

**Influência dos macronutrientes na
resposta glicémica de Diabéticos
Tipo I**
*Influence of dietary macronutrients in
glycemic response of Type I Diabetics*

Mafalda Ramos Pinto

ORIENTADO POR: MESTRE CARLA SILVA
COORIENTADO POR: PROF. DOUTOR NUNO BORGES

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

A American Diabetes Association, em 2019, recomendou que o cálculo da proteína e dos lípidos fosse incluído na dosagem de insulina. Deste modo, a presente revisão temática tem como principal objetivo avaliar o impacto glicémico da proteína e dos lípidos na Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1), nomeadamente dos diferentes tipos e fontes destes macronutrientes. Para além disso, pretende sintetizar as alternativas terapêuticas existentes na dosagem de insulina, à luz da mais recente evidência científica.

Foram identificados um total de 3866 estudos a partir de quatro bases de dados (Google Académico: 1450, *Scopus*: 2000, *PubMed*: 386, *ResearchGate*: 30). Destes, 3340 foram mantidos após remoção dos duplicados. Após a revisão dos títulos e resumos, 127 estudos foram selecionados para análise dos critérios de elegibilidade. A presente revisão temática inclui 29 estudos efetuados em crianças, adolescentes e adultos com DM1 que respondem aos objetivos propostos.

Os estudos revistos permitiram concluir que a proteína e os lípidos têm impacto na glicemia pós-prandial. Estes provocam hiperglicemia tardia. Os Ácidos Gordos Monoinsaturados estão relacionados com valores de glicemia inferiores quando comparados com os Ácidos Gordos Saturados. Relativamente ao impacto dos diferentes tipos de proteína, não foi encontrada evidência científica.

De modo a controlar o impacto glicémico destes macronutrientes é necessário aumentar as doses de insulina. Existem três algoritmos - Model Predicted Bolus, Food Insulin Index e Equação de Pankowska que incluem os lípidos e a proteína na dosagem da insulina.

Palavras-Chave: Diabetes *Mellitus* Tipo 1; Impacto glicémico, Lípidos, Proteína, Insulina.

Abstract

In 2019, American Diabetes Association recommended the inclusion of proteins and lipids in insulin dosage. Therefore, the main goal of this systematic review is evaluate the glycemic impact of proteins and lipids in Type 1 Diabetes *Mellitus*, mainly the different types and sources of these macronutrients. Also, synthesizes the therapeutic alternatives in insulin dosage in light of the latest scientific evidence.

A total of 3866 records were identified from four databases (Google Scholar: 1450, *Scopus*: 2000, *PubMed*: 386, *ResearchGate*: 30). Of these, 3340 records were retained after duplicates were removed. After all the tittles and abstract reviewed, a total of 127 records were selected for full-text eligibility criteria. This systematic review includes 29 records in children, adolescents and adults with DM1 that respond to the aims.

The reviewed articles conclude that protein and lipids impact post-prandial gycemia. These cause hyperglycemia. Saturated fat increases glycemic values more than monounsaturated fat. No scientific evidence was found for the different types and sources of protein.

In order to control the post-prandial glycemic impact of these macronutrients it is necessary to increase insulin dosages. There are three algorithms - Model Predicted Bolus, Food Insulin Index and Pankowska Equation that include lipids and proteins in insulin dosage.

Keywords: Type 1 Diabetes *Mellitus*; Glycemic Impact; Lipids; Proteins; Insulin.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AGM - Ácidos Gordos Monoinsaturados

AGP - Ácidos Gordos Polinsaturados

AGS - Ácidos Gordos Saturados

AUCglicemia - Área Sob a Curva da glicemia

DM1 - Diabetes *Mellitus* Tipo 1

FII - *Food Insulin Index*

HbA_{1c} - Hemoglobina Glicosilada

HC - Hidratos de Carbono

MAAI - Múltiplas Administrações de Análogos de Insulina

MPB - *Model Predicted Bolus*

PSCI - Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

TG - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

UI - Unidades de Insulina

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia.....	2
Resultados.....	3
-Impacto glicémico de uma refeição rica em proteína	3
-Impacto glicémico de uma refeição rica em lípidos	4
-Impacto glicémico dos diferentes tipos de proteína e lípidos	5
-Impacto glicémico de refeições ricas em proteína e lípidos	6
-Necessidades extra e tipo de bólus de insulina	7
-Algoritmos de inclusão de proteína e lípidos no cálculo do bólus de insulina ..	10
Discussão	13
Conclusões	15
Referências	16

Introdução

A Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1) é uma doença crônica e metabólica que ocorre em simultâneo com a falência do pâncreas na produção de insulina. Assim, é caracterizada por um aumento da glicose no sangue, na ausência de tratamento⁽¹⁻³⁾.

As orientações na terapêutica da DM1 baseiam-se na administração de insulina, através de múltiplas administrações de análogos de insulina (MAAI) ou da perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), com base na contagem dos Hidratos de Carbono (HC) consumidos, de modo a atingir um bom controlo glicémico, diminuindo assim as complicações da doença⁽⁴⁻⁶⁾. Para além disso, está comprovado que a contagem de HC tem um efeito positivo no controlo metabólico, reduz a concentração de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e os eventos de hipoglicemia e melhora a qualidade de vida do doente, na medida em que permite uma maior liberdade na gestão das refeições^(4, 7).

No entanto, vários autores alegam que a proteína e os lípidos da dieta têm também um impacto significativo na glicemia pós-prandial. Aparentemente, refeições ricas em proteína e lípidos diminuem a concentração de glicose num período pós-prandial imediato (2 a 3 horas) mas aumentam a glicemia num período pós-prandial tardio (5 horas). Assim sendo, deve ser feita uma inclusão da contagem dos mesmos no cálculo do bólus de insulina às refeições, de modo a controlar a hiperglicemia pós-prandial tardia induzida pelas refeições ricas em lípidos e proteína^(4, 8). Em 2019, a *American Diabetes Association* recomendou que estes macronutrientes fossem incluídos nos cálculos das dosagens de insulina⁽⁶⁾.

Contudo, surgem ainda questões relativas ao impacto glicêmico dos diferentes tipos de lípidos e proteína e as alternativas terapêuticas existentes para contabilizar todos os macronutrientes⁽⁸⁾.

Assim, esta revisão temática tem como principal objetivo reunir e resumir a mais recente evidência relativa ao papel da proteína e dos lípidos da dieta na glicemia pós-prandial, com especial ênfase nas questões acima mencionadas.

Objetivos

Avaliar o impacto glicêmico da proteína e dos lípidos através de uma revisão de ensaios randomizados e controlados que avaliam a variação da glicemia após a ingestão de refeições ricas em proteína e/ou lípidos por diabéticos tipo 1.

Metodologia

De modo a responder aos objetivos, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Google Acadêmico*, entre maio e julho de 2020. As palavras-chave utilizadas para identificar artigos relevantes foram as seguintes: “*type 1 diabetes*” AND “*blood glucose*” OR “*insulin*” AND “*dietary protein*” OR “*dietary fat*”; num limite temporal de 2015 a 2020, incluindo ensaios clínicos e meta-análises.

Os artigos foram selecionados com base nas recomendações *Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽⁹⁾, selecionando aqueles cujo título e resumo abordam o impacto glicêmico da proteína e/ou dos lípidos em diabéticos tipo I, incluindo todas as faixas etárias, escritos em inglês ou português. Os artigos selecionados e a bibliografia dos mesmos foram alvo de revisão.

A pesquisa da literatura identificou 3866 estudos (Google Académico: 1450 estudos, *Scopus*: 2000 estudos, *PubMed*: 386 estudos, *ResearchGate*: 30 estudos). Destes, 3340 foram mantidos após remoção dos duplicados. Após a revisão dos títulos e resumos, 127 estudos foram selecionados para revisão do texto completo. No total, 29 estudos foram incluídos nesta revisão temática (Anexo A).

Resultados

Impacto glicémico de uma refeição rica em proteína

Dos estudos analisados, cinco avaliam o impacto glicémico de uma refeição rica em proteína⁽¹⁰⁻¹⁴⁾, dois estudam apenas a proteína^(10, 14), enquanto que os outros três têm a presença de glicose (10 a 30g)⁽¹¹⁻¹³⁾. Nestes estudos, foram avaliadas 126 crianças, adultos e adolescentes com DM1. A quantidade de proteína avaliada variou entre as 0 e as 100g.

