0,004$ ). Για τη συνολική βέλτιστη γλυκαιμική διαχείριση ενός γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνη και λιπαρά, προτείνεται >60% της δόσης βάσει υδατανθράκων να χορηγείται στην αρχή, για τη διαχείριση της αιχμής γλυκόζης και το 70% της δόσης να χορηγείται παρατεταμένα [103].

Ωστόσο, σε καμία από τις δύο μελέτες δεν προσδιορίζεται η επίδραση της διφασικής έγχυσης αποκλειστικά στην πρωτεΐνη, αφού στο γεύμα συνυπάρχει σημαντική ποσότητα λιπαρών.

Πραγματοποιήθηκαν και άλλες μελέτες, με χρήση της διφασικής έγχυσης. Ωστόσο, ο συνδυασμός της με το σύνθετο υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης σε σύγκριση με τη κλασική έγχυση και τον απλό υπολογισμό της δόσης ινσουλίνης δεν επέτρεπε την

εξαγωγή ξεκάθαρου συμπεράσματος για την συνεισφορά της παρατεταμένης έγχυσης στη διαχείριση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας [101, 102].

Συνοψίζοντας, η διφασική έγχυση είναι κατάλληλη για τη διαχείριση γευμάτων πλούσιων σε πρωτεΐνη και λιπαρά, με διαχωρισμό της δόσης από 30-50% στην αρχή και το υπόλοιπο παρατεταμένα στις επόμενες 2-2,5 ώρες.

### **3.4 Επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στην υπογλυκαιμία**

Όσον αφορά την επίδραση της πρωτεΐνης στην εμφάνιση υπογλυκαιμίας, φαίνεται πως γεύματα πλούσια σε πρωτεΐνη (27γρ [86], 40γρ [93]), οδηγούν σε μικρότερο ποσοστό υπογλυκαιμιών ( $p < 0,01$ ), σε σχέση με τα πλούσια σε λιπαρά γεύματα.

Επίσης, συγκρίνοντας γεύματα προ ύπνου διαφορετικής σύστασης, προκύπτει πως snack υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (15γρ υδατανθράκων, 24γρ πρωτεΐνης) είναι εξίσου κατάλληλο για την αποφυγή νυχτερινής υπογλυκαιμίας με snack πλούσιο σε υδατάνθρακες (30γρ υδατανθράκων, 11γρ πρωτεΐνης), όταν τα επίπεδα γλυκόζης προγευματικά είναι μικρότερα από 180mg/dl ( $p < 0,001$ ) [97]. Συνεπώς, η παρουσία σημαντικής ποσότητας πρωτεΐνης σε ένα γεύμα θα μπορούσε να αποτρέψει, τόσο την μεταγευματική υπογλυκαιμία, όσο και τη νυχτερινή υπογλυκαιμία.

### 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης για την επίδραση της κατανάλωσης γεύματος ποικίλης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στη μεταγευματική γλυκαιμία σε άτομα με ΣΔ1, προκύπτουν χρήσιμα και ενδιαφέροντα συμπεράσματα.

Αρχικά, διαπιστώνεται πως η προσθήκη μακροθρεπτικών συστατικών, πέραν των υδατανθράκων, σε ένα γεύμα προκαλεί σημαντική γλυκαιμική απόκριση. Φαίνεται πως αύξηση της ποσότητας πρωτεΐνης, μεγαλύτερη από 20γρ και αύξηση των λιπαρών, μεγαλύτερη από 10γρ, οδηγεί σε καθυστερημένη και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία [84-87, 90]. Ωστόσο, στο σχεδιασμό των μελετών αυτών δεν διαχωρίζεται η επίδραση της πρωτεΐνης από αυτή των λιπαρών.

