

**Universidade Federal do Rio Grande Do Sul (UFRGS)**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia**

Analaura Centenaro

**Contagem de Carboidratos e Diabetes Melito Tipo 1 em um Hospital Terciário no  
Âmbito do Sistema Único de Saúde**

**Porto Alegre**  
**2021**

**Analaura Centenaro**

**Contagem de Carboidratos e Diabetes Melito Tipo 1 em Um Hospital Terciário no  
Âmbito do Sistema Único de Saúde**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Orientador(a): Prof<sup>ª</sup> Dr.<sup>a</sup> Ticiania da Costa Rodrigues

Porto Alegre

2021

## CIP - Catalogação na Publicação

Centenaro, Analaura

Contagem de Carboidratos e Diabetes Melito Tipo 1 em um Hospital Terciário no Âmbito do Sistema Único de Saúde / Analaura Centenaro. -- 2021.

75 f.

Orientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Contagem de carboidratos. 2. Diabetes melito tipo 1. 3. Controle glicêmico. 4. Hemoglobina glicada. 5. Peso corporal. I. Rodrigues, Ticiania da Costa, orient. II. Título.

**ANALAURA CENTENARO**

**Contagem de Carboidratos e Diabetes Melito Tipo 1 em Um Hospital Terciário no  
Âmbito do Sistema Único de Saúde**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**Porto Alegre, 19 de julho de 2021.**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “Contagem de Carboidratos e Diabetes Melito Tipo 1 em Um Hospital Terciário no Âmbito do Sistema Único de Saúde”, elaborado por Analaura Centenaro, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Endocrinologia.

Comissão Examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mônica Andrade Lima Gabbay (UNIFESP)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karla Fabiana Santana de Melo Cabral Fagundes (USP)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiana Pedroso de Paula (UFRGS)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ticiania da Costa Rodrigues - Orientadora (UFRGS)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família pelo apoio e oportunidades oferecidas, essenciais para que eu chegasse até aqui.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ticiania da Costa Rodrigues por ter me acolhido como aluna em seu grupo de pós-graduação e por todos os ensinamentos ao longo da realização deste estudo.

À Nut. Cigléia do Nascimento pelo carinho e por ter despertado meu interesse pela endocrinologia através de seus conhecimentos e dedicação aos pacientes do ambulatório.

Aos colegas do grupo de pesquisa pela oportunidade de convívio e aprendizado, em especial à Dr<sup>a</sup>. Mileni Vanti Beretta que colaborou para a concretização desta etapa.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo constituída de um referencial teórico acerca do tema proposto e um artigo original.

## RESUMO

Pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM1) estão expostos ao risco de desenvolvimento de complicações, incidência que pode ser reduzida através de um adequado controle glicêmico. Existem evidências de que a contagem de carboidratos (CC) otimiza esse controle, porém nem todos os estudos apontam resultados semelhantes, e poucos dados acerca da população brasileira foram localizados. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi verificar o impacto da CC no controle glicêmico de indivíduos com DM1, bem como na variação de peso entre consultas (desfecho primário e secundário, respectivamente) no âmbito de um hospital terciário no Sul do Brasil. Também buscou-se identificar variáveis preditoras do bom controle glicêmico, analisar a aderência à CC e investigar variáveis associadas à adesão. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva em que foram incluídos 232 pacientes com DM1 que realizaram acompanhamento nutricional no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre os anos de 2014 – 2018. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos, laboratoriais, antropométricos e de atividade física. Na análise dos desfechos primário e secundário foram incluídos dados de 180 pacientes que utilizaram doses fixas de insulina nesse período e 49 indivíduos que fizeram CC. O impacto da CC no controle glicêmico foi aferido através da média dos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) coletadas ao longo das consultas nutricionais realizadas no período de acompanhamento, com análise pelos Modelos Lineares Mistos Generalizados para Medidas Repetidas. Comparado a quem utilizava doses fixas de insulina, o grupo que fez a CC realizou mais consultas nutricionais entre 2014-2018, tinha maior tempo de acompanhamento nutricional no momento basal e durante o tempo de seguimento apresentou maior nível de escolaridade e nº de gestantes, bem como maior proporção de indivíduos brancos, de frequência de automonitorização da glicemia capilar e de uso de análogos de insulina de ação rápida. A diferença de média de Índice de Massa Corporal (IMC) e a proporção de indivíduos suficientemente ou insuficientemente ativos não foi constante entre os grupos ao longo do tempo. No modelo ajustado para o maior nº de possíveis confundidores, com exceção da variável gestação, a média de HbA1c foi melhor em quem realizou CC ( $8,66 \pm 0,4\%$  vs.  $9,36 \pm 0,39\%$ ;  $p = 0,016$ ) e a variação de peso corporal entre consultas foi menor nesse grupo ( $0,13 \pm 0,28\text{Kg}$  vs.  $0,53 \pm 0,24\text{Kg}$ ;  $p = 0,024$ ). Foram preditores do bom controle glicêmico a aplicação de menores doses de insulina, a inexistência de outras doenças autoimunes associadas ao DM1 e a ausência de retinopatia diabética; já a direção da associação dos níveis de glicemia de jejum com o desfecho variou durante o tempo de acompanhamento. A aderência à CC foi relatada em 69,2 % das consultas. Foram

significativamente associadas à adesão ao método menores valores de HbA1c e menor nº de faltas entre 2014 - 2018, bem como maiores valores de IMC. Diante dos resultados encontrados concluímos que a CC teve um impacto positivo no controle glicêmico de indivíduos com DM1, mostrando menor efeito sobre a variação de peso corporal quando comparada ao uso de doses fixas de insulina. Logo, a CC parece ser uma estratégia importante na otimização do cuidado do DM1.

**Palavras-chave:** contagem de carboidratos; diabetes melito tipo 1; controle glicêmico; hemoglobina glicada; peso corporal.