Dois dos estudos concluem que um valor inferior a 75g de proteína ingerida em isolado não tem impacto na glicemia pós-prandial^(10, 11). Uma quantidade de proteína superior ou igual a 75g reduz significativamente a glicemia pós-prandial entre os 60 e os 120 minutos e aumenta a glicemia entre os 180 e os 300 minutos⁽¹¹⁾. Contudo, outro estudo mais recente refere que a proteína em isolado, a partir das 62,5g já aumenta significativamente a glicemia pós-prandial⁽¹⁴⁾.

Paterson *et al.* observaram que na presença de 30g de glicose, a proteína tem um impacto no período pós-prandial de 150 a 300 minutos com valor igual ou superior a 12,5g⁽¹²⁾.

Em contrapartida, Arafa *et al.* avaliaram o impacto glicémico da adição de 125kcal extra de proteína a uma refeição *standard*. Constatam que a refeição com

mais proteína apresentou níveis de glicemia superiores, sendo que a diferença face à refeição *standard* foi mais marcada após 30 minutos pós-prandiais⁽¹³⁾.

Impacto glicémico de uma refeição rica em lípidos

Foram analisados quatro estudos sobre o impacto glicémico de refeições ricas em lípidos, com a participação de 92 adultos com DM1 que consumiram até 60g de lípidos, em conjunto com HC e/ou proteína^(13, 15-17). Não foi encontrado nenhum estudo que avaliasse o impacto glicémico dos lípidos consumidos em isolado.

Em dois dos estudos analisados observou-se que o pico da glicemia aumenta significativamente com o aumento da quantidade de lípidos^(15, 17). Laxminarayan *et al.* compararam duas refeições com igual quantidade de HC e variável quantidade de lípidos (10g e 60g), concluindo que a refeição de 60g de lípidos atingiu o seu pico de glicose no sangue aos 102 minutos em comparação com os 71 minutos da refeição com baixo teor de lípidos⁽¹⁵⁾. Bell *et al.*, num estudo de 2020, também demonstraram que o pico da glicose varia significativamente de 83 a 152 minutos com a adição de 20g a 60g de lípidos⁽¹⁷⁾.

Relativamente à Área Sob a Curva da glicemia (AUCglicemia), um dos estudos observou que com a crescente quantidade de lípidos da refeição, a AUCglicemia diminui nas primeiras 2 horas pós-prandiais (409 vs 254 mmol/L·min) e aumenta entre as 2 e as 5 horas pós-prandiais (356 vs 803 mmol/L·min)⁽¹⁷⁾.

Bozzeto *et al.* concluíram que as refeições ricas em lípidos apresentavam uma resposta glicémica significativamente inferior às refeições baixas em lípidos num período pós-prandial imediato, ou seja, nas primeiras 3 horas (274 e 398 vs 416 mmol/L)⁽¹⁶⁾.

Por outro lado, existe um estudo que observou que uma refeição rica em lípidos originou um aumento na glicemia nos primeiros 120 minutos, face à refeição *standard*. Contudo, a glicemia foi inferior entre os 180 e os 360 minutos⁽¹³⁾.

Impacto glicémico dos diferentes tipos de proteína e lípidos

Não foi encontrada evidência científica que avalie o impacto glicémico dos diferentes tipos de proteína, sendo que a maioria dos estudos com proteína em isolado utilizou a proteína do soro de leite (*whey*) ou uma modular proteica.

Relativamente aos lípidos, três autores analisaram os diferentes tipos de lípidos na glicemia pós-prandial⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Os referidos estudos avaliaram o impacto glicémico de, no máximo, 60g de lípidos em 45 adultos com DM1.

Bozzeto *et al.* em ambos os estudos observaram que os ácidos gordos saturados (AGS) e os ácidos gordos monoinsaturados (AGM) apresentam diferenças significativas^(16, 18). Em 2016, concluiu que os AGM reduzem mais a resposta glicémica pós-prandial imediata (0-3 horas) comparativamente com os AGS (274 vs 398 mmol/L)⁽¹⁶⁾. Em 2019, comprovou que a AUCglicemia de 6 horas pós-prandiais foi significativamente inferior após a refeição rica em AGM comparativamente com a rica em AGS (690 vs 1320 mmol/L·min)⁽¹⁸⁾.

Em contrapartida, num estudo do presente ano, Bell *et al.* não encontraram diferenças significativas quando comparadas a AUCglicemia de 5 horas pós-prandiais e o pico da glicemia entre os AGM, AGS e Ácidos Gordos Polinsaturados⁽¹⁷⁾.

Impacto glicémico de refeições ricas em proteína e lípidos

Na presente revisão foram analisados seis estudos que avaliam o impacto glicémico de refeições ricas em ambos os macronutrientes, proteína e lípidos, num total de 112 crianças, adolescentes e adultos com DM1⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Dois dos estudos analisaram a AUCglicemia ao longo de 10⁽²¹⁾ e 12 horas⁽¹⁹⁾, concluindo que a AUCglicemia das refeições ricas em proteína e lípidos foi significativamente superior^(19, 21). Para além disso, Bell *et al.* concluíram que a AUCglicemia só é significativamente diferente entre ambas as refeições no período pós-prandial tardio, nomeadamente após os 180 minutos⁽²⁰⁾. No entanto, outro estudo mais recente que avaliou a AUCglicemia ao longo de 5 horas, não observou nenhuma diferença significativa⁽²²⁾.

Relativamente aos níveis de glicose, Neu *et al.* confirmaram que estes são significativamente diferentes entre os 240 e 720 minutos⁽¹⁹⁾. Já Bell *et al.* analisaram que a glicemia se mantém significativamente superior entre os 120 e os 240 minutos⁽¹⁷⁾. Um estudo de 2018, constatou que a glicemia é inferior entre os 30 e os 60 minutos e superior entre os 210 e os 300 minutos⁽²²⁾. Também existe evidência que demonstra que a glicemia na refeição rica em proteína e lípidos se encontrava mais de 100mg/dL superior à refeição *standard*, após 6 horas pós-prandiais⁽²⁰⁾. Num estudo de 2019, confirmou-se que a média da glicose na refeição com mais proteínas e lípidos foi significativamente superior⁽²⁴⁾.

Dois dos estudos analisaram as diferenças significativas no pico da glicose^(19, 22). Neu *et al.* analisaram que o pico da glicose na refeição rica em proteína e lípidos foi observado às 6 horas pós-prandiais, enquanto que o pico da glicose na refeição *standard* foi mais cedo, entre as 2 e as 3 horas⁽¹⁹⁾. Em concordância, outro

estudo confirmou que a proteína e os lípidos produzem um atraso de cerca de 40 minutos no pico da glicose no sangue⁽²²⁾. Van der Hoogt *et al.* analisaram ainda que a glicose pós-prandial manteve-se alta durante 364 minutos na refeição rica em proteína e lípidos comparativamente com os 185 minutos da refeição *standard*⁽²¹⁾.

Dois dos estudos que observaram a incidência de hipoglicemia, notaram que as refeições com menor teor de proteína e lípidos tiveram um maior número de episódios de hipoglicemia^(19, 21).

Em contrapartida, existe um estudo recente que afirma que a contagem de HC foi eficaz no atingimento dos níveis de glicose pós-prandiais no alvo (<180 mg/dL) ao longo de 3 horas em refeições ricas em lípidos e proteína⁽²⁴⁾.

Para além disso, existe um estudo que avaliou o *timing* da ingestão de proteína e lípidos e observou que os níveis médios de glicose no sangue foram significativamente inferiores na refeição em que a proteína e os lípidos foram consumidos 15 minutos antes dos HC e que, para além disso, a percentagem de tempo em que a glicemia se encontrou dentro dos valores alvo foi superior⁽²⁵⁾.

Necessidades extra e tipo de bólus de insulina

Na presente revisão temática, foram analisados seis estudos randomizados que avaliaram as necessidades extra e/ou o tipo de bólus de insulina em refeições ricas em lípidos e proteína^(20-22, 26-28). Para além disso, foi ainda analisado um estudo que avaliou o mesmo numa refeição rica em lípidos⁽²⁹⁾ e outro numa refeição rica em proteína⁽³⁰⁾. Nos referidos estudos, participaram 111 adultos e adolescentes com DM1.

Evans *et al.* analisaram que foram necessárias, aproximadamente, 50% de Unidades de Insulina (UI) adicionais numa refeição rica em proteína, sendo mais de metade necessárias ao longo das primeiras 2 horas pós-prandiais⁽³⁰⁾.

Campbell *et al.* observaram que aumentar 30% do bólus de insulina numa refeição rica em lípidos está associado a um elevado número de hipoglicemias (60% dos participantes). No entanto, se esses 30% adicionais de insulina forem administrados nas 3 horas pós-prandiais, a AUCglicemia ao longo de 6 horas é semelhante à AUCglicemia de uma refeição com menos 50g de lípidos, sem aumentar significativamente o risco de hipoglicemia⁽²⁹⁾.