Εστιάζοντας στην επίδραση της πρωτεΐνης στη μεταγευματική γλυκαιμία, εξετάστηκε πρώτα, το αποτέλεσμα της κατανάλωσής της, ως μοναδικό συστατικό του γεύματος [82, 83]. Σε αυτή την περίπτωση, προέκυψε πως η κατανάλωση ποσότητας, μεγαλύτερης των 75γρ, προκαλεί σημαντική γλυκαιμική απόκριση, παρόμοια με αυτή των 20γρ γλυκόζης, με τη διαφορά πως η κατανάλωση πρωτεΐνης οδηγεί σε καθυστερημένη και παρατεταμένη υπεργλυκαιμία [83]. Από το αποτέλεσμα αυτό, προκύπτει η δοσοεξαρτώμενη σχέση της γλυκαιμικής απόκρισης με την ποσότητα πρωτεΐνης. Για κατανάλωση λιγότερων των 75γρ πρωτεΐνης, η γλυκόζη δεν αυξάνεται σημαντικά, επιτρέποντας στους ασθενείς με ΣΔ1 να καταναλώσουν snack ή γεύματα, χωρίς να χρειαστεί η χορήγηση ινσουλίνης.

Τα αποτελέσματα διαφοροποιούνται ελαφρά όταν η πρωτεΐνη καταναλωθεί μαζί με υδατάνθρακες ή / και λιπαρά. Τα κύρια σημεία που αξίζει να αναφερθούν είναι πως στις περισσότερες περιπτώσεις η κατανάλωση πρωτεΐνης οδηγεί σε σημαντική γλυκαιμική απόκριση, ανεξάρτητα από τα λιπαρά και η σχέση είναι και πάλι δοσοεξαρτώμενη [71, 91-93, 96, 97]. Σε γεύματα που περιέχουν υδατάνθρακες,

λιπαρά και πρωτεΐνη, η ελάχιστη ποσότητα πρωτεΐνης που προκαλεί σημαντική αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης είναι τα 35γρ [71, 91-93]. Σε γεύματα που αποτελούνται μόνο από πρωτεΐνη και υδατάνθρακες, η γλυκαιμική δράση της πρωτεΐνης είναι εμφανής από μικρότερες ποσότητες (12-15γρ) [96, 97]. Συγκρίνοντας την επίδραση της πρωτεΐνης με αυτή των λιπαρών, παρατηρείται πως είναι παρόμοια, ενώ όταν τα δύο μακροθρεπτικά συστατικά προστεθούν μαζί στο γεύμα, το αποτέλεσμα είναι αθροιστικό [93].

Με έναυσμα τις παραπάνω παρατηρήσεις, εξετάστηκε ο αντίκτυπος που έχει η προσθήκη πρωτεΐνης σε ένα γεύμα, στις ανάγκες σε ινσουλίνη και τον τρόπο χορήγησής της. Παρότι, ο τρόπος υπολογισμού της δόσης ινσουλίνης ποικίλει, είναι σίγουρο πως ο συνυπολογισμός της ποσότητας πρωτεΐνης (και λιπαρών), οδηγεί με καλύτερο έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας [71, 85, 94, 97-99, 101, 102]. Βέβαια, η θετική επίδραση της επιπλέον δόσης ινσουλίνης στη γλυκαιμική ρύθμιση υποβοηθάται από την παρατεταμένη χορήγηση της ινσουλίνης [101, 102], η οποία φαίνεται να συνεισφέρει ανεξάρτητα [71, 85, 103].

Τέλος, γεύματα με ποσότητα πρωτεΐνης μεγαλύτερη των 25γρ, φαίνεται να αποτρέπουν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας για αρκετές ώρες μετά το γεύμα [86, 93, 97].