## ABSTRACT

Patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) are at risk of developing complications, which can be reduced through adequate glycemic control. There is evidence that carbohydrate counting (CC) optimizes control, but the results are not similar among all studies, and few data about the Brazilian population have been found. Thus, the objective of this study was to verify the impact of CC on glycemic control and body weight variation (primary and secondary outcome, respectively) between consultations in patients with T1D followed at a tertiary hospital in southern Brazil. We also sought to identify predictors of good glycemic control and to investigate CC adherence, as well as to identify variables associated with adherence. This retrospective cohort study included 232 patients with T1D who underwent nutritional monitoring at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2014 and 2018. Sociodemographic, clinical, laboratory, anthropometric and physical activity data were collected. To assess primary and secondary outcomes, data from 49 patients who underwent CC during this period and from 180 individuals who used fixed doses of insulin were analyzed. The impact of CC on glycemic control was assessed through the mean glycated hemoglobin (HbA1c) level at all consultations during the follow-up period, with analysis by Generalized Linear Mixed Models for Repeated Measures. Compared to those who used fixed doses of insulin, the CC group had more nutritional consultations between 2014-2018, longer nutritional follow-up time at baseline and during the follow-up period had higher education level and number of pregnant women, as well as higher proportion of white individuals, frequency of self-monitoring blood glucose and use of rapid-acting insulin analogs. The difference in mean body mass index (BMI) and the proportion of sufficiently vs. insufficiently active individuals was not constant between groups over time. In the model adjusted for the most confounders (except pregnancy), mean HbA1c was better in the CC group ( $8.66 \pm 0.4\%$  vs.  $9.36 \pm 0.39\%$ ;  $p = 0.016$ ) and body weight variation was lower ( $0.13 \pm 0.28$  kg vs.  $0.53 \pm 0.24$  kg;  $p = 0.024$ ). Predictors of good glycemic control were lower doses of insulin, no autoimmune diseases associated with T1D and no retinopathy; the direction of association between fasting glucose and the outcome varied during the follow-up period. Adherence to CC was reported in 69,2% of consultations. Higher BMI, lower HbA1c levels and fewer missed consultations between 2014 – 2018 were associated with adherence. Given these results we conclude that CC optimized the glycemic control of individuals with T1D, resulting in less weight variation than the fixed insulin dose group, which indicates that CC is an important care strategy for these patients.

**Keywords:** carbohydrate counting; type 1 diabetes mellitus; glycemic control; glycated hemoglobin; body weight.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS – REVISÃO DA LITERATURA**

ADA: American Diabetes Association

BA: Bolus de alimentação

BC: Bolus de correção

CC: Contagem de carboidratos

CHO: Carboidrato

DCCT: Diabetes Control and Complication Trial

DCV: Doença cardiovascular

DDTI: Dose diária total de insulina

DM: Diabetes melito

DM1: Diabetes melito tipo 1

DRD: Doença renal do diabetes

DSMP: Diabetes Self-Management Profile

ECR: Ensaio clínico randomizado

EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

FS: Fator de sensibilidade

HbA1c: Hemoglobina glicada

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

I/CHO: Razão insulina carboidrato

IDF: International Diabetes Federation

IMC: Índice de massa corporal

ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

MD: Diferença entre médias

MDI: Múltiplas injeções diárias

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SCI-R: Self-Care Inventory-Revised

SICI: Sistema de infusão contínuo de insulina

UI: Unidade de insulina

## SUMÁRIO

<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELITO TIPO 1.....	11
1.2 CONTROLE GLICÊMICO E COMPLICAÇÕES DO DIABETES.....	14
1.3 CONTAGEM DE CARBOIDRATOS.....	15
<b>1.3.1 Técnicas.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2 Efeitos sobre o controle glicêmico e peso corporal.....</b>	<b>18</b>
1.4 ADERÊNCIA AO TRATAMENTO E PREDITORES DO CONTROLE GLICÊMICO.	20
<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>
<b>2 ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>31</b>

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELITO TIPO 1

O diabetes melito (DM) compreende um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de distúrbios na secreção de insulina e/ou em sua ação. Da totalidade dos casos de DM, 5-10% são de diabetes melito tipo 1 (DM1), o qual resulta da destruição progressiva das células beta pancreáticas produtoras de insulina, usualmente por processo autoimune, embora possa ocorrer também a forma idiopática. O processo de destruição das células beta é mediado tanto por fatores genéticos quanto ambientais, os quais ainda são pouco compreendidos, e a velocidade de progressão é variável, porém comumente rápida em crianças e um pouco mais lenta em adultos. Em decorrência deste quadro manifesta-se a hiperglicemia (1), e o paciente torna-se dependente da administração exógena de insulina para sobrevivência (2). Embora possa desenvolver-se em qualquer idade, essa forma da doença é mais comum em crianças e adolescentes (1). Dados do International Diabetes Federation de 2019 (IDF 2019) apontam que o total estimado de crianças e adolescentes menores de 15 anos com DM1 é de 600.900, sendo 98.200 novos diagnósticos por ano. Com prevalência de 51.500 e incidência anual de 7.300 indivíduos com DM1 nesta faixa etária, o Brasil é o terceiro país do mundo com maior número de casos (3).

A terapia de reposição insulínica é composta por insulina basal e bolus. Enquanto a primeira mantém os níveis glicêmicos estáveis no período entre as refeições e durante a noite (4) para evitar lipólise e a liberação hepática de glicose, a segunda regula o aumento da glicemia que ocorre no momento pós-prandial e/ou corrige a glicemia que não esteja dentro do alvo terapêutico estabelecido para aquele paciente. As principais classes desse hormônio disponíveis atualmente no mercado são a insulina humana de ação intermediária e a de ação rápida e os análogos, que podem ser de ação longa, ultralonga, de ação rápida ou ultrarrápida. Os diferentes tipos variam no tempo para início e pico de ação, bem como na duração do efeito (Figura 1) (5).