Apesar dos estudos anteriores terem sido realizados em refeições apenas ricas em lípidos ou proteína, a literatura mais recente demonstra que nas refeições ricas em ambos os macronutrientes o mesmo é observado.

Um dos estudos confirma que é suficiente aumentar em 30% o bólus de insulina (+3,48 UI, $p < 0,0001$)⁽²¹⁾. No entanto, Gingras *et al.* observaram um aumento de 39% de insulina na refeição rica em lípidos e proteína (6,1 vs 4,1 UI, $p < 0,05$)⁽²²⁾.

Por outro lado, três estudos observaram maiores necessidades de insulina. Smith *et al.* verificaram que o pico e a média da glicose no sangue é inferior entre os 60 e os 300 minutos, se forem adicionados 60% do bólus de insulina, com 60% das UI administradas no período pré-prandial e 40% em bólus estendido⁽²⁶⁾. Adicionalmente, um estudo observou que a AUCglicemia foi significativamente mais baixa, entre os 240 e os 300 minutos, na refeição em que 30% da insulina foi administrada no período pré-prandial e 70% em bólus estendido⁽²⁷⁾. Concluíram ainda que as refeições ricas em proteína e lípidos requerem mais 60% de insulina, de modo a controlar o aumento pós-prandial inicial, dos quais 70% em bólus

estendido para prevenir a hiperglicemia tardia⁽²⁷⁾. Em concordância, Bell *et al.* demonstraram que a adição de lípidos e proteína a uma refeição de HC duplica a resposta glicêmica ao longo de 6 horas e, por isso, é necessário aumentar a dose de insulina em cerca de 65%, de maneira a manter o controlo glicémico, sendo a maneira mais eficaz dividir o bólus de insulina em 30% pré-prandial e 70% em bólus estendido ao longo de 2,4 horas⁽²⁰⁾.

Um estudo de 2020, avaliou o efeito glicémico da adição de 20% e 40% de UI extra a uma refeição rica em ambos os macronutrientes, comparativamente com uma refeição *standard*. Mesmo com as UI extra, os níveis de glicose e a AUC glicemia após 12 horas foram inferiores na refeição *standard*⁽²⁸⁾. Os investigadores recomendaram que se considere que 50g de proteína correspondam a 10g de HC, na dosagem das UI⁽²⁸⁾.

Van der Hoogt *et al.* previram que por cada 1g de proteína há um aumento de 0,12 UI e 1g de lípidos requer 0,24 UI adicionais⁽²¹⁾.

Para além destes, existe um estudo em que foi feito o ensino sobre bólus estendido a 11 adultos, sendo que a glicemia dos mesmos foi analisada durante três semanas, uma antes do ensino e duas após, em refeições específicas ricas em lípidos. Após o ensino, foi notória a atenuação da queda da glicemia após 1 hora pós-prandial e uma AUCglicemia inferior entre as 4 e as 8 horas pós-prandiais. Este estudo revela o impacto positivo do bólus estendido, nomeadamente do seu ensino aos doentes com DM1⁽³¹⁾.

Na revisão da literatura, foi encontrado um estudo que monitorizou os Triglicéridos (TG) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), em refeições com diferentes quantidades de lípidos e com administração de diferentes tipos de bólus

de insulina. O estudo em questão concluiu que o consumo da refeição rica em lípidos, com a administração de 30% de insulina adicional após 3 horas pós-prandiais, previne o risco de complicações cardiovasculares em indivíduos com DM1⁽³²⁾.

Algoritmos para inclusão da proteína e dos lípidos no cálculo do bólus de insulina

A evidência científica apresenta três algoritmos para inclusão da proteína e dos lípidos no cálculo do bólus de insulina: *Model Predicted Bolus (MPB)*, *Food Insulin Index (FII)* e a Equação de Pankowska⁽³³⁾.

O algoritmo MPB utiliza um bólus de onda dupla, em que parte da insulina é administrada no período pré-prandial e a restante num período pós-prandial em bólus estendido⁽³³⁾. Este prevê uma resposta individual, baseando-se num modelo farmacocinético/farmacodinâmico^(34, 35) e num modelo que descreve a taxa de glicose durante 6 horas pós-prandiais⁽³⁶⁾.

Foram encontrados dois estudos que avaliam a eficácia deste algoritmo^(17, 20). No estudo mais antigo, Bell *et al.* demonstraram que em refeições com igual quantidade de macronutrientes, o MPB diminuiu significativamente a AUCglicemia e a diferença incremental da concentração da glicose de 73 mg/dL para 11 mg/dL⁽²⁰⁾. Já em 2020, a mesma investigadora conclui que a AUCglicemia diminuiu, no mínimo, 50% com a utilização do MPB, podendo aumentar o risco de hipoglicemia⁽¹⁷⁾.

O FII é uma base de dados que se baseia na resposta de insulina por 1000 KJ de alimentos específicos por indivíduos saudáveis e é utilizado multiplicando o

FII pelas KJ da refeição a dividir por 1000 KJ. Este método tem como limitação uma base de dados incompleta^(33, 37).

Foram analisados dois estudos, da mesma autora, com um total de 37 indivíduos com DM1 que compararam a resposta glicémica pós-prandial de diferentes refeições, com a contagem de HC e o algoritmo FII^(38, 39). Um dos estudos verificou que o algoritmo em estudo diminuiu, significativamente, a média da glicose. Para além disso, o pico da glicose foi atingido aos 34 minutos, comparativamente com os 56 minutos nas refeições com a contagem de HC⁽³⁸⁾. O estudo mais recente constatou que a utilização do algoritmo FII diminuiu a amplitude da resposta glicémica nas 2 horas pós-prandiais⁽³⁹⁾. Ambos os estudos demonstraram que o risco de hipoglicemia entre os dois métodos é semelhante^(38, 39).

Por último, a Equação de Pankowska utiliza a razão *standard* de insulina:HC e uma razão adicional de insulina:lípidos-proteínas. A insulina calculada com a razão que contabiliza os HC é administrada no período pós-prandial e a insulina calculada com a razão de lípidos e proteínas é administrada em bólus estendido, sendo que é multiplicada 1 unidade de lípidos-proteínas (FPU), em que 1 FPU equivale a 100 kcal provenientes de lípidos e/ou proteínas, pela razão de insulina^(40, 41).

Dos estudos analisados, três avaliaram a eficácia da Equação de Pankowska^(23, 42, 43). Um dos estudos comparou a contagem de HC com a Equação de Pankowska numa refeição rica em proteínas, do qual concluiu que, com o algoritmo avaliado, a glicemia foi significativamente mais baixa aos 180 minutos e a amplitude média da excursão glicémica foi inferior aos 120 minutos. Não foi

encontrada uma maior probabilidade de ocorrência de hipoglicemia com este método, contudo, para prevenir, sugerem que se às 2 horas pós-prandiais a glicemia se encontrar no alvo glicêmico, não é necessário administrar o bólus estendido de insulina⁽⁴³⁾. Em concordância, Kaya *et al.* demonstraram que a resposta glicêmica entre os 120 e os 240 minutos é inferior com a inclusão de todos os macronutrientes⁽²³⁾. Para além disso, um estudo de caso reporta que um indivíduo adulto com mau perfil glicêmico que seguia uma dieta restrita em HC e apenas fazia contagem dos mesmos, começou a seguir uma dieta rica em HC e a utilizar a Equação de Pankowska para incluir todos os macronutrientes (com 30% do bólus normal e 70% em bólus estendido ao longo de 4 horas), concluindo-se que, ao fim de 6 meses, conseguiu melhorar bastante o seu perfil glicêmico⁽⁴²⁾.

Lopez *et al.* compararam a contagem de HC, a Equação de Pankowska e o FII em refeições ricas em gordura ou proteína, chegando à conclusão que a primeira diminui a glicemia entre os 90 e os 240 minutos e apresenta um pico inferior após uma refeição rica em proteína. No entanto, este método aumentou significativamente o risco de hipoglicemia, ao contrário daquilo que foi observado nos estudos referidos anteriormente. Entre a contagem de HC e o FII não foram encontradas diferenças significativas⁽⁴⁴⁾. Em adição a esta conclusão, Bell *et al* comprovaram que o FII subestima a dose de insulina em 0,5 UI e a Equação de Pankowska sobrestima a dose em 3,1 UI⁽¹⁷⁾.