Μειονέκτημα της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η ετερογένεια στο σχεδιασμό των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Παρουσιάζονται διαφοροποιήσεις στον τρόπο χορήγησης των γευμάτων (ρόφημα ή στερεά τροφή), τον τρόπο παρασκευής τους και την κατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια του γεύματος. Οι παράγοντες αυτοί, δεν είναι αυστηρά προσδιορισμένοι και σταθεροί στις περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, και ως εκ τούτου πιθανόν να επηρεάζουν το ρυθμό απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και κατ' επέκταση τη γλυκαιμική απόκριση [104].

Ταυτόχρονα, ένας ακόμα παράγοντας που δεν διερευνήθηκε είναι η διαφορετική σύσταση της πρωτεΐνης του κάθε γεύματος, η οποία μπορεί να προκαλέσει διαφορετική γλυκαιμική απόκριση ανάλογα με το προϊόν από το οποίο προέρχεται [68,69] και την ποσότητα γλυκογενετικών αμινοξέων που μπορεί να περιέχει [70, 105].

Επίσης, μόνο μια μελέτη [82] έλαβε υπόψη την ποσότητα πρωτεΐνης που καταναλώθηκε από τους συμμετέχοντες, σε σχέση με το σωματικό τους βάρος (γρ προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους). Μια τέτοια πληροφορία ίσως διευκόλυνε την εύρεση της ελάχιστης ποσότητας ανά κιλό σωματικού βάρους, που προκαλεί σημαντική γλυκαιμική απόκριση, με σκοπό την εξατομικευμένη και αποτελεσματικότερη προσέγγιση του κάθε ασθενούς.

Ταυτόχρονα, συμπεριλήφθηκαν μελέτες, στις οποίες δεν ήταν πάντα σαφής ο διαχωρισμός μεταξύ της επίδρασης της πρωτεΐνης και των λιπαρών, τόσο στη μεταγευματική γλυκαιμία, όσο και στη χορήγηση της ινσουλίνης. Αποτέλεσμα αυτού, είναι το συμπέρασμα που προέκυπτε σε ορισμένες περιπτώσεις να μην αφορά αποκλειστικά την πρωτεΐνη.

Καταλήγοντας, η παρούσα ανασκόπηση επιβεβαιώνει την σημαντική και δόσοεξαρτώμενη επίδραση της περιεκτικότητας πρωτεΐνης ενός γεύματος στην γλυκαιμική απόκριση μεταγευματικά. Παρότι, οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυτό το φαινόμενο δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, η επίδραση της πρωτεΐνης στη διαδικασία της γλυκονεογένεσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την έκκριση της γλυκαγόνης και άλλων ορμονών που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης, ερμηνεύουν σε μεγάλο ποσοστό τα αποτελέσματα [69-73].

Τα συμπεράσματα αυτά, ενισχύουν για άλλη μια φορά, τις προτάσεις των διεθνών οργανισμών για συνυπολογισμό των πρωτεϊνών στη δόση ινσουλίνης, για επίτευξη του βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου στα άτομα με ΣΔ1 [60, 63, 65].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Τσινοπούλου – Γαλλή Α., Κοτανίδου Ε.Π., Αιτιολογία – Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, Καζάκος Κ., Σακχαρώδης Διαβήτης, Σύγχρονες απόψεις, Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2016.153-162.
- [2]. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., *et al.* Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39: 481–497.
- [3]. Shojaeian A., Mehri-Ghahfarrokhi A. An overview of the Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Metab Syndr.* 2018; 2: 001-004.
- [4]. International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> [accessed 2020 Mar 31].
- [5]. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Ninth Edition 2019. Available from: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf) [accessed 2020 Mar 31].
- [6]. [Mayer-Davis](#) E.J., [Kahkoska](#) A.R., [Jefferies](#) C., *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19: 7-19.
- [7]. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του ατόμου με σακχαρώδη διαβήτη, 2020. Available from: [https://drive.google.com/file/d/1L-zjpv1cYIWlftDvIW\\_ljZR4q7esZkx/view](https://drive.google.com/file/d/1L-zjpv1cYIWlftDvIW_ljZR4q7esZkx/view) [accessed 2020 Apr 15]
- [8]. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., *et al.* Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526.