**Figura 1** - Insulinas humanas e análogos.

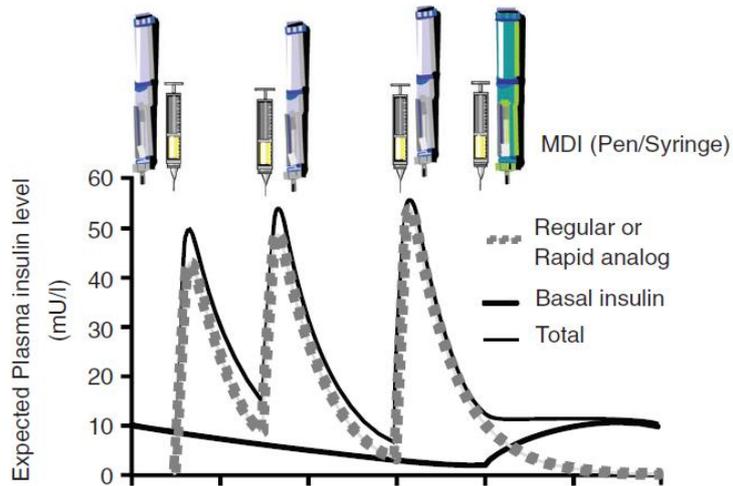
PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS			
INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Insulina de Ação Intermediária			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Insulina de Ação Rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Análogos de Ação Rápida			
Asparto (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Análogos de Ação Ultrarrápida			
Faster-aspart (Fiasp®)	0-10 min	0,35-2 h	3-5 h
Inalável tecnosfera (Afrezza®)	12 min	35-55 min	1,5-4,5 h
Análogos de Ação Longa			
Glargina (Lantus®, Basaglar®)	2-4 h	Mínimo	20-24 h
Detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	12-20 h
Análogos de Ação Ultralonga			
Glargina U 300 (Toujeo®)	6 h	Ausente	36 h
Degludeca (Tresiba®)	2 h	Ausente	42 h

Fonte: Adaptado Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020 (5).

Dentre as estratégias terapêuticas disponíveis, o regime de insulinoterapia do tipo intensivo é o que demonstra melhor equilíbrio entre efetividade e segurança em indivíduos com DM1 (6), mimetizando de forma mais satisfatória a secreção fisiológica de insulina. Esse esquema consiste na utilização de múltiplas injeções diárias (MDI) de insulina basal (insulina de ação intermediária ou análogos de ação longa/ultralonga; 1 – 4 aplicações/dia) e bolus (administração de insulina de ação rápida ou análogos de ação rápida/ultrarrápida nas refeições) (Figura 2A) ou no uso do sistema de infusão contínuo de insulina (SICI) (Figura 2B). Nesse dispositivo, esse hormônio é infundido em uma taxa basal pré-programada complementada por bolus quando o paciente se alimenta (7).

Embora a dose diária total de insulina (DDTI) seja individualizada no tratamento dos pacientes com DM1, dependendo de diversos fatores (8), de forma geral a necessidade varia de 0,4 – 1 unidade de insulina (UI)/Kg de peso/dia (6), sendo que habitualmente a demanda é de 30-50% na forma de insulina basal e o restante em bolus (8).

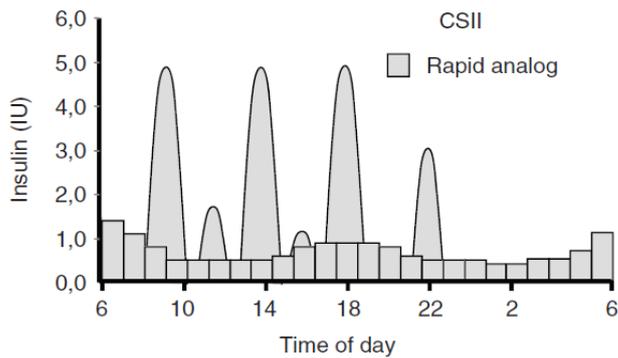
**Figura 2A - Insulinoterapia em MDI.**



Fonte: Adaptado de Danne et al., 2018 (7).

MDI: Múltiplas injeções diárias.

**Figura 2B - Insulinoterapia em SICI.**



Fonte: Adaptado de Danne et al., 2018 (7).

CSII: Sistema de infusão contínuo de insulina, do inglês continuous subcutaneous insulin infusion.

## 1.2 CONTROLE GLICÊMICO E COMPLICAÇÕES DO DIABETES

Embora a sobrevivência dos pacientes com diagnóstico de DM1 tenha aumentado consideravelmente ao longo dos anos (9, 10), com a ocorrência dos distúrbios no metabolismo da glicose os indivíduos estão expostos ao risco de desenvolver tanto complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose) (11) quanto crônicas microvasculares - retinopatia, neuropatia e doença renal do diabetes (DRD) - e macrovasculares - doença cardiovascular (DCV) (12-14) - as quais são associadas à consideráveis taxas de morbidade, mortalidade e altos custos em saúde (11, 15). A retinopatia é a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos (20 – 74 anos) nos países desenvolvidos, sendo que doenças oculares como glaucoma e catarata, entre outras, ocorrem mais cedo e mais frequentemente em pessoas com DM (16). A DRD ocorre em 20 - 40% dos pacientes com DM, podendo progredir para doença renal em estágio terminal, exigindo assim o tratamento com diálise ou transplante para sobrevivência (17). Já a DCV é a principal causa de morbimortalidade em portadores de DM (18). A literatura ainda mostra que indivíduos com DM1 têm menor expectativa de vida quando comparados à população em geral, sendo que o número de anos de vida perdidos associa-se à idade de diagnóstico, ocorrendo redução mais expressiva (aproximadamente 16 anos) naqueles com desenvolvimento da doença anterior aos 10 anos de idade (13). No entanto, a redução da incidência das complicações crônicas relacionadas ao DM1 pode ser obtida através de um adequado controle glicêmico (19-22).

O estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que randomizou indivíduos com DM1 em dois grupos – o primeiro visando atingir níveis glicêmicos mais estritos através da implementação de terapia insulínica intensiva, e o segundo para o seguimento do tratamento convencional - verificou que ao final de 6,5 anos de intervenção a melhora do controle glicêmico obtida com o tratamento intensivo reduziu o risco de desenvolvimento de retinopatia, albuminúria ( $\geq 300$  mg/24h) e neuropatia clínica em 76%, 54% e 60%, respectivamente (23).

O estudo observacional que deu seguimento ao anterior, o Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), constatou que dentre os fatores de risco modificáveis avaliados o nível de hemoglobina glicada (HbA1c) foi o que teve o maior impacto na ocorrência tanto do primeiro evento cardiovascular quanto dos subsequentes (19).

Outro estudo prospectivo - seguimento médio de quase 10 anos - realizado a partir de registros nacionais de 12.334 indivíduos da população sueca também investigou os fatores associados à incidência de complicações macrovasculares. A amostra foi estratificada em grupos de duração do DM1: 0–19 anos; 20–29 anos; 30–39 anos; 40–49 anos e  $\geq 50$  anos. Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, maiores valores de HbA1c no momento basal foram significativamente associados à incidência de DCV em todos os estratos (24).

Desta forma, torna-se essencial o cuidado contínuo do controle glicêmico dos pacientes, sendo um dos meios de avaliação amplamente utilizados a HbA1c, a qual reflete a glicemia dos 3 meses anteriores ao exame. As seguintes metas são estabelecidas pela American Diabetes Association (ADA) para a maioria dos indivíduos com DM, embora possa haver individualização de valores de acordo com a condição clínica: 1) crianças e adolescentes  $< 7\%$ ; 2) adultos  $< 7\%$ ; 3) idosos  $< 7 - 7,5\%$ ; 4) gestantes  $< 6\%$  (25-28). Recomenda-se a avaliação pelo menos duas vezes ao ano nos indivíduos com controle estável e que estejam dentro do alvo glicêmico, porém dosagens no mínimo trimestrais são indicadas no caso de alteração do esquema terapêutico ou quando as metas estipuladas não estejam sendo atingidas (25).

### 1.3 CONTAGEM DE CARBOIDRATOS

#### 1.3.1 Técnicas

Diante de tais evidências, torna-se necessária a utilização de abordagens no tratamento do DM1 que otimizem o controle glicêmico, sendo a contagem de carboidratos (CC) uma estratégia nutricional recomendada pelas diretrizes em diabetes (29).

Esta abordagem tem como foco a quantidade de carboidrato (CHO) ingerida (30), baseando-se no fato de que esse nutriente é o maior determinante da resposta glicêmica pós-prandial - e conseqüentemente da necessidade insulínica - sendo a totalidade do que é ingerido convertida em glicose em um período de 15 minutos a 2 horas, enquanto 35 - 60% das proteínas e apenas 10% das gorduras passam por essa conversão, a qual ocorre em um período mais tardio (3 - 4 e 3 - 5 horas, respectivamente) (8).

Como técnicas de contagem existe o método em gramas de CHO e a CC pela lista de equivalentes (ou substitutos) de CHO (8). Nesse último, mais simples, para cada refeição realizada são estabelecidas metas de equivalentes de CHO, os quais correspondem a porções de alimentos que contêm aproximadamente 15 gramas deste nutriente. Além das metas, são oferecidas ao paciente possibilidades de troca entre esses equivalentes, estimulando-se que elas ocorram dentro do mesmo grupo alimentar (31).

Já a CC em gramas busca estabelecer a dose de insulina bolus a ser aplicada nas refeições através do equilíbrio entre o nível glicêmico pré-prandial e a quantidade de CHO ingerida (6, 8). Para a realização desse cálculo é necessário definir previamente dois parâmetros, a razão insulina carboidrato (I/CHO) e o fator de sensibilidade (FS), já que os mesmos variam entre os indivíduos. O primeiro indica as gramas de CHO metabolizadas por uma UI, enquanto o segundo informa o quanto a glicemia (mg/dl) reduz para cada UI aplicada (32). A I/CHO pode ser estimada por uma regra geral, em que 1 UI metaboliza 20-30g de CHO para crianças, 10-15g para adolescentes e 15g para adultos, bem como - nesse último grupo – determinada pelo peso corporal (Figura 3) (5).

**Figura 3** - I/CHO em adultos de acordo com o peso.

Peso (kg)	RIC (1U/g)
45-49	1:16
49,5-58	1:15
58,5-62,5	1:14
63-67	1:13
67,5-76	1:12
76,5-80,5	1:11
81-85	1:10
85,5-89,5	1:9
90-98,5	1:8
99-107,5	1:7
≥ 108	1:6

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020 (5).

RIC: razão insulina carboidrato; 1U: uma unidade de insulina; g: gramas de CHO metabolizadas por uma unidade de insulina.

Uma forma bastante utilizada para obter a I/CHO, bem como o FS, é aquela em que se divide uma constante pela DDTI aplicada pelo paciente (5). A constante utilizada não é uma unanimidade entre as diferentes sociedades e autores. A seguir são descritos os valores preconizados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e pela International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Para I/CHO: 400, porém se uso de SICI 500 para crianças e 450 para adultos - diretriz da SBD (8); 400 a 500, porém em < 5 anos 300 ou 350 – posicionamento da SBD sobre Conduta Terapêutica no DM1 (5); 500 para a faixa etária pediátrica – guideline da ISPAD (7). Já para o FS as recomendações são as seguintes: 1500 para insulina de ação rápida ou 2000 (1700, 1800, 2100) se utilização de análogos de ação rápida, entretanto se uso de SICI 1700 a 1800 para adultos e 1800 a 2000 para crianças - diretriz da SBD (8); 1800, porém 2000 para crianças e naqueles < 5 anos usar 2.500 a 3.500 – posicionamento da SBD sobre Conduta Terapêutica no DM1 (5); 1500 para insulina de ação rápida ou 1800 se utilização de análogos para crianças e adolescentes – guideline da ISPAD (7).