Para além dos métodos referidos, foi encontrado um estudo que utilizou uma razão insulina:proteína, que consiste em metade da razão insulina:HC, para uma refeição pobre em HC e rica em proteína. Este concluiu que a AUCglicemia foi inferior (8,3 mmol/L vs 10 mmol/L)⁽⁴⁵⁾.

Dois autores colocam a hipótese de ser mais eficaz classificar as refeições pela composição de macronutrientes (por exemplo, rica em proteína) e estimar a razão insulina:HC e o fator de sensibilidade à insulina específicos para cada uma delas, utilizando posteriormente esses algoritmos no cálculo do bólus de insulina^(46, 47).

Discussão

Analisada a evidência científica mais atual relativa ao impacto da proteína e dos lípidos na glicemia pós-prandial, não surgem dúvidas do papel destes macronutrientes na glicemia pós-prandial de indivíduos com DM1, em todas as idades. As refeições ricas em proteína e/ou lípidos, de um modo geral, atrasam o pico da glicemia, atingindo, maioritariamente, hiperglicemia num período pós-prandial tardio.

O impacto observado nos lípidos parece estar relacionado com o tempo de esvaziamento gástrico, a secreção da incretina GLP-1 e a reduzida absorção de glicose durante a competição de glicose e lípidos⁽¹⁸⁾. Já na proteína, a hiperglicemia tardia associa-se à conversão dos aminoácidos pela via da gliconeogénese e pelo aumento da secreção de glicagina no plasma⁽⁴⁸⁾.

Todavia, ainda existem algumas lacunas na influência dos diferentes tipos e fontes de lípidos e proteína na glicemia pós-prandial.

Apesar de já existirem três algoritmos bem fundamentados para a inclusão dos lípidos e da proteína na dosagem do bólus de insulina⁽³³⁾, estes são métodos complexos. Devido à crescente necessidade de métodos mais práticos e eficazes, estes, no futuro, podem ser incluídos no método de PSCI, em sistemas de *closed-*

loop ou em novas tecnologias que permitam uma maior eficácia no tratamento da DM1 e, assim, uma diminuição das complicações da mesma.

Em sinergia com o anteriormente referido, encontra-se a aplicação *VoiceDiab*. Esta é uma aplicação para o telemóvel que, através da descrição oral da refeição (alimento, marca, gramas, etc.), analisa-a com recurso a uma base de dados de nutrientes, descrevendo a refeição em gramas de macronutrientes e calorias. Após o teor em macronutrientes ser confirmado pelo utilizador, a aplicação utiliza a Equação de Pankowska para calcular as DI necessárias, o tipo de bólus e o tempo recomendado, no caso de bólus estendido. Três estudos que avaliaram o *VoiceDiab* confirmam que em 97% das utilizações, os macronutrientes e as DI foram bem calculadas e que, para além disso, há uma diminuição significativa da glicemia pós-prandial, sem aumentar o risco de hiperglicemia e hipoglicemia ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Por outro lado, existe um estudo que comprovou que a utilização de novas tecnologias e/ou sistemas de *closed-loop* geram maior tranquilidade nos doentes, o que se repercute em piores hábitos alimentares e num descuido com a contagem de HC, no caso da tecnologia falhar⁽⁵²⁾.

Para além dos fatores mencionados anteriormente, que carecem de evidência científica mais sólida, verifica-se uma necessidade crescente de clarificar a possível existência de características fenotípicas que influenciam o impacto glicémico na DM1. Evidência existente relativa à HbA1c confirma que o género provoca diferenças na mesma, sendo o género feminino aquele que tem valores mais elevados⁽⁵³⁾. Adicionalmente, raparigas com um IMC superior na idade do diagnóstico ou progenitores com elevado IMC estão relacionados positivamente com os valores da HbA1c⁽⁵³⁾. O estudo da variabilidade interindividual é de

extrema importância para que as novas terapêuticas e metodologias sejam desenvolvidas em conformidade, de modo a melhorar o perfil glicêmico e o estilo de vida dos indivíduos com DM1.

Os estudos analisados têm como principal limitação o número reduzido de participantes.

Conclusões

O conjunto dos estudos analisados conclui que a proteína em isolado aumenta a glicemia pós-prandial e os lípidos provocam uma diminuição imediata da glicemia e uma subida tardia. O consumo de ambos os macronutrientes em conjunto origina hiperglicemia tardia, após mais de 3 horas pós-prandiais.

Os AGM, como os presentes no azeite, estão relacionados com valores de glicemia inferiores quando comparados com os AGS, como são exemplo os presentes na manteiga. Relativamente ao impacto dos diferentes tipos de proteína, não foi encontrada evidência científica.

De modo a controlar a hiperglicemia tardia provocada pelo consumo de refeições ricas em proteína e lípidos é necessário aumentar as DI. Apesar dos diversos autores não chegarem a um consenso, a administração de insulina em dupla onda com bólus estendido mostra-se eficaz.

Para além disso, existem algoritmos - MPB, FII e Equação de Pankowska - e aplicações para telemóveis que auxiliam na inclusão de todos os macronutrientes na dosagem da insulina.

Em conclusão, é necessária evidência científica mais sólida que auxilie no desenvolvimento de terapêuticas eficazes que potenciem o controlo da DM1.

Referências

1. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus World Health Organization 2019.
2. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391(10138):2449-62.
3. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17016.
4. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglino L, Santi E, Mancini G, Rogari F, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2018; 10(1)
5. Programa Nacional para a Diabetes. Crianças e jovens com Diabetes Mellitus Tipo 1 - Manual de formação para apoio aos profissionais de saúde e de educação Lisboa: Direção-Geral de Saúde 2019.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2019.
7. Fonseca F, Pichel F, Albuquerque I, Afonso M, Baptista N, Túba V. Manual de Contagem de Hidratos de Carbono na Diabetes Mellitus para profissionais de saúde Porto: Associação Portuguesa dos Nutricionistas; 2015.
8. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. 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(6):1008-15.
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000100-e00.

10. Klupa T, Benbenek-Klupa T, Matejko B, Mrozinska S, Malecki MT. The impact of a pure protein load on the glucose levels in type 1 diabetes patients treated with insulin pumps. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:216918-18.
11. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, 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(5):592-8.
12. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, Howley P, McElduff P, Attia J, 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 [Article]. *Diabetic Medicine*. 2017; 34(6):851-54.
13. Protein and fat effects on post-prandial glucose responses among Egyptian children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. 57th Annual ESPE; 2018. European Society for Paediatric Endocrinology.
14. Dalle D, Shahmirian SG, O'RIORDAN M, Zimmerman TN, Wood JR. 795-P: Effect of Protein Intake (PI) on Postprandial Glycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Am Diabetes Assoc*; 2019.
15. Laxminarayan S, Reifman J, Edwards SS, Wolpert H, Steil GM. Bolus Estimation--Rethinking the Effect of Meal Fat Content. *Diabetes Technol Ther*. 2015; 17(12):860-6.
16. Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, et al. Extra-Virgin Olive Oil Reduces Glycemic Response to a High-Glycemic Index Meal in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(4):518-24.

17. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, Duke SA, Fulcher G, Alexander K, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: A randomized within-subject trial [Article]. *Diabetes Care*. 2020; 43(1):59-66.
18. Bozzetto L, Alderisio A, Clemente G, Giorgini M, Barone F, Griffo E, et al. Gastrointestinal effects of extra-virgin olive oil associated with lower postprandial glycemia in type 1 diabetes. *Clin Nutr*. 2019; 38(6):2645-51.
19. Neu A, Behret F, Braun R, Herrlich S, Liebrich F, Loesch-Binder M, et al. Higher glucose concentrations following protein-and fat-rich meals-the Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015; 16(8):587-91.
20. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. 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(9):1631-34.
21. van der Hoogt M, van Dyk JC, Dolman RC, Pieters M. Protein and fat meal content increase insulin requirement in children with type 1 diabetes - Role of duration of diabetes [Article]. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2017; 10:15-21.
22. Gingras V, Bonato L, Messier V, Roy-Fleming A, Smaoui MR, Ladouceur M, 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(11):2695-99.
23. Kaya N, Kurtoğlu S, Gökmen Özel H. Does meal-time insulin dosing based on fat-protein counting give positive results in postprandial glycaemic profile after

a high protein-fat meal in adolescents with type 1 diabetes: a randomised controlled trial [Article]. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2020; 33(3):396-403.

24. Papakonstantinou E, Papavasiliou K, Maouri C, Magriplis E, Pappas S, Bousboulas S, et al. Postprandial glucose response after the consumption of three mixed meals based on the carbohydrate counting method in adults with type 1 diabetes. A randomized crossover trial [Article]. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019; 31:48-55.

25. Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, Houdijk ECAM, van der Kaay DCM. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes [Article]. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(4):809-15.

26. Smith T, fuery m, knight b, Howley P, harris m, King B, et al. In young people using insulin pump therapy an additional sixty percent of the mealtime insulin dose improves postprandial glycaemia following a high fat, high protein meal. 2018.

27. Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Foskett DC, Price DA, Paterson MA, 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(10):1380-84.

28. Schweizer R, Herrlich S, Lösch-Binder M, Glökler M, Heimgärtner M, Liebrich F, et al. Additional Insulin for Coping with Fat-and Protein-Rich Meals in Adolescents with Type 1 Diabetes: The Protein Unit. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2020

29. Campbell MD, Walker M, King D, Gonzalez JT, Allerton D, Stevenson EJ, et al. Carbohydrate Counting at Meal Time Followed by a Small Secondary Postprandial Bolus Injection at 3 Hours Prevents Late Hyperglycemia, Without Hypoglycemia, After a High-Carbohydrate, High-Fat Meal in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(9):e141-2.
30. Evans M, Smart CEM, Paramalingam N, Smith GJ, Jones TW, King BR, 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(4):499-504.
31. Rilstone S, Reddy M, Oliver N. Glycemic index, extended bolusing, and diabetes education in Insulin pump therapy (GLIDE: A Pilot Study) [Article]. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2019; 21(8):452-55.
32. Campbell MD, Walker M, Ajjan RA, Birch KM, Gonzalez JT, West DJ. An additional bolus of rapid-acting insulin to normalise postprandial cardiovascular risk factors following a high-carbohydrate high-fat meal in patients with type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2017; 14(4):336-44.
33. Hooper J. Beyond Insulin to Carb Ratio-The Impact of Dietary Fat and Protein on Postprandial Glycemia and Implications for Mealtime Dosing in Patients with Type 1 Diabetes. 2019
34. Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M, et al. A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Invest*. 1974; 53(5):1481-92.
35. Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11):4396-402.

36. Wilinska ME, Chassin LJ, Acerini CL, Allen JM, Dunger DB, Hovorka R. Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2010; 4(1):132-44.
37. Bao J, de Jong V, Atkinson F, Petocz P, Brand-Miller JC. Food insulin index: physiologic basis for predicting insulin demand evoked by composite meals. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(4):986-92.
38. Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Howard G, Colagiuri S, et al. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68(9):1055-9.
39. Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Steil G, Howard G, et al. Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18(4):218-25.
40. 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(1):16-22.
41. Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(5):298-303.
42. Herron A, Sullivan C, Brouillard E, Steenkamp D. Late to the party: Importance of dietary fat and protein in the intensive management of type 1 diabetes. A Case Report. *Journal of the Endocrine Society*. 2017; 1(8):1002-05.
43. 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 [Article]. *Pediatric Diabetes*. 2017; 18(8):861-68.

44. Lopez PE, Evans M, King BR, Jones TW, Bell K, McElduff P, et al. A randomized comparison of three prandial insulin dosing algorithms for children and adolescents with Type 1 diabetes [Article]. *Diabetic Medicine*. 2018; 35(10):1440-47.

45. Krebs JD, Arahill J, Cresswell P, Weatherall M, Parry-Strong A. 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 [Article]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018; 20(10):2486-89.

46. Reiterer F, Freckmann G, del Re L. Identification of Mixed-Meal Effects on Insulin Needs and Glycemic Control [Article]. *IFAC-PapersOnLine*. 2018; 51(27):419-24.

47. Herrero P, Pesl P, Reddy M, Oliver N, Georgiou P, Toumazou C. Advanced Insulin Bolus Advisor Based on Run-To-Run Control and Case-Based Reasoning. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2015; 19(3):1087-96.

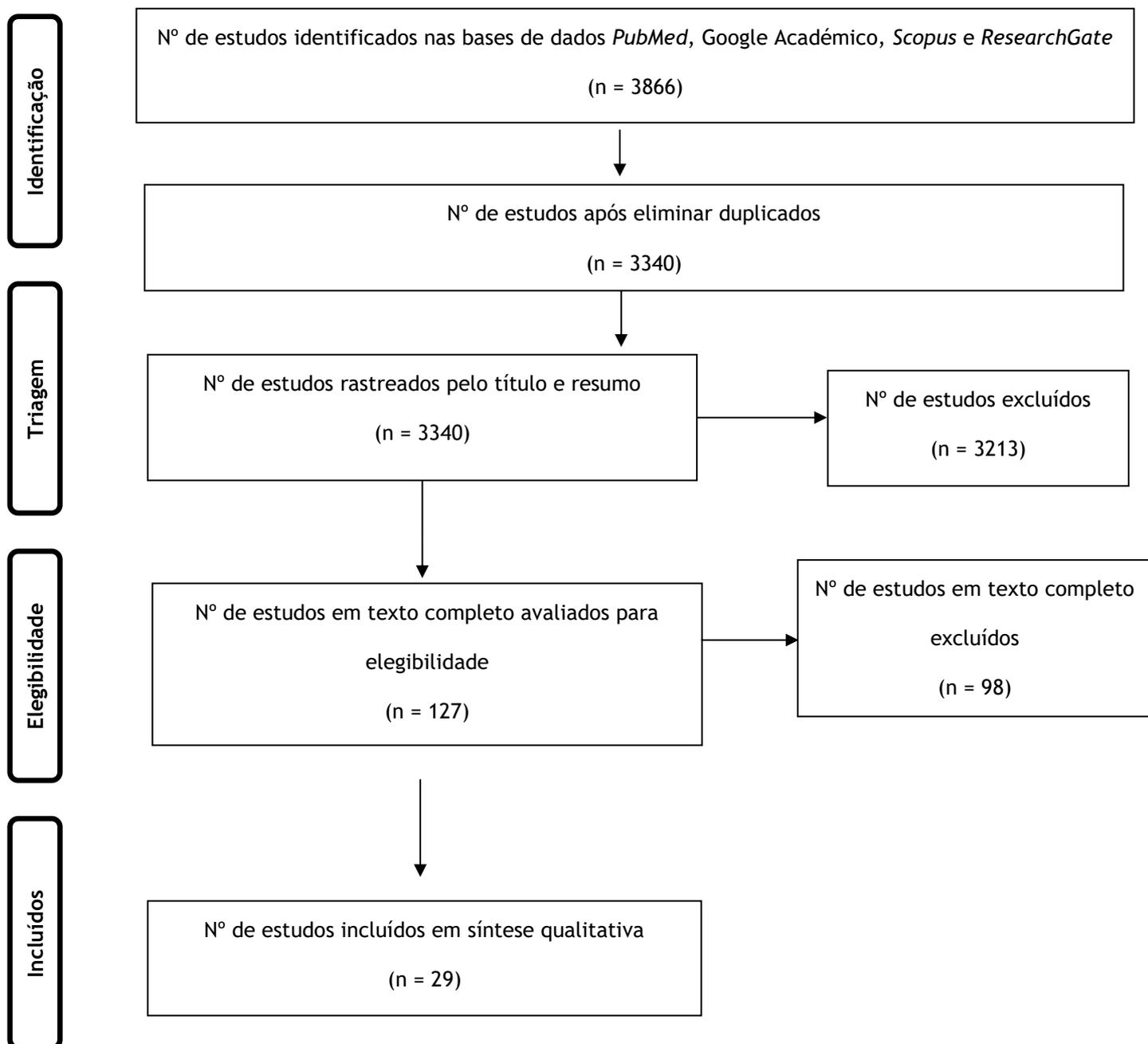
48. Paterson M, King B, Smart C, Smith T, Rafferty J, Lopez P. Impact of dietary protein on postprandial glycaemic control and insulin requirements in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 2019; 36(12):1585-99.

49. Foltynski P, Ladyzynski P, Pankowska E, Mazurczak K. Efficacy of automatic bolus calculator with automatic speech recognition in patients with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *J Diabetes*. 2018; 10(7):600-08.

50. Ladyzynski P, Krzymien J, Foltynski P, Rachuta M, Bonalska B. Accuracy of automatic carbohydrate, protein, fat and calorie counting based on voice descriptions of meals in people with type 1 diabetes. *Nutrients*. 2018; 10(4):518.
51. Pańkowska E, Ładyżyński P, Foltiński P, Mazurczak K. A Randomized Controlled Study of an Insulin Dosing Application That Uses Recognition and Meal Bolus Estimations. *J Diabetes Sci Technol*. 2017; 11(1):43-49.
52. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, Allen J, Campbell F, Leelarathna L, et al. The impact of using a closed-loop system on food choices and eating practices among people with Type 1 diabetes: a qualitative study involving adults, teenagers and parents. *Diabet Med*. 2019; 36(6):753-60.
53. Åkesson K, Hanberger L, Samuelsson U. The influence of age, gender, insulin dose, BMI, and blood pressure on metabolic control in young patients with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015; 16(8):581-86.