- [9]. Mehers K.L., Gillespie K.M. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull.* 2008; 88: 115-129
- [10]. [Virtanen](#) S.M., [Knip](#) M. Nutritional Risk Predictors of Beta Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes at a Young Age *Am J Clin Nutr.* 2003;78: 1053-67.
- [11]. [Gale](#) E.A., [Gillespie](#) K.M. Diabetes and Gender. *Diabetologia.* 2001 Jan; 44: 3-15.
- [12]. Weets I., De Leeuw I.H., Du Caju M.V.L., *et al.* The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diab care* 2002; 25: 840–846.
- [13]. Pundziute-Lycka A., Dahlquist G., Nystrom L., *et al.* The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0–34 years group in Sweden 1983–1998. *diabetol* 2002; 45: 783–791.
- [14]. Kyvik K.O., Nystrom L., Gorus F., *et al.* The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *diabetol* 2004; 47: 377–384.
- [15]. Green A., Gale E.A.M., Patterson C.C. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339: 905–909
- [16]. Karvonen M., Pitkaniemi M., Pitkaniemi J., *et al.* Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 275–291.
- [17]. Mayer-Davis E.J., Bell R.A., Dabelea D., *et al.* The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diab care* 2009; 32: S99–101

- [18]. Concannon P., Erlich H.A., Julier C., *et al.* Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *diab* 2005; 54: 2995–3001.
- [19]. Kantarova D., Buc M. Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus in Humans. *Physiol. Res.* 2007; 56: 255-266.
- [20]. Willis J.A., Scott R.S., Darlow B.A., *et al.* Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 645-648.
- [21]. Vehik K., Hamman R.F., Lezotte D., *et al.* Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diab care* 2008; 31: 1392–1396.
- [22]. Hermann R., Knip M., Veijola R., *et al.* Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes-indication of an increased environmental pressure? *diabetol* 2003;46:420–425.
- [23]. Steck A.K., Rewers M.J. Genetics of Type 1 Diabetes. *Clin Chem.* 2011; 57: 176–185.
- [24]. McKinney P.A. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. *Diabetologia.* 2001; 44: 67-74.
- [25]. Collado-Mesa F., Diaz-Diaz O., Ashkenazi I., *et al.* Seasonality of birth and type 1 diabetes onset in children (0–14 years) in Cuba. *Diabet Med.* 2001; 18: 939-940.
- [26]. Norris J.M., Beaty B., Klingensmith G., *et al.* Lack of association between early exposure to cow's milk protein and  $\beta$ -cell autoimmunity: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA.* 1996; 276: 609-614.
- [27]. Kahn H.S., Morgan T.M., Case L.D., *et al.* Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diab care* 2009;32:2010–2015.

- [28]. Ostman J., Lonnberg G., Arnqvist H.J., *et al.* Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med* 2008; 263: 386–394.
- [29]. [Knip M.](#), [Olli Simell O.](#) Environmental Triggers of Type 1 Diabetes [Cold Spring Harb Perspect Med](#). 2012; 2(7): 76-90.
- [30]. Douglas S., McSparran B., Smail P. Seasonality of presentation of type 1 diabetes mellitus in children. Scottish Study Group for the Care of Young Diabetics. *Scott Med J* 1999; 44: 41–46
- [31]. Moltchanova E.V., Schreier N., Lammi N., *et al.* Epidemiology Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabetic Medicine*, 15 April 2009, 26, 673-678.
- [32]. Stene L.C., Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168:12–23.
- [33]. Filippi C.M., Von Herrath M.G. Viral Trigger for Type 1 Diabetes Pros and Cons. [Diabetes](#). 2008; 57: 2863–2871
- [34]. Virtanen S.M., Hypponen E., Laara E., *et al.* Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med* 1998;15:730–738.
- [35]. Norris J.M., Barriga K., Klingensmith G., *et al.* Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290: 1713–1720).
- [36]. Virtanen S.M., Kenward M.G., Erkkola M., *et al.* Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *diabetol* 2006;49:1512–1521.