Através desses parâmetros, da quantificação das gramas de CHO ingeridas na refeição e da mensuração da glicemia pré-prandial, bem como do conhecimento da meta glicêmica, o paciente - capacitado por um profissional - calcula o bolus de insulina a ser aplicado (32), conforme a seguinte fórmula (8):

Insulina bolus total = Bolus de alimentação (BA) + Bolus de correção (BC), sendo,

BA= gramas de carboidrato da refeição/(I/CHO)

BC = (glicemia pré-prandial – meta glicêmica)/FS

O BA corresponde a quantidade de insulina necessária para metabolizar os CHO da refeição a ser ingerida, enquanto o BC é a insulina requerida para corrigir a glicemia caso essa não se encontre na meta pré-prandial estipulada (8).

A seguir é mostrado um exemplo de aplicação da CC em gramas: paciente com DM1, 30 anos, o qual aplica em média 36 UI ao dia (análogo de ação longa + análogo de ação rápida) através de MDI e tem como meta de glicemia pré-prandial o intervalo de 70 – 100 mg/dl. A partir dessas informações podem ser determinados a I/CHO e o FS:

$$\begin{array}{lll} I/CHO = 500/DDTI & I/CHO = 500/36 & I/CHO=13,8 - (\text{arredondamento para } 14) \\ FS = 1800/DDTI & FS = 1800/36 & FS = 50 \end{array}$$

Supondo-se que esse indivíduo consuma um almoço com um total de 54 gramas de CHO e esteja com uma glicemia pré-prandial de 155 mg/dl, a dose de insulina bolus a ser aplicada nesta refeição pode ser calculada da seguinte forma:

Bolus total = BA + BC, sendo,

$$BA = 54/14 \qquad BA = 3,8 \text{ UI}$$

$$BC = (155 - 100) / 50 \qquad BC = 1,1 \text{ UI}$$

Bolus Total = 4,9 UI (arredondamento para 5 UI)

Nas consultas de seguimento avalia-se a necessidade de ajustes na I/CHO e FS, através dos valores glicêmicos registrados pelos pacientes. Considera-se que a CC está adequada quando a glicemia 2 horas pós-prandial está dentro da meta estabelecida para esse horário e quando não difere por mais do que 20 a 30 mg/dl da glicemia pré-prandial (8, 33, 34).

Embora o CHO tenha impacto predominante sobre a glicemia pós-prandial, em situações em que ocorre consumo excessivo de proteína e gordura pode haver necessidade de ajustes na dose de insulina a fim de compensar a hiperglicemia decorrente, já que o efeito destes nutrientes é menor e mais tardio, porém não nulo. Embora já tenham sido propostos diversos algoritmos para compensação insulínica em tais situações (35), até o momento não está estabelecido um que possa ser utilizado de forma generalizada com segurança e efetividade, de forma que recomenda-se individualização para cada paciente, estabelecendo metas realistas e incentivando a monitorização glicêmica (8).

### **1.3.2 Efeito sobre o controle glicêmico e peso corporal**

Estudos prévios avaliaram a CC como estratégia nutricional de otimização do controle glicêmico, porém nem todos encontraram resultados semelhantes. Enquanto alguns ensaios

clínicos randomizados (ECR) resultaram em efeito nulo da CC em comparação a um grupo controle sobre a HbA1c (36-39), outros mostraram melhor controle glicêmico com a intervenção (40-43), sendo a maior diferença encontrada no estudo DAFNE: diferença entre médias (MD) de HbA1c; Intervalo de Confiança de 95 % (IC 95%) = -1; -1,4 a -0,5% (40).

Buscando determinar o impacto desta ferramenta na redução da HbA1c, uma revisão sistemática e metanálise de ECR (incluindo os acima citados) ou quasi-randomizados publicada em 2016 comparou indivíduos com DM1 em CC com aqueles que recebiam dieta para DM ou educação alimentar em diabetes, encontrando valores menores de HbA1c nos pacientes que realizavam contagem (MD; IC 95% = -0,35; -0,65 a -0,05%; p=0,023). Porém a qualidade da evidência produzida foi avaliada como moderada, havendo risco de viés e expressiva heterogeneidade entre os estudos. Na análise de subgrupos foi mantida a significância a favor da CC nos estudos que a comparavam com educação alimentar, mas não em relação a outras dietas para DM, e naqueles estudos realizados em adultos, mas não na população pediátrica (44).

Outro estudo recente, que randomizou crianças e adolescentes em dois grupos (CC vs. controle), também resultou em melhora do controle glicêmico em quem recebeu a intervenção aos 3 meses de acompanhamento (HbA1c =  $7,53 \pm 0,61\%$  vs  $7,88 \pm 0,56\%$ ; p = 0,009), porém houve perda do benefício aos 6, 9 e 12 meses. No entanto, ao considerar-se a média geral, durante 1 ano de intervenção, a HbA1c foi menor em quem recebeu o tratamento ( $7,63 \pm 0,43\%$  vs  $7,85 \pm 0,47\%$ , p < 0,05) (45). De maneira semelhante, outro ECR publicado em 2021 mostrou efeitos positivos da CC na HbA1c à curto prazo (3 meses de intervenção), porém houve ausência de diferença significativa ao término dos 12 meses de tratamento (46).

A literatura oriunda da população brasileira sobre o efeito da CC no controle glicêmico em DM1 é limitada, e o grau da evidência produzida é mais frágil. Em um estudo transversal realizado com 120 crianças e adolescentes tratados em um serviço público de referência no Rio de Janeiro, o uso da CC foi associado a menores níveis de HbA1c (47). Ainda há dados provenientes de um ensaio clínico, o qual foi incluído na metanálise anteriormente citada (44), que avaliou 28 adolescentes de um hospital de Goiás alocados em 2 grupos, sendo que ambos receberam orientação nutricional porém somente o intervenção foi tratado com CC. Ao fim do acompanhamento de 4 meses houve aumento e redução

significativos de HbA1c no grupo controle e intervenção, respectivamente, com diferença também significativa entre grupos (48).