Índice de Anexos

Anexo A - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Flow Diagram</i>.....	25
Anexo B - Tabela resumo dos estudos incluídos em síntese qualitativa	26

Anexo A - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Flow Diagram

Anexo B - Tabela resumo dos estudos incluídos em síntese qualitativa

Artigo	Desenho do Estudo	Características da amostra	Intervenção	Resultados
Bell <i>et al.</i> , 2014	Estudo randomizado de crossover	n= 11 adultos Média de idades: 38 4 M, 7 F HbA1c= 6,99% DM1 há 14,4 anos	<u>Refeição:</u> 6 refeições ricas em proteína <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) método FII <u>Monitorização de glicose:</u> 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 min	- Glicemia média a partir dos 180 min foi inferior com o método FII (5,7 vs 6,5 mmol/L, p=0,003). - A variação média da glicemia a partir das 3h foi inferior com o método FII (-0,7 vs 0,1, p=0,001). - O pico da glicose foi atingido mais cedo com o método FII (34 vs 56 min, p=0,007). - A amplitude máxima da excursão de glicose foi maior no método FII (4,4 vs 3,7 mmol/L, p=0,02). - Não há diferenças significativas na ocorrência de hipoglicemia (48% vs 33%, p=0,155).
Klupa <i>et al.</i> , 2015	Estudo não randomizado de crossover	n= 10 adultos Média de idades= 32,3 4 M, 6 F HbA1c = 6.8% DM1 há 11,7 anos	<u>Tipo de proteína:</u> protifar (80% caseína, 20% whey) <u>Quantidade:</u> 0,3g por kg <u>Monitorização da glicose:</u> contínua por 6h	- A média da glicemia foi superior quando consumida a proteína (19 vs 12,5 mg/dL, p=0,04). - A variação da glicemia foi superior com a proteína (38,9 vs 36,4 mg/dL, p=0,01).
Laxminarayan <i>et al.</i> , 2015	Estudo randomizado	n= 7 adultos Média de idades: 55 5 M, 2 F HbA1c= 7,2% DM1 há 42 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 60g lípidos + 96,7g HC; 2)10g de lípidos + 96,7g de HC <u>Monitorização de glicose:</u> 18h às 12h - 15 em 15 min ao longo da refeição + 60 em 60 min ao longo da noite	- Diferença significativa entre o pico da glicose pós-prandial de 5h entre a refeição 1 e a refeição com 2 (102min vs 71 min; p=0.02). - Diferença significativa na sensibilidade de insulina no período pós-prandial de 5h entre a refeição 1 e a 2 (7,25 mL/μU/min vs 8,72 mL/μU/min; p=0,02).
Neu <i>et al.</i> , 2015	Estudo randomizado de crossover	n= 15 adolescentes 13 M, 2 F Média de idades: 16,8 HbA1c= 6,9% DM1 há 6,9 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 19g lípidos + 28g proteína + 70g HC; 2) 52g de lípidos + 110g de proteína + 70g de HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC com razão insulina:HC <u>Monitorização de glicose:</u> 5 medições - 19h (pré-prandial), 21h, 23h, 13h e 16h	- Diferença significativa (p<0,05) na AUC da glicose de 12h após a refeição 2 (1967 mg/dL/12h) comparativamente com a refeição 1 (1400 mg/dL/12h). - Os níveis de glicose medidos foram significativamente diferentes entre as 4 e as 12h. - O pico da glicose na 1 foi entre as 2 e 3h pós-prandiais na refeição e o pico da glicose na 2 foi após 6h pós-prandiais. - Após 12h pós-prandiais, os valores da 2 continuavam superiores aos da refeição 1. - Após 12h pós-prandiais, os pacientes da refeição 1 tiveram hipoglicemia, os pacientes da refeição 2 não precisaram de HC adicionais.
Paterson <i>et al.</i> , 2016	Estudo randomizado	n= 27 crianças, adolescentes e adultos Média de idades= 21,7 11 M, 16 F HbA1c = 6,9% DM1 há 7,8 anos	<u>Tipo de proteína:</u> whey <u>Quantidade:</u> 0g; 12,5g; 25g; 50g; 75g; 100g de whey + 10g e 20g de glicose <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> não foi administrada <u>Monitorização da glicose:</u> contínua por 5h	- 12,5g as 50g de proteína não têm impacto na glicemia pós-prandial. - 75g e 100g de proteína reduziram significativamente a glicemia pós-prandial durante os 60-120min e aumentaram a glicemia entre os 180-300min.
Bozzetto <i>et al.</i> , 2016	Estudo randomizado de crossover	n= 13 adultos Média de idades: 38 HbA1c= 7,5% DM1 há 25 anos	<u>Tipo de lípidos:</u> AGS (manteiga), AGM (azeite) <u>Quantidade:</u> 1) 10,6g-10,8g lípidos (6.0g - 6.4g AGM) + 130g-131g de HC + 33,9g-35,1g de proteína; 2) 39,4g-40,4g lípidos (22,1g-22,6g	- A refeição rica em AGM reduziu significativamente (p< 0,05) a resposta glicêmica pós-prandial imediata (0-3h) (274 mmol/L) comparativamente com a refeição rica em AGS (398 mmol) e a refeição baixa em lípidos (416 mmol).

			AGS) + 34,2g-35,4g proteína + 130g-131g HC; <u>3)</u> 39,8g-40,5g lípidos (27,6g-27,9g AGM) + 33,9g-35,1g proteína + 130g-131g de HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> razão insulina:HC <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 6h	
Bell et al., 2016	Estudo randomizado de crossover	n= 10 adultos Média de idades: 60,4 9 M, 6 F HbA1c= 7,1%	<u>Quantidade:</u> <u>1)</u> 4g lípidos + 9g proteína + 50g HC; <u>2)</u> 44g lípidos + 36g proteína + 50g HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC com razão insulina:HC e algoritmo MPB <u>Monitorização de glicose:</u> 30 min pré-prandial, 20min pré-prandial, imediatamente antes da ingestão, de 30 em 30min ao longo de 6h	- A AUCglicemia da refeição 2 (27,092 mg/dL x min) foi significativamente (p=0,0013) mais do dobro superior à AUCglicemia da refeição 1 (13,320 mg/dL x min) a partir dos 180 min. - Nas 6h pós-prandiais, a concentração de glicose no sangue após a refeição 2 era >100 mg/dL de diferença da refeição 1. - Com a utilização do algoritmo MPB, a AUCglicemia da refeição 2 diminuiu (27,092 mg/dL x min para 11,712 mg/dL x min) significativamente (p=0,0013). - Com a utilização do algoritmo MPB, a concentração de glicose (73 mg/dL para 11 mg/dL) após a refeição 2 diminuiu significativamente (p=0.001). - Dose de insulina deve ser aumentada em 65% e administrada dividida em 30%/70% ao longo de 2,4h. - A adição de lípidos e proteína a uma refeição de HC duplica a resposta glicêmica por 6 horas e a dose de insulina necessita de aumentar numa média de 65% para manter o controlo glicémico.
Bell et al., 2016	Estudo randomizado	n= 26 adultos Média de idades: 41 e 38 9 M, 17 F HbA1c= 8,6% e 8,1%	<u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) método FII <u>Monitorização da glicose:</u> contínua por 12 semanas	- A amplitude da excursão da glicose e a glicemia 2h pós-prandial da refeição teste foi significativamente mais baixa com o método FII do que com a contagem de HC (-6,1 vs -1,3 mmol/L, p=0,003). - Sem diferenças significativas na HbA1c (p=0,31).
Campbell et al., 2016	Estudo randomizado	n= 10 adultos Média de idades: 26 10 M, 0 F HbA1c= 7,0 % DM1 há 17 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 68g HC, 26g proteína, 5g lípidos; 2, 3, 4) 60g HC, 26g proteína, 55g lípidos <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1 e 2) contagem de HC; 3) contagem de HC + 30% bólus de insulina; 4) contagem de HC + 30% bólus de insulina após 3h pós-prandiais <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 6h pós-prandiais	- A refeição 2 está associada com uma hiperglicemia tardia. - Na refeição 3, 60% dos pacientes experienciaram hipoglicemia. - A AUCglicemia da refeição 1 e da refeição 4 foram semelhantes, apesar da refeição 4 apresentar +50g de lípidos, sem causar hipoglicemia.
Paterson et al., 2017	Estudo randomizado de crossover	n= 27 crianças, adolescentes e adultos Média de idades= 20,7 15 M, 12 F HbA1c = 7,1% DM1 há 8,4 anos	<u>Tipo de proteína:</u> whey <u>Quantidade:</u> 0g; 12,5g; 25g; 50g; 75g de whey +30g de glicose <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC com razão individual de insulina:HC <u>Monitorização da glicose:</u> contínua por 5h	- > ou = 12,5g de proteína tem um impacto significativamente maior entre os 150-300min pós-prandiais, comparativamente com o controlo.