- [37]. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., *et al.* Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–1503.
- [38]. Fronczak C.M., Baron A.E., Chase H.P., *et al.* In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diab care* 2003;26:3237–3242.
- [39]. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes, *Lancet*, 2016; 387: 2340-2344.
- [40]. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 14-31.
- [41]. Chiang J.L., Maahs D.M., Garvey K.C., *et al.* Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41: 2026–2044.
- [42]. Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology: clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015. *Endocr Pract.* 2015;21:1-87.
- [43]. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 Diabetes in adults: diagnosis and management [NICE Guidelines]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations#diagnosis> [accessed 2020 Apr 23].
- [44]. American Association of clinical Endocrinologists. Type 1 Diabetes Diagnosis. Available from: <https://www.aace.com/disease-state-resources/diabetes/depth-information/type-1-diabetes-diagnosis> [accessed 2020 Apr 21].
- [45]. Leighton E., Sainsbury C.A.R., Jones G.C. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017; 8:475–487.

- [46]. Shields B.M., Peters J.L., Cooper C., *et al.* Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015; 5: 009-088.
- [47]. Taplin C.E., Barker J.M. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*, 2008; 41: 11–18.
- [48]. Pihoker C., Gilliam L.K., Hampe C.S., *et al.* Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 52–61.
- [49]. Καζάκος Κ. Σκευάσματα ινσουλίνης, Καζάκος Κ., Σακχαρώδης Διαβήτης, Σύγχρονες απόψεις, Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2016;189-203.
- [50]. American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2016; 39: 52–59
- [51]. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 98–110
- [52]. Λιάτης Σ. Ινσουλινοθεραπεία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, Καζάκος Κ., Σακχαρώδης Διαβήτης, Σύγχρονες απόψεις, Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2016.205-213.
- [53]. American Diabetes Association. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 77–88.
- [54]. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus [NICE Guidelines]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta151> [accessed 2020 Apr 23].
- [55]. Bell K.J., Smart C.E., Steil G.M., *et al.* Impact of fat, protein, and glycemic 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.

[56]. Βαζαίου Α. Αντλίες ινσουλίνης, Καζάκος Κ., Σακχαρώδης Διαβήτης, Σύγχρονες απόψεις, Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2016.215-221.

[57]. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 66–76.

[58]. Imran S.A., Agarwal G., Bajaj H.S. *et al.* Clinical Practice Guidelines, Targets for Glycemic Control *Can J Diabetes* 2018; 42: 42–46

[59]. DiMeglio L.A., Acerini C.L., Ethel Codner E., *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2018; 19: 105–114

[60]. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020; 43: 163–182.

[61]. Wherrett D.K., Ho J., Huot C., *et al.* 2018 Clinical Practice Guidelines Type 1 Diabetes in Children and Adolescents *Diabetes. Can J Diabetes.* 2018; 42: 234-246.

[62]. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020; 38: 10-38.

[63]. British Dietetic Association. Glycaemic control and Type 1 Diabetes, Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes, Available from: [https://diabetes-resources-production.s3.eu-west-1.amazonaws.com/resources-s3/2018-03/1373\\_Nutrition%20guidelines\\_0.pdf](https://diabetes-resources-production.s3.eu-west-1.amazonaws.com/resources-s3/2018-03/1373_Nutrition%20guidelines_0.pdf), [accessed on 2020 Apr 15].

[64]. Krebs J.D., Strong A.P., Cresswell P., *et al.* A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. [Asia Pac J Clin Nutr.](#) 2016; 25: 78-84.