O efeito da CC em outras variáveis também tem sido investigado. Enquanto para indivíduos em uso de doses fixas de insulina o planejamento alimentar enfatiza um padrão de consumo de CHO relativamente fixo tanto em quantidade quanto nos horários do dia (29), a CC, por possibilitar ajustes na dose do bolus de acordo com o consumo do nutriente, proporciona maior flexibilização na alimentação do paciente com DM (40, 49, 50). Essa flexibilização em si poderia resultar em aumento do peso, bem como associar-se à aplicação de maiores doses de insulina. Dessa forma, alguns autores buscaram avaliar o impacto desta técnica no peso corporal, no entanto a maioria dos estudos não mostraram associação entre esta estratégia nutricional e mudança de peso (36, 40, 42) ou índice de massa corporal (IMC) (42, 43, 45), sendo que em um estudo ocorreu redução de IMC no grupo que realizava CC quando comparado ao controle (49).

#### 1.4 ADERÊNCIA AO TRATAMENTO E PREDITORES DO CONTROLE GLICÊMICO

Apesar dos avanços no conhecimento sobre os benefícios da intensificação do controle da glicemia, um percentual expressivo de pacientes com DM1 permanece com metas de HbA1c subótimas (51), sendo o grau de adesão às orientações da equipe assistencial um dos fatores que podem afetar a efetividade do tratamento clínico (52). Um estudo transversal que avaliou indivíduos com DM1 do SEARCH for Diabetes in Youth Study que haviam sido ensinados a realizar CC, investigou através de um questionário se o controle glicêmico diferia entre os pacientes que autorrelatavam o uso da CC "frequentemente", "às vezes" ou "nunca". Para aqueles com baixo peso e os eutróficos, aplicar a CC "frequentemente" foi associado a menores valores HbA1c do que utilizar "às vezes / nunca". No entanto, nos indivíduos com sobrepeso/obesidade essa associação não foi significativa (53).

Como já citado anteriormente, a CC é uma importante estratégia nutricional no cuidado do DM1 (29), desta forma é importante avaliar a adesão ao tratamento dos pacientes que seguem essa abordagem terapêutica. No entanto, a literatura que investiga a aderência especificamente à esta técnica ainda carece de uniformidade e de método padrão-ouro.

Em um ECR os autores analisaram a aderência verificando se a CC, quando comparada ao controle (uso de doses fixas de insulina com correção para a glicemia pré-prandial), resultava em maior ajuste na dose de insulina por dia. Para tanto calcularam um coeficiente de variação da dose de insulina aplicada por refeição e o compararam entre os grupos. O valor encontrado – coeficiente geral e por refeição (café da manhã, almoço e janta) – foi maior em quem realizou a CC, o que indica que o grupo intervenção realmente fez mais ajustes de dose, como seria esperado (36).

Outros autores avaliam apenas a acurácia dos pacientes em contabilizar as gramas de CHO dos alimentos (54, 55). Um estudo realizado em adultos verificou que as gramas de CHO contabilizadas foram subestimadas em 62,7% das refeições, com MD de  $15,4 \pm 7,8$  gramas por refeição (55). Outros dados provenientes de crianças, adolescentes e seus cuidadores mostram que do total de refeições e lanches analisados, 43% das estimativas realizadas estavam dentro de 5–7 g do conteúdo real de CHO e 73% dentro de 10–15g (54).

Também há instrumentos como o PedCarbQuizz, o qual não possui validação para a população brasileira, que acessa o conhecimento que o paciente possui acerca dos carboidratos e dosagem de insulina. O questionário é dividido em domínios: reconhecimento de alimentos fonte de CHO e das gramas desse nutriente em porções de alimentos e refeições, leitura de rótulos, uso de escalas de correção da dose de insulina com base no nível glicêmico, utilização da I/CHO para cálculo do bolus e determinação da dose total de insulina a ser aplicada na refeição (56).

A literatura também investiga possíveis barreiras que podem impactar negativamente a adesão ao tratamento. Um estudo transversal realizado com 83 indivíduos com DM1 sugeriu que a falta de confiança do paciente na habilidade em realizar a CC (ou seja, o quão fácil eles achavam que era cometer erros contando CHO em uma refeição) foi uma barreira significativamente associada com os níveis de HbA1c, a qual foi utilizada como uma medida indireta de aderência (57). De forma semelhante, outro estudo que não avaliou a CC em si, mas sim a dieta, sugere que a falta de conhecimento ou falhas no entendimento sobre o manejo alimentar do DM1 poderiam ser fatores de risco para a baixa adesão à dieta prescrita (58). Em um dos ECR anteriormente citados também foi aferida a percepção de complexidade da CC, sendo essa intervenção vista pelos pacientes como uma abordagem mais complexa do

que o uso de doses fixas de insulina (36), o que poderia potencialmente ser uma barreira para sua implementação. No entanto, os autores relataram aderência dos indivíduos à técnica (36).

Ainda existem dados que analisam a aderência à dieta, não especificamente à CC, sendo um dos métodos utilizados a aplicação de inquéritos alimentares, com posterior comparação do consumo alimentar com as recomendações existentes (59), e outros autores que avaliam a adesão ao tratamento do DM1 de forma geral, através de diferentes metodologias. Dentre as técnicas empregadas estão a avaliação da frequência de monitoramento da glicemia capilar, relato de profissionais da saúde (60) e ferramentas como o Diabetes Self-Management Profile (DSMP) (61, 62) e o Self-Care Inventory-Revised (SCI-R) (63).

A literatura investiga também fatores associados à aderência ao tratamento do DM1. Embora não tenham sido encontrados estudos que façam essa análise especificamente em relação à CC, há dados brasileiros que sugerem que a etnia caucasiana, o maior nº de consultas médicas e a prática da CC ou outras dietas recomendadas pelas sociedades de DM são associadas à maior aderência à dieta em indivíduos com DM1. Já a idade (adolescência), maiores valores de IMC e o tabagismo foram associados à pior aderência (64).