Van der Hoogt <i>et al.</i> , 2017	Estudo randomizado de crossover	n= 22 crianças e adolescentes Média de idades: 10,4 13 M, 9 F HbA1c= 8,23% DM1 há 3,5 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 10,6g proteína, 7,72g lípidos e 40,2g HC; 2) 26,6g proteína, 15,3g lípidos e 40,2g HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC com rácio insulina:HC individual com correção de insulina <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 10h + medição capilar pré-prandial, 30min pós-prandial e 2h-2h durante 10h	- A glicose pós-prandial manteve-se alta durante um maior período de tempo na refeição 2 comparativamente com a refeição 1 (364 min vs 185min; p<0.0001). - A AUCglicemia por 10h foi significativamente superior na refeição 2 (198 mmol/L vs 46,3; p=0.02). - Ocorreram mais episódios de hipoglicemia na refeição 1 (n=7 vs n=1; p=0,02).
Lopez <i>et al.</i> , 2017	Estudo randomizado	n= 19 adolescentes Média de idades: 12,9 11 M, 8 F HbA1c= 6,9% DM1 há 5,2 anos	<u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) contagem de HC com 70% <i>standard</i> /30% estendido; 3) contagem de HC com 60% <i>standard</i> /40% estendido; 4) contagem de HC com 50% <i>standard</i> /50% estendido; 5) contagem de HC com 40% <i>standard</i> /60% estendido; 6) contagem de HC com 30% <i>standard</i> /70% estendido <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 6h pós-prandiais	- A refeição 1, 2 e 3 controlaram a glicose ao longo dos 120 min pós-prandiais. - A AUCglicemia foi significativamente mais baixa para a refeição 6 comparativamente com a refeição 1, durante os 240 a 300min (p=0,004). - As refeições ricas em proteína e lípidos requerem mais 60% insulina para controlar o aumento inicial pós-prandial. - É necessário uma DI adicional de 70% em bólus estendido para prevenir a hiperglicemia tardia.
Herron <i>et al.</i> , 2017	Estudo de caso	n= 1 Idade= 40 1 M HbA1c=8%	O indivíduo tinha uma dieta restrita em HC. 77% valores no alvo; 21% a cima do alvo; 2% a baixo do alvo; glicose média em jejum 135 mg/dL. Iniciou dieta “livre” com método MPB em dupla onda 30%/70% (após 4h).	- Em 6 meses: - HbA1c 6,9% - 91% valores no alvo - 6% a cima do alvo - 4% a baixo do alvo (não significativo) - glicose média em jejum - 115 mg/dL
Piechowiak <i>et al.</i> , 2017	Estudo randomizado de crossover	n= 58 adolescentes Média de idades= 14,7 24 M, 34 F HbA1c= 8,3% DM1 há 8,3 anos	<u>Quantidade:</u> 36g de proteína, 5g de lípidos e 30g de HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) método de MPB <u>Monitorização da glicose:</u> 60, 120 e 180 min	- A glicemia foi significativamente mais baixa aos 180 minutos com a o método MPB (130 vs 162 mg/dL; p= 0,004). - A amplitude média da excursão glicémica aos 120 min foi mais baixa através do método de MPB (82,86 mg/dL vs 54,76 mg/dL; p=0,0008).
Campbell <i>et al.</i> , 2017	Estudo randomizado	n= 10 adultos Média de idades = 26 10 M, 0 F HbA1c= 7,0% DM1 há 17 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 10g lípidos, 11g proteína, 34g HC ; 2 e 3) 55g lípidos, 11g proteína, 34g HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1 e 2) contagem de HC; 3) contagem de HC + 30% adicional de bólus de insulina após 3h pós-prandiais <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 6h pós-prandiais	- A refeição 3 com DI adicional normalizou os TG, aproximando-se dos valores de TG após a refeição 1 entre as 3h e as 6h. - Adicionar um bólus de insulina extra após uma refeição rica em lípidos previne o aumento tardio pós-prandial dos TG e do TNF- α .
Arafa <i>et al.</i> , 2018	Estudo randomizado	n= 51 crianças e adolescentes Média de idades: 11,24 28 M, 23 F HbA1c= 8,35% DM1 há 4,76 anos	<u>Quantidade:</u> 1) <i>standard</i> ; 2) +125kcal lípidos; 3) +125kcal proteína <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC com rácio insulina:HC	- Aos 30 min, 3 > 2 > 1. - Entre os 60 e 120 min, 2 > 3 > 1. - Entre os 180 e 300 min, 3 > 1 > 2.

			<u>Monitorização de glicose:</u> 30min pré-prandial + 30-30min ao longo de 5h	
Gingras et al., 2018	Estudo randomizado de crossover	n= 15 adultos Média de idades: 42 HbA1c= 7%	<u>Quantidade:</u> 1) <i>standard</i> 2) 35g proteína; 3) 35g lípidos; 4) 35g lípidos + 35g proteína <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 70-100% do bólus calculado por contagem de HC e rácio insulina:HC <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 5h pós-prandiais	- O pico da glicemia na refeição 4 foi 40 minutos mais tarde que o pico na refeição 1 (125min vs 85min; p<0,05). - A AUCglicemia 5h pós-prandiais não foi afetada significativamente na refeição com gordura, proteína ou ambas comparativamente com a de HC. - A refeição 4 produziu uma glicemia menor entre os 30 e os 60 minutos e maior entre os 210 e os 300 min comparativamente com a <i>standard</i> .
Smith et al., 2018	Estudo randomizado de crossover	n= 8 crianças e adolescentes Média de idades: 13,4 5 M, 3 F HbA1c= 6,7% DM1 há 4,8 anos	<u>Quantidade:</u> 1,2,3,4) 50g proteína, 40g lípidos, 30g HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC com 60% pré-prandial e 40% bólus estendido por 3 horas; 2) contagem de HC com +20% adicional com 60% pré-prandial e 40% bólus estendido por 3h; 3) contagem de HC com +40% adicional com 60% pré-prandial e 40% bólus estendido por 3h; 4) contagem de HC com +60% adicional com 60% pré-prandial e 40% bólus estendido por 3h <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 5h pós-prandiais	- A média da glicose pós-prandial foi significativamente maior na refeição 1 comparativamente com as refeições 2, 3 e 4 entre os 180 e os 300 minutos. - A média da glicose pós-prandial foi significativamente mais baixa na refeição 4 comparativamente com a refeição 1 entre os 60 e os 300 minutos. - O pico da glicose médio foi significativamente maior na refeição 1 do que na refeição 2 (7,3 vs 5,4 mmol/L; p=0,02), 3 (7,3 vs 4,3 mmol/L, p<0,01) e 4 (7,3 vs 2,4 mmol/L, p<0,01).
Lopez et al., 2018	Estudo randomizado de crossover	n= 33 crianças e adolescentes 13 M, 20 F Média de idades:12,3 HbA1c 7,3% DM1 há 7 anos	<u>Quantidade:</u> 1)48g HC, 34g proteína, 13g lípidos; 2) 47g HC, 16g proteína, 27g lípidos <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) equação de Pankowska; 3) método FI <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 5h pós-prandiais	- O método 2 resultou em menores excursões de glicose entre 90-240 min após a refeição rica em proteína. - O pico da glicemia no método 2 foi inferior. - O risco de hipoglicemia foi significativamente mais baixo no método 1 e 3. - Sem diferenças significativas entre o método 1 e 3.
Krebs et al., 2018	Estudo randomizado de crossover	n= 16 adultos	<u>Tipo de proteína:</u> ervilha <u>Quantidades:</u> 14g HC, 2,4g lípidos, 40g proteína <u>Método de dosagem de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) razão insulina:proteínas (metade da razão insulina:HC) <u>Monitorização da glicose:</u> 20, 40, 60, 90, 120, 150 e 180 min	- A média de insulina no método 1) foi 2,2 UI e no método 2) 4,6 UI. - A média de UI extra para 40g de proteína foi 2,6 UI. - A média da glicemia foi inferior com o método 2 (8,3 vs 10 mmol/L, p=0,003). - A glicemia esteve >8mmol/L 73,7% no método 1 e 54,8% no método 2 (p=0,002). - Não houve diferenças significativas na ocorrência de hipoglicemia (2,8% vs 5,5%, p=0,087).
Faber et al., 2018	Estudo randomizado de crossover	n= 20 crianças e adolescentes Média de idades: 12,1 5 M, 15 F HbA1c= 7,4% DM1 há 4,2 anos	<u>Quantidade:</u> 22g de proteína + 9g de lípidos + 54g de HC <u>Timing:</u> uma refeição foi consumida na sua totalidade, na outra refeição foi consumida a proteína e a gordura 15min antes dos HC.	- Os níveis médios de glicose na refeição consumida em separado foram significativamente inferiores (9,30 mmol/L vs 10,24 mmol/L; p<0.001). - A percentagem de tempo em que a glicose se encontrou superior a 10 mmol/L (38,6% vs 56,5%, p<0.001) e a 20 mmol/L (20,8% vs 34,5%, p<0.004) foi