- [65]. Gray A., Threlkeld R.J. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. MD Text.com 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/> [accessed on 2020 Apr 4].
- [66]. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger, Βασικές Αρχές Βιοχημείας, 4<sup>η</sup> Έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2007
- [67]. Vander A., Sherman J., Luciano D. Φυσιολογία του ανθρώπου, Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού, 8<sup>η</sup> Έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2001
- [68]. Bhagavan N.V., Chung-EunHa. Essentials of medical biochemistry, Protein and Amino Acid Metabolism, 2<sup>nd</sup> Edition. Academic Press; 2015.
- [69]. Chevrier G., Mitchell P.L., Beaudoin M.S., *et al.* The Molecular Nutrition of Amino Acids and Proteins, Impact of Dietary Proteins on Energy Balance, Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis. 2<sup>nd</sup> Edition. Academic Press; 2016.
- [70]. Marroquí L., Alonso-Magdalena P., Merino B., *et al.* Nutrient regulation of glucagon secretion: involvement in metabolism and diabetes. *Nutr Res Rev* 2014 Jun; 27: 48-62.
- [71]. Peters A.L., Davidson M.B. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 555-60.
- [72]. Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2015; 64: 1629–39.
- [73]. Krebs M., Krssak M., Bernroider E., *et al.* Mechanism of Amino Acid-Induced Skeletal Muscle Insulin Resistance in Humans. *Diabetes* 2002 Mar; 51: 599-605.
- [74]. [Slag](#) M.F., [Ahmad](#) M., [Gannon](#) M.C., *et al.* Meal Stimulation of Cortisol Secretion: A Protein Induced Effect *Metabolism* 1981; 30: 1104-8

- [75]. [Paterson](#) M., [Bell](#) K.J., [O'Connell](#) S.M., *et al.* The Role of Dietary Protein and Fat in Glycaemic Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management. *Curr Diab Rep.* 2015; 15: 61.
- [76]. Bao J., De Jong V., Atkinson F., *et al.* Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2009; 90: 986–992.
- [77]. [Bao](#) J., [Atkinson](#) F., [Petocz](#) P., *et al.* Prediction of Postprandial Glycemia and Insulinemia in Lean, Young, Healthy Adults: Glycemic Load Compared With Carbohydrate Content Alone. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 984-96.
- [78]. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016; 65:1370-1379
- [79]. Evert A.B., Dennison M., Gardner C.D., *et al.* Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report, *Diabetes Care* 2019; 42: 731-754.
- [80]. National Institute for Health and Care Excellence. Interim methods guide for developing good practice guidance [NICE Process and methods]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg15/chapter/appendix-c-examples-of-evidence-tables> [accessed 2020 May 23].
- [81]. [Paterson](#) M.A., [King](#) B.R., [Smart](#) C.E.M, *et al.* Impact of Dietary Protein on Postprandial Glycaemic Control and Insulin Requirements in Type 1 Diabetes: A Systematic Review *Diabet Med* 2019; 36: 1585-1599.
- [82]. Klupa T., [Benbenek-Klupa](#) T., [Matejko](#) B., *et al.* The impact of a pure protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 216918.



- [83]. Paterson M.A., [Smart](#) C.E.M., [Lopez](#) P.E., *et al.* Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. [Diabet Med.](#) 2016; 33: 592-8
- [84]. Neu A., [Behret](#) F., [Braun](#) R., *et al.* Higher glucose concentrations following protein- and fat-rich meals – the Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. [Pediatr Diabetes.](#) 2015; 16: 587-91
- [85]. Bell K.J., Toschi E., Steil G.M., *et al.* Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. [Diabetes Care](#) 2016;39:1631–1634.
- [86]. Van der Hoogt M., [Van Dyk](#) J.C., [Dolman](#) R.C., *et al.* Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes—role of duration of diabetes. [J Clin Transl Endocrinol](#) 2017;10:15–21.
- [87]. García-López J.M., [González-Rodríguez](#) M., [Pazos-Couselo](#) M., *et al.* Should the amounts of fat and protein be taken into consideration to calculate the lunch prandial insulin bolus? Results from a randomized crossover trial [Diabetes Technol Ther.](#) 2013; 15(2):166-71.
- [88]. Ahmed M., Nuttall F.Q. , Gannon M.C., *et al.* Plasma glucagon and alphaamino acid nitrogen response to various diets in normal humans . [Am J Clin Nutr](#) 1980 ; 33 : 1917 – 1924
- [89]. Day J.L., Johansen K., Ganda O.P., *et al.* Factors governing insulin and glucagon responses during normal meals . [Clin Endocrinol \(Oxf\)](#) 1978; 9 : 443 – 454.