Além da CC diversos outros fatores têm sido investigados como possíveis preditores do controle glicêmico no DM1. Dentre eles, os estudos têm sido mais consistentes em demonstrar que indivíduos que monitoram a glicemia têm menores valores de HbA1c do que aqueles que não realizam ou fazem poucas medições diárias (65-68). Também há dados que mostram associação entre a aderência ao tratamento e o melhor controle glicêmico, associação não linear entre idade e HbA1c (maiores valores na puberdade) (69) e pior controle metabólico na presença de doenças psiquiátricas como a depressão e ansiedade (69, 70).

## **JUSTIFICATIVA**

Indivíduos com DM1 estão expostos ao maior risco de desenvolver desfechos desfavoráveis (12-14), porém essa incidência pode ser reduzida através de um adequado controle glicêmico (19-22), sendo necessária a adoção de tratamentos que otimizem esse controle. Existem evidências de que a CC pode ser uma dessas estratégias, porém nem todos os estudos encontraram efeitos similares no controle metabólico (44). Além disso, foram

localizados poucos estudos e com curta duração na população brasileira, sendo que nenhum desses foi realizado na região Sul do país (47, 48). Desta forma, desejamos avaliar o impacto da CC na HbA1c, seu efeito na variação de peso corporal bem como a aderência à técnica e possíveis variáveis associadas à adesão e ao bom controle glicêmico, através de uma coorte de pacientes com DM1 acompanhados em hospital escola de referência ao atendimento em diabetes no sul do Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
2. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):69-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 9th ed. Brussels, Belgium; 2019 [cited 2021 Feb 4]. Available from: [diabetesatlas.org/em/resources/](http://diabetesatlas.org/em/resources/).
4. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 2020 Oct 1;41(5):733-755. doi: 10.1210/endrev/bnaa015.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2020. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 1: Algoritmo SBD 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 4]. Available from: [https://www.diabetes.org.br/publico/images/Posicionamento\\_Oficial\\_Sbd\\_N012020v6\\_brLC.PDF?fbclid=IwAR0SsEnS6znmOt7bb5UvjSdSZkc9EFSVMPXUV8vRIjKFI5kkxi4cB-m3XcU](https://www.diabetes.org.br/publico/images/Posicionamento_Oficial_Sbd_N012020v6_brLC.PDF?fbclid=IwAR0SsEnS6znmOt7bb5UvjSdSZkc9EFSVMPXUV8vRIjKFI5kkxi4cB-m3XcU).
6. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S111-S24. doi: 10.2337/dc21-S009.
7. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:115-35. doi: 10.1111/pedi.12718.
8. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. São Paulo: Clannad; 2019. p. 97 – 129, 179 – 188 and 206 – 219. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
9. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes*. 2012 Nov;61(11):2987-92. doi:10.2337/db11-1625.
10. Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20;377(3):300-1. doi: 10.1056/NEJMc1706292.

11. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
12. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Jun 10;328(23):1676-85. doi: 10.1056/NEJM199306103282306.
13. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):477-86. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
14. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014 Sep 23;130(13):1110-30. doi: 10.1161/CIR.0000000000000034.
15. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):917-28. doi: 10.2337/dci18-0007.
16. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):412-8. doi: 10.2337/dc16-2641.
17. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S151-S67. doi: 10.2337/dc21-S011.
18. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S125-S50. doi: 10.2337/dc21-S010.
19. Bebu I, Schade D, Braffett B, Kosiborod M, Lopes-Virella M, Soliman EZ, et al. Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2020 Apr;43(4):867-74. doi: 10.2337/dc19-2292.
20. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114.
21. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):24-30. doi: 10.2337/dc13-2113.

22. Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):17-23. doi: 10.2337/dc13-2251.
23. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
24. Adamsson Eryd S, Svensson AM, Franzén S, Eliasson B, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S. Risk of future microvascular and macrovascular disease in people with Type 1 diabetes of very long duration: a national study with 10-year follow-up. *Diabet Med*. 2017 Mar;34(3):411-8. doi: 10.1111/dme.13266. Epub 2016 Oct 19.
25. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.
26. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S168-S79. doi: 10.2337/dc21-S012.
27. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S180-S99. doi: 10.2337/dc21-S013.
28. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S200-S10. doi: 10.2337/dc21-S014.
29. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 Suppl 1:S53-S72. doi: 10.2337/dc21-S005.
30. Anderson EJ, Richardson M, Castle G, Cercone S, Delahanty L, Lyon R, et al. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1993 Jul;93(7):768-72. doi: 10.1016/0002-8223(93)91750-k.
31. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual Oficial de Contagem de Carboidratos para as Pessoas com Diabetes [Internet]. Rio de Janeiro; 2009 [cited 2021 Feb 4]. p. 21 -23. Available from: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/a-manual-carboidratos.pdf>
32. Tascini G, Berioli MG, Cerquiglioni L, Santi E, Mancini G, Rogari F, et al. Carbohydrate Counting in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2018 Jan 22;10(1). doi: 10.3390/nu10010109.
33. Zagury RL, Rodacki M, Mello de Oliveira L, Saunders C, de Carvalho Padilha P, Zajdenverg L. Carbohydrate Counting during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes:

Are There Predictable Changes That We Should Know? *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):140-6. doi: 10.1159/000471859.

34. Hegab AM. Prospective evaluation of insulin-to-carbohydrate ratio in children and adolescents with type 1 diabetes using multiple daily injection therapy. *Pediatr Diabetes.* 2019 Dec; 20(8):1087-93. doi: 10.1111/pedi.12911.

35. 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 Jun;38(6):1008-15. doi: 10.2337/dc15-0100.

36. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF. Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Oct;2(5):299-305. doi: 10.1046/j.1463-1326.2000.00107.x.

37. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):984-90. doi: 10.2337/dc11-2044.

38. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Jul;24(7):1137-43. doi: 10.2337/diacare.24.7.1137.

39. Enander R, Gundevall C, Strömberg A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes.* 2012 Nov;13(7):545-51. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x.