			<u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 3h pós-prandiais	inferior na refeição consumida em separado.
Dalle et al., 2019	Estudo prospectivo	n= 11 crianças e adolescentes Média de idades= 11,6 5 M, 6 F HbA1c= 7,2% DM1 há 6,1 anos	<u>Tipo de proteínas:</u> whey <u>Quantidades:</u> 1) 0g proteína; 2) 12,5g proteína; 3) 25g proteína; 4) 37,5g proteína; 5) 50g proteína; 6) 62,5g proteína <u>Monitorização da glicose:</u> contínua por 5h	- Percentil IMC > 50 está associado com alterações na glicose para 37,5g, 50g e 62,5g de proteína.
Bozzetto et al., 2019	Estudo randomizado de crossover	n= 11 adultos Média de idade= 41 5 M, 6 F HbA1c= 7% DM1 há 25 anos	<u>Tipo de lípidos:</u> AGM (azeite), AGS (manteiga) <u>Quantidade:</u> <u>1)</u> 10,6g lípidos (azeite) + 130g de HC + 34g de proteína; <u>2)</u> 39,4g lípidos (manteiga) + 130g de HC + 34g de proteína; <u>3)</u> 40,5g de lípidos (azeite) + 130g de HC + 34g de proteína <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> razão insulina:glicemia <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 6h	- A AUC da glicemia foi significativamente (p=0.041) mais baixa após a refeição 3 (690 mmol/lx360min) comparativamente com a 1 (1007 mmol/lx360min) e a 2(1320 mmol/lx360min).
Papakonstantinou et al., 2019	Estudo randomizado	n= 20 adultos Média de idades: 35 9 M, 11 F HbA1c= 7,5% DM1 há 17 anos	<u>Quantidade:</u> <u>1)</u> 49g de proteína + 10g de lípidos + 25g de HC; <u>2)</u> 20g de proteína + 24g de lípidos + 34g de HC; <u>3)</u> 42g de proteína + 38g de lípidos + 68g de HC; <u>4)</u> 1 + 11ml de lípidos; <u>5)</u> 2 + 11ml de lípidos; <u>6)</u> 3 + 11ml de lípidos <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> contagem de HC + rácio insulina:HC <u>Monitorização de glicose:</u> pré-prandial, 30,60,90,120,150 e 180 minutos pós-prandiais	- A média da glicose na refeição 6 foi significativamente superior ao da refeição 3 (132,3mg/dL vs 119mg/dL; p<0,04).
Evans et al., 2019	Estudo randomizado de crossover	n= 11 adolescentes Média de idades: 16,5 5 M, 6 F HbA1c= 6,9% DM1 há 6,9 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 5g proteína, 30g HC, 8g lípidos; 2) 60g proteína, 30g HC, 8g lípidos <u>Monitorização de glicose:</u> contínua por 5h pós-prandiais	- A média de necessidade de insulina na refeição 2 foi superior à refeição 1 (10,4 vs 6,7 UI; p=0,001). - Metade das UI (1,1 UI/h) adicionais foram administradas nas primeiras 2h, 0,5 UI/h nas segundas 2h e 0,1 UI na hora final. - A refeição 2 requer ≈ 50% de UI adicional para manter normoglicemia. A maioria da insulina extra é necessária nas primeiras 2h.
Rilstone et al., 2019	Estudo randomizado	n= 11 adultos Média de idades: 42,3 6 M, 5 F HbA1c= 7,4% DM1 há 19,5 anos	Os participantes fizeram um diário alimentar durante 1 semana. Durante essa semana, fizeram duas refeições teste - uma rica em lípidos e uma de baixo Índice Glicémico. Após esta semana, foram submetidos a educação sobre o bólus estendido e fatores que afetam a digestão e o esvaziamento gástrico. Após o ensino, os participantes tiveram mais uma semana	- Na refeição rica em lípidos, após o programa de educação sobre o tipo de bólus, notou-se a atenuação da queda da glicose 1h pós-prandial. - A AUCglicemia 2h foi semelhante. - Valores mais baixos de AUCglicemia entre as 4h e 8h. - Níveis de glicose inferiores após utilização de bólus estendido em refeições ricas em lípidos.

			com um diário alimentar e repetiram as 2 refeições teste. A monitorização da glicose foi repetida ao longo de 7 dias, 8 e 12 semanas após a educação.	
Bell et al., 2020	Estudo randomizado	n= 21 adultos Média de idades: 37,7 5 M, 14 F HbA1c= 7,3% DM1 há 20,7 anos	<u>Tipo de lípidos:</u> AGS (manteiga), AGM (abacate), AGP (margarina) <u>Quantidade:</u> 1) 20g de lípidos AGM + 45g de HC; 2) 40g de lípidos AGM + 45g de HC; 3) 60g de lípidos AGM + 45g de HC; 4) 20g de lípidos AGS + 45g de HC; 5) 20g de lípidos AGP + 45g de HC; 6) 0g de lípidos + 45g de HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> razão insulina:HC numa onda dupla de 50/50% ao longo de 2h ou Model Predicted Bolus <u>Monitorização de glicose:</u> 0min, 15min, 30min, 45min, 1h, 1,5h, 2h, 2,5h, 3h, 3,5h, 4h, 4,5h, 5h	- Com o aumento dos lípidos a AUCglicemia diminui significativamente (p=0,004) no período pós-prandial imediato (0-2h) (409 - 254 mmol/L·min) e aumenta significativamente (p=0,008) no período pós-prandial tardio (2-5h) (356 - 803 mmol/L·min). - O pico de glicose aumentou significativamente (p<0,001) com o aumento dos lípidos (83 - 152 min). - O aumento dos lípidos diminuiu significativamente (p=0,01) a incidência de hipoglicemia (7 - 0% ou n=47 - n=0) - O tipo de gordura não causou diferença significativa na AUCglicemia nem no pico em 5h.
Kaya et al., 2020	Estudo randomizado de crossover	n= 30 adolescentes Média de idades: 16 14 M, 16 F HbA1c= 7,6% DM1 há 6 anos	<u>Quantidade:</u> 1) 24g proteína, 17g lípidos e 70g de HC; 2) 36g proteína, 17g lípidos e 70g de HC; 3,4) 36g proteína, 30g lípidos e 70g de HC <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1,2,3) contagem de HC; 4) contagem CFP <u>Monitorização de glicose:</u> pré-prandial e de 30 em 30min ao longo de 240min pós-prandiais	- Os valores da glicemia desde os 120min aos 240min foram superiores na refeição 3 comparativamente com a 1 e 2 (238,23 - 197,90 vs 230,23 - 170,53).
Schweizer et al., 2020	Estudo randomizado	n= 16 adolescentes Média de idade= 18,2 11 M, 5 F HbA1c= 7,2% DM1 há 7,1 anos	<u>Quantidades:</u> 1) 70g HC, 28g proteína, 19g lípidos; 2) 57g HC, 92g proteína, 39g lípidos <u>Estratégia de doseamento de insulina:</u> 1) contagem de HC; 2) 20% insulina extra; 3) 40% insulina extra. <u>Monitorização de glicose:</u> continua por 12h	- A média da glicemia para a refeição 2 com 20% insulina vs 2 com 40% insulina vs refeição 1 é 116 vs 113 vs 91 mmol/L. - A AUCglicemia 12h não teve diferenças significativas (1603 vs 1527 vs 1400 mg/dL/12h). - Na dosagem de insulina, 10g de HC equivale a 50g de proteína.