- [90]. Uthoff H., [Lehmann](#) R., [Sprenger](#) M., *et al.* Skipping Meals or Carbohydrate-Free Meals in Order to Determine Basal Insulin Requirements in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 325 – 327.
- [91]. Evans M., [Smart](#) C.E.M., [Paramalingam](#) N., *et al.* Dietary protein affects both the dose and pattern of insulin delivery required to achieve postprandial euglycaemia in Type 1 diabetes: a randomized trial. [Diabet Med.](#) 2019; 36: 499-504
- [92]. Winiger G., Keller U., Laager R., *et al.* Protein Content of the Evening Meal and Nocturnal Plasma Glucose Regulation in Type-I Diabetic Subjects *Horm Res* 1995;44:101–104
- [93]. Smart C.E., [Evans](#) M., [O'Connell](#) S.M., *et al.* Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3897-902.
- [94]. Gingras V., [Bonato](#) L., [Messier](#) V., *et al.* Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery – a randomized cross-over study, [Diabetes Obes Metab.](#) 2018; 20: 2695-2699.
- [95]. Borie-Swinburne C., [Sola-Gazagnes](#) A., [Gonfroy-Leymarie](#) C., *et al.* Effect of dietary protein on post-prandial glucose in patients with type 1 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26:606-611.
- [96]. [Paterson M.A.](#), [Smart](#) C.E.M., [Lopez](#) P.E., *et al.* Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. [Diabet Med.](#) 2017 ;34: 851-854
- [97]. Kalergis M., [Schiffrin](#) A., [Gougeon](#) R., *et al.* Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. [Diabetes Care.](#) 2003 ;26: 9-15.

- [98]. Bell K.J., [Gray R.](#), [Munns D.](#), *et al.* Estimating Insulin Demand for Protein-Containing Foods Using the Food Insulin Index Eur J Clin Nutr. 2014; 68: 1055-9.
- [99]. Krebs J.D., [Arahill J.](#), [Cresswell P.M.N.](#), *et al.* The effect of additional mealtime insulin bolus using an insulin-to-protein ratio compared to usual carbohydrate counting on postprandial glucose in those with type 1 diabetes who usually follow a carbohydrate-restricted diet: A randomized cross-over trial. [Diabetes Obes Metab.](#) 2018; 20: 2486-2489.
- [100]. Kordonouri O., [Hartmann R.](#), [Remus K.](#), *et al.* Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. [Pediatr Diabetes.](#) 2012; 13: 540-4.
- [101]. Pańkowska E., [Błazik M.](#), [Groele L.](#) Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. [Diabetes Technol Ther.](#) 2012; 14: 16-22.
- [102]. Piechowiak K., [Dzygało K.](#), [Szypowska A.](#) The additional dose of insulin for high-protein mixed meal provides better glycemic control in children with type 1 diabetes on insulin pumps: randomized cross-over study. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 861–868.
- [103]. Lopez P.E., [Smart C.E.](#), [McElduff P.](#), *et al.* Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabet Med* 2017;34:1380–1384.
- [104]. Heinemann L. “Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements?” *Journal of Diabetes Science and Technology*,2009; 3:1490–1500.
- [105]. Nilsson M., Stenberg M., Frid A.H., *et al.* “Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of

plasma amino acids and incretins,” *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;  
80: 1246–1253.