40. Dafne Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 Oct 5;325(7367):746. doi: 10.1136/bmj.325.7367.746.

41. Scavone G, Manto A, Pitocco D, Gagliardi L, Caputo S, Mancini L, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med.* 2010 Apr;27(4):477-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02963.x.

42. Trento M, Trinetta A, Kucich C, Grassi G, Passera P, Gennari S, et al. Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with Type 1 diabetes managed by Group Care. *J Endocrinol Invest.* 2011 Feb;34(2):101-5. doi: 10.1007/BF03347038.

43. Gökşen D, Atik Altınok Y, Ozen S, Demir G, Darcan S. Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):74-8. doi: 10.4274/Jcrpe.1191.
44. Fu S, Li L, Deng S, Zan L, Liu Z. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 Nov 14; 6:37067. doi: 10.1038/srep37067.
45. Donzeau A, Bonnemaison E, Vautier V, Menut V, Houdon L, Bendelac N, et al. Effects of advanced carbohydrate counting on glucose control and quality of life in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2020 Nov;21(7):1240-1248. doi: 10.1111/pedi.13076.
46. Sterner Isaksson S, Bensow Bacos M, Eliasson B, Thors Adolfsson E, Rawshani A, Lindblad U, et al. Effects of nutrition education using a food-based approach, carbohydrate counting or routine care in type 1 diabetes: 12 months prospective randomized trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Mar;9(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-001971.
47. Fortins RF, Lacerda EMA, Silverio RNC, do Carmo CN, Ferreira AA, Felizardo C, et al. Predictor factors of glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated at a referral service in Rio de Janeiro, Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Aug; 154:138-45. doi: 10.1016/j.diabres.2019.05.027.
48. de Albuquerque IZ, Stringhini MLF, Marques RMB, Mundim CA, Rodrigues MLD, Campos MRH. Contagem de carboidratos, estado nutricional e perfil metabólico em adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1. *Scientia Medica.* 2014;24(4):343-52. Brazilian. doi:10.15448/1980-6108.2014.4.18381
49. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):823-7. doi: 10.2337/dc10-1490.
50. Elise R, Lisa GC, Charles S, Elysabeth BS, Frédérique G, Antoine T, et al. Variation of carbohydrate intake in diabetic children on carbohydrate counting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Apr;150:227-35. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.010.
51. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):66-72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
52. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1171-9. doi: 10.1542/peds.2009-0207.

53. The NS, Crandell JL, Thomas J, Couch SC, Shah AS, Maahs DM, et al. Correlates of medical nutrition therapy and cardiovascular outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Nutr Educ Behav*. 2013;45(6):661-8. doi: 10.1016/j.jneb.2013.06.003.
54. Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with Type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):348-53. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02945.x.
55. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jan;99(1):19-23. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.024.
56. Koontz MB, Cuttler L, Palmert MR, O'Riordan M, Borawski EA, McConnell J, et al. Development and validation of a questionnaire to assess carbohydrate and insulin-dosing knowledge in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):457-62. doi: 10.2337/dc09-0390.
57. Lancaster BM, Pfeffer B, McElligott M, Ferguson AT, Miller M, Wallace D, et al. Assessing treatment barriers in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):243-9. doi: 10.1016/j.diabres.2010.07.003.
58. Patton SR. Adherence to diet in youth with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2011 Apr;111(4):550-5. doi: 10.1016/j.jada.2011.01.016.
59. Patton SR, Dolan LM, Powers SW. Dietary adherence and associated glycemic control in families of young children with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2007 Jan;107(1):46-52. doi: 10.1016/j.jada.2006.10.012.
60. Gandhi K, Vu BK, Eshtehardi SS, Wasserman RM, Hilliard ME. Adherence in adolescents with Type 1 diabetes: strategies and considerations for assessment in research and practice. *Diabetes Manag (Lond)*. 2015 Nov;5(6):485-98. doi: 10.2217/dmt.15.41.
61. Wysocki T, Buckloh LM, Antal H, Lochrie A, Taylor A. Validation of a self-report version of the diabetes self-management profile. *Pediatr Diabetes*. 2012 Aug;13(5):438-43. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00823.x.
62. Harris MA, Wysocki T, Sadler M, Wilkinson K, Harvey LM, Buckloh LM, et al. Validation of a structured interview for the assessment of diabetes self-management. *Diabetes Care*. 2000 Sep;23(9):1301-4. doi: 10.2337/diacare.23.9.1301.
63. Weinger K, Butler HA, Welch GW, La Greca AM. Measuring diabetes self-care: a psychometric analysis of the Self-Care Inventory-Revised with adults. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1346-52. doi: 10.2337/diacare.28.6.1346.
64. Davison KA, Negrato CA, Cobas R, Matheus A, Tannus L, Palma CS, et al. Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in

patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. *Nutr J*. 2014 Mar;13:19. doi: 10.1186/1475-2891-13-19.

65. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2009-14. doi: 10.2337/dc12-1770.

66. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011 Feb;12(1):11-7. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.

67. Schwandt A, Best F, Biester T, Grünerbel A, Kopp F, Krakow D, et al. Both the frequency of HbA testing and the frequency of self-monitoring of blood glucose predict metabolic control: A multicentre analysis of 15199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Oct;33(7). doi: 10.1002/dmrr.2908.

68. Moström P, Ahlén E, Imberg H, Hansson PO, Lind M. Adherence of self-monitoring of blood glucose in persons with type 1 diabetes in Sweden. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Apr 6;5(1):e000342. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000342.

69. Gloaguen E, Bendelac N, Nicolino M, Julier C, Mathieu F. A systematic review of non-genetic predictors and genetic factors of glycosylated haemoglobin in type 1 diabetes one year after diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Nov;34(8):e3051. doi: 10.1002/dmrr.3051.

70. Sildorf SM, Breinegaard N, Lindkvist EB, Tolstrup JS, Boisen KA, Teilmann GK, et al. Poor Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes and Psychiatric Comorbidity. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2289-96. doi: 10.2337/dc18-0609.